

食品由来ファイトケミカルのセンシング機構

立花 宏文

食品の生体調節作用を生かした機能性食品の開発が盛んである。植物由来成分ファイトケミカルは、そうした食品の機能性を担う因子として重要な働きをしている。最近、ファイトケミカルを生体がどのようにして感知し、その機能性を発現するのかという視点での解析が進みつつある。筆者らは緑茶の生体調節作用を担う主要なポリフェノールの一種、(-)-エピガロカテキンガレート (epigallocatechin gallate: EGCG) のがん細胞増殖抑制作用を仲介する「細胞膜センサー」としてラミニン受容体の一種である 67-kDa ラミニン受容体 (67-kDa laminin receptor: 67LR) を同定した。これまでに、EGCG の抗アレルギー作用、抗炎症作用、動脈硬化予防作用、がん細胞致死作用などに 67LR が関与することが報告されている。本稿では、EGCG を含む代表的なファイトケミカルの生体内における分子標的とその機能性発現との関係について紹介する。

1. はじめに

急増する生活習慣病などの疾病予防・改善に食品の生体調節機能の活用が期待されている。食品の生体調節機能には食品由来のファイトケミカルが関与している場合が少なくない。生体はさまざまな外部刺激を感知しながら、それらの刺激に適切に応答することで恒常性を保持している。たとえば、病原細菌やウイルスの侵入はパターン認識受容体である Toll 様受容体等によって感知され、生体を防御するために必要なサイトカインの産生を誘導する。食品成分も生体内において分子認識されることで生体に影響を及ぼすシグナル発動因子としての理解が進みつつある。筆者らはこうした考えに基づき、ファイトケミカルの感知機構 (ファイトケミカルセンシング) からその生理作用が発現する仕組みの解明に取り組んでいる。ここでは、代表的な機能性ファイトケミカルの分子認識機構について述べる。

2. イソフラボン類の標的分子と機能性発現

大豆に含まれるフラボノイドの一種であるイソフラボン (図 1) は、構造の類似性からエストロゲン様の作用 (活性としては 1000 分の 1 以下) を有することがその大きな特徴の一つで、がんや心疾患の予防、脂質代謝改善、骨代謝などの効果が報告されている¹⁾。一般に、女性ホルモンのエストロゲン (17β -estradiol: 17β -E₂) の作用は、細胞の核内に分布するエストロゲン受容体 (estrogen receptor α : ER α および ER β) に結合し、その複合体が標的遺伝子のプロモーター領域に結合してその遺伝子の発現調節を行う。しかしながら、核内以外に細胞膜にもその受容体が存在し、 17β -E₂ の即時的応答 (数秒から数分) に対応した、従来とは異なる経路の存在が明らかにされている²⁾。その細胞膜受容体として、ER α や ER β の他に、別の細胞膜エストロゲン受容体が存在することが示唆されている。植物性エストロゲンとして知られているレスベラトロールの、カテコールアミン (catecholamine: CA) 生合成・分泌に対する効果にも細胞膜エストロゲン受容体が関与することが示されている^{3,4)}。ダイゼイン、 17β -E₂ はそれぞれ副腎髄質細胞

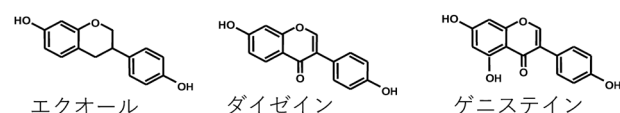


図 1 主要大豆イソフラボンとダイゼイン代謝産物エクオールの構造

九州大学大学院農学研究院生命機能科学部門 (〒819-0395 福岡市西区元岡 744)

Cellular sensing systems for food-derived phytochemicals

Hirofumi Tachibana (Division of Applied Biological Chemistry, Faculty of Agriculture, Kyushu University, 744 Motooka, Nishi-ku, Fukuoka 819-0395, Japan)

本論文の図版はモノクロ (冊子版) およびカラー (電子版) で掲載。

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2021.930093

© 2021 公益社団法人日本生化学会

においてチロシンからのCA生合成を促進するが、これらの作用は核内エストロゲン受容体阻害剤によって抑制されなかった。一方、高濃度のダイゼインはアセチルコリンによるCA分泌や生合成促進作用を抑制した。副腎髄質より分離した細胞膜には 17β -E₂に対して少なくとも二つの結合部位（高親和性と低親和性）が存在することが示され、高親和性の 17β -E₂結合はダイゼインにより抑制された⁵⁾。以上の結果から、ダイゼインは細胞膜エストロゲン受容体を介してCA生合成を促進し、高濃度では逆にアセチルコリン刺激によるCA分泌や生合成を抑制することが明らかとなった。

大豆イソフラボンの生体調節作用に、ダイゼインの腸内細菌代謝物であるエクオール（図1）が関与していることが知られている。マウスやラットではほとんどの個体でエクオールは産生されるが、ヒトにおいては日本人の50%程度、欧米人では20%程度しか産生できず、エクオール産生者は非産生者との比較において、前立腺がんや乳がんの罹患率が低いこと⁶⁾や骨量減少抑制作用が強いことが報告されている⁷⁾。エクオールはダイゼインよりもエストロゲン活性が強く、その生理作用の発現機序はダイゼインと同様にエストロゲン受容体に対するアゴニストやアンタゴニストとしての作用と考えられている。

