

# 大豆イソフラボンによるがんの集中的分子予防的治療の確立

永田見生<sup>1,2</sup>・原田 守<sup>3</sup>・津留美智代<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>久留米大学医学部整形外科 <sup>2</sup>バイオ統計センター <sup>3</sup>免疫学 先端癌治療研究センター

## Establishment of Molecule Preventive Treatment for Carcinoma by Using Soybean Isoflavone

Kensei Nagata<sup>1,2</sup>, Mamoru Harada<sup>3</sup> and Michiyo Tsuru<sup>1,2</sup>

Department of Orthopaedic Surgery<sup>1</sup>, Biostatistics Center<sup>2</sup>,  
Department of Immunology<sup>3</sup> and Research Center of Innovative Cancer Therapy,  
Kurume University School of Medicine, Kurume 830-0011

### ABSTRACT

Japan is a country with the world longest longevity. One of the possible contributing factors which attract attention of scientists are Japanese foods, including soybean. On the other hand, the occurrence and morbidity from carcinoma in Japanese emigrants in USA resembles that of the resident Americans. Isoflavone of a soybean origin has a structure which resembles estrogen. Since isoflavone acts as anti-estrogen, it is expected that it has an effect on prevention and treatment of prostatic cancer. As human genome analysis is completed, one could do analysis of proteins of interest. We performed experimental studies to investigate the effect of isoflavone on prostatic cancer cell line. The effects of isoflavone *in vivo* were investigated by proteomics analysis. The results suggest that isoflavone prevents onset of prostatic cancer. *Soy Protein Research, Japan* **8**, 117-120, 2005.

Key words : proteomics, bioinformatics, biostatistics, proteolinks, MALDI-TOF-MS

IARC (Cancer Incidence on Five Continents) 2002年のがんの国別・部位別累積罹患率を調べたところ、男性では、米国、オーストラリア、ハワイ（日系人）は、前立腺がんが1位を示し、欧州においても前立腺がんは、上位を示しているが、日本のみ前立腺がんは上位に入っていなかった。女性では、全世界とも乳がん

がトップを占めていたが、日本、中国は、その頻度が他の諸国とは低い値を示した。このことから、我々は、各国栄養所要量を調べた結果、日本の男性では、大豆・大豆製品（年平均72.4 g、標準偏差73.0 g）、味噌（年平均14.9 g、標準偏差23.4 g）と他の諸国と比較して、栄養素摂取に違いがあった。この点から、前立腺がんは、大豆、味噌の栄養素との関係があることを推定し、前立腺がん細胞株を使い、プロテオミクス解

\*〒830-0011 久留米市旭町67番地

析手法を用いイソフラボンの影響を調査した。

## 対象と方法

前立腺がん細胞株PC3は、10% RPMI1640にて培養、PC93は、10% EMEMにて培養、LNCapは、10% RPMI1640にて培養し、イソフラボンを加えコンフルエントな状態で、シリコンラバーにて細胞をはがし、細胞の可視化を行い、一次元電気泳動、二次元電気泳動を行い、ターマシーブルー染色を行い、プロテオーム解析ソフトにて、発現の違いを見た。発現の違いのあるたん白質のゲルを切り取り、還元・アルキル化を行い、トリプシンにてゲル内消化処理を行った。発現たん白質は、質量分析 (MALDI-TOF MS) にて解析を行った。検索されたたん白質は、ベイジアンネットワーク、ノンパラメトリック回帰などを用いたバイオインフォマティクスを使い、たん白質の同定を行った。

## 結 果

前立腺がん細胞株PC3 (Fig. 1) とPC93 (Fig. 2) の

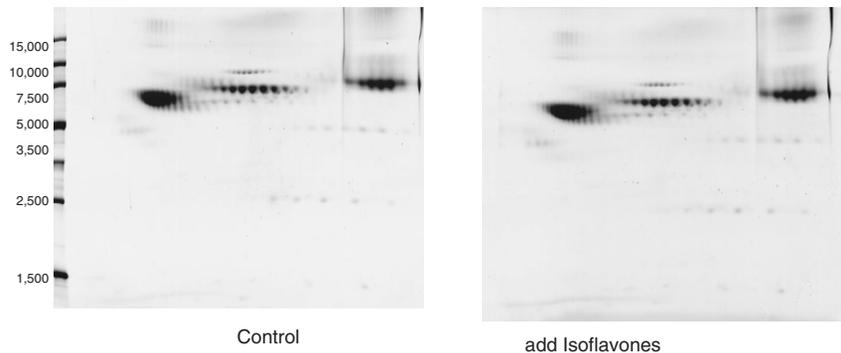


Fig. 1. Proteome analysis of PC3 prostatic cancer cell line.

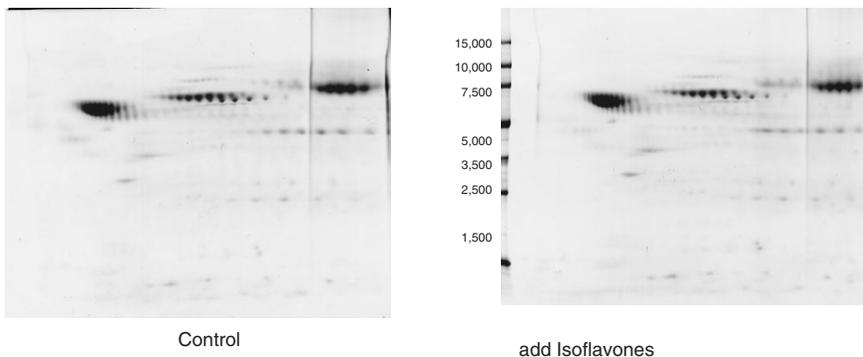


Fig. 2. Proteome analysis of PC93 prostatic cancer cell line.

