

研究種目：基盤研究（A）
研究期間：2006～2009
課題番号：18208012
研究課題名（和文） 緑茶カテキン受容体を介したカテキンの機能性発現とシグナリングの統合解析
研究課題名（英文） Integrated studies on signaling and physiological function of green tea catechin through the catechin receptor
研究代表者 立花 宏文（TACHIBANA HIROFUMI）
九州大学大学院農学研究院・准教授
研究者番号：70236545

研究分野：農学

科研費の分科・細目：農芸化学・食品科学

キーワード：EGCG、緑茶、受容体、シグナリング、67LR、カテキン、機能性

1. 研究計画の概要

研究代表者は、多彩な生理作用を有する緑茶の主要成分エピガロカテキンガレート（EGCG）と特異的に結合し、その機能性を担う細胞膜受容体があるとの独自のコンセプトのもと、緑茶カテキン受容体の同定に世界で初めて成功した（本成果は、成果を掲載した*Nature Struct. Mol. Biol.*の表紙を飾るとともに、プレス発表論文として全世界に発信された）。一方、本受容体分子に関する基礎的情報（発現組織や発現制御機構）は非常に乏しく、受容体分子としての具体的な働き（シグナル伝達機構）に関する研究は手つかずのままであった。そこで本研究課題では、緑茶カテキンを生体内シグナル因子（受容体のリガンド）として捉え、受容体を介したカテキンの機能性発現機序を明らかにし、緑茶カテキンを機能性素材として、安全かつ効果的に活用した食品を創製するための分子的基盤に資することを目的とし、以下の研究項目を遂行している。

- 1) 緑茶カテキンが受容体への結合を介して発現を制御する遺伝子／タンパク質を網羅的に解析する。
- 2) 緑茶カテキンが受容体に結合した後どのようにしてその生理作用を発現するのか、その機能性発現に関与する因子を同定する（緑茶カテキン受容体を介したカテキンシグナリングの解明）。
- 3) 多彩な緑茶カテキンの生理機能は、受容体を介した作用かどうかの検証。
- 4) 受容体分子中のカテキン結合領域の同定、ならびにカテキン感受性遺伝子の遺伝子配列情報に基づいた緑茶カテキン感受性に関係するSNPsを解明する（緑茶カテキンの効き方における個人差の遺伝的背景の解明）。
- 5) 緑茶カテキンの受容体への結合を促進（もしくは阻害）する食品成分を明らかにする（緑茶カテキンの機能性を高めるための「食べ合わせ」の科学）。

2. 研究の進捗状況

- 1) EGCGが67LRを介して発現を調節する遺伝

子として、抗酸化作用、抗炎症作用、抗がん作用などに関連する遺伝子を見いだした。

2) EGCGが受容体に結合後の生理作用を仲介する細胞内シグナル伝達分子としてeEF1AおよびMYPT1を見いだした。これらの分子が*in vivo*におけるEGCGの抗がん作用発現に必須であり、カテキン感受性決定遺伝子として働くことを明らかにした。

3) 67LRがEGCGの抗がん作用のみならず、好塩基球の脱顆粒阻害作用や高親和性IgE受容体発現抑制作用も仲介していることを明らかにした。

4) 受容体分子中のEGCG結合部位が161-170番目のアミノ酸残基からなるドメイン(IPCN NKGaHS)であることを、結合ドメイン欠損体を用いた検討等より明らかにした。

5) 67LRの発現を増大させる食品成分として*all-trans-retinoic acid*(ATRA)を見いだすとともに、EGCGをATRAと同時に摂食させることでATRAが腫瘍における67LRの発現を増加させるとともにEGCGの抗がん作用を増強させることを明らかにした。

3. 現在までの達成度

② おおむね順調に進展している。

(理由)

上記研究5項目のうち、1), 2), 3), 5) に関して具象的なデータを得ることに成功するとともにその成果を学会発表や原著論文の形で公表した。4) についても緑茶カテキン感受性に関するSNPsの解明以外は研究計画通り順調に進展している。

4. 今後の研究の推進方策

(1) 研究項目3) に関して、EGCGの多彩な緑茶カテキンの生理機能が受容体を介した

作用かどうかを、マクロファージ、血管内皮細胞、脂肪細胞などを対象に抗炎症作用、血管弛緩作用、脂質代謝調節作用について検討する。

(2) 緑茶カテキンの効き方における個人差があるのかどうか、カテキン感受性決定遺伝子の遺伝子配列情報に基づいた緑茶カテキン感受性に関するSNPsを解明する。

5. 代表的な研究成果

[雑誌論文] (計 23 件)

- ① Umeda, D., Yano, S., Yamada, K., Tachibana, H., Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate signaling pathway through 67-kDa laminin receptor, *J. Biol. Chem.*, 283, 3050-3058, 2008, 査読有。
- ② Fujimura, Y., Umeda, D., Yamada, K., Tachibana, H., The impact of the 67 kDa laminin receptor on both cell-surface binding and anti-allergic action of tea catechins, *Arch. Biochem. Biophys.* 476, 133-138, 2008, 査読有。
- ③ Fujimura, Y., Umeda, D., Yano, S., Maeda-Yamamoto, M., Yamada, K., Tachibana, H., The 67kDa laminin receptor as a primary determinant of anti-allergic effects of *O*-methylated EGCG, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 364, 79-85, 2007, 査読有。

[学会発表] (計 61 件)

- ① Tachibana, H., Green tea polyphenol EGCG signaling through the 67kDa laminin receptor, 3rd International Conference on Polyphenols and Health, 2007年11月28日, 国立京都国際会館。
- ② 立花宏文, 緑茶カテキン受容体 67LR を介したカテキンの機能性発現機構、第81回日本薬理学会年会、2008年3月17日、パシフィコ横浜

[図書] (計 6 件)

- ① 立花宏文 (小川正、河田照雄、寺尾純二編集)、緑茶カテキン受容体を介したEGCGの機能性発現とシグナリング、*栄養学研究の最前線*, pp93-107, 2008