

学位論文審査結果の要旨

学位申請者 氏名	矢野敏史	
審査委員	主査	鹿児島大学・教授 侯 徳興
	副査	鹿児島大学・教授 イブラヒム ヒッサム
	副査	琉球大学・教授 屋 宏典
	副査	鹿児島大学・教授 小松 正治
	副査	鹿児島大学・助教 坂尾 こず枝
審査協力者	印	
題目	<p style="text-align: center;">Molecular mechanisms of anti-cancer activity of Wasabi 6-MSITC in human colorectal cancer cells (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)</p>	
<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、本研究はヒト大腸がん細胞 HCT116 <i>p53</i>^{+/+} (野生型) 及び HCT116 <i>p53</i>^{-/-} (欠損型) の培養細胞を用いて 6-MSITC による大</p>		

腸がん細胞の抗がん活性の分子機構を解析した。

ワサビ 6-MSITC はヒト大腸がん細胞株 HCT116 $p53^{+/+}$ と $p53^{-/-}$ の両細胞においても、アポトーシス細胞死を誘導し、同等の細胞増殖抑制効果を示した。がん抑制遺伝子 $p53$ の依存性が認められなかった。そこで、6-MSITC による大腸がん細胞のアポトーシス誘導機構を多方面から解析した。

まず、細胞膜のデスレセプター群を検証した。6-MSITC は MEK1/2-ERK1/2 細胞内信号伝達経路を介して、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デスレセプター5 の発現を上昇させ、カスパーゼ-8 を活性化することでアポトーシスを誘導した。さらに、MEK1/2 活性阻害剤 U0126 を加えることで、上記のアポトーシス誘導経路がすべて阻害された。

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 が両細胞においてもミトコンドリア膜電位の消失やシトクロム *c* の放出を引き起こし、それらに伴うカスパーゼ-9 及びカスパーゼ-3 の活性化を誘導した。よって、6-MSITC は、 $p53$ 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。一方、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。

以上のことより、ワサビ 6-MSITC ががん抑制遺伝子 $p53$ に依存せず、MEK1/2-ERK1/2・ELK1-CHOP を活性化するデスレセプター5 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、大腸がん細胞のアポトーシス誘導や細胞増殖抑制を引き起こした。がん抑制遺伝子 $p53$ 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は重要な発見である。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。よって、本研究は、博士（農学）の学位論文として十分に価値のあるものと判定した。