

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		
論文調査委員	主査	九州大学	教授 立花宏文
	副査	九州大学	教授 池内義秀
	副査	九州大学	准教授 沖野望

論文審査の結果の要旨

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、抗がん作用をはじめとする 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が、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。本論文では、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ている。

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ている。等温滴定カロリメトリー解析により、1 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ている。また、細胞膜上においても 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ている。一方、EGCG の各水酸基をモノ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、EGCG のオリゴマー形成能がその生理活性発現強度と正の相関を示すことを見出している。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 を活性化することを明らかにしている。

EGCG の慢性骨髄性白血病細胞に対するアポトーシス誘導作用のメカニズム解明にあたり、アポトーシス誘導のシグナル伝達因子としての脂質ラフトに着目し、EGCG が脂質ラフトの会合を誘導することを見出している。また、EGCG によるアポトーシス誘導において、cGMP 産生を介したプロテインキナーゼ C δ 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ている。

EGCG センシングに関与する新たな遺伝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 センシング関連候補遺伝子をスクリーニングしている。さらに候補遺伝子の一つが、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ている。この遺伝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、本遺伝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 データに基づいた解析により明らかにしている。

以上要するに、本論文は EGCG センサー-67LR 分子上における EGCG の分子挙動を明らかにするとともに EGCG センシングに関与する分子を明らかとしており、食品機能科学の発展に寄与する価値のある業績として認める。よって本論文は博士 (農学) の学位に値すると認める。