

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研究テーマ	腸内細菌が産生する大腸がん新規リスク要因コリバクチンの発がん機序解明と予防法の確立				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	渡辺 賢二
	研究分担者	所属・職名	静岡県立大学大学院・食品環境研究センター・特任教授	氏名	若林 敬二
		所属・職名	静岡県立静岡がんセンター・がんセンター局長	氏名	内田 昭宏
		所属・職名	浜松医科大学 医学部・教授	氏名	梶村 春彦
	発表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	渡辺 賢二

講演題目	腸内細菌が産生する大腸がん新規リスク要因コリバクチンの発がん機序解明と予防法の確立
【研究の目的、成果及び今後の展望】	<p>本研究の目的は大腸がん患者数を減少させることにある。その目的を達成するための方法として、腸内細菌由来大腸がん原因物質コリバクチンが大腸がんを誘起するメカニズムの解明とコリバクチン生産抑制法の考案に取り組んだ。本年度は特にコリバクチンの高感度検出法の確立のためのコリバクチン産生菌に対する抗体の探索、コリバクチン産生菌の増殖抑制及びコリバクチン産生阻害因子の探索について報告する。</p> <p>1. コリバクチン産生菌に対する抗体の探索</p> <p>コリバクチン産生菌感染の高感度検出法の確立のため、コリバクチン産生菌に特異的なモノクローナル抗体の取得を目指した。まずは我々がヒトの大腸がん組織検体より分離、培養に成功し、既報のコリバクチン産生菌と比較して約30倍もの高産生量を示したコリバクチン産生菌株 (<i>E. coli</i>-50と命名、以下#50と表記) に対するモノクローナル抗体を作製した。得られた抗体を用いてスクリーニングを行い、#50に特異的で、高い反応性を持つ抗体を選別した。さらに、これらモノクローナル抗体のコリバクチン産生菌への特異性を様々な大腸菌株に適応することにより検証した。また、得られたモノクローナル抗体のアイソタイプ、CDR配列を決定した。エピトープ決定のためエピトープと推定される繊毛タンパク質の過剰発現株のウエスタンブロッティング、エピトープマッピングを行った。並行して繊毛タンパク質とコリバクチン産生性との関係などさらなる研究につながる#50の繊毛タンパク質のノックアウト株の作製を行った。</p> <p>2. コリバクチン産生菌の増殖抑制及びコリバクチン産生阻害因子の探索</p> <p>我々の先行研究によりコリバクチン産生大腸菌#50は乳酸菌との共培養により増殖が抑制されることが確認されている。そこで、コリバクチン産生菌の増殖抑制剤あるいはコリバクチンそのものの生合成阻害剤を見出すため、乳酸菌の2次代謝産物における大腸菌増殖抑制作用を有する物質の分離同定を行った。また、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所が提供する食品構成成分を含んでいる植物エキストライブラリー (10, 080種類)、静岡県環境衛生科学研究所が提供する化合物ライブラリー (69, 520種類) を対象に大規模なスクリーニングを行った。</p> <p>【令和4年度 本研究関連発表論文】</p> <p>Zhou, T., Ando, T., Kudo, A., Sato, M., Miyoshi, N., Mutoh, M., Ishikawa, H., Wakabayashi, K., Watanabe, K. Screening method toward ClbP-specific inhibitors. <i>Genes and Environment</i>, in press.</p>