

緑茶カテキンの細胞増殖抑制効果

—抗動脈硬化作用および抗がん作用の可能性について—

The Suppressive Effect of Green Tea Catechin on Cell Proliferation
— possible catechin roles in preventing atherosclerosis and tumorigenesis —

木村幸子、亥子紗世、大谷香代、寺嶋正治

Sachiko KIMURA, Sayo INOKO, Kayo OTANI, Masaharu TERASHIMA

東海学園大学 健康栄養学部 管理栄養学科

Department of Registered Dietitians, Faculty of Health and Nutrition,

Tokai Gakuen University

キーワード：カテキン, EGCG, 粥状動脈硬化, がん, 予防

Key Words: catechin, EGCG, atherosclerosis, cancer, carcinogenesis, prevention

要約

生活習慣病の中でも動脈硬化性疾患や悪性新生物の頻度は、増加の一途をたどっている。現代の食生活における脂質や糖質の過剰摂取、運動量の減少、加齢、脂質異常症、糖尿病、高血圧などの生活習慣に伴う危険因子の増加が動脈硬化や悪性新生物につながると考えられ、これらの疾患により平均寿命は頭打ちとなり、健康寿命も足踏み状態にある。生活習慣病予防のためにできる事は様々であり、食生活の改善や運動習慣は最も大切であるが、本研究では手軽に摂取することのできる緑茶カテキンに注目した。

カテキンはフェノール水酸基による殺菌作用や抗酸化作用、抗アレルギー作用、抗変異原性抗がん作用、血中脂質低下作用、血糖低下作用、抗肥満作用を有するといわれている。今回われわれは、このカテキンによる動脈硬化発生抑制効果、がん発生抑制効果について培養細胞を用いた実験を行った。動脈硬化に深く関連するラット大動脈平滑筋由来繊維芽細胞株 (A7r5)、ヒトがん細胞である前立腺癌細胞株 (PC3 および DU145) やグリオブラストーマ細胞 (U87) を用い、緑茶カテキンである epigallocatechin gallate (EGCG) の用量依存性実験と epigallocatechin (EGC)、epicatechin gallate (ECG)、EGCG の3種類のカテキンによる細胞増殖抑制効果を検討した。

A7r5、PC3、DU145、U87 細胞をそれぞれを血清飢餓状態にした後、0~100 μ mol/L EGCG を添加し、1%FBS 加 DMEM 溶液で4日間培養し細胞数を定量すると、どの細胞においても EGCG 濃度依存性に細胞数の減少がみられた。また、EGC、ECG、EGCG の3種類のカテキンを用いて

同様の実験を行った結果、3種類のカテキンは用量依存性に細胞数を減少させたが、その効果はEGCGが最も大きく、次いでECG、EGCという順番に細胞数の減少が認められた。つまり、緑茶カテキンはA7r5細胞に対してEGCG > ECG > EGCの順に有意に細胞増殖を抑制し、EGCGの細胞増殖抑制に対するIC₅₀は30.3 μmol/Lであった。また、PC3細胞、DU145細胞、U87細胞においても同様の細胞増殖抑制効果がみられ、EGCGのIC₅₀はPC3細胞で16.5 μmol/L、DU145細胞で11.1 μmol/Lであった。緑茶カテキン類は、実験に用いた血管平滑筋細胞、がん細胞どちらにおいても細胞増殖抑制効果を示したが、特にがん細胞において感受性が高かった。

以上の結果より、日本人になじみの深い緑茶の頻回で継続的な飲用は、生活習慣病である動脈硬化症、高脂血症、がんの予防、発症・進展防止に有用である可能性が強く示された。

Abstract

The three major causes of death for Japanese people are cancer, heart disease, and cerebrovascular disease. Atherosclerotic diseases followed by lifestyle diseases such as dyslipidemia, diabetes mellitus, hypertension and obesity, are life-threatening, causing ischemic heart disease and cerebrovascular attack. Cancer is the most common disease to cause death in the elderly, but multistep carcinogenesis or effective methods for their prevention have remained obscure. Accumulating evidence suggests that epigallocatechin gallate (EGCG), a major constituent of green tea catechin, has a potential to prevent or improve prognosis in some human diseases, including lifestyle diseases, atherosclerotic disease and cancer.

To determine the anti-atherosclerotic and anti-tumor effects of catechin, we examined the ability of various catechins including EGCG to suppress the cell proliferation of vascular smooth muscle (A7r5 cells) and human cancer (PC3, DU145 and U87 cells) cell lines. Epigallocatechin (EGC), epicatechin gallate (ECG) and EGCG effectively prevented the cell proliferation of both cell lines (EGCG > ECG > EGC), although IC₅₀ for EGCG of A7r5 cells (30.3 μmol/L) is higher than that of PC3 cells (11.1 μmol/L), suggesting that cancer cells are more susceptible to EGCG than are differentiated cells.

Thus, it is possible that habitual and frequent consumption of green tea might contribute to some health benefits and to preventing diseases such as atherosclerotic and ischemic diseases as well as cancer.

緒言

われわれ日本人が日常的に飲用する緑茶中には、カテキン類と称される低分子ポリフェノールが含まれおり、緑茶カテキンは乾燥茶葉の8~20%を占める最も含有量の高い成分である。代表的な茶カテキンには、エピカテキン (EC)、エピガロカテキン (EGC)、エピカテキングレート (ECG)、およびエピガロカテキングレート (EGCG) があり (図1)、一般的な緑茶葉においては、最も生理的活性効果が高いと考えられている EGCG が5~10%と約半分を占め、EGC、ECG、ECの順に少なくなる (富田 2013)。カテキン類には、肥満予防効果、血漿コレステロール濃度の上昇抑制、体脂肪低下作用、血圧上昇抑制作用、高血糖抑制作用、血小板凝集抑制などの働きがあり、これらが動脈硬化の発症抑制ひいては虚血性心疾患や脳血管障害の予防につながると考えられている (池田 2013, 田淵ら 2013)。さらに、カテキン類には抗酸化作用、抗がん作用、抗ウイルス作用、抗アレルギー作用など多彩な作用が報告されている (Suzuki Y et al. 2012, 伊勢村 2013, 富田ら 2013)。

