

《Bcl2 overexpression and cancer : Bcl2 過剰発現とがん》

Shawn : アロガの科学部門最高責任者ビル・マカナリー博士と一緒に、もう少しがんについて話していこうと思います。Bcl2 過剰発現と食べ物とがんについてです。ビル博士がこのトピックスについて調べてきた例や研究がありますので、そこに光を当ててみましょう。

Dr. Bill : 最初に Bcl2 の話をしたとき、Bcl2 は 1 つや 2 つ以上のことに関与しているようだね、と言われたので、少し前にいくつかの論文を読んだのを思い出しました。

そのひとつが 2013 年に MD アンダーソンから発表された論文で、本当に素晴らしい内容で、Bcl2 がすべてのヒトのがんの約半数で過剰発現されているというものです。

Mol Ther Nucleic Acids actions • Search in PubMed • Search in NLM Catalog • Add to Search 2013 Sep 10;2(9):e121. doi: 10.1038/mtna.2013.45. Therapeutic Silencing of Bcl-2 by Systemically Administered siRNA Nanotherapeutics Inhibits Tumor Growth by Autophagy and Apoptosis and Enhances the Efficacy of Chemotherapy in Orthotopic Xenograft Models of ER (-) and ER (+) Breast Cancer Ibrahim Tekedereli¹, S. Neslihan Alpaz, Ugur Akar, Erkan Yuca, Cristian Ayugo-Rodriguez, He-Dong Han, Anil K Sood, Gabriel Lopez-Berestein, Bulent Ozpolat Affiliations collapse Affiliation 1. Department of Experimental Therapeutics, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, 1515 Holcombe Blvd., Houston, Texas 77030, USA. • PMID: 24022053 PMCID: PMC4028016 DOI: 10.1038/mtna.2013.45 Free PMC article Abstract Bcl-2 is overexpressed in about a half of human cancers and 50-70% of breast cancer patients, thereby conferring resistance to conventional therapies and making it an excellent therapeutic target. Small interfering RNA (siRNA) offers novel and powerful tools for specific gene silencing and molecularly targeted therapy. Here, we show that therapeutic silencing of Bcl-2 by systemically administered nanoliposomal (NL)-Bcl-2 siRNA (0.15 mg siRNA/kg, intravenous) twice a week leads to significant antitumor activity and suppression of growth in both estrogen receptor-negative (ER(-)) MDA-MB-231 and ER-positive (+) MCF7 breast tumors in orthotopic xenograft models (P < 0.05). A single intravenous injection of NL-Bcl-2-siRNA provided robust and persistent silencing of the target gene expression in xenograft tumors. NL-Bcl-2-siRNA treatment significantly increased the efficacy of chemotherapy when combined with doxorubicin in both MDA-MB-231 and MCF-7 animal models (P < 0.05). NL-Bcl-2-siRNA treatment-induced apoptosis and autophagic cell death, and inhibited cyclin D1, HIF1α and Src/Fak signaling in tumors. In conclusion, our data provide the first evidence that in vivo therapeutic targeting Bcl-2 by systemically administered nanoliposomal-siRNA significantly inhibits growth of both ER(-) and ER(+) breast tumors and Page 2 of 7	Free PMC article Abstract Bcl-2 is overexpressed in about a half of human cancers and 50-70% of breast cancer patients, thereby conferring resistance to conventional therapies and making it an excellent therapeutic target. Small interfering RNA (siRNA) offers novel and powerful tools for specific gene silencing and molecularly targeted therapy. Here, we show that therapeutic silencing of Bcl-2 by systemically administered nanoliposomal (NL)-Bcl-2 siRNA (0.15 mg siRNA/kg, intravenous) twice a week leads to significant antitumor activity and suppression of growth in both estrogen receptor-negative (ER(-)) MDA-MB-231 and ER-positive (+) MCF7 breast tumors in orthotopic xenograft models (P < 0.05). A single intravenous injection of NL-Bcl-2-siRNA provided robust and persistent silencing of the target gene expression in xenograft tumors. NL-Bcl-2-siRNA treatment significantly increased the efficacy of chemotherapy when combined with doxorubicin in both MDA-MB-231 and MCF-7 animal models (P < 0.05). NL-Bcl-2-siRNA treatment-induced apoptosis and autophagic cell death, and inhibited cyclin D1, HIF1α and Src/Fak signaling in tumors. In conclusion, our data provide the first evidence that in vivo therapeutic targeting Bcl-2 by systemically administered nanoliposomal-siRNA significantly inhibits growth of both ER(-) and ER(+) breast tumors and Page 2 of 7
---	---