一方、ダイゼインの好塩基球における高親和性IgE受容体発現低下作用⁸⁾や胸腺萎縮作用⁹⁾においては、エストロゲン受容体を介さない作用経路の存在が示されている。

3. カプサイシンの標的分子と機能性発現

唐辛子の主要な辛味成分であるカプサイシン（図2）の生理作用は多彩であり、神経系に対する各種作用をはじめとして、胃粘膜保護作用、体熱産生や熱放散、発汗作用、抗炎症作用、抗肥満作用、抗がん作用などが明らかとなっている。カプサイシンは辛味とともに痛みを引き起こし、感覚神経を特異的に脱分極させて細胞内Ca²⁺濃度の増大をもたらす。カプサイシン投与による細胞内Ca²⁺濃度上昇を指標とした発現クローニング法を用いてカプサイシン受容体が単離された¹⁰⁾。カプサイシンはその構造にバニリル基を有することからその類縁体とともにバニロイドと総称されており、クローニングされた遺伝子がコードする分子は当初、バニロイド受容体（VR1）と命名されていたが、本受容体が細胞膜のカルシウムとナトリウムを通す非選択的カチオンチャネルであるtransient receptor potential（TRP）サブファミリーを構成するものであることがわかり、transient receptor potential vanilloid receptor subtype 1（TRPV1）と呼ばれている。また、本受

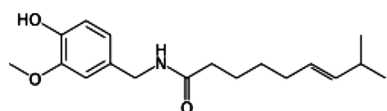


図2 カプサイシンの構造

容体はカプサイシンの他に生体において痛みを惹起する酸（プロトン）、熱（43℃以上）によっても活性化される複数の有効刺激を持つ多刺激痛み受容体として機能する¹¹⁾。一方、25℃以下の低温を感受するTRPM8が知られており、これはミントの主成分であるメントールにも反応する¹²⁾。また、17℃以下を感受する受容体にTRPA1があり、ワサビの辛味の主成分であるアリルイソチオシアネートによって活性化されることが示されている¹³⁾。

4. 緑茶ポリフェノールの標的分子と機能性発現

緑茶（*Camellia sinensis*）は紀元前の中国で発見されたとされ、唐時代には薬として利用されていたとする文献が存在する。鎌倉時代の栄西禪師は「喫茶養生記」において、「茶は養生の仙薬なり。延齡の妙術なり」と記している。このように茶は古くから薬として活用されていたが、現代では、体脂肪低減作用、コレステロール低下作用、血圧低下作用、脳卒中予防作用、抗アレルギー作用などの生理作用が緑茶にあることが明らかにされた。また、こうした緑茶の生体調節作用を担う成分を詳しくするための研究が盛んに行われ、緑茶の主要な成分である緑茶ポリフェノールが注目されることとなった。

EGCG、(-)-エピカテキンガレート、(-)-エピガロカテキン、(-)-エピカテキンなどのカテキン類が主要な緑茶ポリフェノールである。特にEGCGは乾燥茶葉重量の5~15%を占め、緑茶に特有な成分であるのに加え、前立腺がんの予防作用¹⁴⁾やメチル化EGCGを多く含む緑茶の抗アレルギー作用¹⁵⁾が明らかとなるなど、緑茶の生理作用にEGCGが深く関係していると考えられている。ストリクニンは乾燥茶葉に0.2~0.7%程度含まれるポリフェノールであるが、IL-4R α 鎖に結合してIL-4の作用を阻害することでIgE産生を阻害する¹⁶⁾。

1) EGCGセンサーとしての67-kDaラミニン受容体

EGCGの機能性発現メカニズムを理解する上で、EGCGが生体内で直接相互作用（結合）する分子を知ることはきわめて重要である。(-)-エピカテキンおよび(-)-エピガロカテキンは血中では主に包合体化されているが、EGCGは70%以上が遊離体の形で存在する。EGCG摂取後の血中濃度は1.5~2.5時間後にピークに達し、その後24時間後には消失するが、血中濃度の最大は1 μ M程度である。これまでEGCGの生体内における標的分子として、多数の細胞内タンパク質が報告されているが¹⁷⁾、多くの場合、血中最大濃度から大きくかけ離れた量（10~100 μ M）のEGCGを使用して得られた結果であった。筆者らはこうした点をふまえ、生理的濃度のEGCGの活性発現に関与する標的分子を探索した結果、EGCGのがん細胞増殖抑制作用を仲介する細胞膜受容体として67-kDaラミニン受容体（67LR）を見いだした¹⁸⁾。これまでに、EGCGの抗アレルギー作用^{19, 20)}、抗炎症作用²¹⁻²⁴⁾、動脈硬化予防作用²⁵⁾、抗がん

