



PRESS RELEASE

本リリースは以下の宛先に配信しております。

岡山大学記者クラブ、文部科学記者会、科学記者会
徳島県教育記者クラブ

令和元年 7 月 25 日
岡山大学
徳島大学

ビールやパンの製造にも使われる出芽酵母を用いて、 食品成分のがん細胞増殖抑制作用に関わる鍵分子を同定

◆発表のポイント

- ・ 独自に開発した出芽酵母遺伝子マルチコピーライブラリーを用いて、食品成分のがん細胞増殖抑制作用に関わる分子を同定しました。
- ・ 同定された分子の一つ Mis12 を介した、パパイヤやクレソンに由来する辛味成分 BITC によるがん細胞の増殖抑制メカニズムも明らかにしました。
- ・ 食品成分のもつ機能性／安全性への理解に貢献するだけでなく、本研究で明らかとなったがん細胞の増殖を抑制する機構に基づいた新たな薬剤の開発が期待されます。

岡山大学大学院環境生命科学研究科の中村宜督教授、守屋央朗准教授、同大学院ヘルスシステム統合科学研究科の佐藤あやの准教授、徳島大学大学院医歯薬学研究部の叶奈緒美助教（岡山大学大学院環境生命科学研究科博士後期課程修了、元日本学術振興会特別研究員）らの研究グループは、ビールやパンの製造にも使われる出芽酵母の全遺伝子を 1 種類ずつ複数コピー発現させる独自のライブラリーを用いて、食品成分ベンジルイソチオシアネート（BITC）のがん細胞増殖抑制作用に関わる分子を複数個同定しました。さらに、同定された分子の一つ Mis12 が、食品成分ベンジルイソチオシアネート（BITC）による細胞周期進行の遅延を介した増殖抑制において重要な役割を果たすことを明らかにしました。

本研究で明らかとなったがん細胞の増殖を制御するメカニズムは、がん治療の新しい薬剤の開発に貢献することが期待されます。また、本研究の成果は食品成分のもつ健康機能や安全性の科学的理解に大きく貢献することが期待されます。さらに、本研究により確立された出芽酵母スクリーニングシステムは、安価かつ容易に選択性の高い結果が得られるため、今後、さまざまな機能性食品成分を対象に、標的遺伝子の同定や遺伝子制御ネットワークに関する研究にも広く使用されることが期待されます。

本研究成果は、6 月 20 日に英国のオンライン科学雑誌「*Scientific Reports*」（Nature Publishing Group）に掲載されました。

■発表内容

＜本研究の背景＞

イソチオシアネート（ITC）とは、ワサビやダイコンの組織を磨碎した時に生じる辛味性のフレーバー成分で、特にブロッコリー、キャベツ、ダイコンといったアブラナ科野菜に普遍的に含まれる含硫化合物です。ITC 類が代謝の亢進や改善などの生理作用を示すことから、近年、その健康維持効果に注目が集まっています。また、アブラナ科野菜の高頻度摂取と発がんリスクの低減との相関が疫学的研究から示唆されており、その分子基盤として、ITC 類の関与が想定されています。

我々の研究グループはこれまでに、パパイヤやクレソンに由来するベンジル ITC（BITC）にがん細胞の増殖を抑制する作用があることを報告してきましたが、その分子機構については未だ不明な点が多く残っています。食品成分の作用機構の解明には、その成分が標的とする分子を同定することが最も有力な研究方法のひとつであり、実際これまでのプロテオーム解析により ITC 類と結合するタンパク質が複数同定されてきました。しかし、同定されたタンパク質の多くは ITC 類との反応特異性が低く、ITC 類の機能性に大きく寄与する分子といえるものはほとんどありません。

そこで本研究では、BITC が細胞増殖を抑制するという表現型に基づいた分子標的（遺伝子）のスクリーニングを行う目的で、全ゲノム配列が既に解読されており、タンパク質発現や細胞周期などの真核細胞に共有される基本的な細胞機能の多くを保存している、出芽酵母を使用しました。ビールやパンの製造にも使われる出芽酵母ですが、真核細胞のモデル生物としても著名で、ヒトの細胞と比べて「低コスト・簡便・迅速」なスクリーニングを行なうことができるため、これまでに薬剤標的の探索に広く用いられてきた歴史があります。さらに、酵母は細胞分裂や DNA 修復においてもヒトと同様の調節機構を持つことから、BITC の細胞増殖抑制作用に関わる標的分子を探索する上で特に適していると考えました。また、守屋准教授によって開発された、出芽酵母の全遺伝子を 1 種類ずつ複数コピー発現させる独自のライブラリーを用いていることも、本研究の特色です。