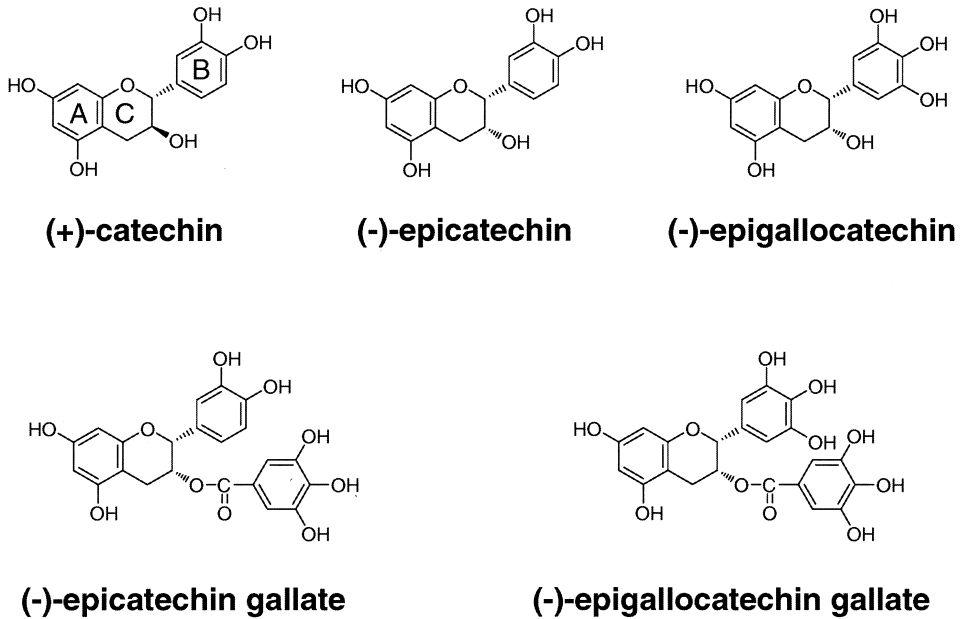


図1 カテキンの化学構造

epicatechin, epigallocatechin, epicatechin gallate, epigallocatechin gallate が、緑茶の主要なカテキン構成成分である (Suzuki et al. の図を改変)。

また、動物実験によって高脂肪食摂取時における体重・体脂肪蓄積抑制作用 (Meguro S et al. 2001, Bose M et al. 2008)、脂質吸収抑制や血清中性脂肪低下作用 (Raederstorff DG et al. 2003, Wang S et al. 2006)、脂肪燃焼作用 (Murase T et al. 2001)、LDL-受容体を介した血清コ

レステロール低下作用(Goto T et al. 2012)、肝脂肪蓄積抑制作用(Bose M et al. 2008)など脂質代謝に対する作用、さらには血糖上昇抑制作用(Koyama Y et al. 2004, Wolfram S et al. 2006)が認められている。カテキン類のヒト対象実験も検討されており、体脂肪蓄積抑制作用や糖代謝・脂質代謝改善作用(Nagao T et al. 2001, 土田ら 2002, 高瀬ら 2008)などメタボリックシンドロームや生活習慣病の予防、進行阻止を示唆する有用な効果が確認されている。

高齢化社会におけるわが国では、動脈硬化性疾患による血管障害(虚血性心疾患や脳血管障害)や悪性新生物による死亡者数が増加している。動脈硬化は、加齢や脂質異常症、糖尿病、高血圧、喫煙などの生活習慣に伴う危険因子が関与する。粥状動脈硬化の発端は、過剰な血中 LDL コレステロールであり、これが血管内皮へ侵入し酸化 LDL となる。内皮下に侵入したマクロファージは酸化 LDL を貪食し、泡沫細胞となる。さらに中膜にある血管平滑筋細胞も形質転換・細胞増殖し動脈硬化性病変を形成する。この病変は泡沫細胞とそれを取り囲む平滑筋細胞、線維性被膜からなる粥腫性プラークへと進行する。その過程でプラークの増大が動脈内腔の狭窄・血流障害を来し、虚血性疾患を発症する。また、プラークの不安定化や破裂が生じると、血栓形成による動脈の閉塞を生じる(範 2014)。現在行われている動脈硬化の予防法としては、食生活をはじめとした生活習慣の改善や EPA や DHA など n-3 系多価不飽和脂肪酸、ビタミン、抗酸化物質の摂取などにより血中の LDL を減少させ、LDL の酸化変性を抑制することにより、プラークの形成自体を予防するものが多い。緑茶カテキンには、前述したように脂質吸収抑制、脂肪燃焼作用、血清コレステロール低下作用があり、さらに抗酸化作用や血圧低下作用もある(富田ら 2013)ため、動脈硬化の発症抑制に有効であるとされている。また、緑茶カテキンは動脈硬化の発症を抑制するのみでなく、血管平滑筋細胞の中膜への遊走、増殖を抑制する分子メカニズム(Terashima et al. 2004-2005)や血小板凝集抑制作用も示されており(池田 2013)、動脈硬化の進展抑制さらには、虚血性心疾患、脳血管障害の予防が期待できる。

日本人の死因の第一位である悪性新生物は、昭和 56 年に死因順位第 1 位となり、死亡者数が一貫して上昇を続けている。平成 26 年の全死亡者に占める割合は 29.2% (推計)となっており、全死亡者のおよそ 3 人に 1 人は悪性新生物で死亡したことになる(平成 26 年(2014)人口動態統計の年間推計、厚生労働省)。原因としては、長寿高齢化が進んだことや、食生活の欧米化による脂肪摂取量の増加や嗜好の変化、運動の機会低下なども影響していると考えられている。がんに関しても、緑茶カテキンには抗がん作用や抗腫瘍効果があることが知られており、基礎研究や動物実験で有効性が多数報告されている(伊勢村 2013)。また、緑茶カテキンは、血中総コレステロールや LDL-コレステロールの上昇を抑制することにより、大腸腺腫の増大を抑制し、大腸がん形成を抑制する興味深い結果が示されている(菊池ら 2009)。これらの抗腫瘍効果は、細胞増殖に関連するシグナル伝達分子の阻害や抗酸化作用、アポトーシス促進作用、血管新生抑制作用など多岐にわたる効果によってもたらされている(Singh et al. 2011)。

今回、われわれは血管平滑筋細胞由来の A7r5 細胞、ヒトがん細胞由来の PC3、DU145、U87 細胞を用いて、緑茶カテキン類 (EGC、ECG、EGCG) の細胞増殖に対する効果を検討したので報告する。

方法

1. 試薬、細胞

DMEM (Dulbecco's modified Eagle medium)、FBS (fatal bovine serum)、カテキン類 (EGC: epigallocatechin, ECG: epicatechin gallate, EGCG: epigallocatechin gallate) は、ナカライテスク (株) より購入した。他の試薬は、ハヤシ化成 (名古屋市) より購入し実験に用いた。実験に供した培養細胞は、ラット大動脈平滑筋由来細胞株 A7r5、ヒト前立腺がん細胞株 DU145 および PC3、ヒトグリオーマ細胞株 U87 であり、理研細胞バンクまたは JCRB/HSRRB より入手し、継代培養を行い、実験に用いた。

