

ナスから発見された天然化合物が 子宮頸癌細胞への抗腫瘍効果を発揮することを実証

【ポイント】

・ナスのヘタ(萼)に含まれる天然化合物である 9-oxo-ODAs の子宮頸癌細胞に対する抗腫瘍効果が確認された。

・本研究成果は、ヒトパピローマウイルス(HPV)^{*1} 関連疾患である子宮頸癌や子宮頸部異形成への創薬につながる可能性がある。

【要旨】

国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学大学院医学系研究科産婦人科学の茂木一将 大学院生、吉原雅人 病院助教、梶山広明 教授、同ベルリサーチセンター 小屋美博 博士、那波明宏 教授らの研究グループは、ナスのヘタに含まれる天然化合物の 9-oxo-octadecadienoic acid (9-oxo-ODAs)が子宮頸癌細胞に対して抗腫瘍効果をもたらすことを報告しました。

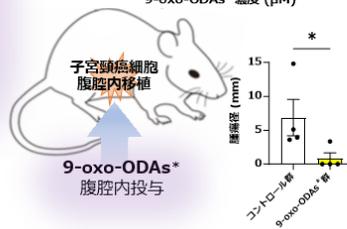
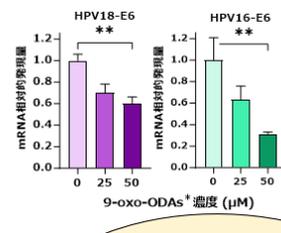
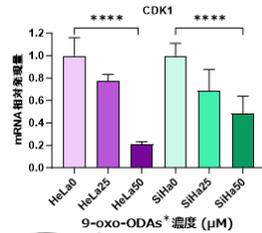
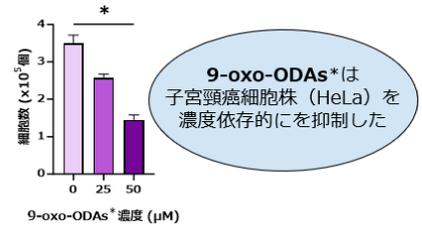
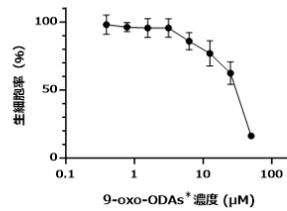
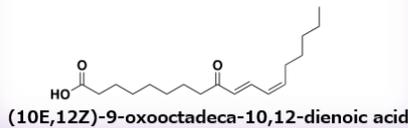
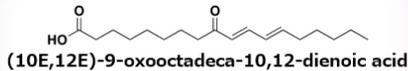
日本ではナスのヘタ(萼)がヒトパピローマウイルス(HPV)関連疾患である尋常性疣贅(じんじょうせいゆうぜい)^{*2} に対して民間療法薬として使用されていた背景があり、過去に本研究グループはナスの萼のエタノール抽出物が卵巣癌細胞や尖圭コンジローマ^{*3} を抑制することを報告し、抽出物中の有効成分である 9-oxo-ODAs を同定していました。本研究では尋常性疣贅や尖圭コンジローマと同じ HPV 関連疾患である子宮頸癌に対してヒト細胞株やモデルマウスを用いて 9-oxo-ODAs の抗腫瘍効果を検討しました。9-oxo-ODAs は、細胞分裂に関与する CDK1 や子宮頸癌の発癌に関与する HPV 由来のタンパクである E6、E7 の発現を抑制し、HPV 陽性ヒト子宮頸癌細胞の細胞周期停止、アポトーシス^{*4} を誘導することが判明しました。またマウスモデルにおいても 9-oxo-ODAs の抗腫瘍効果を確認できました。本研究から 9-oxo-ODAs が HPV 陽性疾患に対する有望な治療薬となり得ることが示されました。

本研究成果は、国際科学誌「Scientific Reports」(英国時間 2023 年 11 月 6 日付の電子版)に掲載されました。



9-oxo-ODAs*を同定

9-oxo-ODAs* : 2つの異性体を含む



9-oxo-ODAs*は子宮頸癌細胞株 (HeLa, SiHa) のCDK1やHPV由来タンパクのmRNA発現を抑制した

9-oxo-ODAs*は子宮頸癌細胞移植マウスで腫瘍増生や播種形成を抑制した

1. 背景

ヒトパピローマウイルス(HPV)は子宮頸癌の原因ウイルスであり、子宮頸癌は世界の女性のがん関連死亡の主要な原因の一つです。子宮頸癌は子宮頸部の粘膜上皮が HPV に感染し、前癌病変である子宮頸部異形成の状態から数年から数十年を経て浸潤癌として発症します。子宮頸部異形成や子宮頸癌の発がんや進行のメカニズムにおいて、HPV 由来の E6 や E7 タンパクが機能していることが多数報告されています。しかし、これらの HPV 由来タンパクやそれらの発がんメカニズムを標的とした治療法は未だ臨床応用されていませんでした。本研究グループは過去にナスの萼のエタノール抽出物が HPV 関連疾患である尖圭コンジローマを抑制することを報告しており、このエタノール抽出物に含まれる有効成分が 9-oxo-octadecadienoic acids(9-oxo-ODAs)であることを同定していました。本研究では同様に HPV 関連疾患であるヒト子宮頸癌に対する 9-oxo-ODAs の抗腫瘍効果を検討しました。

