	研究代表者	静岡県立大学・薬学部・教授 渡辺 賢二 (わたなべ けんじ)	研究者番号:50360938
	研究課題 情報	課題番号: 22H04979 キーワード: コリバクチン, 天然物, 遺伝毒性物質, 生合成, 大腸がん	研究期間: 2022年度~2026年度

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

●研究の全体像

大腸がんの罹患数、死亡者数はともに増加傾向にある。しかし、そのリスク因子については未解明の部分が多い。近年、一部の腸内大腸菌の産生するコリバクチンが遺伝毒性、発がん性を有していることが報告され、この物質が大腸がんのリスク要因になっていることが指摘されている。我々の先行研究成果として、日本人における大腸がん患者の64%が本菌の保有者であることを明らかにした（健康成人コリバクチン産生菌保菌率27%）。また、我々はヒトの大腸がん組織検体より数十株のコリバクチン産生菌の分離、培養に成功し、ある種の株（*E. coli*-50と命名）は既報のコリバクチン産生菌と比較して約30倍もの高生産量を示した（Watanabe, et al. Org. Lett. 2019）。更に、*E. coli*-50は哺乳動物細胞に小核を誘発するとともに、コリバクチン特異的なDNA鎖切断活性を示し（Watanabe, et al. J. Toxicol. Sci. 2019）、マウス大腸にも遺伝子傷害を誘発した。また、2021年度で終了した科研費基盤研究(B)（19H02898）による支援を受け、ヒト大腸がん由来の *E. coli*-50の培養液より分離したコリバクチンの化学構造解明に成功した（Watanabe, et al. JACS 2021, 「化学と生物」2022）。更に、疫学およびヒト介入試験より乳酸菌がコリバクチン産生菌の阻害因子であることを明らかにするとともに（Watanabe, et al. Sci. Rep. 2020）、コリバクチン産生菌の感染は新生児から乳児期における母子感染が主な感染ルートであることを強く示唆する結果を得た（Watanabe, et al. BMC Microbiology 2020）。そこで本研究では、腸内細菌由来大腸がん原因物質コリバクチンの発がん機序解明と生合成阻害の確立を目指し研究に取り組む。

コリバクチン: 大腸がん原因物質

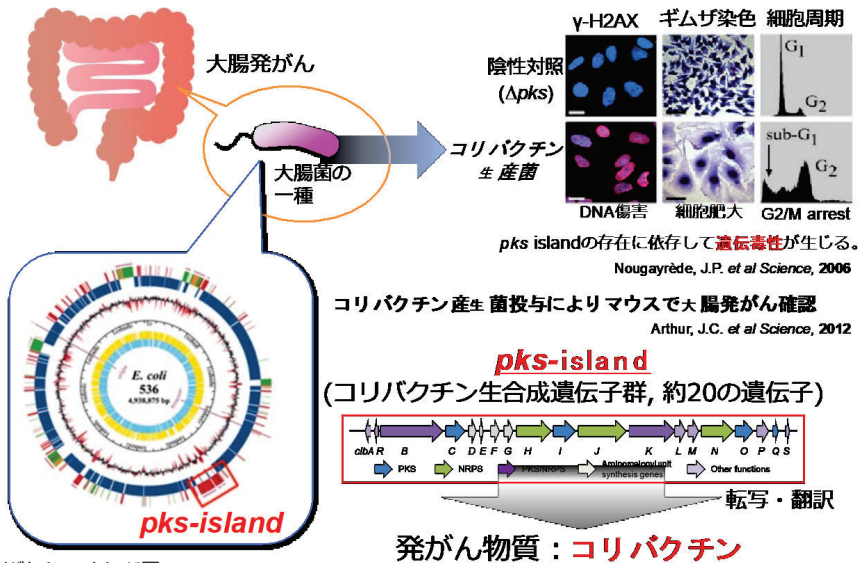


図1 コリバクチンのイメージ図

●コリバクチンの化学構造

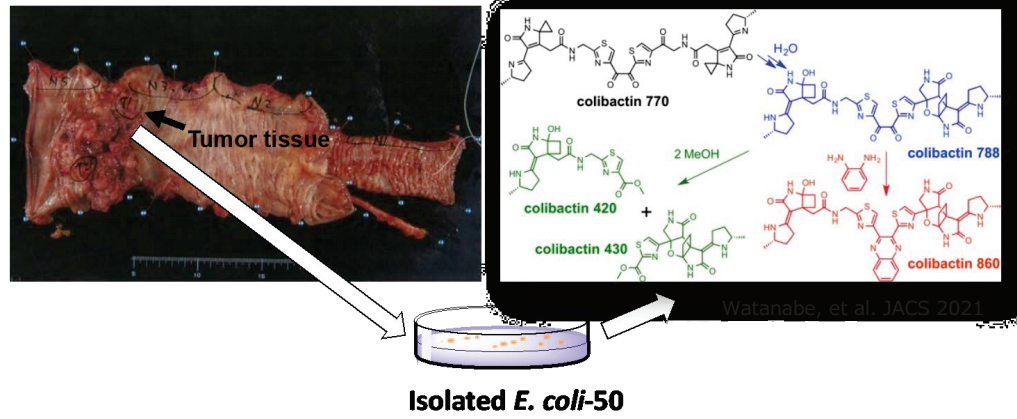


図2 コリバクチン化学構造のイメージ図

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

●コリバクチン産生菌の検出

我々が開発した蛍光プローブとCibPを加え、蛍光が検出されない、あるいは蛍光の減衰されたエキスを見出す。これらには、コリバクチン生合成における鍵酵素CibPの活性を阻害する分子が含まれていると予測される(図3)。

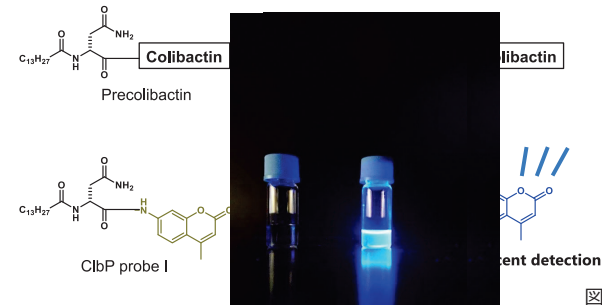


図3 コリバクチン産生菌高感度検出

コリバクチン生合成酵素群を標的とした阻害剤の開発

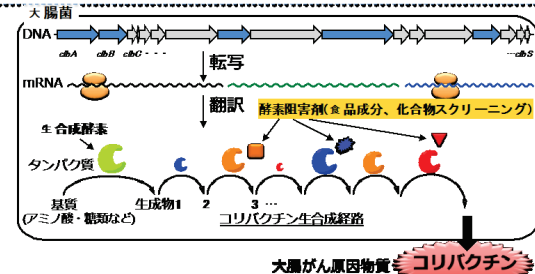


図4 コリバクチン生合成阻害剤の探索