



過度のカフェイン服用が細胞死を引き起こす仕組みを発見

研究のポイント

1. カフェインは抗がん剤の作用を増強することが知られている。
2. その一方で、過剰なカフェインは身体に様々な中毒症状をもたらし、時には死に至ることも知られているが、その分子メカニズムは不明点だった。
3. 過剰なカフェインが細胞を死に至らしめる分子メカニズムに注目し、研究を進めた。
4. モデル生物、細胞性粘菌とヒト培養細胞を用いて、過度のカフェイン服用が引き起こす細胞死をアラキドン酸が促進することを明らかにした。
5. 今回の研究成果は、抗がん剤の効果を特異的に増強する新薬の開発に繋がることが期待される。

研究の概要

国立大学法人筑波大学【学長 山田信博】（以下「筑波大学」という）生命環境系【系長 白岩善博】桑山秀一講師は、高濃度カフェインが細胞に死をもたらす毒として作用する機構にアラキドン酸が促進的に作用していることを明らかにしました。

今回の研究では、モデル生物、細胞性粘菌とヒトの培養細胞を用いて、過剰のカフェインが細胞死をもたらす機構において、哺乳類では重要かつ多様な生理活性物質であるプロスタグランジンの前駆物質であるアラキドン酸が、アポトーシス（プログラム細胞死）とは別の経路での細胞死を促進していることを明らかにしました。カフェインには抗がん剤の作用を増強する活性もあることから、今回の研究成果がカフェインやカフェイン類似物質による抗がん剤の効果や特異性の増強に大きく寄与することが期待されます。

研究の背景と経緯

覚醒作用があるカフェインはコーヒーやお茶などに多く含まれており、世界中で飲用されている日常的な嗜好品である。しかしながら、過度の飲用は不安や幻覚などの精神的症状や動悸や頭痛などの中毒症状を引き起こし、重症になると死に至ることもある。ところが、過剰なカフェインがそうした重篤な症状を引き起こす分子メカニズムは未だに不明である。また、カフェインには抗がん剤作用を増強する重要な薬理活性があることも知られているが、その作用機序も不明なままである。

当研究室では研究材料としてモデル生物である細胞性粘菌を利用している。今回の研究では、この細胞性粘菌の遺伝子組換え技術により作製したアラキドン酸合成酵素欠失株が高濃度カフェイン耐性に関与し、この経路はヒトでも同様に働いていることを生理学的実験により明らかにした。

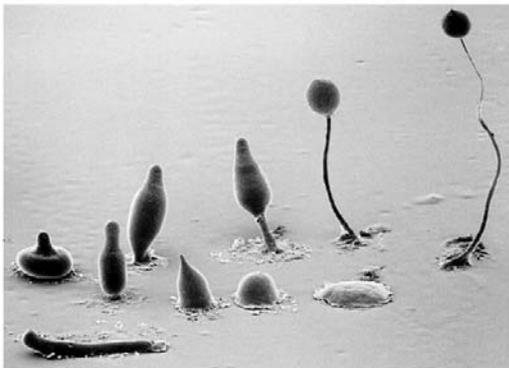
研究内容と成果

遺伝子組換え技術により作製した細胞性粘菌アラキドン酸合成酵素遺伝子破壊株では、高濃度のカフェイン中でも細胞が死なないことを発見した。さらに野生株においては、カフェインによってアラキドン酸が産生されること、アラキドン酸を外部から添加した場合には細胞死が促進されることを明らかにし、細胞性粘菌においてアラキドン酸がカフェインによる細胞死を促進していることを解明した。細胞性粘菌にはカスパーゼによるアポトーシス（プログラム細胞死）機構がないことから、この経路はカスパーゼ非依存的な細胞死であることが予想された。ヒト培養細胞においてカスパーゼ活性を抑制した条件下で高濃度カフェインの作用を検討したところ、確かにアラキドン酸依存的に細胞死が促進されたことから、ヒトでも同様の機構が働いていることが明らかになった。（添付図参照）