2. 細胞培養、培養細胞写真

冷凍保存状態 (-80°C) から融解した細胞懸濁液 (細胞数: $1\sim 5 \times 10^5$) に、10%FBS 加 DMEM 溶液を 10 ml 加え、 $600 \times g$ で 10 分間遠心した。溶液を捨てた後、2~3 ml の 10%FBS 加 DMEM 溶液に懸濁し、60 mm シャーレに撒き CO_2 インキュベーターで培養した。60 mm または 80 mm ϕ のシャーレを用いて細胞が増殖するまで 2 日に 1 回の 10%FBS 加 DMEM の液替えを行った。増殖した細胞を 0.25% トリプシン溶液で剥離した後、6 穴 (35 mm ϕ) のシャーレへ撒き直し、付着、進展、増殖するまで 10%FBS 加 DMEM で培養した。その後、Serum Free Medium に交換し 1 日間培養した。Serum Free にする事で細胞を血清飢餓状態にし、細胞周期を G_0 期に同調させた。その後、1% FBS 加 DMEM に交換し、EGCG などカテキン類をそれぞれ 0~100 $\mu\text{mol/L}$ 加え、1 日おきに液替えを行い計 4 日間培養した。

培養細胞写真は、培養用倒立顕微鏡 (Nikon TS-1F APH) および顕微鏡用デジタルカメラシステム (DS-Fi1-L2) を用いて撮影した。A7r5 など培養細胞は、全て倍率 40 倍で観察・撮影した。

3. 細胞数計測、細胞染色と吸光度分析、 IC_{50}

細胞数計測は、以下のように行なった。培養を行ったシャーレ内の DMEM を吸引し、0.25% トリプシン溶液で細胞を剥離した後、10%FBS 加 DMEM 溶液に懸濁し、PBS (phosphate-buffered saline) 溶液で 1 回洗浄した。細胞懸濁液 100 μl に 0.1% トリパンブルー溶液を同量加え、血球計算板で生細胞数を計測した。

細胞数を相対的に定量するために、トリパンブルーによる細胞染色を行なった。培養を行った

シャーレ内の DMEM を吸引し、PBS で 2 回洗浄した。リン酸緩衝 10%ホルマリン溶液で細胞を固定後、PBS で 2 回洗浄した。PBS を十分に吸引し、0.1%トリパンブルー溶液で一晩染色した。トリパンブルーを十分に吸引し、PBS で 2 回洗浄後、0.1 規定の HCl 溶液 2 ml で染色された細胞を溶解し、分光光度計にて吸光度 (600 nm) を測定した。

カテキン類 (EGC, ECG, EGCG) の細胞増殖に対する IC₅₀ (half maximal (50%) inhibitory concentration) は、得られたデータから回帰直線を作成し数値を求めた。

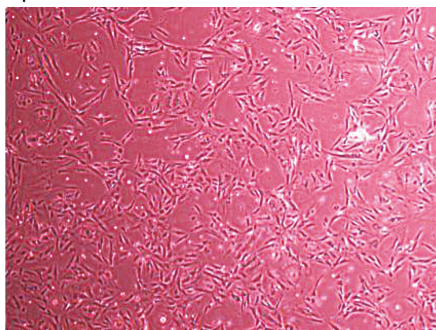
結果

1. カテキン類の血管平滑筋細胞株 A7r5 に対する効果

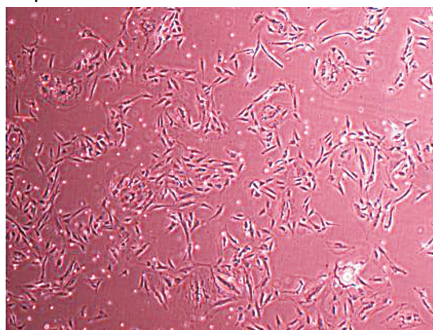
1%FBS 加 DMEM 存在下に、ラット血管平滑筋由来 A7r5 細胞を 4 日間それぞれ 0~100 μ mol/L EGCG で処理し、顕微鏡で観察したところ、細胞数は EGCG 用量依存性に減少した (図 2A、B)。同様に EGCG で処理をした A7r5 細胞を 10%ホルマリンで固定した後、メチレンブルーで染色し、0.1 規定の HCl 溶液に溶解し、この溶液の吸光度を測定すると、図 2B の細胞数測定結果とほぼ同様に、EGCG 用量依存性の細胞数減少が観察された (図 2C)。以降、この吸光度

図2 A A7r5 細胞の EGCG 用量依存性細胞増殖抑制効果

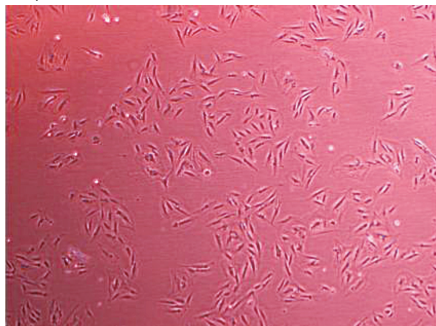
0 μ mol/L



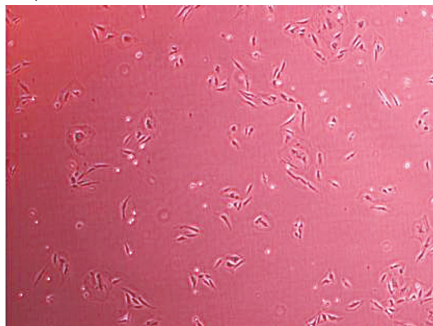
10 μ mol/L



20 μ mol/L



50 μ mol/L



100 $\mu\text{mol/L}$

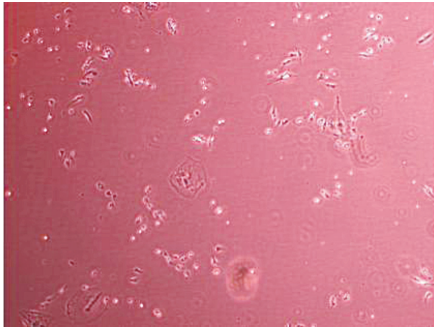


図 2B A7r5 細胞の EGCG 用量依存性細胞増殖抑制効果 (細胞数計測)