2. 研究成果

ヒト子宮頸癌細胞(HeLa, SiHa)に対する 9-oxo-ODAs を投与し、細胞増殖やアポトーシス誘導への影響を解析したところ、ヒト子宮頸癌細胞の増殖が濃度依存的に抑制され、アポトーシス細胞数を増加させることが明らかとなりました。そこで 9-oxo-ODAs 投与後の子宮頸癌細胞株に対して網羅的に RNA 発現やタンパク質を解析した結果、細胞周期の経路やアポトーシスに關与する p53 経路が変化し、サイクリン依存性キナーゼ 1(CDK1)タンパク質発現が減少していることが判明しました。また 9-oxo-ODAs 投与後の子宮頸癌細胞株では HPV 由来の RNA、タンパク質発現を減少させることも判明しました。またマウスモデルを用いた実験では、9-oxo-ODAs の投与は、マウスに移植した子宮頸癌細胞の転移形成や増殖を抑制することが確認できました。上記の結果から、9-oxo-ODAs は、CDK1 や HPV オンコプロテインの発現を抑制することで HPV 陽性ヒト子宮頸癌細胞の細胞周期停止、アポトーシスを誘導し抗腫瘍効果を示すと考えられました。

3. 今後の展開

これまでの研究結果から 9-oxo-ODAs は生体への毒性を抑えたまま、抗腫瘍効果を発揮する可能性があり、その作用機序をより詳細に調査することで、臨床治療に応用することを目指していきます。

4. 用語説明

*1 ヒトパピローマウイルス(HPV):皮膚や粘膜の上皮細胞を介して感染するウイルスです。HPVはその型が 100 種類以上あり、各型によって手指・顔面・性器などに特有の乳頭腫(イボ)を作ります。多くの乳頭腫は良性の腫瘍ですが、一部の高リスク型と呼ばれる HPV は、子宮頸がん、膣がん、外陰がん、肛門がん、陰茎がん、中咽頭がんなどの発生に関連すると考えられています。

*2 尋常性疣贅(じんじょうせいゆうぜい):HPV が皮膚に感染して生じるイボの一種です。通常は手や指に発生することが多く、直径数 mm から 1cm 程度の結節を呈します。

*3 尖圭コンジローマ:HPV の6、11 型などが原因となるウイルス性性感染症の一つであり、生殖器とその周囲に発症し、乳頭状、鶏冠状のような特徴的な形態を示す良性腫瘍です。

*4 アポトーシス:細胞自身が能動的に誘導する細胞死の一形態であり、不要な細胞や機能不全に陥った細胞を除去する機構です。生体内での損傷した細胞や潜在的に有害な細胞(癌につながる可能性のある DNA 損傷のある細胞など)を除去するために必要とされます。

【論文情報】

雑誌名:Scientific Reports

論文タイトル:9-oxo-ODAs suppresses the proliferation of human cervical cancer cells through the inhibition of CDKs and HPV oncoproteins

著者名・所属名: Kazumasa Mogi^{1, †}, Yoshihiro Koya^{2, †, *}, Masato Yoshihara^{1, *}, Mai Sugiyama², Rika Miki², Emiri Miyamoto¹, Hiroki Fujimoto^{1,3}, Kazuhisa Kitami⁴, Shohei Iyoshi^{1,5,6}, Sho Tano¹, Kaname Uno^{1,7}, Satoshi Tamauchi¹, Akira Yokoi^{1,6}, Yusuke Shimizu¹, Yoshiki Ikeda¹, Nobuhisa Yoshikawa¹, Kaoru Niimi¹, Yoshihiko Yamakita², Hiroyuki Tomita⁸, Kiyosumi Shibata⁹, Akihiro Nawa², Yutaka Tomoda¹⁰, and Hiroaki Kajiyama¹

[†]These authors contributed equally to this work.

*Corresponding author

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University Graduate School of Medicine

2. Bell Research Center Obstetrics and Gynecology Academic Research & Industrial - Academia Collaboration Nagoya University Graduate School of Medicine Bell Research Center

3. Discipline of Obstetrics and Gynaecology, Adelaide Medical School, Robinson Research Institute, University of Adelaide
4. Department of Obstetrics and Gynecology, Kitazato University
5. Spemann Graduate School of Biology and Medicine, University of Freiburg
6. Institute for Advanced Research, Nagoya University
7. Division of Clinical Genetics, Lund University
8. Department of Tumor Pathology, Gifu University Graduate School of Medicine
9. Department of Obstetrics and Gynecology, Bantane Hospital, Fujita Health University
10. Tomoda Ladies clinic

DOI: [10.1038/s41598-023-44365-3](https://doi.org/10.1038/s41598-023-44365-3)

English ver.

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical E/research/pdf/Sci 231116en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Sci_231116en.pdf)