

緑茶カテキンEGCGのmicroRNA発現制御を介した生体調節作用に関する研究

山田, 脩平

<https://hdl.handle.net/2324/1931975>

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 : 山田 脩平

論文題名 : 緑茶カテキン EGCG の microRNA 発現制御を介した生体調節作用に関する研究

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

緑茶に特徴的に含まれるカテキンの一種である(-)-Epigallocatechin-3-*O*-gallate (EGCG) は抗がん作用や抗炎症作用など多彩な生体調節作用を発現する食品因子として注目されている。MicroRNA (miRNA) はタンパク質に翻訳されないノンコーディング RNA の一種であり、mRNA の分解を誘導あるいは翻訳を阻害し、遺伝子の発現を制御することで細胞増殖や分化、免疫応答、脂質代謝など様々な生命現象に関与している。しかしながら、EGCG の生体調節作用と miRNA の関係については不明であった。そこで本研究では、EGCG の miRNA 発現制御ならびに EGCG の生体調節作用に対する miRNA の関与を明らかにすることを目的とした。

EGCG はがん幹細胞機能の一つであるスフェロイド形成能を阻害した。そこで、がん幹細胞機能維持を担う STARD3 の発現に対する EGCG の影響を検討したところ、EGCG は STARD3 のタンパク質発現量を減少させた。また、EGCG は STARD3 遺伝子と相補的な配列を有する miR-30c の発現量を増加させた。これらの結果から、EGCG は miR-30c の発現上昇を介して STARD3 の発現を低下させ、がん幹細胞機能を阻害することが示唆された。

EGCG はメラノーマ細胞に高発現する 67-kDa laminin receptor (67LR) を介して抗メラノーマ作用を発揮する。メラノーマ細胞における miRNA 発現に対する EGCG の影響ならびに 67LR の関与についてマイクロアレイ解析により検討した。その結果、EGCG により多くの miRNA の発現が変動したが、67LR の発現をノックダウンした細胞ではこうした miRNA 発現変動が減弱した。また、EGCG はがん抑制性の miRNA である Let-7b の発現量を増加させることでその標的遺伝子の一つであるがん遺伝子 HMGA2 の発現を低下させることを明らかにした。次に、EGCG の Let-7b 発現調節メカニズムを明らかにするため、EGCG が 67LR を介して活性化する PKA/PP2A 経路の関与を検討したところ、PKA 阻害剤ならびに PP2A 阻害剤は EGCG の Let-7b 発現増強作用を阻害した。以上の結果から、EGCG は 67LR を介して PKA/PP2A 経路を活性化することにより Let-7b の発現を上昇させることが示された。

マクロファージは炎症を促進する M1 マクロファージと炎症を抑制する M2 マクロファージに大別される。EGCG を経口投与したマウスの腹腔マクロファージを採取し、M1 ならびに M2 マクロファージの極性マーカー遺伝子の発現量を測定した。その結果、EGCG を経口投与した群において M2 マーカー遺伝子の発現量が増加するとともに Let-7b の発現量が増加した。そこで、Let-7b を強制発現させるとマクロファージの M2 マーカー遺伝子の発現量が増加した。さらに、EGCG による M2 マクロファージへの分極誘導作用は Let-7b の阻害剤により減弱したことから、EGCG は Let-7b の発現増強を介してマクロファージの極性を M2 型へと分極させることが示された。

以上の結果から、EGCG の生体調節作用の発現に miRNA が重要な役割を担うことが明らかとなった。