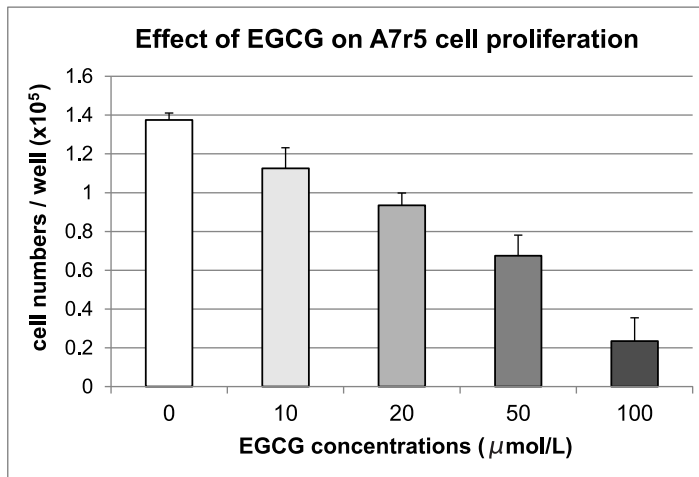


図 2C A7r5 細胞の EGCG 用量依存性細胞増殖抑制効果

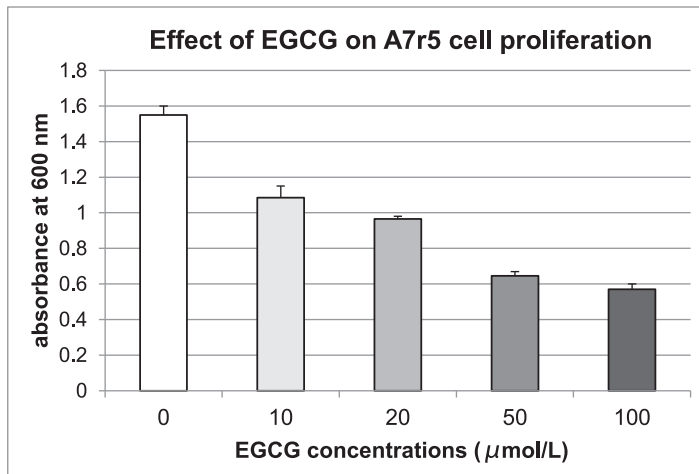


図 2D カテキン類の A7r5 細胞増殖抑制効果

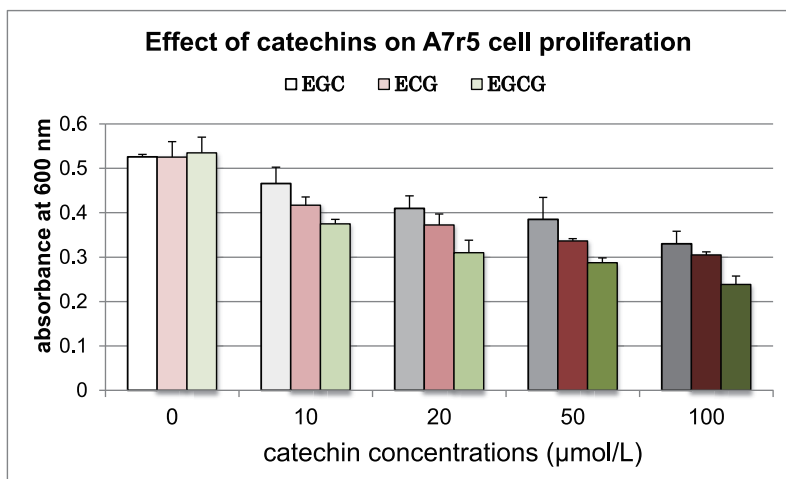


図 2 ラット平滑筋細胞株 A7r5 に対するカテキンの細胞増殖抑制効果

A: EGCG 用量依存性細胞増殖抑制効果

0~100 μmol/L EGCG による細胞状態の変化を観察した (倍率 40 倍)。

B: EGCG 用量依存性細胞増殖抑制効果 (細胞数計測)

0~100 μmol/L EGCG による生細胞数の変化を観察した。

C: EGCG 用量依存性細胞増殖抑制効果

0~100 μmol/L EGCG による生細胞数の変化を細胞染色後の吸光度で測定した。

D: カテキン類 (EGC, ECG, EGCG) の細胞増殖抑制効果

カテキン類の細胞に対する効果を C と同様の方法で測定した。

測定法を細胞数の相対的評価として用いることとした。次に、A7r5 細胞をそれぞれ 0~100 μmol/L EGC、ECG、EGCG で処理をし、細胞数を半定量したところ、図 2D に示すような結果となった。EGC、ECG、EGCG それぞれが、用量依存性に細胞数を減少させたが、その効果は EGCG > ECG > EGC の順であった。細胞増殖抑制の IC₅₀ を算出したところ、EGCG は 30.3 μmol/L であったが、EGC や ECG は > 100 μmol/L であった (表 1)。

表 1 カテキン類の培養細胞株に対する IC₅₀ (μmol/L)

Cell line	A7r5	PC3	DU145
Catechins	EGC	> 100	63.9
	ECG	> 100	54.8
	EGCG	30.3	16.5

カテキン類 (EGC: epigallocatechin, ECG: epicatechin gallate, EGCG: epigallocatechin gallate) による細胞増殖抑制の IC₅₀ (μmol/L) は、図 2C、2D、3C、4C のデータを用いた回帰直線から算出した。

2. カテキン類のヒトがん細胞株に対する効果

ヒト前立腺がん細胞株 PC3 の細胞増殖に対する 0~100 $\mu\text{mol/L}$ EGCG の効果を A7r5 細胞と同様に検討したところ、細胞数は EGCG 用量依存性に減少した (図 3A、B)。特に、50 $\mu\text{mol/L}$ EGCG 以上の濃度では、細胞生存性が著しく低下していた。次に、PC3 細胞をそれぞれ 0~100 $\mu\text{mol/L}$ EGC、ECG、EGCG で処理をし、細胞数を半定量したところ、図 3C に示すような結果となった。EGC、ECG、EGCG それぞれが、用量依存性に細胞数を減少させたが、その効果は EGCG > ECG > EGC の順であった。細胞増殖抑制の IC_{50} を算出したところ、EGCG は 16.5 μ