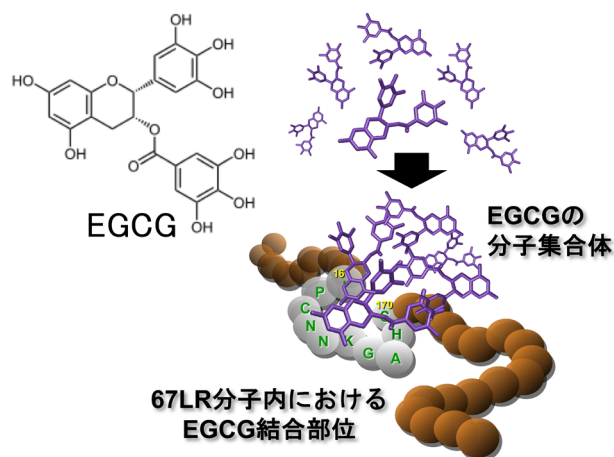


図3 EGCGの67LR依存的な分子集合体の形成

作用²⁶⁻³¹⁾などに67LRが関与していることが報告されている。67LRは基底膜の主要な構成成分であるラミニンに結合する細胞膜タンパク質として同定されていた分子であり、悪性度の高いがん細胞に高発現し、その増殖、浸潤、転移などに関与することが知られている。その他にも病原性プリオンタンパク質の受容体としての機能や、シンドビスウイルス、デングウイルスといったウイルスの受容体として機能することが報告されている³²⁾。アシル化された37kDaの前駆体が67kDaの二量体を形成し、67LR分子として細胞膜上の脂質ラフトに局在している³³⁾。血管内皮細胞、T細胞、マクロファージなどさまざまな細胞において発現しているが、その機能についてはいまだ不明な点が多い。

緑茶にはカテキン以外にもカフェインなどの生理活性物質が含まれているが、67LRはEGCG以外の緑茶成分〔(-)-エピカテキン、(-)-エピガロカテキン、カフェイン、ケルセチン〕とは結合せず、それらの機能性にも関与していない¹⁸⁾。筆者らは、細胞表面に発現する67LR分子上におけるEGCGの集合体形成がEGCGの機能性発現に重要なファーストステップであることを見いだした(図3)³⁴⁾。EGCGが67LRに結合した後の細胞内に生じるイベントは以下に述べるように細胞ごとに異なる。

2) EGCGの67LR依存的な抗がん作用

EGCGを主成分とするカテキン製剤ポリフェノンEのヒト前立腺がん予防作用が報告されるなど¹⁴⁾、EGCGの抗がん予防作用は特に注目されている。メラノーマを移植したマウスにおけるEGCGの腫瘍成長抑制作用が67LRの発現を抑制した腫瘍では観察されないなど、67LRは生体内におけるEGCGの抗がん作用を仲介するセンサーとして機能する²⁷⁾。ポリフェノンEの作用に67LRを介した免疫増強作用が関与³⁵⁾することや、がん細胞表面に高発現する67LRにEGCGが特異的に結合する性質を利用することでがん細胞にEGCG-抗がん剤複合体を集積させて殺傷するドラッグデリバリーシステムも考案されている³⁶⁾。

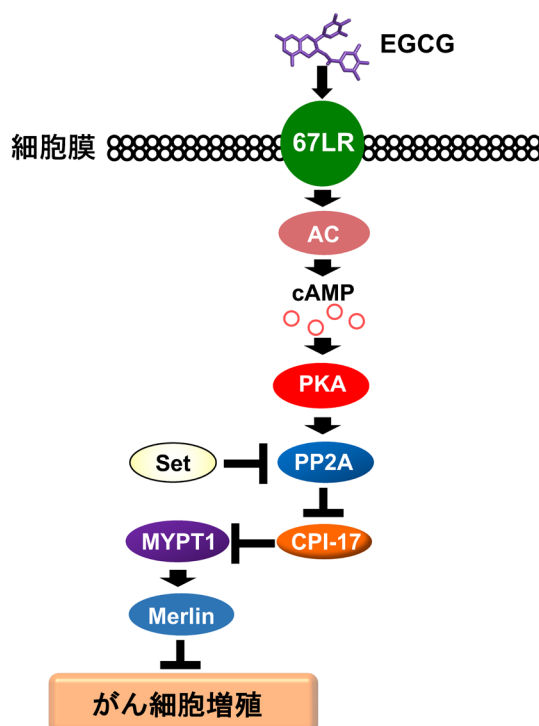


図4 EGCGの67LR/cAMP依存的な生理活性発現（がん細胞増殖抑制作用）

EGCGはメラノーマ細胞に対して67LR/アデニル酸シクラーゼ (adenylate cyclase: AC)/cAMP/プロテインキナーゼA (protein kinase A: PKA)/プロテインホスファターゼ2A (protein phosphatase 2A: PP2A)/C-kinase potentiated protein phosphatase-1 inhibitor protein of 17kDa (CPI17)経路を介してミオシンホスファターゼを活性化することで増殖を抑制する²⁹⁾。活性化されたミオシンホスファターゼは、がん抑制因子として知られるMerlinを活性化する(図4)。メラノーマ細胞ではPP2Aの阻害因子であるSu(var) 3-9 enhancer-of-zeste trithorax (SET)が高発現しており、SETの発現抑制はEGCGの抗メラノーマ作用を増強する³⁰⁾。また、EGCGによって誘導されるPP2A/Merlin活性化経路はp70S6Kを阻害し、BRAF阻害剤との併用はBRAF耐性メラノーマに対して顕著な腫瘍抑制作用を示す²⁹⁾。