出芽酵母

- 全ゲノム塩基配列が解読されている生物
- 世代時間が短い
- 培養が容易で安価
- 遺伝子操作が比較的簡便

出芽酵母スクリーニング系を用いた、BITCの細胞増殖抑制作用に関与する因子の同定

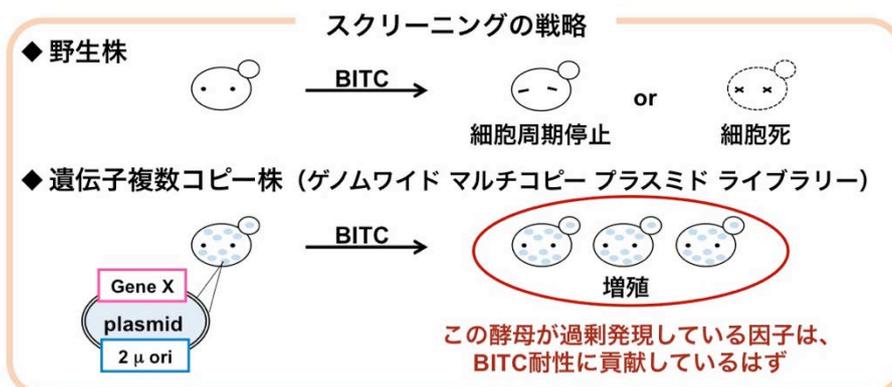


図 1. 出芽酵母の特徴と本研究の概念図

<研究成果の内容>

出芽酵母の全遺伝子を1種類ずつ本来のプロモーターを使って複数コピー発現させた状態でBITCに耐性を示す酵母を選抜し、過剰発現により出芽酵母にBITC耐性を与える遺伝子を探索しました。その結果、動原体構成タンパク質Mtw1をコードする遺伝子を含む12の遺伝子を、BITCによる細胞増殖抑制作用の標的遺伝子の候補として同定しました。そこで、Mtw1のヒトホモログ（同一の祖先から派生した、類似性の高い遺伝子などの一群）であるMis12をヒト大腸がん由来HCT-116細胞において過剰発現させたところ、BITCの細胞増殖抑制作用は弱まり、Mis12のノックダウン（遺伝子発現の抑制）により強まりました。また、Mis12のノックダウンは細胞周期のG2/M期における遅延を引き起こし、BITCへの感受性を増強することが細胞周期解析の結果から示唆されました。さらに、Mis12のタンパク質レベルはBITC処理により減少し、その分子機構としてユビキチン・プロテアソーム系（注1）の寄与が示唆されました。これらの結果から、ヒト大腸がん細胞においてBITCは動原体タンパク質Mis12のプロテアソーム依存的な減少を介してG2/M期停止を誘導し、細胞増殖を抑制することが示唆されました。さらに、細胞周期分布を調査した結果、BITCによるG2/M期停止作用はMis12のノックダウンにより強められ、Mis12の過剰発現により完全に抑えられました。また、BITCによるアポトーシス（プログラムされた細胞の自死）誘導作用はMis12のノックダウンにより強められ、Mis12の過剰発現により部分的に弱められました。一方で、Mis12のノックダウンは単独でG2/M期停止を誘導しましたが、アポトーシスを誘導しませんでした。これらの結果から、Mis12レベルの減少はG2/M期停止を誘導し、BITC誘導性アポトーシスへの細胞の感受性を高めることによって、BITCによるヒト大腸がん細胞の増殖抑制作用に貢献することが示唆されました。

<社会的意義>

本研究により明らかとなった、食品成分BITCのMis12減少を介したがん細胞増殖抑制作用は、食品成分のもつ健康機能や安全性の科学的理解に大きく貢献するだけでなく、新規薬剤の開発に貢献することが期待されます。さらに本研究により確立された出芽酵母スクリーニングシステムは、BITCの細胞増殖抑制作用に関連した標的遺伝子を安価・容易・選択性高く同定できたことから、今後BITC以外の食品成分が標的とする分子の探索研究にも汎用されることが期待されます。

■論文情報等

論文名： Yeast screening system reveals the inhibitory mechanism of cancer cell proliferation by benzyl isothiocyanate through downregulation of Mis12

邦題名「酵母スクリーニングシステムから発見されたベンジルイソチオシアネートのMis12下方調節を介したがん細胞増殖抑制機構」

掲載誌： *Scientific Reports*

著者： Naomi Abe-Kanoh, Narumi Kunisue, Takumi Myojin, Ayako Chino, Shintaro Munemasa, Yoshiyuki Murata, Ayano Satoh, Hisao Moriya & Yoshimasa Nakamura

DOI： 10.1038/s41598-019-45248-2

PRESS RELEASE

発表論文はこちらからご確認できます。

<https://www.nature.com/articles/s41598-019-45248-2>

■研究資金

本研究は、独立行政法人日本学術振興会（JSPS）「科学研究費助成事業」（基盤 B・17H03818，研究代表：中村宜督、若手研究・19K15789，研究代表：叶奈緒美、特別研究員奨励費・13J00046，研究代表：叶奈緒美）の支援を受けて実施しました。

■語句説明

注1：ユビキチン・プロテアソーム系

タンパク質に付加されたユビキチン鎖を、タンパク質の分解を行う巨大な酵素複合体・プロテアソームが認識し、ATP 依存的で迅速かつ不可逆に標的タンパク質を分解するシステム。不要タンパク質の分解、抗原提示、細胞周期調節など重要な役割を果たしており、この系の異常はがんや感染症などの発症に関与すると考えられている。

<お問い合わせ>

岡山大学大学院環境生命科学研究科（農）

教授 中村 宜督

（電話番号）086-251-8300 （FAX番号）086-251-8388

徳島大学大学院医歯薬学研究部 実践栄養学分野

助教 叶 奈緒美

（電話番号）088-633-7450 （FAX番号）088-633-9427



岡山大学は、国連の「持続可能な開発目標（SDGs）」を支援しています。