図 3A PC3 細胞の EGCG 用量依存性細胞増殖抑制効果

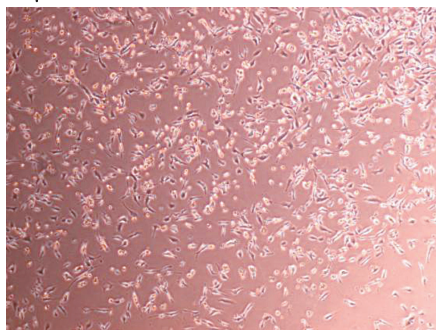
0 $\mu\text{mol/L}$



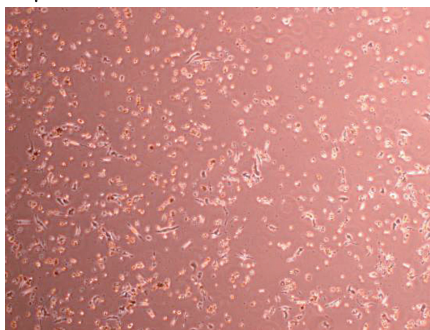
10 $\mu\text{mol/L}$



20 $\mu\text{mol/L}$



50 $\mu\text{mol/L}$



100 $\mu\text{mol/L}$

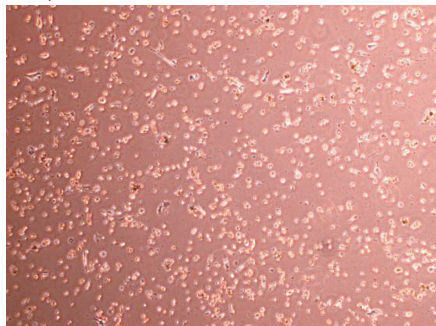


図 3B PC3 細胞の EGCG 用量依存性細胞増殖抑制効果

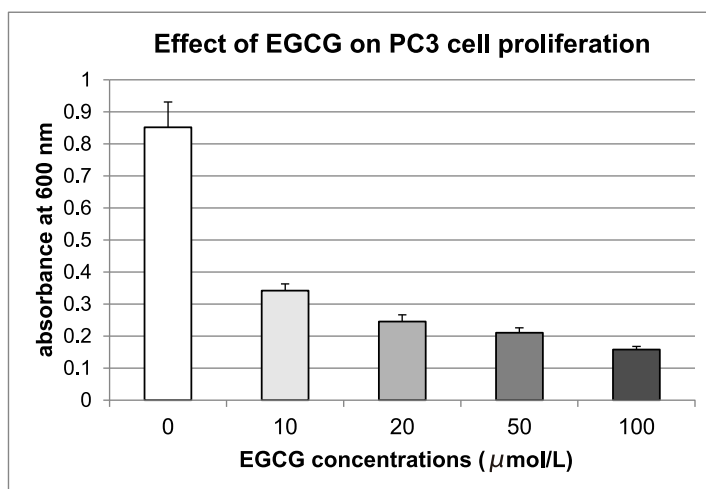


図 3C カテキン類の PC3 細胞増殖抑制効果

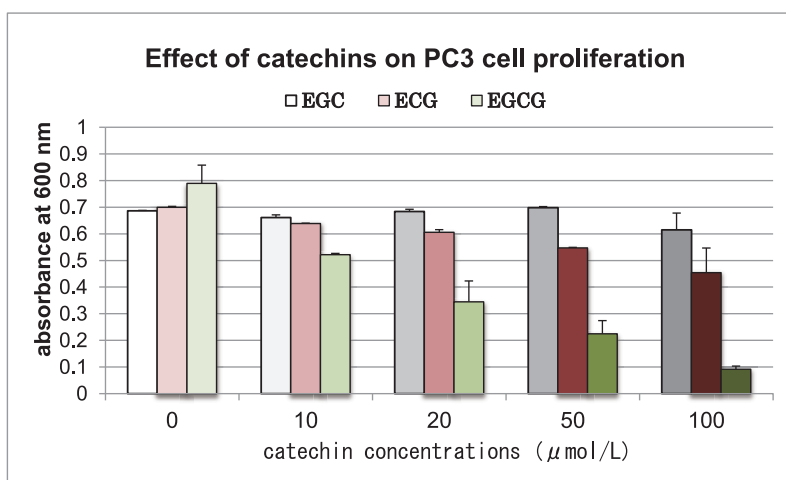


図 3 ヒト前立腺がん細胞 PC3 に対するカテキンの細胞増殖抑制効果

A : EGCG 用量依存性細胞増殖抑制効果

0~100 $\mu\text{mol/L}$ EGCG による細胞状態の変化を観察した (倍率 40 倍)。

B : EGCG 用量依存性細胞増殖抑制効果

0~100 $\mu\text{mol/L}$ EGCG による生細胞数の変化を図 2C と同様の方法で測定した。

C : カテキン類 (EGC, ECG, EGCG) の細胞増殖抑制効果

カテキン類の細胞に対する効果を図 2C と同様の方法で測定した。

mol/L であったが、EGC や ECG は > 100 $\mu\text{mol/L}$ であった (表 1)。

次に、ヒト前立腺がん細胞株 DU145 の細胞増殖に対する 0~100 $\mu\text{mol/L}$ EGCG の効果を PC3 細胞と同様に観察した。その結果、細胞数は EGCG 用量依存性に顕著に減少した (図 4A、B)。特に、20 $\mu\text{mol/L}$ EGCG 以上の濃度では、細胞生存性が著しく低下した。次に、DU145 細胞をそれぞれ 0~100 $\mu\text{mol/L}$ EGC、ECG、EGCG で処理をし、細胞数を半定量したところ、図 4C に示すような結果となった。PC3 細胞と同様に、EGC、ECG、EGCG それぞれが用量依存性に細胞数を減少させたが、その効果は EGCG > ECG > EGC の順であった。細胞増殖抑制の IC_{50} を算出したところ、EGCG は 11.1 $\mu\text{mol/L}$ であったが、EGC や ECG は > 50 $\mu\text{mol/L}$ であった (表 1)。