多発性骨髄腫細胞には67LRが正常リンパ球と比較して高発現しており、EGCGは多発性骨髄腫細胞選択的にアポトーシスを誘導する^{26, 28)}。この多発性骨髄腫に対するEGCGのアポトーシス誘導作用において、67LR/Akt/内皮型一酸化窒素合成酵素 (endothelial nitric oxide synthase: eNOS)/NO産生/可溶性グアニル酸シクラーゼ (soluble guanylate cyclase: sGC)/cGMP/ホスホリパーゼC (phospholipase C: PLC)/プロテインキナーゼCδ (protein kinase Cδ: PKCδ)/酸性スフィンゴミエリナーゼ (acidic sphingomyelinase: ASM)経路の活性化が重要な役割を果たしている(図5)^{28-31, 37)}。EGCGによる本経路の活性化後の細胞内イベントとして注目すべき点は、細胞膜におけるセラミド量の増加と脂質ラフトの攪乱である³⁰⁾。ASMに

よって産生されるセラミド量を下方制御するスフィンゴシンキナーゼ (sphingosine kinase 1 : SphK1) が多発性骨髄腫や慢性リンパ性白血病において高発現しており, SphK1 の阻害はこれらのがん細胞に対する EGCG の致死作用を増強する³⁰⁾。一方, 多くのがん細胞において cGMP 分解酵素の一種であるホスホジエステラーゼ 5 (phosphodiesterase 5 : PDE5) が高発現しており, PDE5 阻害薬は EGCG のがん細胞致死活性を顕著に増強する²⁸⁾。また, cGMP 分解酵素の一種である PDE3 の阻害剤と EGCG の併用は, 膵臓がん幹細胞形質の発現を強力に阻害するとともに, その肝転移を抑制する³¹⁾。

3) EGCG の 67LR 依存的な抗アレルギー作用

EGCG のメチル化体である EGCG3"Me を含有するべにふうき緑茶の花粉症患者に対する介入試験では, やぶきた緑

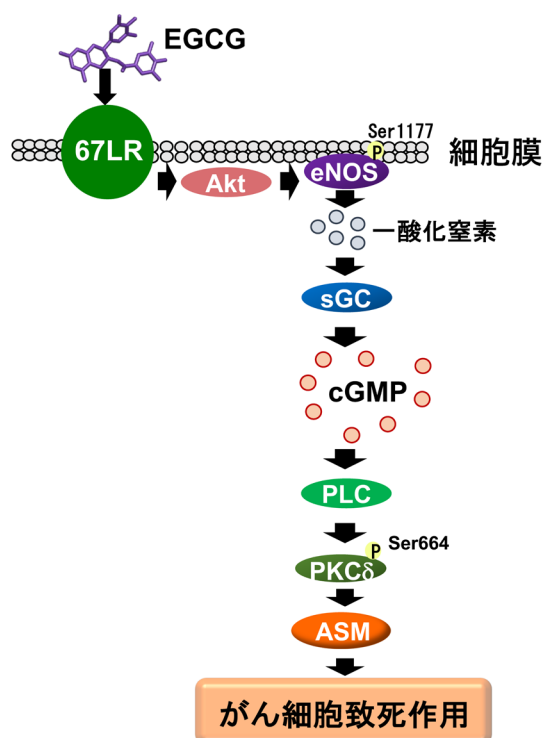


図5 EGCG の 67LR/cGMP 依存的な生理活性発現 (がん細胞致死作用)

茶 (メチル化カテキンを含まない) をコントロールとして飲用している群に比べ症状スコアの改善が認められている¹⁵⁾。こうした結果をふまえ, メチル化カテキンを機能性関与成分としたべにふうき緑茶飲料やリーフティーが免疫機能調節作用を訴求した機能性表示食品として上市されている。EGCG やメチル化カテキンは, 好塩基球の細胞表面に存在する 67LR への結合を介してアレルギー発症因子であるヒスタミンの放出阻害作用¹⁹⁾を示すとともに高親和性 IgE 受容体 FcεRI の発現を低下させる²⁰⁾。

4) EGCG の 67LR 依存的な抗炎症作用

EGCG はマクロファージのリポポリサッカライドやペプチドグリカンに対する炎症反応を抑制する。この抑制作用には TLR2 や TLR4 に依存した炎症応答を阻害する Tollip²¹⁻²³⁾ ならびに TLR4 を標的とするユビキチンリガーゼ RNF216 の発現誘導作用²⁴⁾ が関与している。EGCG によるこれら遺伝子の発現誘導も 67LR 依存的な作用である (図 6)。こうした抗炎症作用は EGCG の脂質代謝異常抑制作用に寄与していることが示唆されている²⁴⁾。脂肪組織における慢性炎症が関与する肥満の抑制作用は EGCG の注目されている機能性の一つである。筆者らは最近, マクロファージを含む骨髄細胞特異的 67LR ノックアウトマウスを作製し, EGCG の抗肥満作用における 67LR の関与を検討した。その結果, 高脂肪高ショ糖食によって誘導される肥満やマクロファージの脂肪組織への浸潤に対する EGCG の抑制作用が 67LR 依存的であることを明らかにした。動脈硬化発症要因の一つである血管内皮における炎症の抑制作用にも 67LR の関与が示唆されている²⁵⁾。

