

## The study on the involvement of cGMP in biological effects of green tea polyphenol EGCG.

表, 宰焘

<https://hdl.handle.net/2324/1866366>

---

出版情報：九州大学, 2017, 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 : 裴 宰焄

論文題名 : The study on the involvement of cGMP in biological effects of green tea polyphenol EGCG.  
(緑茶カテキン EGCG の機能性発現における cGMP の関与に関する研究)

区 分 : 甲

## 論 文 内 容 の 要 旨

緑茶の主要な成分である(-)-epigallocatechin-3-*O*-gallate (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、EGCG の様々な機能性発現 (EGCG センシング) に 67LR を起点とするシグナル伝達経路の重要性が明らかにされてきた。この EGCG センシングに cGMP が関与することが示されているが、その詳細な分子機構については不明であった。そこで本研究では、EGCG の機能性発現における cGMP の役割を明らかにすることを目的とした。

EGCG によって産生誘導される cGMP は様々ながん細胞種に対し、protein kinase C $\delta$  (PKC $\delta$  /acid sphingomyelinase (ASM) 経路を活性化することでアポトースを誘導する。しかしながら、その活性化様式は不明であった。EGCG のアポトース誘導活性に影響を与える酵素阻害剤のスクリーニング実験から、ジアシルグリセロールを負に調節するジアシルグリセロールリパーゼの阻害剤が EGCG の活性を増強することを見出した。また、EGCG はジアシルグリセロールの産生酵素であるホスホリパーゼ C (PLC) を活性化するとともに PLC 阻害剤が EGCG による PKC $\delta$ /ASM 経路の活性化を阻害することを明らかにした。一方、cGMP 産生誘導剤 Bay41-2272 も PKC $\delta$ /ASM 経路ならびに PLC を活性化することを見出した。以上の結果から、EGCG 誘導性の cGMP は PLC 依存的に PKC $\delta$ /ASM 経路を活性化することが示された。

多発性骨髄腫細胞には cGMP 分解酵素の一種であるホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) が高発現しており、生理的濃度における EGCG の細胞致死作用は限定的である。そこで EGCG のがん細胞致死誘導作用に対する PDE5 阻害因子の効果を検討した。硫化水素は PDE5 を阻害することから、硫化水素ナトリウム (NaHS) を多発性骨髄腫細胞に作用させたところ、PDE5 の酵素活性が阻害されるとともに EGCG 誘導性の cGMP 産生が増強されることを見出した。そこで、EGCG の抗がん作用に対する硫化水素の効果を検討するため、多発性骨髄腫細胞株 MPC-11 を移植した BALB/c マウスに EGCG ならびに NaHS を投与した。その結果、EGCG と NaHS を併用投与した群は単独投与群と比較して著しい腫瘍成長の抑制ならびに生存期間の延長が観察された。また、腫瘍組織における PKC $\delta$ /ASM 経路の活性化を PKC $\delta$  のリン酸化ならびに ASM 活性を指標として評価したところ、EGCG と NaHS を併用投与したマウスに由来する腫瘍組織では顕著に活性化されていることが確認された。以上の結果より、硫化水素は PDE5 を阻害することで EGCG によって活性化される 67LR/cGMP/PKC $\delta$ /ASM 経路依存的な作用を増強することが明らかとなった。