図 4A DU145 細胞の EGCG 用量依存性細胞増殖抑制効果

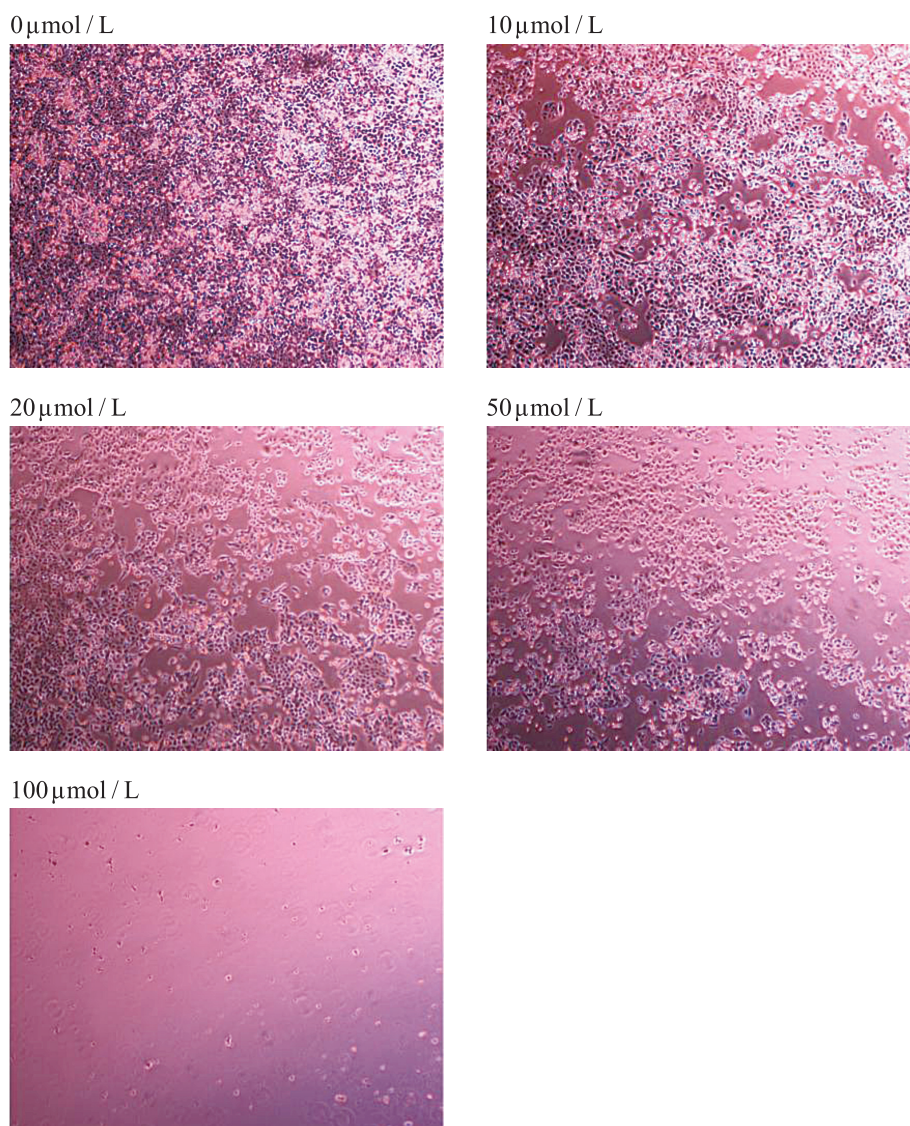


図4B DU145細胞のEGCG用量依存性細胞増殖抑制効果

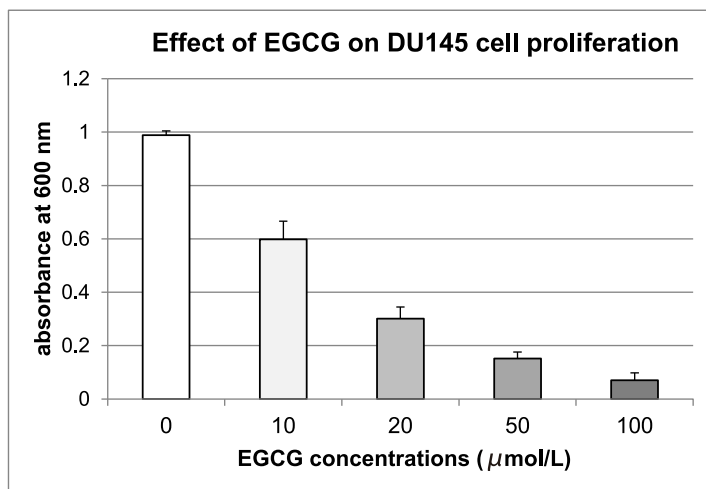


図4C カテキン類のDU145細胞増殖抑制効果

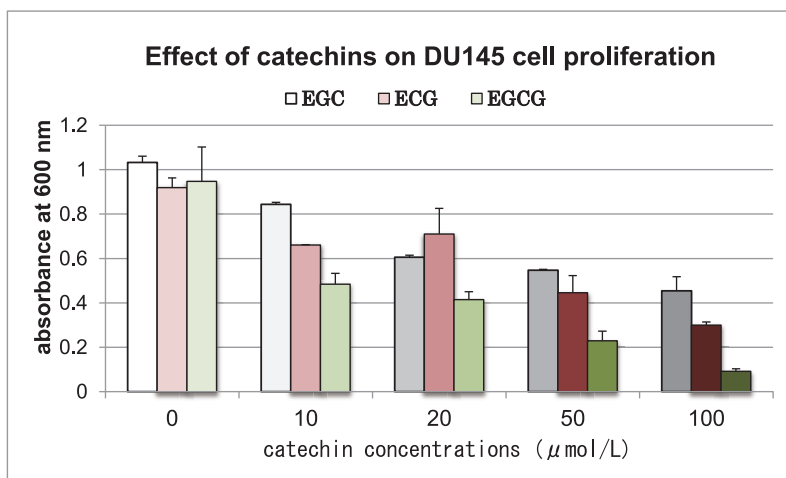


図4 ヒト前立腺がん細胞 DU145 に対するカテキンの細胞増殖抑制効果

A: EGCG 用量依存性細胞増殖抑制効果

0~100 $\mu\text{mol/L}$ EGCG による細胞状態の変化を観察した (倍率 40 倍)。

B: EGCG 用量依存性細胞増殖抑制効果

0~100 $\mu\text{mol/L}$ EGCG による生細胞数の変化を図 2C と同様の方法で測定した。

C: カテキン類 (EGC, ECG, EGCG) の細胞増殖抑制効果

カテキン類の細胞に対する効果を図 2C と同様の方法で測定した。

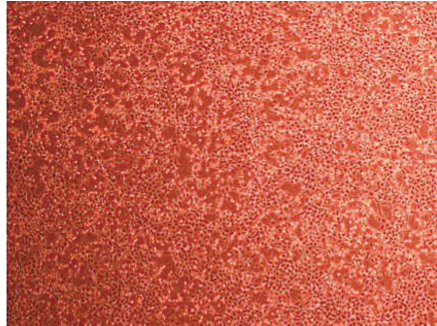
同様の細胞増殖に対する実験をヒト神経膠腫細胞株 U87 を用いて行なった。U87 細胞も前立腺がん細胞と同様に、細胞数が EGCG 用量依存性に顕著に減少した (図 5A、B)。しかし、EGCG に対する感受性が非常に高く、 $10\mu\text{mol/L}$ EGCG 濃度を超えると、細胞生存性が著しく低下した。

