

【課題番号：EECS2501】

食品成分であるエチル *p*-メトキシシンナメートのがん細胞に対する
エネルギー代謝阻害メカニズムの解明
～カロリー制限模倣物質としての可能性～

佐々木 裕太郎¹⁾、小島 明子²⁾

- 1) 青森県立保健大学 健康科学部 栄養学科、
- 2) 大阪公立大学 生活科学研究科 食栄養学分野

Key Words ①ガン細胞 ②エチル *p*-メトキシシンナメート ③カロリー制限 ④脂肪酸代謝

I. はじめに

がんは世界的に主要な死因の一つであり、その予防は公衆衛生上の重要課題である。近年、がん治療は著しい進歩を遂げているものの、重篤な副作用や高額な医療費、生活の質 (QOL) の低下といった課題が依然として存在する。そのため、がんの発症そのものを未然に防ぐ一次予防の確立は、健康寿命の延伸および医療費負担の軽減の観点から極めて重要である。

がん予防の手段として、食生活の改善は実践可能で持続性の高いアプローチである。これまでの研究により、特定の食事パターンや食品成分ががんリスクの低減と関連することが報告されており¹⁾、とりわけ低炭水化物食や低脂質食などのカロリー制限は、がん予防に有効であることが報告されている²⁾。しかしながら、がんの発症リスクが高い高齢者において、カロリー制限を適用することは栄養状態の悪化を招き、フレイルやサルコペニアなどの老年性症候群のリスクを増大させることが考えられる。したがって、高齢者に対して安易にカロリー制限を推奨することは困難であり、栄養状態を維持しながらがん予防効果を発揮できる新たな戦略が求められている。

カロリー制限模倣物質とは、細胞内のエネルギー代謝経路を阻害することにより、カロリー制限時に類似した代謝状態を誘導する物質を指す。このような物質を利用することで、栄養状態を維持しながら、カロリー制限の状態を模倣することが可能となる。我々は、食品成分であるエチル *p*-メトキシシンナメート (EMC) が、がん細胞の増殖を抑制することを細胞・動物レベルで明らかにしている³⁾。しかしながら、EMC ががん細胞のエネルギー代謝に与える影響は未解明である。

II. 目的

本研究では、EMC ががん細胞のエネルギー代謝、特に解糖系および脂肪酸代謝におよぼす影響を明らかにすることを目的とする。

III. 研究方法

培養方法

エールリッヒ腹水がん細胞 (EATC) は DMEM (低グルコース) で培養し、EMC の最終濃度が 100 μ M になるように添加した。

*連絡先：〒030-8505 青森市浜館間瀬 58-1 E-mail: y_sasaki@ms.auhw.ac.jp

1. 培地中グルコース消費量および乳酸放出量の測定

培養培地を回収後、培地中のグルコース消費量は Glucose Assay Kit-WST を用いて測定し、乳酸放出量は Lactate Assay Kit-WST を用いて測定した。なお、各測定値は総タンパク質量で補正し、群間比較を行った。

2. 細胞内 ATP 量の測定

CellTiter-Glo® 2.0 Cell Viability Assay を用いて細胞内 ATP 量を測定した。なお、各測定値は総タンパク質量で補正し、群間比較を行った。

3. mRNA 発現量の測定

EMC を添加してから 12 時間後に細胞を回収し、mRNA を抽出後、cDNA を合成した。各遺伝子の mRNA 発現量はリアルタイム PCR 法により相対定量した。

4. 細胞内トリグリセリド量の測定

細胞内トリグリセリド量は、LabAssay Triglyceride を用いて測定した。なお、各測定値は総タンパク質量で補正し、群間比較を行った。

5. タンパク質発現量の測定

細胞からタンパク質を抽出し、ウエスタンブロッティング法を用いて相対定量した。

IV. 結果および考察

1. 解糖系活性および細胞内 ATP 量におよぼす EMC の影響

がん細胞は好氣的条件下においても解糖系活性が亢進していることから、解糖系が主な ATP 供給経路と考えられてきた。そこで、解糖系活性の指標である培地中グルコース消費量および乳酸放出量を測定した。EMC によって培地中グルコース消費量および乳酸放出量は増加したことから、EMC は解糖系活性を亢進させることが明らかになった。一方で、細胞内 ATP 量は EMC によって減少したため、EMC は解糖系以外のエネルギー代謝経路を阻害することで、細胞内 ATP 量を低下させていることが示唆された。

