

## 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)		
論文調査委員	主査	九州大学	教授 氏名 立花宏文
	副査	九州大学	教授 氏名 佐藤匡央
	副査	九州大学	准教授 氏名 沖野望

## 論文審査の結果の要旨

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。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ている。

これまでに、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シスを誘導することが知られている。しかしながら、その活性化様式は不明であった。EGCG のアポトーシ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ている。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ている。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示し、EGCG 誘導性の cGMP が PLC 依存的に PKC $\delta$ /ASM 経路を活性化することを明らかにしている。

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ている。硫化水素 (H<sub>2</sub>S) は PDE5 を阻害することから、硫化水素ナトリウム (NaHS) を H<sub>2</sub>S 供与体として多発性骨髄腫細胞に作用させたところ、NaHS は PDE5 の酵素活性を阻害するとともに EGCG 誘導性の cGMP 産生を増強することを見出している。また、EGCG の抗がん作用に対する H<sub>2</sub>S の *in vivo* における効果を明らかにするため、多発性骨髄腫細胞株 MPC-11 を移植したマウスに対する EGCG と NaHS の併用投与の効果を検討し、NaHS が EGCG の腫瘍成長抑制作用ならびに腫瘍組織における PKC $\delta$ /ASM 経路の活性化を強めることを示している。

以上要するに、本論文は EGCG センシングに関与する cGMP 依存的なシグナル伝達経路を明らかにするとともに H<sub>2</sub>S が EGCG の cGMP 産生誘導能を高めることで EGCG センシングを増強することを示しており、食品機能科学の発展に寄与する価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士 (農学) の学位を得る資格を有するものと認める。