



緑茶カテキンのがん細胞殺傷のしくみに基づいた新しいがん治療法の発見

概要

九州大学大学院農学研究院の立花宏文主幹教授らは、緑茶に多く含まれるカテキン的一种 EGCG(※1)が血管を弛緩させる経路として知られている一酸化窒素/cGMP(※2)経路を活性化することで正常な細胞は傷つけずにがん細胞を特異的に殺傷する新たな仕組みを発見しました。さらに、一酸化窒素/cGMP 経路を阻害する酵素であるホスホジエステラーゼ 5(PDE5)(※3)が腫瘍において高発現しており、男性性機能障害治療薬として用いられている PDE5 阻害剤を併用することで EGCG の抗がん作用を飛躍的に増強できることを明らかにしました。

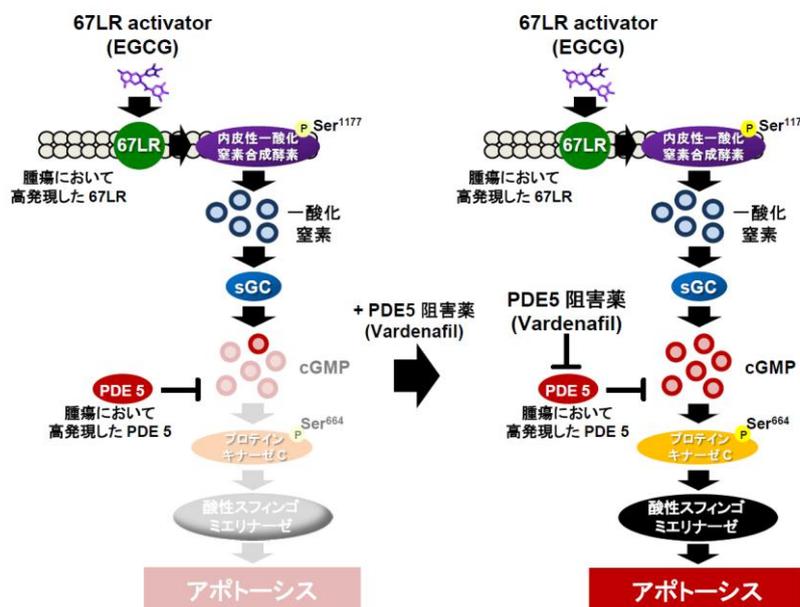
本研究成果は、2013年1月25日(金)12:00(米国東部時間)に米国科学雑誌「The Journal of Clinical Investigation」オンライン版に掲載されます。また、本研究成果は同誌2月号の表紙に取り上げられるとともに注目研究(JCI Impact)に選ばれました。

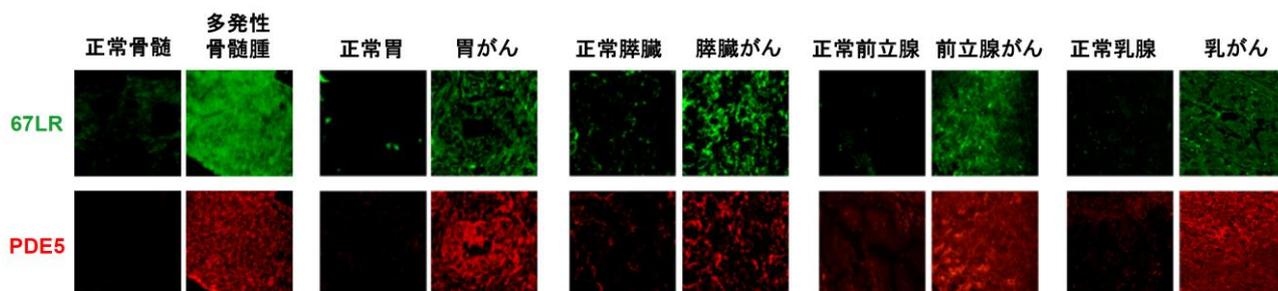
背景

がんは日本人の死因の第1位であり、その予防・治療法の確立は益々重要な課題となっています。緑茶は体脂肪低減作用や抗アレルギー作用などの生体調節作用があり特定保健用食品としても利用されている機能性食品です。抗がん作用に関しては、緑茶や緑茶特有の成分であるエピガロカテキンガレート(EGCG)の摂取が前立腺がんや胃がんに対して抗がん作用を発揮するとの研究がある一方、そうした効果を否定する報告も有り、緑茶の抗がん作用には不明な点が多く残されていました。

