

引用元 URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35528164/>

PMID: 35528164

(BioMed Research International .2022 /中国)

Molecular Hydrogen Inhibits Colorectal Cancer Growth via the AKT/SCD1 Signaling Pathway

水素の大腸がん抑制効果

(10秒で読めるまとめ)

ヒト大腸がん細胞株を異なる水素濃度で培養した結果、低濃度（30%）の水素で強力な腫瘍抑制効果を示し、濃度を上げる（50%以上）ことで抑制できるがん細胞株の種類が増えることがわかり、大腸がん細胞移植マウスでは、水素吸入により腫瘍の成長が著しく抑制された。

(1分で読めるまとめ)

◆結論

水素は大腸がんに対して、強力な腫瘍抑制効果をもつ。

◆ポイント

- 腫瘍細胞は酸化的な環境を好むが、そこに抗酸化物質が存在すると、腫瘍が最適な酸化還元バランスに達するのを防ぎ、腫瘍細胞の成長や生存を妨げることができる。
- 放射線療法、化学療法、標的療法を受けていない大腸がん患者のがん組織を、異なる水素濃度（30%、50%、70%）または空気（5%CO₂、21%O₂、74%N₂）で培養し、それぞれが大腸がん細胞株（RKO、SW480、HCT116）の成長に与える影響を評価した。
- 低濃度の水素（30%）はSW480に強力な抑制効果を示し、RKOとHCT116の成長は高濃度の水素（50%以上）のみで抑制された。（論文本文参照）
- 高濃度水素（50%）は、RKO、SW480、HCT116細胞から生じるコロニー数を減少させた。（論文本文参照）
- ヒト大腸がん細胞株を移植したマウスを水素ガス（67%H₂+33%O₂）に晒したところ、水素吸入により、腫瘍の体積と重量が著しく減少した。

(原文と翻訳)

Abstract

Objective: Molecular hydrogen (H₂) has been considered a potential therapeutic target in many cancers. Therefore, we sought to assess the potential effect of H₂ on colorectal cancer (CRC) in this study.

【目的】分子水素 (H₂) は多くのがんで潜在的な治療対象と考えられている。従って、この研究では大腸がん (CRC) に対する水素の潜在的な効果を評価した。

Methods: The effect of H₂ on the proliferation and apoptosis of RKO, SW480, and HCT116 CRC cell lines was assayed by CCK-8, colony formation, and flow cytometry assays. The effect of H₂ on tumor growth was observed in xenograft implantation models (inhalation of 67% hydrogen two hours per day). Western blot and immunohistochemistry analyses were performed to examine the expression of p-PI3K, PI3K, AKT, pAKT, and SCD1 in CRC cell lines and xenograft mouse models. The expression of SCD1 in 491 formalin-fixed, paraffin-embedded CRC specimens was investigated with immunohistochemistry. The relationship between SCD1 status and clinicopathological characteristics and outcomes was determined.

【方法】大腸がん細胞株 RKO、SW480、HCT116 の増殖とアポトーシスに対する水素の影響を、CCK-8、コロニー形成、フローサイトメトリー解析によって評価した。腫瘍成長への水素の影響は、異種移植モデルで観察した (1日2時間の67%水素吸入)。大腸がん細胞株と異種移植マウスモデルで p-PI3K、PI3K、AKT、pAKT、SCD1 の発現を調べるために、ウェスタンブロットと免疫組織化学分析を実施した。491個のホルマリン固定パラフィン包埋された大腸がん検体中の SCD1 発現が免疫組織化学で調査された。SCD1 の状態と臨床病理学的特徴および結果との関連性を確認した。

Results: Hydrogen treatment suppressed the proliferation of CRC cell lines independent of apoptosis, and the cell lines showed different responses to different doses of H₂. Hydrogen also elicited a potent antitumor effect to reduce CRC tumor volume and weight in vivo. Western blot and IHC staining demonstrated that H₂ inhibits CRC cell proliferation by decreasing pAKT/SCD1 levels, and the inhibition of cell proliferation induced by H₂ was reversed by the AKT activator SC79. IHC showed that SCD1 expression was significantly higher in CRC tissues than in normal epithelial tissues (70.3% vs. 29.7%, $p = 0.02$) and was correlated with a more advanced TNM stage (III vs. I + II; 75.9% vs. 66.3%, $p = 0.02$), lymph node metastasis (with vs. without; 75.9% vs. 66.3%, $p = 0.02$), and patients without a family history of CRC (78.7% vs. 62.1%, $p = 0.047$).

