

学 位 論 文 要 旨	
氏 名	矢野 敏史
題 目	ワサビ機能性成分のヒト大腸がん細胞における抗がん活性の分子機構に関する研究 (Molecular mechanisms of anti-cancer activity of Wasabi 6-MSITC in human colorectal cancer cells )
<p>現在の日本における死因の第1位はがんであり、特に大腸がんは増加傾向にある。がんの発生は食事や生活習慣によるものが大きく、その多くが予防可能であるとされている。がん予防において、深刻なダメージを受けた細胞の除去、すなわちアポトーシス誘導は重要な機構である。がん抑制遺伝子 <i>p53</i> はアポトーシス誘導において重要な役割を果たしている。しかし、多くのがん細胞では <i>p53</i> が変異・欠損しているため、抗がん剤の効果が減じることが多くある。</p> <p>ワサビ 6-Methylsulfinylhexyl isothiocyanate (6-MSITC) は日本古来の薬味であるワサビに多く含まれており、抗酸化や抗炎症作用等の機能性を持つことが報告されている。また、動物実験においてワサビ 6-MSITC がラットの大腸がん形成に顕著な予防効果を示しており、がん予防成分として注目されている。しかし、その抗がん活性に関わる作用分子機構は未だ明らかにされていない。そこで、本研究ではヒト大腸がん細胞株 HCT116 <i>p53</i><sup>+/+</sup> と HCT116 <i>p53</i><sup>-/-</sup> を用いて 6-MSITC による大腸がん細胞の抗がん作用機序を解析した。</p> <p>はじめに、ワサビ 6-MSITC はヒト大腸がん細胞株 HCT116 <i>p53</i><sup>+/+</sup> と <i>p53</i><sup>-/-</sup> の両細胞において、アポトーシス細胞死誘導によって細胞増殖抑制効果を示すことが分かった。そこで、6-MSITC における細胞死誘導を網羅的に解析した結果、ミトコンドリア関連タンパク質発現の変化や細胞外シグナル受容体である Death receptor 群の発現上昇、Caspase 阻害タンパク質群 (IAP family) の発現減少が認められた。</p> <p>そこで、Death receptor 群を検証したところ、6-MSITC は MEK1/2-ERK1/2 経路を介して、その下流にある転写因子 ELK1 と CHOP を活性化し、それらの標的遺伝子である Death receptor 5 (DR5) の発現を上昇し、Caspase-8 を活性化することでアポトーシスを誘導するという分子メカニズムが示された。</p> <p>次に、ミトコンドリアを介した細胞死誘導を検証したところ、6-MSITC によってミトコンドリア膜電位の消失や Cytochrome <i>c</i> の放出、それらに伴う Caspase-9、Caspase-3 の活性化が両細胞ともに見られた。よって、6-MSITC は、<i>p53</i> 非依存的にミトコンドリアの機能喪失を介したアポトーシス細胞死を誘導することが明らかとなった。しかし、ミトコンドリアの機能喪失には MEK1/2-ERK1/2 経路は関与しないことが示された。</p> <p>以上のことより、ワサビ 6-MSITC ががん抑制遺伝子 <i>p53</i> には依存せず、MEK1/2-ERK1/2・ELK1-CHOP を活性化する DR5 経路、並びにミトコンドリアの機能を喪失させる経路によってアポトーシスを誘導することが明らかとなった。がん抑制遺伝子 <i>p53</i> が変異した細胞においても、ワサビ 6-MSITC がアポトーシス誘導や細胞増殖抑制を引き起こせることは、がん予防の観点において重要な発見である。本研究はワサビ成分をはじめ食品の機能性成分によるがん予防の研究に新たな知見を提供するものである。</p>	