内容

九州大学大学院農学研究院の立花主幹教授らは、これまでに 67 kDa laminin receptor (67LR)(※4)という細胞膜表面にあるタンパク質に EGCG が結合することでがん細胞を選択的に殺傷することを明らかにしてきました。しかしながら、EGCG がどのようにしてがん細胞を殺傷するのかそのメカニズムの詳細は不明でした。今回の研究から、EGCG は 67LR を介して一酸化窒素合成酵素を活性化し、勃起や血管を弛緩させる経路として知られている一酸化窒素/cGMP 経路を介してプロテインキナーゼ Cδ(※5)ならびに酸性スフィンゴミエリナーゼ(※6)という酵素を活性化することでがん細胞にアポトーシス(細胞自滅)を誘導することを発見しました。





EGCG ががん細胞を特異的に殺傷する仕組みは分かりましたが、緑茶を数杯飲んだ程度で吸収される量の EGCG では十分な抗がん作用を発揮できません。

そこで、EGCG の活性を阻害している因子ががん細胞にあるのではないかと探った結果、cGMP を分解することが知られているホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) が様々ながん細胞 (多発性骨髄腫、膵臓がん、前立腺がん、乳がん、胃がん) で正常細胞と比べて高発現しており、EGCG の抗がん作用を阻害していることが明らかとなりました。

さらに、男性性機能障害治療薬として臨床的に用いられている PDE5 阻害剤でその働きを抑えたところ、低容量における EGCG のがん細胞致死活性を飛躍的に増強できることを見出しました。つまり、67LR の活性化剤と PDE5 の阻害剤の併用は、これまでにない全く新しい概念に基づいた治療戦略として有望であることが示されました。

■今後の展開

がんの化学的治療において選択毒性と薬剤耐性は重要な問題です。EGCG は正常細胞と比べ腫瘍に高発現している分子を標的としていることから、がん細胞のみを選択的に殺傷できる可能性があります。また、今回発見した EGCG のがん細胞致死機構は既存の抗がん剤とは全く違う仕組みであり、今後、既存の治療薬に効果が無いあるいは既存の治療薬に抵抗性を持ったがんに対する治療薬の開発に結びつくものと期待されます。

【用語解説】

(※1) EGCG

緑茶に特有な成分であり、緑茶ポリフェノールの一種。

(※2) cGMP

細胞内の信号伝達を担うセカンドメッセンジャーと呼ばれる分子の一種。血管弛緩や性的興奮による勃起に重要な役割。

(※3) 67LR

がん細胞などの細胞膜表面に高発現するタンパク質の一種。細胞接着やウイルスの細胞内感染等に関与していることが知られている。

(※4) ホスホジエステラーゼ 5(PDE5)

cGMP を分解する酵素。PDE5 阻害薬は局所血流量を増大させ男性性機能障害 (ED)、肺高血圧(肺にかかる血圧が通常より高い状態をさし、運動能力の低下につながる)の治療薬となっている。

(※5) プロテインキナーゼ Cδ

タンパク質をリン酸化する酵素の一種。細胞内の信号伝達を仲介する分子として働く。

(※6) 酸性スフィンゴミエリナーゼ

細胞膜に存在するスフィンゴミエリンに作用してセラミドを生成する酵素。生成されたセラミドは細胞死を誘導する細胞内の信号伝達分子として働く。

【お問い合わせ】

大学院農学研究院 主幹教授
 食品機能デザイン研究センター長 立花宏文
 電話：092-642-3008
 FAX：092-642-3008
 Mail：tatibana@agr.kyushu-u.ac.jp