

氏名	劉 瀟陽		
授与した学位	博士		
専攻分野の名称	学 術		
学位授与番号	博甲第	5 6 2 2	号
学位授与の日付	平成 2 9 年 9 月 2 9 日		
学位授与の要件	環境生命科学研究所 農生命科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)		
学位論文の題目	Involvement of phosphatidylinositide 3-kinase pathway in the resistant mechanisms against benzyl isothiocyanate in human colorectal cancer cells (ヒト大腸がん細胞のベンジルイソチオシアネート耐性機構へのホスファチジルイノシトール 3-キナーゼの関与)		
論文審査委員	教授	田村 隆	教授 中村 宜督
	教授	木村 吉伸	教授 村田 芳行
学位論文内容の概要			
<p>In the present study, I examined the effect of BITC on the phosphatidylinositide 3-kinase (PI3K)/Akt/forkhead box O (FoxO) survival pathway in human colorectal cancer cells (HCT-116, HT-29, DLD-1). I also investigated the regulating role of autophagy in benzyl isothiocyanate (BITC)-induced Nrf2 activation, playing a pivotal role in the inducible expression of cytoprotective genes in human colorectal cancer HCT-116 cells and clarified the mediating role of PI3K in the autophagy-dependent Nrf2 activation by BITC.</p> <p>My findings provide biological evidences that (1) BITC activates the PI3K/Akt/FoxO survival pathway, even though it significantly inhibits the proliferation in HCT-116 cells; (2) Inhibitory experiments using a PI3K selective inhibitor, LY294002 or NVP-BEZ235, significantly enhances the BITC-induced antiproliferation and apoptotic cell population with the attenuation of the activation of the PI3K/Akt/FoxO pathway; (3) BITC time- and dose-dependently induces autophagy, concomitantly with Nrf2 up-regulation in human colorectal cancer HCT-116 cells; (4) PI3K plays the key role in the autophagy-dependent Nrf2 activation by BITC in HCT-116 human colon cancer cells. Taken together, these studies propose that combinatory treatment with the PI3K inhibitors is a promising strategy to overcome resistance of food phytochemicals as well as anti-cancer agents, activating PI3K in human colon cancer cells.</p>			

論文審査結果の要旨

イソチオシアネート (ITC) 類はアブラナ科野菜に由来する含硫化合物で、大腸がん細胞の増殖を顕著に抑制するが、その分子機構には不明な点が多い。本研究は、パパイア種子に由来するbenzyl ITC (BITC) の大腸がん細胞増殖抑制作用におけるホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ (PI3K) の役割を明らかにすることを目的としている。

まず、BITCは大腸がん細胞増殖抑制作用を示すにも関わらず、細胞生存に寄与するPI3K/Akt/FoxO1経路を活性化することを明らかにした。さらに、PI3K選択的阻害剤の共処理は、BITCのPI3K/Akt/FoxO1経路活性化を抑制するだけでなく、アポトーシス誘導作用を相乗的に増強したことから、PI3K/Akt/FoxO1経路はBITCの大腸がん細胞増殖抑制作用を負に制御することが示唆された。この現象はPI3Kが変異により過剰に活性化した大腸がん細胞株で観察されたことから、PI3K変異型大腸がんに普遍的な現象であることを強く示唆した。

続いて、BITCが大腸がん細胞株において、薬物代謝酵素発現に寄与する転写因子Nrf2の発現とオートファジーを誘導することを明らかにした。Class III PI3K選択的阻害剤は、オートファジー関連分子、p62、Nrf2の発現誘導だけでなく、細胞保護遺伝子であるhemoxygenase-1の遺伝子発現を抑制したことから、大腸がん細胞において、BITCはPI3Kに依存したオートファジーを介して薬剤耐性機構を増強することを示唆した。

本研究成果は、食品成分 BITC のもつ機能性の科学的な根拠を提供すると共に、大腸がん細胞の増殖抑制作用を負に制御する新しい分子メカニズムを解明した。また、今後の研究の進展により、食品成分のもつ機能性・安全性への科学的理解に大きく貢献することが期待される。従って、本研究内容は、学術的な価値のみならず、実用に結びつく技術の礎となるものであり、本審査委員会は、本論文が博士（学術）の学位論文に値するものと判断した。