5) EGCG の 67LR 依存的なマイクロ RNA 発現調節作用

マイクロ RNA は標的遺伝子の発現を制御することで多岐にわたる生命現象に関与している。EGCG はメラノーマ細胞において 67LR 依存的に多くのマイクロ RNA の発現量を調節している³⁸⁾。EGCG によって発現量が増加するマイクロ RNA の一つである let-7b は, メラノーマにおいて発現が異常に低下していることや, 強制発現させるとメラノーマ細胞の転移が抑制されることが報告されている。メラノーマを肺転移させたマウスに EGCG を投与すると転移腫

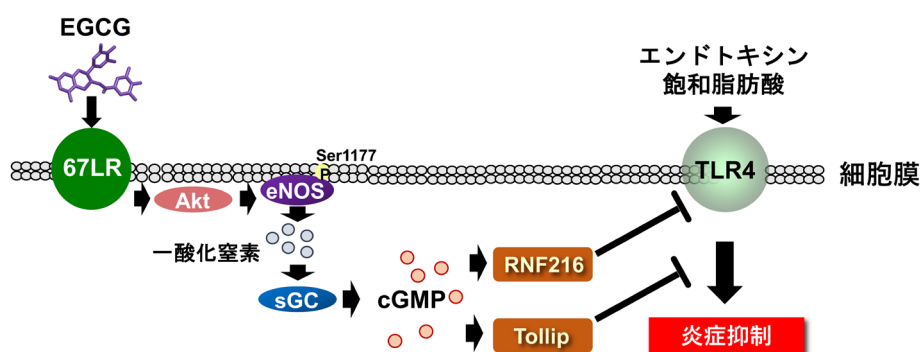


図6 EGCG の 67LR 依存的な炎症応答抑制メカニズム

瘍における let-7b の発現量が増加した³⁸⁾。let-7b はがん遺伝子として知られている HMGA2 の発現を低下させるが、EGCG を作用させたメラノーマ細胞では HMGA2 のタンパク質発現量が減少し、let-7b 阻害剤はこうした発現低下作用を消失させた。Let-7b は HMGA2 の他にも Myc や Ras などがん細胞の細胞増殖に関わる遺伝子を標的としているため、EGCG は let-7b の発現調節を介してがん細胞の増殖シグナル経路に影響を与えることが考えられる。前述したように、EGCG はメラノーマに対して 67LR を介して PKA を活性化させ、その下流の PP2A を活性化させるが、EGCG の let-7b 発現増加作用にも 67LR/PKA/PP2A 経路が関与している (図4)³⁸⁾。

5. プロシアニジンのセンサー分子と機能性発現

エピカテキンやカテキンが重合したプロシアニジンはリンゴ、ブドウ種子、カカオ、柿、黒大豆などに豊富に含まれるポリフェノールであり、抗がん作用、血流促進作用、血糖調節作用などの生体調節作用を示す。プロシアニジンはカテキン類の重合度の違いや立体異性体の存在から多彩な化学構造が生じ、構造に違いによってその生理活性と作用機序が異なることが知られている。筆者らはカテキン類の二量体であるプロシアニジン B1、プロシアニジン B2 ならびに三量体のプロシアニジン C1 の抗メラノーマ作用とその作用機構に関する研究から、これら 3 種類のプロシア

ニジンはいずれもメラノーマの細胞増殖抑制作用を示すもののその作用機序は大きく異なることを明らかにした。プロシアニジン C1 はプロシアニジン B1 や B2 と異なり、メラノーマ細胞表面に発現している 67LR を介して細胞に結合し、67LR 依存的に AC/PKA/PP2A/CPI17 経路を活性化することでミオシン軽鎖の脱リン酸化を誘導し、細胞増殖を抑制することを見いだした³⁹⁾。これに対して、プロシアニジン B1 ならびに B2 は 67LR への結合性およびミオシン軽鎖の脱リン酸化誘導能はなく、プロシアニジン C1 とは異なるメカニズムで抗メラノーマ作用を発揮することが示された。また、メラノーマ細胞にプロシアニジン C1 を直接作用させたことで誘導された一連の細胞内イベントは、プロシアニジン C1 を経口投与したマウスのメラノーマ腫瘍組織においても観察された。以上の結果から、67LR がプロシアニジン C1 の細胞膜上のセンサーとして機能することが示された (図7)。

6. おわりに

緑茶カテキン EGCG を中心としたファイトケミカルの生理活性発現に関わるセンシング機構について紹介した。EGCG のアポトーシス誘導作用、がん幹細胞形質抑制作用、炎症抑制作用には 67LR を基軸とした cGMP 産生を特徴とするシグナル伝達経路が、がん細胞増殖阻害作用には 67LR を基軸とした cAMP 産生を特徴とするシグナル伝達経路が関与している。しかしながら、これらの経路は EGCG の単独作用では十分には活性化できず、シグナル伝達分子に作用する食品因子 (ビタミン A⁴⁰⁾、柑橘ポリフェノール⁴¹⁾、含硫化合物⁴²⁾) を組み合わせることで顕著に活性化され、EGCG の抗がん作用、脂質代謝改善作用、抗アレルギー作用が増強されることが明らかになってきた。漢方薬は複数の生薬を組み合わせることによりその薬理作用が発揮されることが考えられている。ファイトケミカルとそのファイトケミカルセンシングを増強する食品・食品因子を組み合わせた食品は科学的根拠に基づいて処方された現代の漢方薬となるかもしれない。

