

緑茶ポリフェノールEpigallocatechin-3-o-gallate によるがん細胞特異的な細胞致死誘導機構に関する 研究

熊添, 基文

<https://doi.org/10.15017/1441312>

出版情報：九州大学, 2013, 博士（農学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：全文ファイル公表済

氏 名 : 熊添 基文

論文題目 : 緑茶ポリフェノール Epigallocatechin-3-*O*-gallate によるがん細胞特異的な細胞致死誘導機構に関する研究

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

緑茶ポリフェノール的一种である Epigallocatechin-3-*O*-gallate (EGCG) が難治性血液がんである多発性骨髄腫に対し、EGCG センサーである 67-kDa Laminin Receptor (67LR) を介して選択的に細胞致死を誘導することが報告された。しかしながら、EGCG が 67LR に結合後どのような経路で細胞致死を誘導するのかその詳細な機序は不明であった。本論文は、EGCG が誘導する 67LR 依存的細胞致死機構の解明を目的とした研究である。

67LR が shear stress 誘導性一酸化窒素 (NO) 産生に関与することが知られていたことから、EGCG による NO 産生への影響について検討し、EGCG は多発性骨髄腫に対して NO 産生を誘導することを見出した。この EGCG による NO 産生誘導は正常リンパ球では認められないことから EGCG の多発性骨髄腫選択的な致死作用に関与していると予想し、EGCG の NO 産生誘導機構を検討した。EGCG は 67LR を介して内皮型 NO 合成酵素 (eNOS) の活性化を誘導し、eNOS をノックダウンすると EGCG による細胞致死作用が消失したことから、EGCG のがん細胞致死作用に eNOS が関与することを示した。また、EGCG は NO により誘導されることが知られている環状グアノシンーリン酸 (cGMP) 産生を誘導すること、EGCG のがん細胞致死誘導に関与する Protein Kinase C δ (PKC δ) ならびに酸性スフィンゴミエリナーゼ (ASM) が cGMP により活性化されることを見出した。一方、NO 依存的 cGMP 合成酵素である可溶性グアニル酸環化酵素 (sGC) を阻害することで EGCG のがん細胞致死作用が消失することを示した。以上の結果から、EGCG は 67LR を介して eNOS/NO/sGC/cGMP 経路を活性化し、PKC δ および ASM を活性化することによりがん細胞致死活性を発揮することを明らかにした。

EGCG はがん細胞致死作用を誘導しない濃度において NO 産生を誘導するが、cGMP の産生は誘導しなかったことから、cGMP 産生過程が EGCG のがん細胞致死経路の律速であると予想した。そこで cGMP 分解酵素の発現について検討し、cGMP 分解酵素の一種であるホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) が多発性骨髄腫細胞で高発現していることを見出した。また、PDE5 阻害剤である vardenafil が EGCG の多発性骨髄腫に対する選択毒性を保持したままその活性を顕著に強めること、多発性骨髄腫細胞株 MPC-11 を移植したマウス腫瘍モデルにおいて、vardenafil は EGCG の肝毒性を増悪させることなく EGCG の抗がん作用を増強することを明らかにしている。さらに、EGCG に耐性を示す膵臓がん、胃がん、前立腺がん、乳がん、急性骨髄性白血病のヒトに由来する各細胞株に対する EGCG の細胞致死作用が vardenafil との併用で顕著に高まるとともに、ヒト乳がん細胞株 MDA-MB-231 を移植したマウス腫瘍移植モデルにおいてもその抗腫瘍作用を増強することを示した。

本研究により、EGCG は 67LR を介して eNOS/NO/sGC/cGMP 経路を活性化することにより細胞致死を誘導するという新規のがん細胞致死経路を発見している。また、PDE5 が腫瘍組織において高発現しており、そのがん細胞致死誘導経路の抵抗因子であることを見出した。さらに、PDE5 阻害剤と EGCG の併用は生体に障害を与えず顕著な抗腫瘍作用を示すことを明らかにした。

以上要するに、本論文は EGCG のがん細胞致死誘導機構を解明するとともにその誘導機構に基づいた新たながん予防戦略の可能性を示しており、食品機能化学の発展に寄与する価値ある業績と認

める。よって、本論文は博士（農学）の学位に値すると認める。