

標 題 : Oleic acid, the main monounsaturated fatty acid of olive oil, suppresses Her-2/neu (erb B-2) expression and synergistically enhances the growth inhibitory effects of trastuzumab (Herceptin™) in breast cancer cells with Her-2/neu oncogene amplification

オリーブ油の主な1価不飽和脂肪酸であるオレイン酸は、Her-2/neu 癌遺伝子増幅の乳癌細胞で Her-2/neu(erb B-2)発現を抑制し、そして相乗的にトラスツズマブ (Herceptin™)の増殖抑制作用を高める

著 者 : J. A. Menendez, et al. [米国 エバンストン北西ヘルスケア研究所
乳癌トランスレーショナル(基礎から応用までの)研究室]

掲 載 誌 : Annals of Oncology 16: 359-371 (2005)

要 旨 :

背 景 : 1 価不飽和脂肪酸のオレイン酸(OA;18:1 n-9)が最も多い食事原料であるオリーブ油の摂取と乳癌のリスクおよび進行との間の関連は、論争中の問題となってきた。その上、乳癌に対するオリーブ油の予防作用はオレイン酸の直接的な作用よりも油の他成分が原因であろうと示唆されている。

方 法 : フローサイトメトリー、ウエスタンブロット法、免疫蛍光顕微鏡検査法、代謝状態(MTT)、ソフト寒天コロニー形成、アポトーシスによる DNA 二重鎖切断のその場での酵素ラベル化(TUNEL アッセイ分析)、およびカスパーゼ-3 依存性ポリ-ADP リボースポリメラーゼ(PARP)開裂アッセイを用いて、乳癌の原因および進行で積極的な役割を演じる Her-2/neu 癌遺伝子の発現に対するオレイン酸の外部補給の影響を、我々は特性解析した。

さらに、Her-2/neu がコード化する p185^{Her-2/neu} 癌タンパクの細胞外ドメインに高い親和性で結合するヒト化モノクローナル抗体であるトラスツズマブ (Herceptin™)の有効性に対するオレイン酸の影響を、我々は研究した。

これらの課題を研究するために、Her-2/neu 癌遺伝子の増幅を天然に示す BT-474 および SKBr-3 乳癌細胞を、我々は用いた。

結 果 : オレイン酸による Her-2/neu 過剰発現 BT-474 および SK-Br3 の処理後に、細胞表面結合 p185^{Her-2/neu} の劇的な低下(46%まで)が、フローサイトメトリー分析で実証された。

実際にこの作用は、トラスツズマブの最適濃度にさらされた後にみられた作用 (トラスツズマブ 20 μg/ml で 48%まで低下)と同等であった。

目立つことに、オレイン酸と準最適濃度のトラスツズマブ(5 μg/ml)を同時に曝すと相乗的に Her-2/neu 発現をダウンレギュレートすると、フローサイトメトリー (70%まで低下)、免疫ブロット法、および免疫蛍光顕微鏡検査法で測定された。

オレイン酸とトラスツズマブとの間の細胞毒性相互作用の性質は強い相乗効果であると、MTTに基づく細胞の生存、および足場非依存性のソフト寒天コロニー形成による測定で明らかにされた。

その上、アポトーシス性細胞死と関連する DNA 断片化促進による Her-2/neu 過剰発現に対するトラスツズマブの有効性はオレイン酸を同時にさらすと相乗的に強まると、TUNEL およびカスパーゼ-3 依存性 PARP 開裂で確認された。

さらに、Her-2/neu 関連乳癌の発症と進行で重要な役割を演じるサイクリン依存性キナーゼ阻害剤である p27^{kip1} の発現および核蓄積の両方を、オレイン酸とトラスツズマブによる処理が劇的に高めた。

最後にオレイン酸に同時にさらすことで、AKT および MAPK などのリン酸化タンパク質を含む Her-2/neu 下流の信号伝達経路を抑制するトラスツズマブの能力が有意に高まった。

結論： オリーブ油の主な 1 価不飽和脂肪酸であるオレイン酸は Her-2/neu 過剰発現を抑制し、それは次に Her-2/neu 癌遺伝子増幅のある乳癌細胞のアポトーシス性細胞死を促進させる抗 Her-2/neu 免疫療法と相乗的に相互作用をすると、これらの研究結果が示している。

この以前に認識されていないオレイン酸の特性は、個々の脂肪酸が乳癌細胞の悪性挙動を制限する新しい分子メカニズムを提供するので、将来の疫学研究の計画に役立つ、最終的には食事相談に役立つ。