文 献

- 1) Wang, Q., Ge, X., Tian, X., Zhang, Y., Zhang, J., & Zhang, P. (2013) Soy isoflavone: the multipurpose phytochemical (Review). *Biomed. Rep.*, **1**, 697-701.
- 2) Valverde, M.A. & Parker, M.G. (2002). *Trends Biochem. Sci.*, **27**, 172-173.
- 3) Liu, M., Yanagihara, N., Toyohira, Y., Tsutsui, M., Ueno, S., & Shinohara, Y. (2007) Dual effects of daidzein, a soy isoflavone, on catecholamine synthesis and secretion in cultured bovine adrenal medullary cells. *Endocrinol.*, **148**, 5348-5354.
- 4) Yanagihara, N., Toyohira, Y., & Shinohara, Y. (2008) Insights into the pharmacological potential of estrogens and phytoestrogens on catecholamine signaling. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1129**, 96-104.
- 5) Yanagihara, N., Liu, M., Toyohira, Y., Tsutsui, M., Ueno, S.,

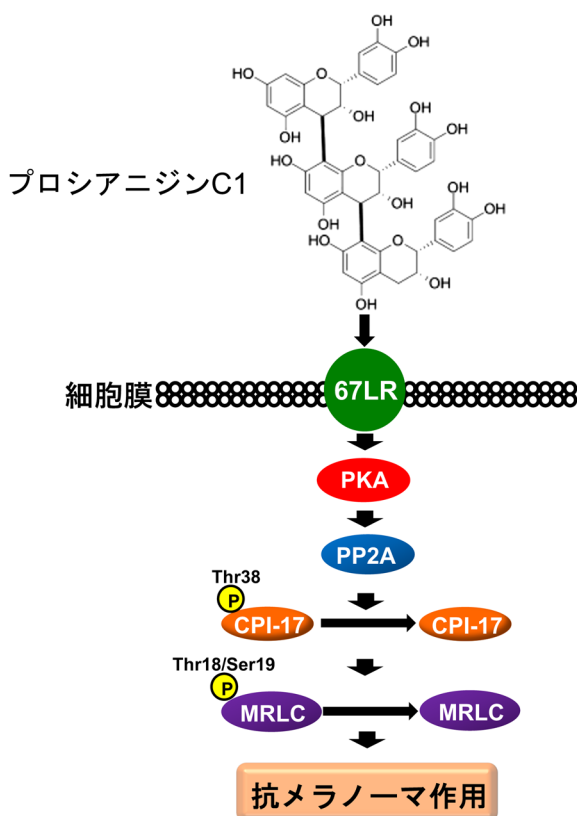


図7 プロシアニジン C1 の 67LR 依存的な生理活性発現 (がん細胞増殖抑制作用)

