

共役リノール酸の制がん機能  
山崎正夫  
(宮崎大学農学部応用生物科学科)

CLA が様々ながん細胞の増殖抑制や致死効果がある事が報告されているが、その作用機構は明瞭ではなく、標的とするがん細胞の種類によって作用する異性体の種類や作用機構が異なるようである。われわれは肝ガン細胞への作用に注目したところ、*trans*10, *cis*12 (10*t*, 12*c*)-CLA は非常に低い濃度で肝がん細胞致死効果を示すとともに、正常肝細胞への毒性が低いことが明らかとなった。10*t*, 12*c*-CLA の細胞死誘導機構を検討したところ、DNA 切断や caspase-3, 9 の活性化を伴う、アポトーシスによる細胞死が引き起こされており、*cis*9, *trans*11 (9*c*, 11*t*)-CLA やリノール酸にはそのような効果は認められなかった。10*t*, 12*c*-CLA のこのような効果は 1 μM という低い濃度で発揮され、わずか 15 分ほどの処理をする事で細胞死が誘導できる一方、細胞死誘導までには 48-72 時間という比較的長い時間を要した。また、10*t*, 12*c*-CLA によるアポトーシス誘導には cytochrome c の放出などのミトコンドリアの関与やリソソームの傷害によるリソソーム内のプロテアーゼの漏出が関与することが考えられた。さらに、10*t*, 12*c*-CLA によるアポトーシスの誘導と並行し、細胞内の飽和脂肪酸レベルが増加し、モノ不飽和脂肪酸のレベルが低下していた。これは 10*t*, 12*c*-CLA による Δ9 不飽和化酵素 (SCD) 抑制効果によるものと推察されるが、われわれは SCD 抑制効果がアポトーシスの誘導に重要であると推察し、オレイン酸やパルミトリン酸といったモノ不飽和脂肪酸を 10*t*, 12*c*-CLA と共存させたところ、これらの脂肪酸は 10*t*, 12*c*-CLA の細胞死誘導作用を強く抑制した。逆に飽和脂肪酸は細胞毒性を助長する傾向にあり、多価不飽和脂肪酸は影響しなかった。また、9*c*, 11*t*-CLA も 10*t*, 12*c*-CLA の効果には影響しなかった。オレイン酸の細胞死緩和作用機構を検討したところ、p38 経路の活性化が関与している事が示唆された。細胞内での過剰な飽和脂肪酸と蓄積は、細胞内脂肪蓄積の増加とそれに伴う小胞体ストレスを引き起こす事が知られている。10*t*, 12*c*-CLA 処理後、細胞内ではトリグリセリドの蓄積量が増加するとともに、小胞体ストレスマーカーの発現レベルが亢進しており、リポアポトーシスによる細胞死が誘導されている可能性が示された。これらの結果から、10*t*, 12*c*-CLA による肝ガン細胞誘導効果には Δ9 不飽和化酵素阻害を介した、細胞内での飽和、モノ不飽和脂肪酸代謝の攪乱が関与している可能性が示された。また、このことは CLA の作用が様々な脂肪酸の存在により影響を受ける事を示唆しており、摂取する脂肪酸の種類により CLA の抗がん効果が影響を受ける可能性を示している。