

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				
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	古屋茂樹
	副査	九州大学	教授	氏名	佐藤匡央

論文審査の結果の要旨

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様々な生命現象に関与している。一方、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であるが、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 発現制御機構ならびに 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ている。

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、EGCG は STARD3 のタンパク質発現量を減少させるとともに STARD3 遺伝子と相補的な配列を有する miRNA である miR-30c の発現量を増加させることを見出している。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を明らかにしている。

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。そこで、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、EGCG により発現が変動する miRNA 分子種を明らかにするとともに、67LR の発現をノックダウンした細胞では EGCG の miRNA 発現調節作用が減弱することを見出している。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ている。次に、EGCG の Let-7b 発現調節メカニズムを検討し、EGCG は 67LR を介してプロテインキナーゼ A/プロテインホスファターゼ 2A 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を明らかにしている。

マクロファージは炎症を促進する M1 型マクロファージと炎症を抑制する M2 型マクロファージに分類される。EGCG を経口投与したマウスの腹腔マクロファージにおいて、M2 型マーカー遺伝子の発現量が増加するとともに Let-7b の発現量が増加することを見出している。また、Let-7b の細胞内導入は M2 型マーカー遺伝子の発現量を増加させること、EGCG による M2 型マクロファージへの分極調節作用が Let-7b の阻害剤により減弱することを示し、EGCG は Let-7b の発現促進を介してマクロファージの極性を M2 型へ分極させることを明らかにしている。

以上要するに、本論文は EGCG の生体調節作用に miRNA が重要な役割を担うことを示すとともにその発現制御メカニズムの一端を明らかにしており、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。