- Shinohara, Y., Takahashi, K., & Tanaka, K. (2006) Stimulation of catecholamine synthesis through unique estrogen receptors in the bovine adrenomedullary plasma membrane by 17 β -estradiol. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **339**, 548–553.
- 6) Ingram, D., Sanders, K., Kolybaba, M., & Lopez, D. (1997) Case-control study of phyto-oestrogens and breast cancer. *Lancet*, **350**, 990–994.
 - 7) Aso, T., Uchiyama, S., Matsumura, Y., Taguchi, M., Nozaki, M., Takamatsu, K., Ishizuka, B., Kubota, T., Mizunuma, H., & Ohta, H. (2012) A natural S-equol supplement alleviates hot flushes and other menopausal symptoms in equol nonproducing post-menopausal Japanese women. *J. Womens Health (Larchmt.)*, **21**, 92–100.
 - 8) Yamashita, S., Yano, S., Tsukamoto, S., Kumazoe, M., Kim, Y.-H., Yamada, K., & Tachibana, H. (2012) Isoflavones suppress the expression of the Fc ϵ RI high-affinity immunoglobulin E receptor independent of the estrogen receptor. *J. Agric. Food Chem.*, **60**, 8379–8385.
 - 9) Yellayi, S., Naaz, A., Szewczykowsky, M.A., Sato, T., Woods, J.A., Chang, J., Segre, M., Allred, C.D., Helferich, W.G., & Cooke, P.S. (2002) The phytoestrogen genistein induces thymic and immune changes: a human health concern? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 7616–7621.
 - 10) Latorre, R., Brauchi, S., Orta, G., Zaelzer, C., & Vargas, G. (1997). *Nature*, **389**, 816–824.
 - 11) Tominaga, M., Caterina, M.J., Malmberg, A.B., Rosen, T.A., Gilbert, H., Skinner, K., Raumann, B.E., Basbaum, A.I., & Julius, D. (1998) The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron*, **21**, 531–543.
 - 12) McKemy, D.D., Neuhauser, W., & Julius, D. (2002) Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature*, **416**, 52–58.
 - 13) Jordt, S.E., Bautista, D.M., Chuang, H.H., McKemy, D.D., Zygmunt, P.M., Hogestatt, E.D., Meng, I.D., & Julius, D. (2004) Mustard oils and cannabinoids excite sensory nerve fibres through the TRP channel ANKTM1. *Nature*, **427**, 260–265.
 - 14) Bettuzzi, S., Brausi, M., Rizzi, F., Castagnetti, G., Peracchia, G., & Corti, A. (2006) Chemoprevention of human prostate cancer by oral administration of green tea catechins in volunteers with high-grade prostate intraepithelial neoplasia: a preliminary report from a one-year proof-of-principle study. *Cancer Res.*, **66**, 1234–1240.
 - 15) Maeda-Yamamoto, M., Ema, K., Monobe, M., Shibuichi, I., Shinoda, Y., Yamamoto, T., & Fujisawa, T. (2009) The efficacy of early treatment of seasonal allergic rhinitis with benifuuki green tea containing O-methylated catechin before pollen exposure: an open randomized study. *Allergol. Int.*, **58**, 437–444.
 - 16) Kim, Y.H., Ninomiya, Y., Yamashita, S., Kumazoe, M., Huang, Y., Nakahara, K., Won, Y.S., Murata, M., Fujimura, Y., Yamada, K., et al. (2014) IL-4 receptor α in non-lipid rafts is the target molecule of strictinin in inhibiting STAT6 activation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **450**, 824–830.
 - 17) Tachibana, H. (2014) Cellular sensing system for green tea polyphenol epigallocatechin gallate. *AGri-Bioscience Monographs*, **4**, 19–35.
 - 18) Tachibana, H., Koga, K., Fujimura, Y., & Yamada, K. (2004) A receptor for green tea polyphenol EGCG. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **11**, 380–381.
 - 19) Fujimura, Y., Umeda, D., Kiyohara, Y., Sunada, Y., Yamada, K., & Tachibana, H. (2006) The involvement of the 67kDa laminin receptor-mediated modulation of cytoskeleton in the degranulation inhibition induced by epigallocatechin-3-O-gallate. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **348**, 524–531.
 - 20) Fujimura, Y., Umeda, D., Yamada, K., & Tachibana, H. (2008) The impact of the 67kDa laminin receptor on both cell-surface binding and anti-allergic action of tea catechins. *Arch. Biochem. Biophys.*, **476**, 133–138.
 - 21) Byun, E.-H., Fujimura, Y., Yamada, K., & Tachibana, H. (2010). TLR4 signaling inhibitory pathway induced by green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate through 67-kDa laminin receptor. *J. Immunol.*, **185**, 33–45.
 - 22) Byun, E.-H., Omura, T., Yamada, K., & Tachibana, H. (2011) Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate inhibits TLR2 signaling induced by peptidoglycan through the polyphenol sensing molecule 67-kDa laminin receptor. *FEBS Lett.*, **585**, 814–820.
 - 23) Kumazoe, M., Yamashita, M., Nakamura, Y., Takamatsu, K., Bae, J., Yamashita, S., Yamada, S., Onda, H., Nojiri, T., Kangawa, K., et al. (2017) Green tea polyphenol EGCG upregulates tollip expression by suppressing Elf-1 expression. *J. Immunol.*, **199**, 3261–3269.
 - 24) Kumazoe, K., Nakamura, Y., Yamashita, M., Suzuki, T., Takamatsu, K., Huang, Y., Bae, J., Yamashita, S., Murata, M., Yamada, S., et al. (2017) Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate suppresses toll-like receptor 4 expression via up-regulation of E3 ubiquitin-protein ligase RNF216. *J. Biol. Chem.*, **292**, 4077–4088.
 - 25) Holy, E.W., Stämpfli, S.F., Akhmedov, A., Holm, N., Camici, G.G., Lüscher, T.F., & Tanner, F.C. (2010) Laminin receptor activation inhibits endothelial tissue factor expression. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **48**, 1138–1145.
 - 26) Shammas, M.A., Neri, P., Koley, H., Batchu, R.B., Bertheau, R.C., Munshi, V., Prabhala, R., Fulciniti, M., Tai, Y.T., Treon, S.P., et al. (2006) Specific killing of multiple myeloma cells by (–)-epigallocatechin-3-gallate extracted from green tea: biologic activity and therapeutic implications. *Blood*, **108**, 2804–2810.
 - 27) Umeda, D., Yano, S., Yamada, K., & Tachibana, H. (2008) Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate signaling pathway through 67-kDa laminin receptor. *J. Biol. Chem.*, **283**, 3050–3058.
 - 28) Kumazoe, M., Sugihara, K., Tsukamoto, S., Huang, Y., Tsurudome, Y., Suzuki, T., Suemasu, Y., Ueda, N., Yamashita, S., Kim, Y.-H., et al. (2013) 67-kDa laminin receptor increases cGMP to induce cancer-selective apoptosis. *J. Clin. Invest.*, **123**, 787–799.
 - 29) Tsukamoto, S., Huang, Y., Umeda, D., Yamada, S., Yamashita, S., Kumazoe, M., Kim, Y.H., Yamada, K., & Tachibana, H. (2014) 67-kDa laminin receptor-dependent protein phosphatase 2A (PP2A) activation elicits melanoma-specific antitumor activity overcoming drug resistance. *J. Biol. Chem.*, **289**, 32671–32681.
 - 30) Tsukamoto, S., Huang, Y., Kumazoe, M., Lesnick, C., Yamada, S., Ueda, N., Suzuki, T., Yamashita, S., Kim, Y.H., Fujimura, Y., et al. (2015) Sphingosine Kinase-1 protects multiple myeloma from apoptosis driven by cancer-specific inhibition of RTKs. *Mol. Cancer Ther.*, **14**, 2303–2312.
 - 31) Kumazoe, M., Takai, M., Hiroi, S., Takeuchi, C., Yamanouchi, M., Nojiri, T., Onda, H., Bae, J., Huang, Y., Takamatsu, K., et al. (2017) PDE3 inhibitor and EGCG combination treatment suppress cancer stem cell properties in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Sci. Rep.*, **7**, 1917.
 - 32) Nelson, J., McFerran, N.V., Pivato, G., Chambers, E., Doherty, C., Steele, D., & Timson, D.J. (2008) The 67kDa laminin receptor: structure, function and role in disease. *Biosci. Rep.*, **28**,

