

標 題 : Olive oil's bitter principle reverses acquired autoresistance to transtuzumab (Herceptin™) in HER2-overexpressing breast cancer cells  
HER2 過発現-乳癌細胞で獲得したトラスツズマブ(Herceptin™)に対する自動耐性を、オリーブ油の苦味成分は覆す

---

著 者 : J. A. Menendez, et al. (スペイン カタロニア腫瘍学研究所)

---

掲 載 誌 : BMC Cancer 2007 May 9;7:80 (オンラインジャーナル、19 ページ)

---

要 旨 :

背 景 : 地中海沿岸地方における乳癌の低い発症率から、エクストラバージンオリーブ油の高い摂取量がこの効能をもたらすであろうと示唆される。

エクストラバージンオリーブ油のトリアシルグリセロール中に存在する主な n-9 系脂肪酸(つまりオレイン酸)の抗 HER2 癌遺伝子作用が最近説明されているが、少なくとも 30 種類のフェノール化合物から構成されるエクストラバージンオリーブ油の非グリセリド構成成分の抗乳癌作用はまだ評価されていない。

方 法 : エクストラバージンオリーブ油のポリフェノール(つまりチロソール、ヒドロキシチロソール、オレウロペイン)を分離するために半調製 HPLC を用いた。

エクストラバージンオリーブ油フェノールの抗増殖作用およびアポトーシス促進作用をそれぞれ、代謝的に生存する細胞の MTT に基づく定量およびヒストン結合 DNA フラグメントの ELISA に基づく検出によって評価した。

オレウロペインアグリコンと抗 HER2 モノクローナル抗体トラスツズマブ (Herceptin™) との間の相互作用の特質を、投与量指向イソボログラム法で数学的に評価した。

HER2 細胞外ドメインの基本的開裂および総 HER2 発現の両方を定量的に評価するために、HER2 特異 ELISA を採用した。

HER2 のリン酸化型(Phosphor-Tyr1248)を特異的に認識するモノクローナル抗体を用いる免疫ブロット法によって HER2 の活性化状態を評価した。

結 果 : 試験したエクストラバージンオリーブ油ポリフェノールの中で、オレウロペインアグリコンが乳癌細胞の生存を低下に関して最も強力なフェノールであった。

HER2 遺伝子増殖 SKBR3 細胞は、オレウロペインアグリコンに対する感受性が HER2 陰性 MCF-7 細胞の約 5 倍であった。

MCF-7 細胞における HER2 癌遺伝子のレトロウイルス感染は、オレウロペインアグリコン過敏症の「SKBR3 同化-表現形」をもたらした。

オレウロペインアグリコンの存在で、トラスツズマブの有効性に 50 倍までの上昇が生じた。

オレウロペインアグリコンの存在下で培養すると、トラスツズマブに対して自動耐性を獲得した前臨床モデル(SKBR3/Tzb100 細胞)はトラスツズマブ感受性を完全に回復した (>1,000 倍の感度)。

実際にトラスツズマブ耐性の SKBR3/Tzb100 細胞で、オレウロペインアグリコンとトラスツズマブ間の相互作用の特質は強く相乗的とみられた。

メカニズム的にオレウロペインアグリコン処理は、HER2 ECD 開裂およびその後の HER2 自動リン酸化を強く減らしたが、一方でそれはトラスツズマブが引起す HER2 発現のダウンレグレーションを劇的に強めた。

結 論： オリーブ油の苦味成分(つまりオレウロペインアグリコン)は、高エクストラバージンオリーブ油「地中海食事」由来の選ばれた栄養素が HER2 誘発性乳癌疾患をどのように直接制限するかに関する最初の実例の 1 つである。

---