

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	健康長寿都市の食文化に根ざした発がん予防エビデンスの確立				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部 生薬学分野・講師	氏名	恒松 雄太
	研究分担者	所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部 生薬学分野・講師	氏名	恒松 雄太

講演題目	健康長寿都市の食文化に根ざした発がん予防エビデンスの確立
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>「大腸がん」と「赤肉」、「胃がん」と「塩分」、など「消化器官の発がん」と「食事」には強い相関がある。近年の食生活の欧米化に伴い、日本人の大腸がん罹患率が上昇しているが、その原因について明確な解は得られていない。しかし最近、コリバクチンと命名された化学構造未決定の遺伝毒性物質が腸内細菌叢を構成するある種の大腸菌により生産され、大腸発がんへの関与が明らかにされつつある。その根拠として、第一に健常者におけるコリバクチン生産菌の保有率は2割程度なのに対し、大腸がん患者では6割を超えることが我々を含む数々の疫学研究により示されてきた。第二にコリバクチン生産菌が炎症モデルマウスにおいて実際に大腸がんを引き起こすことが報告された。第三に、コリバクチンはDNAの核酸塩基のうちアデニンに共有結合を介して付加すること、そのため特定のDNA配列(例えばAAWTTモチーフ)において高確率で変異が導入されることが示された。以上の観点から、大腸発がんの一因にコリバクチン生産菌が関与しているならば、コリバクチン生産菌の制圧またはそのコリバクチン生産能を不全化することで、大腸発がんの予防が可能になると着想した。そこで本研究ではコリバクチン生産阻害剤を探索し、その発がん予防効果を明らかとすること、そしてコリバクチン制圧剤の開発を通じて長寿社会における健康寿命の増大と医療費削減へと貢献することを目指した。</p> <p>(1) コリバクチン生産菌に対して作用する植物エキスの同定 静岡県の特産品である柑橘系植物等を含む本学薬草園栽培植物のエキ斯拉イブラリを被験サンプルとして利用し、コリバクチン生産阻害を誘導する物質同定を目指した。一次スクリーニングとして、コリバクチン生産菌、植物エキス、化学プローブを共存させたアッセイにて、蛍光強度によりコリバクチン産生能阻害を評価した。二次スクリーニングとしてコリバクチン生合成酵素であるClbP(一種のプロテアーゼ)の酵素を調製し、in vitroでの酵素活性阻害を評価した。以上の検討にて、ClbP酵素阻害剤、細胞死誘導剤とそれぞれ別の機序を有すコリバクチン産生阻害剤含有エキスを同定した。</p> <p>(2) 活性成分の同定、構造決定、作用機序の解析 同定したエキス中から活性成分の同定を目指した。各種クロマトグラフィーによる分画により、活性成分を精製し、同時にLC/MSによるメタボロミクスにより活性成分を推定した。</p>