

緑茶カテキンEGCGの抗炎症作用メカニズムに関する研究

山下, 麻衣

<https://hdl.handle.net/2324/7182538>

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (農学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

氏 名 : 山下 麻衣

論文題名 : 緑茶カテキン EGCG の抗炎症作用メカニズムに関する研究

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

緑茶 (*Camellia sinensis*)の主要な成分である Epigallocatechin-3-O-gallate (EGCG)には抗肥満作用や抗がん作用といった様々な生理活性が報告されているが、それらの詳細な作用メカニズムは不明である。本研究では、肥満やがんに関与する炎症に対する EGCG の作用を中心に、それぞれのメカニズムの解明を目的とした。

これまで EGCG の細胞膜上受容体として 67 kDa laminin receptor (67LR) が同定されており、EGCG の抗炎症作用においては、生理的低濃度で EGCG が 67LR を介して Toll-like receptor 4 (TLR4)のリガンドであるリポポリサッカライド(LPS)によって誘導される炎症応答を抑制すること、またその活性に TLR4 シグナル抑制分子である Toll-interacting protein (Tollip)の発現上昇が重要であることが明らかにされているが、Tollip の発現制御メカニズムは不明である。そこで、マクロファージ細胞株 RAW264.7 において Tollip の転写抑制因子である E74-Like Factor 1 (Elf-1)の関与について検討したところ、EGCG は Elf-1 の核内発現を低下させた。Elf-1 は脱リン酸化されることによりプロテアソーム系によって核内発現が低下することから、脱リン酸化酵素 Protein Phosphatase 2A (PP2A)に着目した。その結果、EGCG は PP2A を活性化させること、また、PP2A 阻害剤は EGCG の Tollip 発現上昇作用を抑制することを見出した。一方、EGCG の抗がん作用において、67LR/Akt/endothelial NO synthase (eNOS) /soluble guanylate cyclase (sGC) /cyclic guanosine 3'-5'-monophosphate (cGMP)経路が重要であることが明らかになっていることから、EGCG の Tollip 発現上昇作用における本経路の関与を検討した。その結果、EGCG は Akt を活性化させるとともに eNOS のリン酸化レベルを上昇させたが、Akt 阻害剤ならびに NOS 阻害剤は EGCG の Tollip 発現上昇作用を阻害した。また、cGMP 合成酵素阻害剤により EGCG の Tollip 発現上昇作用は抑制された。さらに、cGMP 合成酵素活性化剤により、PP2A の活性化、Elf-1 の核内発現低下、Tollip の発現上昇が誘導された。

次に、ポリフェノールの一種である Eriodictyol が EGCG/67LR/Akt/eNOS/sGC/cGMP 経路を増強することが見出されていることから、高脂肪・高ショ糖食摂取によって誘導した肥満モデルマウスに対し、EGCG を多く含む緑茶抽出物と Eriodictyol を摂取させ、EGCG の抗肥満作用への併用効果について検討した。緑茶抽出物と Eriodictyol の併用により有意な体重増加抑制が見られ、TG、NEFA、総コレステロール、LDL/VLDL 値も低下していた。特に、肝臓においてコレステロール合成酵素である HMGCR (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coA reductase) や HMGCS (Hydroxymethylglutaryl-CoA synthase)、LDL 受容体(LDLR)などの mRNA 発現量が有意に変化していたことから、これらの遺伝子発現の調節によりコレステロール値の低下に繋がったと示唆された。

以上の結果から、EGCG は抗炎症作用において Akt/eNOS/sGC/cGMP 経路を介して PP2A 依存的に Elf-1 の核内発現を低下させることで Tollip の発現を上昇させることが示された。また、緑茶抽出物と Eriodictyol の併用によるコレステロール低下作用は、肝臓における HMGCR および HMGCS の発現抑制と LDLR の発現上昇がコレステロール低下作用に寄与することが示唆された。