- 33–48.
- 33) Fujimura, Y., Tachibana, H., & Yamada, K. (2004) Lipid raft-associated catechin suppresses the FcεsilonRI expression by inhibiting phosphorylation of the extracellular signal-regulated kinase1/2. *FEBS Lett.*, **556**, 204–210.
 - 34) Huang, Y., Sumida, S., Kumazoe, M., Sugihara, K., Suemasu, Y., Yamada, S., Yamashita, S., Miyakawa, J., Takahashi, T., Tanaka, H., et al. (2017) Oligomer formation of a tea polyphenol, EGCG, on its sensing molecule 67kDa laminin receptor. *Chem. Commun. (Camb.)*, **53**, 1941–1944.
 - 35) Santilli, G., Piotrowska, I., Cantilena, S., Chayka, O., D'Alicarnasso, M., Morgenstern, D.A., Himoudi, N., Pearson, K., Anderson, J., Thrasher, A.J., et al. (2013) Polyphenon [corrected] E enhances the antitumor immune response in neuroblastoma by inactivating myeloid suppressor cells. *Clin. Cancer Res.*, **19**, 1116–1125.
 - 36) Shukla, R., Chanda, N., Zambre, A., Upendran, A., Katti, K., Kulkarni, R.R., Nune, S.K., Casteel, S.W., Smith, C.J., Vimal, J., et al. (2012) Laminin receptor specific therapeutic gold nanoparticles (198AuNP-EGCg) show efficacy in treating prostate cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**, 12426–12431.
 - 37) Bae, J., Kumazoe, K., Takeuchi, C., Hidaka, S., Fujimura, Y., & Tachibana, H. (2019) Epigallocatechin-3-O-gallate induces acid sphingomyelinase activation through activation of phospholipase C. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **520**, 186–191.
 - 38) Yamada, S., Tsukamoto, S., Huang, Y., Makio, A., Kumazoe, M., Yamashita, S., & Tachibana, H. (2016) Epigallocatechin-3-O-gallate up-regulates microRNA-let-7b expression by activating 67-kDa laminin receptor signaling in melanoma cells. *Sci. Rep.*, **6**, 19225.
 - 39) Bae, J., Kumazoe, M., Murata, K., Fujimura, Y., & Tachibana, H. (2020) Procyanidin C1 inhibits melanoma cell growth by activating 67-kDa laminin receptor signaling. *Mol. Nutr. Food Res.*, **64**, 1900986.
 - 40) Lee, J.H., Kishikawa, M., Kumazoe, M., Yamada, K., & Tachibana, H. (2010) Vitamin A enhances antitumor effect of a green tea polyphenol on melanoma by upregulating the polyphenol sensing molecule 67-kDa laminin receptor. *PLoS One*, **5**, e11051.
 - 41) Kumazoe, M., Fujimura, Y., Hidaka, S., Kim, Y., Murayama, K., Takai, M., Huang, Y., Yamashita, S., Miura, D., Wariishi, H., et al. (2015) Metabolic profiling-based data-mining for an effective chemical combination to induce apoptosis of cancer cells. *Sci. Rep.*, **5**, 9474.
 - 42) Bae, J., Kumazoe, K., Fujimura, Y., & Tachibana, H. (2019) Diallyl disulfide potentiates anti-obesity effect of green tea in high-fat/high-sucrose diet-induced obesity. *J. Nutr. Biochem.*, **64**, 152–161.

著者寸描

●立花 宏文 (たちばな ひろふみ)



九州大学大学院農学研究院生命機能科学部門主幹教授。博士（農学）。

■略歴 1964年生まれ。87年九州大学農学部卒業，91年同大学院農学研究科博士課程退学，同年九州大学大学院農学研究科助手，94年同講師，96年同助教授，2012年同教授，同年より現職。

■研究テーマと抱負 フードケミカルバイオロジー，食品成分の機能性に関する

分子的基盤の確立と食による疾病予防への応用展開。

■ウェブサイト <http://www.agr.kyushu-u.ac.jp/lab/syokuryo/>