

# 緑茶カテキンEGCGセンシングの分子的基盤に関する研究

黄, 宇慧

<https://hdl.handle.net/2324/1654962>

---

出版情報：九州大学, 2015, 博士（農学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

氏 名 : 黄 宇慧

論文題名 : 緑茶カテキン EGCG センシングの分子的基盤に関する研究

区 分 : 甲

## 論 文 内 容 の 要 旨

緑茶カテキンの主成分である(-)-epigallocatechin-3-*O*-gallate (EGCG) は、多彩な生体調節作用を示すことから、その作用メカニズムに関する研究が盛んに行われている。EGCG の細胞膜上におけるセンサー分子として 67-kDa Laminin Receptor (67LR) が発見されて以来、抗がん作用を始めとする EGCG の様々な機能性発現 (EGCG センシング) に 67LR が関与することが示されてきた。しかしながら、EGCG センシングの詳細な分子機構については不明な点が多い。そこで本研究では、EGCG センシングの分子的基盤を明らかにすることを目的とした。

EGCG が 67LR を活性化するメカニズムを明らかにするために、まず、EGCG と 67LR の結合様式を検討した。等温滴定カロリーメトリー解析および質量分析により、一分子の 67LR に対して EGCG がオリゴマーを形成することを見出した。67LR を発現する細胞の膜上においても、EGCG は 67LR 依存的にオリゴマーを形成することを、EGCG の蛍光標識体を用いた Fluorescence resonance energy transfer (FRET) 解析により明らかにした。また、EGCG の各水酸基をメチル化した化合物を用い、そのオリゴマー形成能と 67LR 依存的な生理活性発現の指標である cGMP 産生誘導能および Akt 活性化能との関係を検討したところ、EGCG のオリゴマー形成能はその生理活性発現強度と正の相関を示すことを見出した。以上の結果から、EGCG は 67LR 分子上においてオリゴマーを形成することで 67LR を活性化することが明らかとなった。

EGCG は慢性骨髄性白血病細胞に対してアポトーシスを誘導する。その作用機構の解明にあたり、アポトーシス誘導に関わるシグナル伝達の場合としての脂質ラフトに着目した。EGCG が脂質ラフトに与える影響を検討した結果、EGCG は脂質ラフトの会合を誘導することを見出した。また、EGCG によるアポトーシス誘導において、cGMP 産生を介した Protein kinase C  $\delta$  ならびに酸性スフィンゴミエリナーゼの活性化が重要であることを明らかにした。

EGCG センシングに関連する新たな分子を探索するために、表現型に関与する遺伝子の探索手法である Genetic Suppressor Elements (GSE) 法を用い、EGCG センシング関連遺伝子をスクリーニングした。その結果、EGCG のメラノーマ細胞増殖抑制作用を担う遺伝子として同定した分子の一つが、がん幹細胞の機能維持に重要な役割を果たしていることを発見した。本分子はメラノーマにおいて正常皮膚組織と比べて高発現しており、本分子の発現量が高いメラノーマ患者の予後が悪いことを Gene Expression Omnibus DataSets 解析により明らかにした。