【結果】水素治療は、アポトーシスとは無関係に大腸がん細胞株の増殖を抑制し、細胞株は異なる水素投与量に対して異なる反応を示した。また、水素は大腸がんの腫瘍体積と重量を有意に減少させる強力な抗腫瘍効果を示した。ウェスタンブロットと IHC 染色は、水素が pAKT/SCD1 レベルを低下させて大腸がん細胞の増殖を抑制することを示し、水素が誘発した細胞増殖抑制は SC79 (AKT 活性化剤) によって逆転された。IHC は、SCD1 発現が大腸がん組織で正常上皮組織よりも有意に高いこと (70.3%対 29.7%、 $p=0.02$)、より進行した TNM ステージ (III 対 I + II; 75.9%対 66.3%、 $p=0.02$)、リンパ節転移 (有り対無し; 75.9%対 66.3%、 $p=0.02$)、CRC 家族歴のない患者 (78.7%対 62.1%、 $p=0.047$) と関連していた。

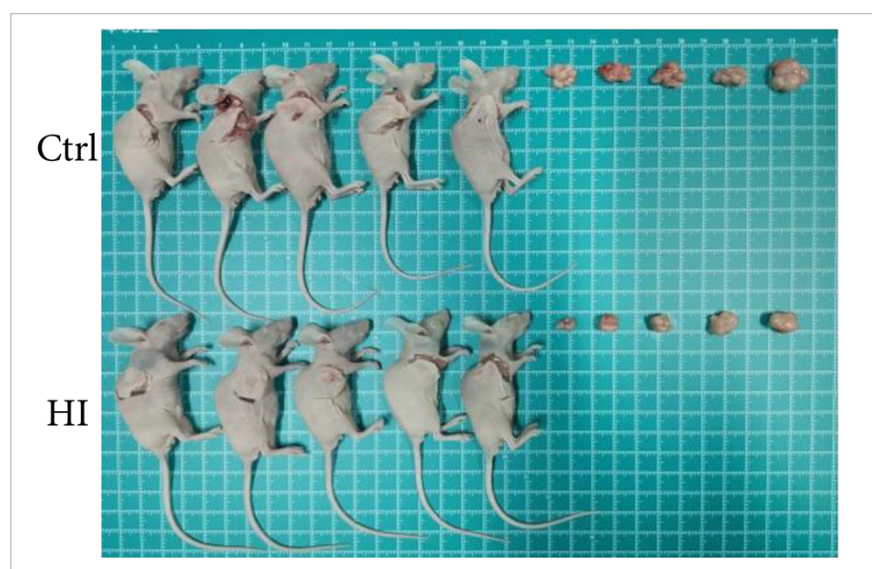
Conclusion: This study demonstrates that high concentrations of H₂ exert an inhibitory effect on CRC by inhibiting the pAKT/SCD1 pathway. Further studies are warranted for clinical evaluation of H₂ as SCD1 inhibitor to target CRC.

【結論】高濃度の水素が pAKT/SCD1 経路を抑制することで大腸がん抑制効果を発揮することを示している。大腸がんを標的とした SCD1 阻害剤としての水素の臨床評価のために、さらなる研究が必要である。

Copyright © 2022 Xiangyan Zhang et al.

Conflict of interest statement: The authors declare no conflicts of interest.