プロテオーム解析では、イソフラボンを加えても変化はなかったが、前立腺がん細胞株LNCap (Fig. 3) では、4つのたん白質に違いがみられた (Fig. 4)。その発現の違いのあるたん白質の同定を行うために質量分析にて解析を行い (Fig. 5)、Table 1に示されるたん白質を同定した。また、ヒットしたたん白質をPROTEOLINKS (HITACHI) によるたん白質間相互作用を解析するとFig. 6に示す相互関係を認めた。

## 考 察

イソフラボンの*in vivo*での前立腺がん細胞への影響は、カルレティキュリン大部分の組織に存在し、内部原形質 (ER) のsarcoplasmicな細網構造周辺に (Sr) 膜の位置を決めた高い容量カルシウム結合たん白質に違いがあるということから、ERとSrのルーメンでカルシウムの保管の役割が関係していると考えられる。また、ミトコンドリア内の水素やイオンの輸送体活性に影響を与え、心筋収縮の緩和の調節にも関与していると考えられた。

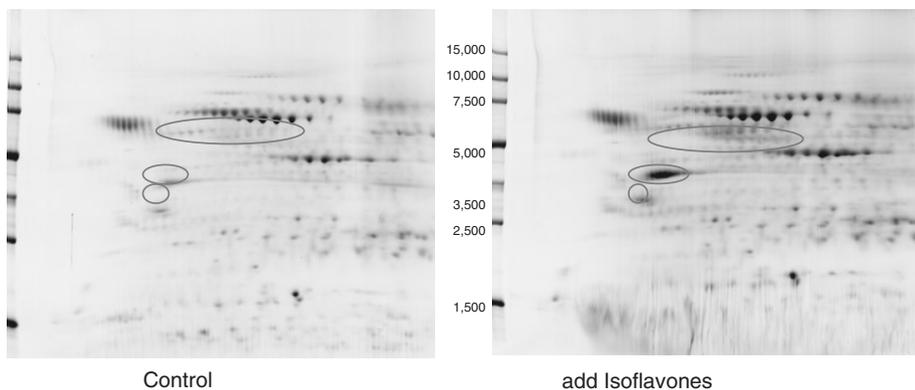


Fig. 3. Proteome analysis of LNCap prostatic cancer cell line.

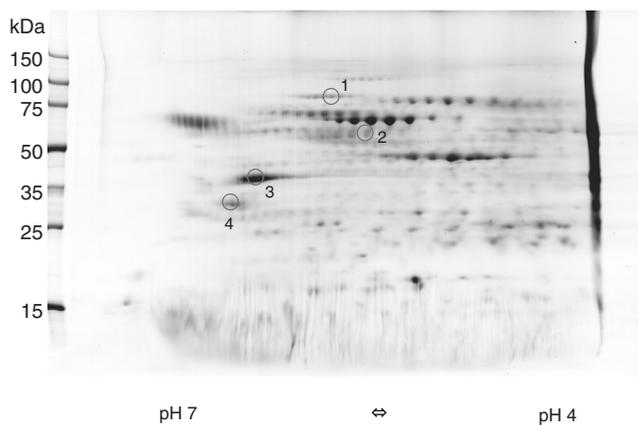


Fig. 4. Proteome analysis of LNCap prostatic cancer cell line. Figure shows changing 4 proteins (4 circles).

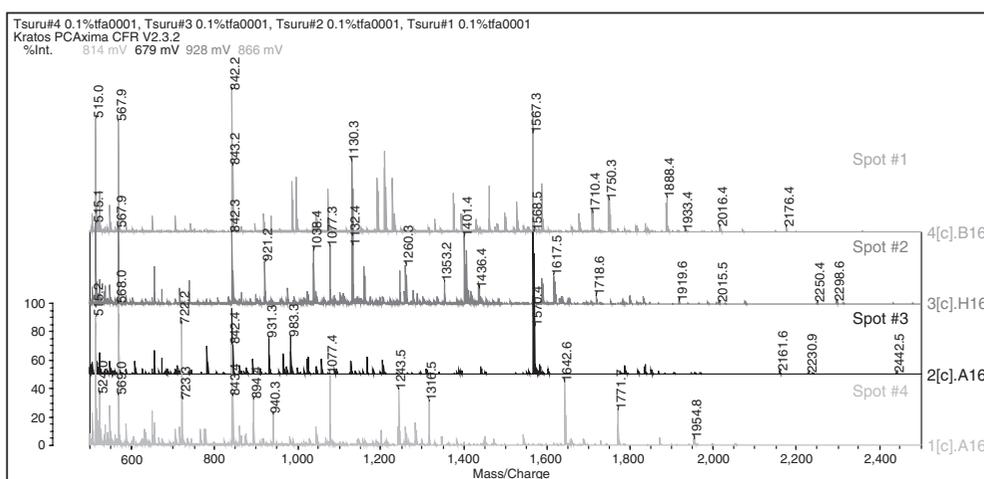


Fig. 5. MALDI TOF MS analysis of PC93 prostatic cancer cell line treated by isoflavone.

