

氏 名	孙 睿彤 (SUN RUITONG)		
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	7 4 0 3	号
学位授与の日付	2 0 2 5 年 9 月 2 5 日		
学位授与の要件	環境生命科学研究科 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	Potentiation of the benzyl isothiocyanate-induced apoptosis by regulation of its metabolism (ベンジルイソチオシアネート誘導アポトーシスの代謝調節による増強)		
論文審査委員	教授 仁戸田 照彦	教授 中村 宜督	准教授 中村 俊之
学位論文内容の要旨			
Multidrug resistance (MDR) is a major barrier in cancer therapy, often caused by enhanced detoxification and efflux mechanisms. Glutathione S-transferases (GSTs), particularly GSTP1, conjugate drugs with glutathione (GSH) and cooperate with multidrug resistance-associated proteins (MRPs) to reduce intracellular drug levels. Benzyl isothiocyanate (BITC), a natural compound from green papaya, induces apoptosis and cell cycle arrest, but its activity is limited by GST-mediated metabolism and requires relatively high concentrations. In chapter 2, the combination of BITC and NBDHEX markedly inhibited proliferation, while NBDHEX alone showed little effect. A similar enhancement was observed in HepG2 cells, which lack GSTP1/2, indicating that NBDHEX acts beyond GSTP1/2 inhibition. NBDHEX unexpectedly increased BITC-GSH conjugates and BITC-modified proteins, suggesting it blocks efflux rather than conjugation. It also potentiated JNK/c-jun and caspase-3 activation, thereby strengthening apoptosis. In chapter 3, CDNB enhanced BITC-induced cytotoxicity by reducing intracellular GSH, suppressing BITC-GSH conjugation, and promoting BITC-modified protein accumulation. These effects elevated free BITC levels and augmented apoptosis through MAPK pathway activation. Thus, CDNB likely acts as a competitive GST substrate that redirects GSH utilization and increases BITC bioavailability. In conclusion, both NBDHEX and CDNB effectively potentiate BITC's anticancer activity by interfering with GST-related pathways. NBDHEX promotes BITC-modified protein accumulation and apoptosis by inhibiting efflux, while CDNB enhances free BITC levels via GSH depletion and conjugation competition. These findings highlight GST modulation as a promising strategy to overcome MDR and improve the therapeutic efficacy of BITC at lower doses.			

論文審査結果の要旨

グルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST) が関与する薬剤の代謝や排出の亢進は、生存経路の活性化とともに重要な役割を果たしていると考えられている。パパイヤ種子に由来するベンジルイソチオシアネート (BITC) は、様々ながん細胞において細胞増殖を抑制する一方で、グルタチオン抱合化により代謝、排出されることが報告されており、この機構が本化合物の生理活性を減弱させる原因の一つと考えられている。そこで本研究は、薬物代謝機構を抑制する薬剤のBITCとの併用ががん細胞の増殖に与える影響を調査した。

まず、GSTの分子種の一つであり、大腸がんを高発現している分子種のGSTP1に対する選択的阻害剤であるNBDHEX (6-(7-nitro-2,1,3-benzoxadiazol-4-ylthio)hexanol) を大腸がん細胞株に前処理したところ、BITCの細胞増殖抑制作用及びアポトーシス誘導作用を増強した。NBDHEXは弱いGST活性阻害作用を示したが、予想に反してBITC-グルタチオン (GSH) 抱合体量を減少できず、逆に増加させた。以上の結果から、NBDHEXはGST依存的なBITCの代謝ではなく、代謝物であるGSH抱合体の排出を阻害することで、細胞内でのBITCによるタンパク質修飾を増加し、BITCのアポトーシス誘導作用を増強することが示唆された。続いて、GSTの良好な基質であり、細胞内GSH量を低下させるCDNB (1-chloro-2,4-dinitrobenzene) を前処理した結果、BITCの細胞内蓄積量を有意に増加させた。また、BITCの細胞増殖抑制作用及びアポトーシス誘導作用を有意に増強した。

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、その機能性をより効果的に発揮させる方策を新たに提案した。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。