乳がん患者の 50~70 パーセントは、化学療法や放射線療法などの抗がん治療に対して抵抗性を示し、化学療法を受けてもがん細胞は死なないのです。

実に興味深いことに、彼らが言ったのは、Bcl2 を狙うのが優れたターゲットだということでした。エストロゲン陽性、陰性どちらのがんにも影響するからです。

(論文の赤字部分だけ)

- ・ Bcl-2 はヒトのがんの約半数、乳がん患者の 50~70% に過剰発現しており、従来の治療法に対する抵抗性をもたらし、優れた治療標的となっている。
- ・ 結論として、我々のデータは、全身投与されたナノリポソーム-siRNA による Bcl-2 を標的とした in vivo 治療が、ER(-)および ER(+)乳癌の増殖を有意に阻害するという最初の証拠を提供するものである。

それで私はさらに多くの情報を集めました。

レスベラトロールについてのこの論文には、レスベラトロールは黒ブドウに多く含まれていて、ハーバードの研究によれば、レスベラトロールを摂ると寿命が延び長生きできるそうです。

レスベラトロールに関しては興味深いことがたくさんあって、1940年に初めて単離されたんですが、ブドウ、ブルーベリー、ピーナッツなど数種の植物で見つかっています。実際、ピーナッツには高濃度で存在するので、彼らはピーナッツから大量に精製しています。

レスベラトロールは、心保護作用のほかに、抗がん作用も示し、リンパ系がんや骨髄系がん、多発性骨髄腫、乳がん、前立腺がん、胃がん、大腸がん、膵臓がん、甲状腺がん、メラノーマ、頭頸部扁平上皮がん、卵巣がん、子宮頸がんなど、さまざまな腫瘍細胞の増殖を抑えると考えられています。

(論文の赤字部分だけ)

- ・トランス-3,5,4'-トリヒドロキシスチルベンであるレスベラトロールは、1940年にホワイトヘレボア (*Veratrum grandiflorum* O. Loes) の根の成分として初めて単離されたが、それ以来、ブドウ、ベリー、ピーナッツを含む様々な植物から発見されている。心保護効果に加えて、レスベラトロールは、リンパ系や骨髄系のがん、多発性骨髄腫、乳がん、前立腺がん、胃がん、大腸がん、膵臓がん、甲状腺がん、メラノーマ、頭頸部扁平上皮がん、卵巣がん、子宮頸部がんなど、さまざまな腫瘍細胞の増殖を抑制する能力によって抗がん剤としての特性を示している。
- ・レスベラトロールはまた、サイトカイン (TRAIL など)、化学療法剤、ガンマ線のアポトーシス効果を増強することが示されている。

Shawn：誰かが、あるいは近い関係の人の誰かがどれかに該当するのではないかと思います。

Dr. Bill：前回お話ししたように、(細胞には) 様々な経路があり、Bcl2だけでなく他の経路にも影響を与えます。バランスを保つので、毒性を示すことなくがん細胞を除去することができるんです。

Shawn：理にかなってますよね。薬は ALL or Nothing ですから。

Dr. Bill：その通り。MD アンダーソンはこのような植物をどんどん見つけています。このような論文を読むのが嬉しいです。私はこれが未来の医療になると思います。思い返せば、医学の父ヒポクラテスは「あなたの食を薬とし、あなたの薬を食とせよ」と言いました。

