

緑茶カテキンセンシング機構に基づいたがん予防戦略

九州大学大学院農学研究院 立花宏文

我々は緑茶の主要な成分である(-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG) と結合し、そのがん細胞増殖抑制作用を仲介する細胞膜上の緑茶カテキン感知レセプターとして 67kDa ラミニンレセプター(67LR)を発見するとともに⁽¹⁾、その活性化メカニズムを明らかにした^(2, 3)。その後今日までに、EGCG の抗がん作用、抗炎症作用、抗アレルギー作用、脂肪細胞機能調節作用、血管内皮細胞機能調節作用といった機能性に 67LR が関与することが報告されている⁽⁴⁾。また、臨床試験で抗がん活性が示されている薬剤ポリフェノン E (主成分は EGCG) の作用における 67LR の関与⁽⁵⁾や、EGCG が生体内で 67LR に特異的に結合する性質を利用し、67LR を高発現する前立腺がん薬剤をピンポイントに集積させ殺傷するドラッグデリバリーシステムが報告された⁽⁶⁾。

EGCG の多発性骨髄腫細胞に対するアポトーシス誘導作用が 67LR 依存性であるとの報告⁽⁷⁾をふまえ、67LR を介した EGCG の機能性(抗がん作用)発現を担う分子の解明をすすめた結果、EGCG は 67LR を介して内皮型 NO 合成酵素 (eNOS) を活性化することで NO 産生を誘導すること、それに続いて可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)依存的に cGMP 産生を促進すること、さらに cGMP はプロテインキナーゼ C δ (PKC δ)ならびに酸性スフィンゴミエリナーゼ (ASM) を活性化することを明らかにした^(8, 9)。つまり、EGCG は 67LR/eNOS/NO/cGMP/PKC δ /ASM から構成される新規の細胞致死経路を活性化することを見出した。

興味深いことに、生理的低濃度の EGCG は NO 産生を誘導するものの、cGMP 産生は促進できなかつた。そこで、cGMP が本細胞致死経路の律速であると予想し、cGMP 分解酵素ホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) の発現について検討したところ、PDE5 が胃がん、膵臓がん、前立腺がん、乳がん、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病細胞、慢性リンパ性白血病細胞において高発現しており、EGCG と PDE5 阻害剤の併用はこれらがん細胞に対して強力な致死作用を発揮することを明らかにした⁽⁹⁻¹¹⁾。

EGCG によって活性化された ASM の下流におけるイベントとして注目すべき点は、脂質ラフトが崩壊し EGF 受容体や IGF 受容体をはじめとする様々なチロシンキナーゼレセプターの活性化が阻害されることである⁽¹²⁾。また、ASM によって産生されるセラミドを下方制御するスフィンゴシンキナーゼ(SphK1)が多発性骨髄腫において高発現しており、SphK1 を阻害することで EGCG の抗がん作用を増強できることを明らかにした^(12, 13)。

EGCG は 67LR を介してメラノーマ細胞に対して増殖抑制作用を発揮する⁽²⁾。そこで網羅的遺伝子スクリーニング法を用いて、EGCG のメラノーマ細胞増殖抑制作用を担う遺伝子を探索し、プロテインホスファターゼ 2A (PP2A) を同定した⁽¹⁴⁾。67LR と PP2A の関係を解析した結果、EGCG は 67LR を介してアデニル酸シクラーゼ (AC)/cAMP/プロテインキナーゼ A (PKA) 経路を介して PP2A を活性化するとともに、がん抑制因子 Merlin を活性化することを

見出した。一方、PP2Aの阻害因子であるSuvar3-9 enhancer-of-zeste trithorax (Set)がメラノーマにおいて高発現しており、SetをノックダウンすることでEGCGの抗メラノーマ作用を著しく増強できることを明らかにした⁽¹⁴⁾。また、Ras/Raf/MEK/ERK経路を標的とする薬剤PLX4720に耐性なメラノーマに対して、EGCGはPP2Aの活性化を介してmTOR経路を阻害することで、PLX4720感受性を高めることを示した⁽¹⁴⁾。

参考文献

- (1) Nat. Struct. Mol. Biol., 11, 380 (2004).
- (2) J. Biol. Chem., 283, 3050 (2008).
- (3) AGgri-Bioscience Monographs, 4,19 (2014).
- (4) ILSI JAPAN, 116, 6 (2014).
- (5) Clin. Cancer Res., 19, 1116 (2013).
- (6) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 109, 12426 (2012).
- (7) Blood, 108, 2804 (2006).
- (8) Biochem. J., 443, 525 (2012).
- (9) J. Clin. Invest., 123, 787 (2013).
- (10) Br. J. Haematol.,168, 610 (2014).
- (11) FEBS Lett., 587, 3052 (2013).
- (12) Mol. Cancer Ther. 14, 2303 (2015).
- (13) Br. J. Haematol., in press
- (14) J. Biol. Chem., 289, 32671 (2014).