【利益相反】なし



英語	日本語	説明
Colorectal cancer (CRC)	大腸がん	大腸（結腸・直腸・肛門）の一番内側にある粘膜に発生するがん。治療には内視鏡治療、手術、薬物療法、放射線治療などがある。
Tumor	腫瘍	身体にできた細胞の塊のこと。無秩序に増殖しながら周囲の臓器を食い破るように広がったり（浸潤）、身体のあちこちに新しい塊を作ったり（転移）する腫瘍を悪性腫瘍＝「がん」と呼ばれる。
TNM stage	TNM ステージ	がんのステージ（進行度合い）を評価する指標。T（腫瘍の大きさと深さ）、N（リンパ節への転移と広がり）、M（遠隔転移）の三要素で評価する。例：N0（リンパ節転移がなし）、N1・N2（リンパ節転移あり）
lymph node metastasis	リンパ節転移	がん細胞がリンパ節に広がる現象。一般的に、がんの進行を意味する。
family history of CRC	大腸がん家族歴	血縁者の中に大腸がんの症例が存在するかに基づいて、個人の大腸がんリスクを評価する方法。遺伝的な要因や家庭環境の共有によって、大腸がんの発症リスクが高まることが示唆されている。
apoptosis	アポトーシス	体内の細胞が計画的に自滅（細胞死）するプロセス。健康な生体の成長、免疫応答、組織の修復、細胞のホメオスタシス（安定性）に不可欠。細胞の老化や損傷細胞・異常細胞の排除、免疫系における T 細胞の選別、発がん性細胞の制御などに関与する。
colony formation	コロニー形成	細胞が一つから始まり、増殖して多くの細胞からなる集団（コロニー）を形成する現象。細胞の増殖や挙動を評価する指標になる。
RKO	RKO 細胞	大腸腺癌から派生したがん細胞株。比較的異常型の p53 遺伝子を持っており、腫瘍抑制遺伝子の機能が喪失している。がんの増殖や腫瘍形成メカニズムの研究に使用される。
SW480	SW480 細胞	直腸癌から派生したがんの細胞株。比較的異常型の p53 遺伝子を持っており、大腸がんの増殖、浸潤、転移に関する研究に使用される。
HCT116	HCT116 細胞	大腸がんの細胞株。p53 遺伝子の変異をもち、がん治療の薬剤の評価、細胞生物学的研究に活用される。
	p53 遺伝子	異常な細胞増殖やがん細胞の形成を防ぐがん抑制タンパク質の遺伝子。がん細胞では、p53 遺伝子に変異が生じて正常な機能を失うことで、がん細胞が DNA 損傷に対する制御を失い、異常な増殖を許可する。
normal epithelial tissues	正常上皮組織	健康な状態の上皮組織。多層の細胞が密集配置され、表面や腔内を覆ったり、臓器や組織の表面に保護的なバリアを作る役割を果たす。
CCK-8	セルカウンティングキット-8	細胞の生存性や増殖性を評価するための試薬。細胞増殖、細胞毒性、化学物質の感受性試験において、細胞数を測定する。
flow cytometry assays	フローサイトメトリー	細胞解析技術。レーザーを利用し、不均一な混合液中の細胞を計数、選別、特性解析する。短時間に多くの細胞数を客観的に測定でき、目的の細胞集団によるクラスター分析も可能。
xenograft implantation	異種移植	異なる生物種から取得した組織や細胞を実験対象の生物体に移植すること。例：がん細胞や組織をマウスやラットに移植する。
Western blot	ウェスタンブロット	タンパク質の分析手法。タンパク質の存在、量、サイズなどが調査できる。
immunohistochemistry analyses	免疫組織化学分析 (IHC)	組織中のタンパク質の存在と位置を実証する方法。目的の標的分子を染色で視覚化する。癌などの進行・治療を評価するのに有用とされる。
PI3K	ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ	細胞内シグナル伝達に関与する酵素。細胞の生存、増殖、分化、運動、代謝など多くの生理学的プロセスを制御する。細胞の異常増殖や生存の調節に関わる。
p-PI3K	リン酸化 PI3 キナーゼ	PI3K (PI3 キナーゼ) がリン酸化された状態。
	リン酸化	細胞内のタンパク質や分子にリン酸基（リン酸分子）が付加されて、タンパク質の性質や活性が変化すること。遺伝子の発現を変化させたり、細胞内の情報伝達や細胞の増殖・分裂などを調節したりする。
AKT	AKT (別名 Protein Kinase B)	細胞死（アポトーシス）を制御する重要な細胞内シグナル伝達因子。細胞の増殖、生存に作用する。AKT の活性化は様々なヒト悪性腫瘍の病因となる。
pAKT	リン酸化 AKT	AKT がリン酸化された状態。
SC79	SC79	AKT 経路を活性化する薬剤。
SCD1	ステアロイル CoA デサチュラーゼ 1	脂肪酸代謝に関与する酵素。脂肪酸の変換を調節し、細胞の脂質代謝に影響を与える。
formalin-fixed, paraffin-embedded CRC specimens	ホルマリン固定パラフィン包埋された大腸がん検体	試料を薄切りにするための前処理（ホルマリン固定・パラフィン包埋）が施された大腸がん組織試料。ホルマリン固定：組織の構造を保存する特別な化学液に浸すこと。パラフィン包埋：蠟状の物質で包み込むこと。