図 5A U87 細胞の EGCG 用量依存性細胞増殖抑制効果

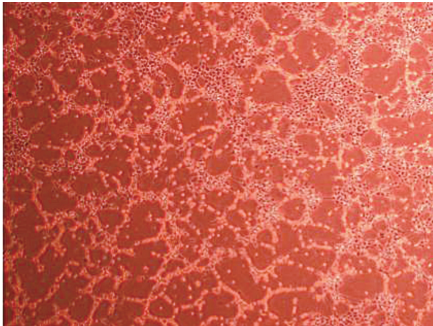
$0\mu\text{mol/L}$



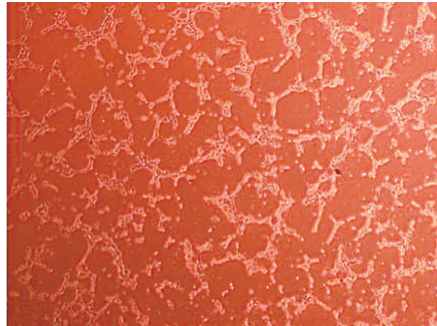
$10\mu\text{mol/L}$



$20\mu\text{mol/L}$



$50\mu\text{mol/L}$



$100\mu\text{mol/L}$

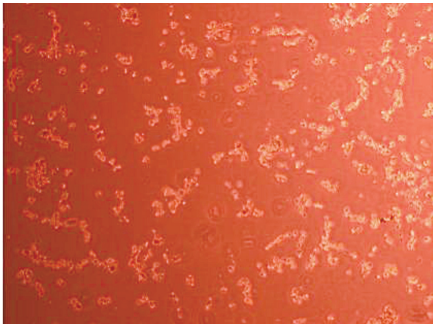


図 5B U87 細胞の EGCG 用量依存性細胞増殖抑制効果

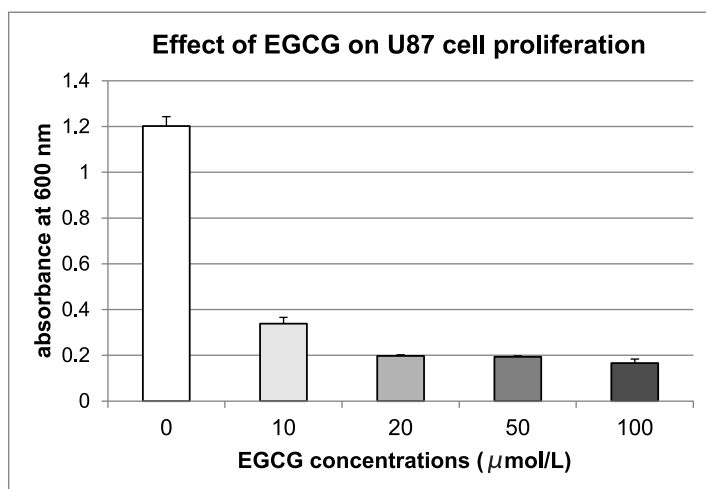


図 5 ヒトグリオブラストーマ細胞 U87 に対する EGCG の細胞増殖抑制効果

A: EGCG 用量依存性細胞増殖抑制効果

0~100 $\mu\text{mol/L}$ EGCG による細胞状態の変化を観察した (倍率 40 倍)。

B: EGCG 用量依存性細胞増殖抑制効果

0~100 $\mu\text{mol/L}$ EGCG による生細胞数の変化を図 2C と同様の方法で測定した。

考察

高脂肪食摂取マウスにおいて、緑茶カテキン単独または緑茶カテキンとタウリンの同時摂取は、①肥満抑制効果、②血中総コレステロール、LDL-コレステロール低下作用、③血中中性脂肪低下作用、④血糖値低下作用、⑤脂肪肝形成抑制作用、をもたらすことが報告されている(寺嶋ら 2014)。さらに、EGCG をはじめとしたカテキンが、細胞増殖に関連する細胞内シグナル系を抑制することにより、細胞増殖を抑制する可能性が分子レベルで示されている (Terashima et al. 2004-2005, 伊勢村 2013)。緑茶カテキンは、血中脂質レベルを低下させることや抗酸化作用により動脈硬化を低減し、血圧低下作用や血小板凝集抑制作用と合わせて、生活習慣病である虚血性心疾患や脳血管障害を抑制する可能性が考えられている。実際、今回の *in situ* 実験において、血管平滑筋細胞の増殖を EGCG が顕著に抑制することが分かり、 IC_{50} は $30.3 \mu\text{mol/L}$ であった。このことは、動脈硬化の中でも頻度的に最も多い粥状動脈硬化における病態進展の過程で、中膜における平滑筋細胞の増殖を抑制する可能性を示唆している。定期的で頻回の緑茶の飲用習慣は、動脈硬化の発症や進展を抑えることが可能と考えられている (池田 2013)。

緑茶中のカテキンには、抗がん作用があることが知られており、基礎研究や動物実験で有効性が示されており、またヒトを対象とした疫学調査研究でもがんリスクの低減が認められているが、

中には認められなかったという報告もある (伊勢村 2013)。ヒトでは、個人の遺伝形質や生活習慣が多様であること、緑茶の種類の違いや飲用量の差、喫煙、飲酒等の影響などを除けないことが主な原因とされている (中地ら 2003, 伊勢村 2013)。しかし、基礎実験や動物実験の報告より、緑茶カテキン、特に主成分である EGCG にがん細胞のアポトーシスを促進する作用が認められている (Hibasami et al. 1996, 伊勢村 2013)。また、抗酸化作用、細胞増殖シグナルの抑制、血管新生抑制作用、細胞接着や転移の抑制を介した抗腫瘍効果、さらに 5-フルオロウラシルやドキシソルピシンなど抗がん剤との併用による相乗効果など多彩な機能が示されており、今後の研究進展が大いに期待される (Singh 2011, Suganuma et al. 2011, Lambert 2013)。今回の実験においても、EGCG をはじめとしたカテキンが、ヒトがん細胞である PC3、DU145 (前立腺がん由来細胞) や U87 (グリオブラストーマ由来細胞) において顕著な細胞増殖抑制作用を示し、EGCG の前立腺がん細胞に対する IC₅₀ は 10~20 $\mu\text{mol/L}$ であった。この値は、分化した細胞である A7r5 細胞に対する IC₅₀ より小さく、がん細胞は分化した細胞よりも EGCG に感受性が高いという結果に一致した (伊勢村 2013)。最近、緑茶カテキンの受容体 67 kDa ラミニンレセプター (67LR) が報告され、カテキン、特にガレート型カテキン (EGCG, ECG) の受容体である可能性が高いことが示された (Tachibana et al. 2004)。さらに、EGCG に応答しないがん細胞株に 67LR を発現させると、EGCG による細胞増殖抑制作用がみられるようになること、また EGCG 感受性のある細胞に 67LR 抗体を作用させると、EGCG の細胞表面への結合が低下し細胞増殖抑制作用が阻害されることより、67LR は生体内における EGCG の抗がん作用を仲介する受容体であると考えられている (立花 2009)。

以上述べてきたように、緑茶カテキンは血中脂質低下作用や動脈硬化予防作用、がん予防・抗がん作用の他にも抗炎症・アレルギー抑制作用、抗菌・抗ウイルス作用等の多彩な生理活性作用、病態改善作用を有しており、健康増進や臨床応用の観点から、今後の研究進展が期待される。

附記

本論分の研究内容は、東海学園大学 健康栄養学部 寺嶋研究室において実施されたものである。

引用文献

- Bose M, Lambert JD, Ju J, Reuhl KR, Shapses SA, Yang CS. The major green tea polyphenol, (-)-epigallocatechin-3-gallate, inhibits obesity, metabolic syndrome, and fatty liver disease in high-fat-fed mice. *J Nutr* 138: 1677-1683, 2008.
- Goto T, Saito Y, Morikawa K, Kanamaru Y, Nagaoka S. Epigallocatechin gallate changes mRNA expression level of genes involved in cholesterol metabolism in hepatocytes. *Br J Nutr* 107: 769-773, 2011.