Free article

Abstract

Resveratrol, trans-3,5,4'-trihydroxystilbene, was first isolated in 1940 as a constituent of the roots of white hellebore (*Veratrum grandiflorum* O. Loes), but has since been found in various plants, including grapes, berries and peanuts. Besides cardioprotective effects, resveratrol exhibits anticancer properties, as suggested by its ability to suppress proliferation of a wide variety of tumor cells, including lymphoid and myeloid cancers; multiple myeloma; **cancers of the breast, prostate, stomach, colon, pancreas, and thyroid; melanoma; head and neck squamous cell carcinoma; ovarian carcinoma; and cervical carcinoma.** The growth-inhibitory effects of resveratrol are mediated through cell-cycle arrest; upregulation of p21Cip1/WAF1, p53 and Bax; down-regulation of survivin, cyclin D1, cyclin E, **Bcl-2, Bcl-xL and cIAPs**; and activation of caspases. Resveratrol has been shown to suppress the activation of several transcription factors, including NF-kappaB, AP-1 and Egr-1; to inhibit protein kinases including I kappa B kinase, JNK, MAPK, Akt, PKC, PKD and casein kinase II; and to down-regulate products of genes such as COX-2, 5-LOX, VEGF, IL-1, IL-6, IL-8, AR and PSA. These activities account for the suppression of angiogenesis by this stilbene.

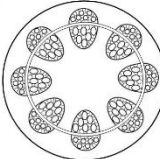
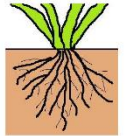
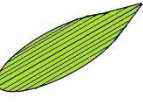
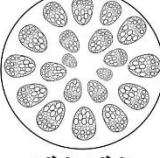
Resveratrol also has been shown to potentiate the apoptotic effects of cytokines (e.g., TRAIL), chemotherapeutic agents and gamma-radiation. Pharmacokinetic studies revealed that the target organs of resveratrol are liver and kidney, where it is concentrated after absorption and is mainly converted to a sulfated form and a glucuronide conjugate. In vivo, resveratrol blocks the

これは、一日中ビールだったり、一日中ワインだったり、一日中ステーキだったり、一日中ポテトだったりという意味ではありません。あらゆるものの組み合わせです。オーツ麦ばかりでもありません。牛は育った植物を食べています。(Shawn：丸ごと食べてます)

そう、丸ごとの植物を。そして時々種子も食べていましたが、私たち（人間）が種子の加工や採取がとても上手になったので、牛に種子を食べさせるようになりました。トウモロコシやオート麦などは全て単子葉植物です。

(参考資料)

一方、より複雑な植物は、すべての経路を活性化させるために1本の葉脈と環状の葉脈があります。果実や多くの食べ物で見ることができます。これらはより複雑で、より多くの経路を活性化する能力があります。だから、ただ穀物を食べているだけでは自然ではありません。他のものを食べなければなりません。

	子葉	根	葉脈	茎の維管束
双子葉類	 2枚	 主根と側根	 網状脈	 輪の形
単子葉類	 1枚	 ひげ根	 平行脈	 ばらばら

Shawn：今や、パンやトルティーヤ、シリアルやその他諸々、あらゆるものが穀物でいっぱいです。バランスがとても悪いんですね。

Dr. Bill：その通り。Bcl2 は全てのがんの半分、乳がんの70%に関与しています。しかし、植物はこれらすべての経路を活性化し、調和とバランスを保っているのです。

Shawn：そう、まさに私たちの目の前にあることです。がんの発生率はどんどん上がって、上がって、上がっているし、食生活はどんどん悪く、悪く、悪くなっています。まさに目の前にあることなんです。

Dr. Bill：遺伝子組み換え食品のようにね。つまり、私たちは経路のいくつかを見落としているんです。

Shawn：今まで聞いたことのないような新しい病気を目にする可能性があるんです。

Dr. Bill：医学部の最初の1週間かそこらの時、ループス（全身性エリテマトーデス）の患者の特集があって、教授が症状について話したり、ループスの患者を集めたりしたんです。教授は、あなた方のような小さな町で開業している医師は、おそらく一人も見ることがないでしょうと言いました。でも、ループス患者はどこにでもいます。今ではよく耳にするようになりました。

その原因の多くは、食べ物がそれらの経路を調節していて、私たちは必要な食事を摂っていないだけなんです。

Shawn：ありがとう、ビル博士。ありがとう、皆さん。考えていただけたでしょうか。Bcl2 については B 細胞がんやテレビでもよく耳にするので知っているでしょう。本当によくあることです。今回の話はそのルーツのようなもので、ビル博士がいくつかのことを説明してくれました。これを心に留めて、考えて、あなたにとって本当の助けになることを願っています。

この資料を提供するにあたって

動画の内容を理解するため、個人的に翻訳したものです。

誤訳等があっても責任は負いかねます。 作成 堺晶子