

論 文 内 容 要 旨

題 目 : Protective effects of resveratrol against 5-fluorouracil-induced oxidative stress and inflammatory responses in human keratinocytes (ヒト角化上皮細胞における 5-FU 誘発性酸化ストレスおよび炎症応答に対する resveratrol の保護効果)

著 者 : Shu Chen, Naofumi Tamaki, Yasusei Kudo, Takaaki Tsunematsu, Kaname Miki, Naozumi Ishimaru, Hiro-O Ito

内容要旨

癌に対する化学療法時の副作用として、口内炎の発症がよく知られている。抗癌剤である 5-Fluorouracil (5-FU) は、特に口内炎の発症率が他の薬剤よりも高いとされている。5-FU の副作用による口内炎に対していくつかの治療法があるが、その効果は非常に限られている。近年、口内炎の発症には酸化ストレスと炎症が関与している事が明らかになってきた。そこで今回、抗炎症や抗酸化作用を持つポリフェノールの一種である resveratrol に着目した。

本研究では、ヒト皮膚角化細胞株 (HaCaT 細胞) を用いた 5-FU 誘発性口内炎モデルにおける酸化ストレスと炎症反応に対する resveratrol の保護効果について調べることを目的とした。HaCaT 細胞は DMEM を用いた通常の培地で培養した。5-FU (5 µg/ml) 投与によって HaCaT 細胞の生存率は低下したが、低濃度 (≤100 µM) の resveratrol 投与によって細胞生存率が少し回復した。また、5-FU 投与により細胞中の活性酸素種 (ROS) 産生の増加が認められたが、resveratrol 投与によって減少した。一方、resveratrol 投与が Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) の核内への移行を増強し、第 II 相抗酸化酵素 Heme oxygenase-1 (HO-1) レベルを増加させ、同時に Sirtuin (SIRT-1) レベルも上昇させた。ROS の抑制機序については、細胞中の抗酸化転写因子である Nrf2 と SIRT-1 が活性化され、抗酸化酵素である HO-1 と NAD(P)H-quinone oxidoreductase (NQO-1) の発現を増加した結果と考えられた。さらに、5-FU 投与により Nuclear factor kappa B (NF-κB) p65 の核内への移行の亢進が認められ、炎症性サイトカイン Interleukin (IL)-1β, IL-6, 腫瘍壊死因子 (TNF)-α の mRNA の発現が上昇したが、これらはともに resveratrol の投与によって抑制された。

結論として、resveratrol は 5-FU 誘発性の *in vitro* 口内炎モデルにおいて複数の有益な効果を示した。その機序として、resveratrol 投与によって、Nrf2 と SIRT-1 経路が活性化され、5-FU 投与で誘発した ROS を減少させること、および NF-κB 経路が阻害されることにより炎症性サイトカイン産生が抑制されることが考えられる。本研究の結果から、口内炎の治療と予防において、resveratrol が安全で効果的な候補薬であることが示唆された。