- 範江林, 14 循環器系. In: カラーで学べる病理学 第4版スーヴェルヒロカワ, pp. 177-198, 2014.
- Hibasami H, Achiwa Y, Fujikawa T, Komiya T. Induction of programmed cell death (apoptosis) in human lymphoid leukemia cells by catechin compounds. *Anticancer Res* 16: 1943-1946, 1996.
- 池田雅彦, 第2章 疾病予防機能, 2-2 メタボリックシンドローム, 【1】基礎, ⑥動脈硬化予防. In: 衛藤英男他編, 新版 ヒト試験から分かった新たな役割 茶の機能, 農山漁村文化協会, pp. 118-128, 2013.
- 伊勢村護, 第2章 疾病予防機能, 2-1 抗がん作用, 【1】基礎, 【2】疫学, 臨床. In: 衛藤英男他編, 新版 ヒト試験から分かった新たな役割 茶の機能, 農山漁村文化協会, pp. 28-41, 2013.
- 菊池浩史, 松井輝明, 森山光彦. カテキンと消化器疾患. *Functional Food* 3: 111-116, 2009.
- Koyama Y, Abe K, Sano Y, Ishizaki Y, Njelekela M, Shoji Y, Hara Y, Isemura M. Effects of green tea on gene expression of hepatic gluconeogenic enzymes in vivo. *Planta Med* 70: 1100-1102, 2004.
- Lambert JD. Does tea prevent cancer – Evidence from laboratory and human intervention studies. *Am J Clin Nutr* 98: 1667S-1675S, 2013.
- Meguro S, Mizuno T, Onizawa K, Kawasaki K, Nakagiri H, Komine Y, Suzuki J, Matsui Y, Hase T, Tokimitsu I, Shimasaki H, Itakura H. Effects of catechins on diet-induced obesity in mice. *J Oleo Sci* 50: 593-598, 2001.
- Murase T, Nagasawa A, Hase T, Tokimitsu I, Shimasaki H, Itakura H. Dietary tea catechins reduce development of obesity accompanied with gene expression of lipid-metabolizing enzymes in mice. *J Oleo Sci* 50: 711-715, 2001.
- Nagao T, Meguro S, Soga S, Otsuka A, Tomonobu K, Fumoto S, Chikama A, Mori K, Yuzawa M, Watanabe H, Hase T, Tanaka Y, Tokimitsu I, Shimasaki H, Itakura H. Tea catechins suppress accumulation of body fat in humans. *J Oleo Sci* 50: 717-728, 2001.
- 中地敬, 今井一枝, 江口英孝. 緑茶による癌予防. *日本未病システム学会雑誌* 9: 55-58, 2003.
- Raederstorff DG, Schlachter MF, Elste V, Weber P. Effect of EGCG on lipid absorption and plasma lipid levels in rats. *J Nutr Biochem* 14: 326-332, 2003.
- Singh BN, Shankar S, Srivastava RK. Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate (EGCG): mechanisms, perspectives and clinical applications. *Biochem Pharmacol* 82: 1807-1821, 2011.
- Suganuma M, Saha A, Fujiki H. New cancer treatment strategy using combination of green tea catechins and anticancer drugs. *Cancer Sci* 102: 317-323, 2011.
- Suzuki Y, Miyoshi N, Isemura M. Health-promoting effects of green tea. *Proc Jpn Acad Ser B* 88: 88-101, 2012.
- 田淵正樹, 大島佳奈, 池田雅彦, 宗像浩. 第2章 疾病予防機能, 2-2 メタボリックシンドローム, 【1】基礎, ④脳卒中予防. In: 衛藤英男他編, 新版 ヒト試験から分かった新たな役割 茶の機能, 農山漁村文化協会, pp. 103-110, 2013.
- Tachibana H, Koga K, Fujimura Y, Yamada K. A receptor for green tea polyphenol EGCG. *Nat Struct Mol Biol* 11: 380-381, 2004.
- 立花宏文. 緑茶カテキンの受容体とシグナリング. *生化学* 81: 290-294, 2009.
- 高瀬秀人, 長尾知紀, 大塚和弘, 目黒真一, 小御門雅典, 時光一郎. 高濃度茶カテキンの継続摂取が内臓脂肪型肥

- 満女性の内臓脂肪およびメタボリックシンドロームリスクに及ぼす影響. 薬理と治療 36: 237-245, 2008.
- Terashima M, Takahashi M, Yoshimura H, Mitani T, Nariai Y, Tanigawa Y. Suppressive effect of epigallocatechin-3-gallate, a constituent of green tea, on platelet-derived growth factor-BB signaling pathway in rat A7r5 cells. *Shimane J Med Sci* 22:1-6, 2004-2005.
- 寺嶋正治, 田中慎哉, 森屋佳子, 居鳥愛美, 筒井佑衣, 福井まどか, 藤井美妃, 藤井美幸. 茶カテキンとタウリンを配合した機能性飲料の開発と作成 -マウスを用いた基礎研究とその応用- 東海学園大学研究紀要 19: 3-20, 2014.
- 富田勲. 第1章 茶の効能研究小史, 1-2 発展を続ける効能研究. In: 衛藤英男他 編, 新版 ヒト試験から分かった新たな役割 茶の機能, 農山漁村文化協会, pp. 19-25, 2013.
- 土田隆, 板倉弘重, 中村治雄. カテキン類の長期摂取による人の体脂肪低減作用. *Prog Med* 22: 2189-2203, 2002.
- Wang S, Noh SK, Koo SI. Epigallocatechin gallate and caffeine differentially inhibit the intestinal absorption of cholesterol and fat in ovariectomized rats. *J Nutr* 136: 2791-2796, 2006.
- Wolfram S, Raederstorff D, Preller M, Wang Y, Teixeira SR, Riegger C, Weber P. Epigallocatechin gallate supplementation alleviates diabetes in rodents. *J Nutr* 136: 2512-2518, 2006.