

氏名	呉 海 涛
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	学 術
学位授与番号	博甲第3754号
学位授与の日付	平成20年 9月30日
学位授与の要件	自然科学研究科バイオサイエンス専攻 (学位規則第5条第1項該当)
学位論文の題目	Pro-oxidant property of (-)-epigallocatechin-3-gallate and its physiological roles (エピガロカテキンガレートのプロオキシダント作用とその生理的役割)
論文審査委員	准教授 中村 宜督 教授 村田 芳行 教授 木村 吉伸

#### 学位論文内容の要旨

(-)-Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) is the most abundant and active constituent in tea catechin fraction. EGCG is well known as an antioxidant, and has been demonstrated *in vitro* to possess a wide range of biological and pharmacological properties. Conversely, EGCG also has a function of pro-oxidant property to induce oxidative stress and subsequent alteration of redox-related signaling pathway. Oxidative stress has been implicated in the pathogenesis of allergic diseases possibly through the enhanced expression of Th2-associated cytokines, such as interleukin (IL)-5 and IL-13. In the present study, physiological roles of pro-oxidant property of EGCG in IL-5 or IL-13 gene expression and apoptosis induction were clarified using human basophilic KU812 and leukemia Jurkat T cells. We also investigated the underlying mechanism especially focused on the mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathways.

Our findings provide biological evidences that (1) EGCG induces IL-13 mRNA expression *via* H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production and the following activation of c-jun N-terminal kinase (JNK) and nuclear factor of activated T cells (NFATc1) in human basophilic KU812 cells; (2) EGCG induces IL-5 mRNA expression *via* H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production and the following activation of extracellular signal-regulated protein kinase (ERK) in Jurkat T cells; (3) Co-treatment of EGCG potentiates cytotoxicity by benzyl isothiocyanate (BITC) or H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, both of which was mediated by ERK and JNK signaling pathway.

Taken together, these series of studies provide biological evidences that pro-oxidant effect of EGCG plays an important role in both potentiation of allergic disorders and anti-cancer effects possibly through differential regulation of MAPK pathways in a cell type-specific manner.

## 論文審査結果の要旨

緑茶由来の(-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG) は、抗酸化、がん予防、抗肥満など、多彩な生理活性を有し、現在最も健康維持機能が期待される食品成分の一つである。その一方でEGCGは、自身が酸化を受けやすく、その過程において活性酸素を生成することから、プロオキシダントとして働くことも知られている。しかし、この作用がどのような生理活性に、どの程度寄与するかについては不明な点が多い。そこで、本論文ではEGCGによるプロオキシダント作用の生物学的意義を明らかにする目的で、1) 好塩基球においてアレルギー応答の増感に作用するIL-13発現、2) ヘルパーT細胞の分化決定に重要なIL-5発現、3) EGCG単独及び他の食品成分との組合せによるアポトーシス誘導に関して、プロオキシダントの各現象への関与とその分子機構を明らかにしようとしている。

まず、ヒト好塩基球KU812細胞、ヒトTリンパ球Jurkat細胞におけるEGCGのプロオキシダント作用とアレルギー関連遺伝子の発現に対する影響を調べた。その結果、EGCGは培地中に過酸化水素を生成するだけでなく、細胞内活性酸素量を増大させた。また、EGCGはいずれの細胞においても濃度依存的にアレルギー関連遺伝子 mRNAの発現を増加させ、カタラーゼ共処理によってこの効果は解除された。EGCGのプロオキシダント作用は、mitogen-activated protein kinaseの活性化を促し、好塩基球ではc-Jun-N-terminal kinase経路が、T細胞ではextracellular signal-regulated kinase経路が、それぞれIL類の発現に貢献していることを、特異的阻害剤を用いて明らかにした。さらに、クロマチン免疫沈降などの手法により、NFATc1をEGCGによるIL-13発現を担う転写因子として同定している。

さらに、EGCGは他の食品成分による抗がん作用を有意に増強することを示し、戦略的な食品成分の組合せが毒性の低減と効果の増強をもたらすという、EGCGの新しい機能特性を示した。

本研究内容は、学術的な価値のみならず、実用に結びつく技術の礎となるものであり、本審査委員会は、本論文が博士（学術）の学位論文に値するものと判断した。