2. 脂質代謝におよぼす EMC の影響

がん細胞における代謝特性の一つに脂質代謝の活性化が挙げられる。がん細胞では、細胞内で合成された脂肪酸が脂肪酸酸化を介してエネルギー源として利用される。そこで、脂肪酸合成および脂肪酸酸化におよぼす EMC の影響を評価した。脂肪酸合成関連遺伝子 (*Acly*, *Acc1*, *Fasn*) の mRNA 発現量は減少した。また、脂肪酸の細胞内蓄積を反映する指標であるトリグリセリド量も減少した。これらの結果より、EMC は脂肪酸合成を抑制することが示唆された。一方、脂肪酸酸化の律速酵素 (*Cpt1a*, *Cpt1b*) の mRNA 発現量の有意な変化はなかった。

3. EMC およびパルミチン酸の共添加が細胞内 ATP 量におよぼす影響

EMC による脂肪酸合成の抑制が細胞内 ATP 量の低下に関与しているかを明らかにするために、EMC とともに脂肪酸合成の主要産物であるパルミチン酸を共添加し、細胞内 ATP 量を測定した。EMC によって減少した細胞内 ATP 量は、パルミチン酸との共添加により回復した。これらの結果から、EMC は脂肪酸合成を抑制することで細胞内脂肪酸量を低下させ、脂肪酸を基質としたエネルギー産生を減少させることにより、細胞内 ATP 量の低下を引き起こすことが示唆された。

4. EATC の細胞数 (増殖能) におよぼす EMC・パルミチン酸の共添加の影響

脂肪酸合成の抑制が EATC 増殖抑制効果に関与しているかを明らかにするために、EMC とパルミチン酸を共添加し、EATC の細胞数におよぼす影響を評価した。EMC によって EATC の細胞数は減少したが、パルミチン酸の添加によって有意に回復した。これらの結果より、EMC による EATC の増殖抑制には、脂肪酸合成の抑制が関与していることが示唆された。

5. EMC による脂肪酸合成関連遺伝子の発現抑制メカニズムの検討

c-Myc/SREBP1 経路は、*Ac1y*、*Acc1*、*Fasn* mRNA 発現を制御する経路の一つである。c-Myc はリン酸化されることで活性化状態になり、標的遺伝子の転写が亢進される。そこで、c-Myc のリン酸化および SREBP1 発現量におよぼす EMC の影響を評価した。c-Myc のリン酸化は EMC によって減少した。さらに、SREBP1 の発現量も減少した。これらの結果より、EMC は c-Myc/SREBP1 経路を阻害することによって脂肪酸合成を抑制することが示唆された。

V. 結論

EMC は脂肪酸合成を抑制することにより細胞内 ATP 量を低下させ、その結果として EATC の増殖を抑制することが示唆された。本研究により、EATC のエネルギー恒常性の維持には脂質代謝が重要な役割を果たしていることが示唆された。これらの知見は、がん細胞のエネルギー供給が解糖系に依存するという従来の概念とは異なる視点を提供するものであり、がん細胞の増殖抑制メカニズムの理解に新たな知見を与えるものと考えられる。

VI. 文献

1. Steck, Susan E., et al. "Dietary patterns and cancer risk." *Nature Reviews Cancer* 20.2 (2020): 125-138.
2. Longo, Valter D., et al. "Calorie restriction and cancer prevention: metabolic and molecular mechanisms." *Trends in pharmacological sciences* 31.2 (2010): 89-98.
3. Sasaki, Yutaro, et al. "*Kaempferia galanga* L. extract and its main component, ethyl *p*-methoxycinnamate, inhibit the proliferation of Ehrlich ascites tumor cells by suppressing TFAM expression." *Heliyon* 9.6 (2023).

VII. 発表 (誌上発表、学会発表など採択年度から過去 2 年間の実績を記載してください。)

学会発表

1. 佐々木 裕太郎, 湯浅 勲, 湯浅 (小島) 明子, Ethyl *p*-methoxycinnamate によるエネルギー代謝制御を介したガン細胞増殖抑制効果, 第 79 回 日本栄養・食糧学会大会, 2025 年 5 月.
2. 佐々木 裕太郎, 湯浅 勲, 湯浅 (小島) 明子, エチル *p*-メトキシシンナメートによるエネルギー代謝制御を介したガン細胞の増殖抑制メカニズムの解明, 令和 7 年度青森県保健医療福祉研究発表会・日本ヒューマンケア科学学会第 18 回学術集会 合同集会, 2025 年 12 月.

論文発表

1. Sasaki, Yutaro, et al. "Ethyl *p*-methoxycinnamate inhibits tumor growth by suppressing of fatty acid synthesis and depleting ATP." *Scientific Reports* 15.1 (2025).