今回の研究成果において重要な点は、モデル生物である細胞性粘菌とヒトの培養細胞を用いて、過剰のカフェインによって細胞死がもたらされる機構に、哺乳類では重要かつ多様な生理活性物質であるプロスタグランジンの前駆物質アラキドン酸が細胞死を促進していることを明らかにした点である。さらに、これはアポトーシス（プログラム細胞死）とは別の経路で作用することも重要な新知見である。

カフェインについては、その仕組みは未だ不明ながら、抗がん剤作用を増強する活性があることが知られている。また、アポトーシスは正常な細胞が備えている、細胞を死に至らしめる機構である。今回の研究成果は、カフェインが抗がん剤の効果を増強する機構にはアポトーシスが関与していないことを明らかにしたものである。したがって、正常な細胞に影響を与えずにガン細胞だけを特異的に死滅させる作用をもつ、カフェインやカフェイン類似物質、さらにアラキドン酸やその誘導体、類似物質の開発に大きな希望をもたらす研究成果である。

モデル生物・細胞性粘菌



by M.J. Grimson & R.L. Blanton from DictyBase

コーヒーに含まれるカフェイン



高濃度のカフェイン中では細胞が死ぬ

利用



今回の研究成果:

生存に必須な生理機能物質であるアラキドン酸がカスパーゼ(プログラム細胞死)非依存的に細胞死を増強することを明らかにした
(ヒト培養細胞でも同様に作用していることを確認)

今回の研究成果により期待できること

カフェインは抗がん剤の作用を増強することが知られており、今後カスパーゼ機構を活性化しない(ガン細胞特異的に効果がある)で抗がん剤で増強する新薬の開発に繋がることが期待される。

今後の展開

今後はアラキドン酸合成酵素以外にもカフェインに対して耐性をもたらす遺伝子を探索し、カフェインによる細胞死に関わる分子の分子メカニズムの詳細を研究する予定である。さらには、抗がん剤の作用を特異的に増強するカフェイン、アラキドン酸およびそれらの類似物質の探索を行う。

掲載論文

論文タイトル : Arachidonic Acid Enhances Caffeine-Induced Cell Death via Caspase-Independent Cell Death

日本語訳 : カフェインによる細胞死はアラキドン酸によってカスパーゼ非依存的に促進される

英国のオンライン誌「Scientific Reports」*で2012年8月14日に公表されました。

<http://www.nature.com/srep/index.html>

* 2011年6月に創刊された同雑誌は「Nature」を出版するNature Publishing Groupが管理するオープンアクセスの電子ジャーナルで、自然科学（生物学、化学、物理学、地球科学）のあらゆる領域の一次研究論文を対象としています。

謝辞

本研究は、科学研究費補助金（基盤研究（C）22510202）の支援を受けて行われました。

用語の解説

細胞性粘菌

土壤中に生息する真核単細胞アメーバであるが、飢餓状態に置かれると細胞分化・多細胞化して子実体と呼ばれる孢子塊を柄で支える構造を形成する。遺伝子操作や培養が容易なことからモデル生物として活用されている。

カフェイン

コーヒー等の嗜好品に含まれるアルカロイドの一種で、覚醒作用、脳細動脈収縮作用、利尿作用がある。医薬品としても使用され、眠気、倦怠感に効果がある。副作用として不眠、めまいを起こすことがある。

アラキドン酸

生体中に含まれる不飽和脂肪酸の1つで、プロスタグランジン・トロンボキサン・ロイコトリエンなど、血圧低下や抗腫瘍活性等をもたらす重要な生理活性物質エイコサノイドの前駆体である。また細胞間のシグナル伝達におけるセカンドメッセンジャーとして働くことも知られている。

アポトーシス（プログラム細胞死）

予定細胞死とも呼ばれ、多細胞生物の発生や器官形成における不要な細胞の予定された（自殺）細胞死のことをいう。アポトーシスは個体の生存に利益をもたらす調節されたプロセスであり、その経路は主にカスパーゼと呼ばれるタンパク質分解酵素によってタンパク質が分解され、さらにDNAが断片化される。アポトーシスはガン化した細胞を取り除く機構にも重要な役割をしている。

問い合わせ先

筑波大学生命環境系 生物学・講師 桑山 秀一（くわやま ひでかず）