

# 論 文 要 旨

Anticancer effects of mead acid on luminal A mammary cancers  
(Luminal A 乳癌に対するミード酸の抗腫瘍効果)

関西医科大学病理学第二講座  
(指導：螺 良 愛 郎 教授)

木 下 勇 一

## 【はじめに】

ミード酸(Mead Acid, MA)は n-9 系脂肪酸のひとつでヒトの体内には極めて微量に存在し、必須脂肪酸欠乏時に血中値が増加することが知られている。これまで乳癌に対する MA の効果についての研究はないことから、今回我々は MA の乳癌に対する影響をヒトの乳癌で最も頻度の高い luminal A サブタイプに焦点を当てて検討した。

## 【研究方法】

### 1) MNU 誘発乳癌実験

N-methyl-N-nitrosourea (MNU)誘発乳癌モデルを用いて、MA 食による乳癌に対する影響を検討した。方法は 6 週齢時より雌 Sprague-Dawley(SD)ラットをコントロール食群(0%MA)と 2.4%MA 食群に分け、さらに 7 週齢時に生食腹腔内投与群と 50mg/kg MNU 腹腔内投与群に区別した計 4 群 (生食+コントロール食群、生食+MA 食群、MNU+コントロール食群、MNU+MA 食群) を設定し、19 週齢時に屠殺、剖検し、乳癌ならびに全身摘出臓器の組織学的検査を施行した。また、血清中、腫瘍中の脂肪酸組成をガスクロマトグラフィーにて分析した。

### 2) ノードマウス移植 KPL-1 実験

4 週齢時より上記のコントロール食群と MA 食群で飼育した雌 BALB/c ノードマウスに、6 週齢時胸部脂肪織内に  $2.5 \times 10^5$  個の luminal A サブタイプである KPL-1 ヒト乳癌細胞を移植し、37 日後に屠殺、剖検し、移植腫瘍ならびに腋窩リンパ節を摘出し、病理組織学的検査を施行した。また、血清中、腫瘍中の脂肪酸組成をガスクロマトグラフィーにて分析した。

### 3) 培養 KPL-1 実験

MA の培養 KPL-1 細胞の増殖におよぼす影響を MTT 法にて検討して IC<sub>50</sub> 値を算出した。IC<sub>50</sub> 値の濃度の MA の添加ならびに非添加培地で培養した KPL-1 細胞の培養上清で VEGF を、細胞溶解液で VEGFR1、VEGFR2 ならびに E-cadherin を ELISA 法にて測定した。

## 【結果】

MNU 誘発乳癌実験ではラット一匹当たりの腫瘍数、腫瘍重量を指標とすると、MA 食群がコントロール食群に対して有意に抑制していた(各  $2.1 \pm 0.4$  個対  $4.5 \pm 0.9$  個、 $427 \pm 107$  mg 対  $1,796 \pm 379$  mg)。なお、全ての腫瘍はエストロゲン受容体(ER)、プロゲステロン受容体陽性(PgR)、HER2 陰性で、luminal A サブタイプであった。また、Ki-67 標識率は MA 食群がコントロール食群に対して有意に減少していた( $2.9 \pm 0.4$  % 対  $4.4 \pm 0.4$  %)。なお、生食投与群には乳癌は見なかった。また、ノードマウス移植 KPL-1 実験での移植腫瘍重量は MA 食群がコントロール食群に対して、有意に軽く( $517 \pm 84$  mg 対  $1,000 \pm 116$  mg)、リンパ節転移を有意に抑制していた(10% 対 67%)。また、MA 食群の移植腫瘍はコントロール食群の腫瘍に対して、BrdU 陽性核数が有意に少なかった( $8.7 \pm 0.9$  % 対  $11.8 \pm 0.7$ %)。なお、上記いずれの実験でも原発腫瘍の  $\gamma$ H2A.X 陽性核数、CD34 占拠面積率に有意差は認めず、腫瘍中、血清中の脂肪酸解析において MA 食群ではコントロール食群に対して n-6/n-3 比が有意に低かった。

MA 存在下で培養した KPL-1 細胞において、時間ならびに濃度依存的に細胞増殖抑制効果が確認され、72 時間培養の MA の IC<sub>50</sub> 値は 214.2 μM (65.7 μg/ml) であった。ELISA 法で測定した VEGF および E-cadherin 値については MA の有無で差を見なかったが、VEGFR1 ならびに VEGFR2 値は MA 添加群が非添加群に対して有意に減少していた。

#### 【考察】

2.4%MA 食は乳腺腫瘍の起始期あるいは促進・進展期に対しても抑制的に働くことが示唆された。また、MA 食群は腫瘍の増殖活性を抑制するが、細胞死や血管新生には影響しないことが示唆された。なお、MA は VEGFR1 と VEGFR2 の発現を抑制したが、VEGF の発現には影響をみななかった。よって、腫瘍細胞における VEGFR1 と VEGFR2 の発現の抑制が増殖活性の差として現れ、乳癌抑制に働いたものと考えられた。今後の課題としては他の乳癌サブタイプに対しての MA の影響を検討したい。