

4-4	<p>サブテーマ名：ミクロ海洋生物の生理機能の探索と応用 ミクロ海洋生物の生理活性探索と医薬品素材生産への応用</p> <p>小テーマ名：老化・がん化抑制活性を持つミクロ海洋生物の探索</p>
サブテーマリーダー 研究従事者	<p>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 教授 小林信之 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 助教授 児玉靖司 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 助手 鈴木啓司 長崎大学地域共同研究センター 助教授 竹下哲史 長崎県産業振興財団大村コア研究室 研究員 中島琢自</p>
研究の概要、新規性及び目標	<p>研究の概要</p> <p>色素細胞の老化に伴うメラニン産生の制御異常によるシミ・ソバカス形成の抑制剤の開発は、21世紀型長寿社会を迎えて今後ますます需要が多くなると考えられる。一方で、現在死亡原因の第1位を占める悪性腫瘍に対する副作用の少ない抗がん剤の開発が強く望まれている。そこで本プロジェクトでは、現在、メラニン生成抑制剤として多用されているアスコルビン酸とは作用機序の異なるメラニン生成抑制成分、およびがん細胞への特異性を高めた抗がん剤開発を指向してのテロメラーゼ抑制成分をミクロ海洋生物分泌物から分離することを目的とした。メラニン生成抑制を指標とし、2株の陽性細菌を分離した。これらの16SrRNA遺伝子の塩基配列を解析した結果、新規細菌である可能性が高いことが分かった。どちらの活性成分も、熱に安定であり、還元能を持たず、分子量は3000以下であり、極性が大きいものであることが明らかになった。一方、テロメラーゼ抑制を指標として、6株の陽性細菌を分離した。このうち、1株は活性が強く、培養上清20倍希釈で、ヒト肺がん細胞のテロメラーゼ活性を90%以上抑制することがわかった。さらに、2種のヒトがん細胞について、その増殖を約40%抑制する効果があることが明らかになった。</p> <p>研究の独自性・新規性</p> <p>本プロジェクトは、多様性に富んだミクロ海洋生物から人類にとって有用な機能を保持した株をスクリーニングし、それらを医薬品素材として有効利用することを目指すものである。そのために、海洋性細菌を中心とし、放線菌、酵母、糸状菌を含めて延べ数16,000株に及ぶ独自のミクロ海洋生物ライブラリーを構築した。したがって、これは極めて新規性の高い、本プロジェクト独自のミクロ海洋生物ライブラリーである。このことは、本プロジェクトにおいて、新規の老化、及びがん化抑制活性物質が発見される可能性を示している。</p> <p>研究の目標（各フェーズ毎に数値目標等をあげ、具体的に。）</p> <p>フェーズ1：メラニン生成抑制活性、およびテロメラーゼ抑制活性をスクリーニングするための簡便で信頼性の高いアッセイ系を確立する。そのスクリーニング系を用いて、ミクロ海洋生物ライブラリーについて500株-1000株の細菌をスクリーニングし、指標とする活性の高い菌株を分離して、種を同定する。それらが新規細菌である場合には、特許申請を行う。</p> <p>フェーズ2：メラニン生成抑制活性成分、およびテロメラーゼ抑制活性成分について、その特徴を性格付けし、新規性が高い場合については特許申請を行う。さらに、それぞれの活性物質を純化単離し、その構造を決定する。</p> <p>フェーズ3：ミクロ海洋生物ライブラリーの利用を事業化する。また、単離したメラニン生成抑制物質は、化粧品素材への応用を図る。テロメラーゼ抑制物質については、抗がん剤素材への応用、およびテロメラーゼ活性作用の生化学的基礎研究への応用を図る。</p>
研究の進め方及び進捗状況（目標と対比して）	<p>本プロジェクトの基本的戦略は、目的とする生理活性、すなわちメラニン生成抑制、およびテロメラーゼ抑制を指標とするスクリーニング実験系を確立し、ミクロ海洋生物ライブラリーからその活性を示す菌株を分離するというものである。さらに目的の生理活性を有する陽性菌の種を同定すると共に、活性物質の単離と構造決定を行う。</p> <p>現在、メラニン生成抑制活性を示す新規細菌2株、テロメラーゼ抑制活性を示す新規細菌1株を分離した。メラニン生成抑制活性を持つ2株については特許出願した。テロメラーゼ抑制活性を持つ1株についても特許出願準備中である。従って、フェーズ1に掲げた目標はほぼ達成されたものと考えられる。</p>

主な成果

具体的な成果内容：

メラニン生成抑制を指標としてマイクロ海洋生物ライブラリー1,019株をスクリーニングした結果、3株の陽性細菌を発見した。このうち、特に活性の強い2株は、20倍希釈液で、0.25mMアスコルビン酸に相当するメラニン生成抑制活性を示した。16SrRNA遺伝子配列を調べた結果、これら2株については新規細菌である可能性が高いことが判明したので、特許出願した。これら2株が分泌する活性成分は熱(100、3分)耐性を示し、還元能はなく、分子量は3000以下、さらに極性の高い性質を示すものであることが分かった。さらに、ヒトメラノーマ細胞においても、30%~40%のメラニン生成抑制効果がみられることが分かった。また、テロメラーゼ抑制活性について、マイクロ海洋生物ライブラリー273株をスクリーニングした結果、6株(2.2%)の陽性細菌を発見した。しかし、このうちの1株は、Taqポリメラーゼ抑制活性を持つ株であった。従って、抗テロメラーゼ活性の陽性率は1.8%(5/273)であることが分かった。このうち、特に強い活性を示す1株について16SrRNA遺伝子配列を調べた結果、*Shewanella Oneidensis*に最も近い菌株であることが判明した。また、このテロメラーゼ抑制成分を含む培養上清を2.5%培地に加えることにより、ヒト肺がんと乳がん細胞の増殖が約40%抑制されることが分かった。

特許件数：1

論文数：0

口頭発表件数：0

研究成果に関する評価

1 国内外における水準との対比

これまでの微生物由来生理活性物質の多くは、地上微生物由来である。海洋微生物の解析はまだ、ほとんど進んでいないことから、今後マイクロ海洋生物より、新規生理活性物質が発見される可能性は非常に高い。事実、本プロジェクトでは、約1000株のスクリーニングで目的の生理活性を示す菌株の分離に成功した。このことは、本プロジェクトの狙いが的確であり、高い研究水準にあることを示している。

2 実用化に向けた波及効果

メラニン生成抑制活性物質に関しては、活性物質の単離に向けて、化粧品会社と共同研究を開始している。

残された課題と対応方針について

中間評価後中止。

	JST負担分(千円)							地域負担分(千円)							合計
	H13	H14	H15	H16	H17	H18	小計	H13	H14	H15	H16	H17	H18	小計	
人件費	0	0	0	-	-	-	0	0	0	0	-	-	-	0	0
設備費	0	0	0	-	-	-	0	0	0	0	-	-	-	0	0
その他研究費(消耗品費、材料費等)	0	7,000	2,500	-	-	-	9,500	0	0	0	-	-	-	0	9,500
旅費	0	0	0	-	-	-	0	0	0	0	-	-	-	0	0
その他	0	0	0	-	-	-	0	0	0	0	-	-	-	0	0
小計	0	7,000	2,500	-	-	-	9,500	0	0	0	-	-	-	0	9,500

代表的な設備名と仕様(既存(事業開始前)の設備含む)

JST負担による設備：

地域負担による設備：

複数の研究課題に共通した経費については按分する