

標 題 : Mediterranean Dietary Traditions for the Molecular Treatment of Human Cancer: Anti-Oncogenic Actions of the Main Olive Oil's Monounsaturated Fatty Acid Oleic Acid (18:1 n-9)

ヒトの癌の分子治療のための地中海式食事伝統：主なオリーブ油の1価不飽和脂肪酸であるオレイン酸(18:1 n-9)の抗発癌作用

著 者 : J. A. Menendez and R. Lupu (スペイン Fundació d'Investigació Biomèdica de Girona Dr. Josep Trueta (IdIBGi))

掲 載 誌 : Curr. Pharm. Biotechnol. 7: 495-502 (2006)

要 旨 : 典型的な「地中海食事」の主な脂肪源であるオリーブ油の各種成分がヒトの癌数種の発生と進行に対する予防作用を発揮する、特定メカニズムに関する最終的な証明にはさらに研究を必要とする。

転写因子の量および/または活性を調節することによって食事脂肪酸がヒトのゲノムと相互作用ができるとの最近の発見は、オリーブ油に基づく地中海食事の抗癌有効性およびその根本的なメカニズムを分子的に裏付けようとする全く新しい研究を開いた。

ヒトの癌数種で原因、浸潤性進行および転移に重要な役割を演じる良く特徴づけられた癌遺伝子 HER2(erb-2)の過剰発現を、オリーブ油の主な1価不飽和脂肪酸であるオレイン酸(OA, 18:1 n-9)が抑制できると、我々の最近の研究結果が明らかにした。

最初に、生理的な濃度のオレイン酸を外部供給すると、HER 遺伝子の増幅を自然に行うヒトの癌細胞で、HER2-コード化 p185^{HER2/neu} 癌タンパクを有意にダウンレギュレートする。

2番目に、HER2 遺伝子増幅および p185^{HER2/neu} タンパク過剰発現を自然に示すヒトの癌由来細胞系で、ヒト HER2 遺伝子プロモーターの転写活性はオレイン酸に曝すと有意に抑制されるが、生理的な値の HER2 を示す癌細胞では抑制されなかった。

3番目に、HER2 増幅を自然に示す癌細胞だけで、Ets タンパク PEA3 (HER2 遺伝子プロモーターの転写レプレッサー) のアップレギュレーションをオレイン酸処理は引起す。

4番目に、PEA3 サイト変異配列を有する HER2 遺伝子プロモーターはオレイン酸によってマイナスに調節されない、さらに SV40 ウイルスプロモーターによって制御されるヒトの実物大 HER2 cDNA の発現をオレイン酸による処理は抑制できない。

5番目に、特定 FASN 枯渇のために HER2 遺伝子増幅癌細胞が脂肪酸合成酵素(FASN、発癌性抗原-519)の高い値を随伴して示さないと、HER2 遺伝子プロモーターの PEA-3 依存性抑制による HER2 過剰発現が同様に抑制され、HER2 プロモーター活性に対するオレイン酸の抑制作用を強く無効とする。

オレイン酸処理が FASN 活性を有効に抑制し FASN タンパク発現をダウンレギュレートすることを考えると、HER2 プロモーターで抑制性の「PEA3 タンパク-PEA3 DNA 結合部位複合体」の生成を通じて HER2 発現の抑制ができる「細胞燃料」の供給指標として作用すると思われる、外因性オレイン酸の存在で FASN の利用が減少するため、FASN 基質マロニル-CoA の生理的な濃度を超える蓄積が示されるというのが合理的である。

実際に、マロニル-CoA はそのまま HER2 プロモーター活性を劇的に減少させ、そしてオレイン酸またはマロニル-CoA は同様に PEA3 プロモーター活性をアップレギュレートする。

一群の相互関連するヒトの癌遺伝子（つまり HER2、FASN および PEA3）の発現に直接影響するという、以前に認識されてなかったオレイン酸のこの能力は、オレイン酸の抗癌作用を探索するという新規研究を開くべきである。

確かに、適切な食事介入が「地中海食事」の目立った抗発癌特性を再現するので、動物研究およびヒトの予備的研究を将来実施する必要がある。

昔からの「地中海式食事伝統」が癌疾患管理における新しい分子的手法となるか否かは、そのときだけ我々が知ることになる。

キーワード： オレイン酸、Her-2/neu、erbB-2、脂肪酸合成酵素、ハーセプチン、癌
