

## 平成30年度農学部特別研究費研究経過報告書

1. 研究者名 福田 隆志
2. 研究課題名 未知なる海洋微生物を資源とした抗がん剤シーズの探索
3. 研究目的・内容

近年では海綿などの海洋生物を資源とした創薬研究が精力的に行われ、次々と新薬が市場されている。その一方で、海洋微生物からの創薬研究は遅れをとっており、未だ新薬開発は達成されていない。そこで申請者は、この未だ未利用の資源である海洋微生物に着目し、新たな抗がん剤シーズの発見を目的に研究を行う。

### 4. 研究の経過

**本研究では、海洋微生物の培養液中より新しい抗がん剤のシーズを発見するため、現在までに以下の研究を行った。**

#### 1) 独自の海洋由来微生物の取得

申請者は、海洋という特殊環境下より分離した微生物の培養液を対象に活性物質の探索を行っている。2017年より、海洋環境から計 140 株の海洋微生物の分離に成功している。加えて、研究協力者（東京海洋大学 今田千秋教授）から計 288 菌株の提供を受けた。

#### 2) スクリーニングブロスの作成と保存

取得した菌株を用い、二次代謝産物の生産を促す各種培地にて約 14 日間培養した。得られた培養液に等量のエタノールを加えスクリーニングブロスとした。また独自の培地として、天然海水、魚骨、金属を添加し、微生物に新たな二次代謝産物の生産を促した。現在約 500 のスクリーニング用培養液を作成し、保存している。

また 4 月以降に、大阪市立大学医学研究科、坪内泰志先生より 800 の海洋微生物培養液の提供を予定している。

#### 3) がん細胞を用いたスクリーニングの開始

本研究費を利用し、がん細胞（T リンパ腫由来 Jurkat 細胞）を購入した。本細胞を用いて微生物培養液（約 500）のスクリーニングを行なった。活性評価は、サンプルを 50  $\mu\text{l/ml}$  に調整し、試薬 WST-1 を用いて細胞の増殖阻害を評価した。その結果、6 つの培養液に細胞増殖阻害活性を見出した。

#### 4) 抗がん剤ブレオマイシン および抗がん活性物質セリノキノンの活性評価

Jurkat 細胞に対するブレオマイシンおよびセリノキノンの活性評価を行なった。その結果、両薬剤の  $\text{IC}_{50}$  値はそれぞれ 8  $\mu\text{M}$  および 0.9  $\mu\text{M}$  と算出された。

#### 5) 細胞周期への影響評価

本研究費を利用し、セルアナライザー（細胞周期を測定する）を購入した。（11 月）現在、測定のための機械の条件設定を進めている。設定終了次第、上記の 6 株の評価を行う。

### 5. 本研究と関連した今後の研究計画

今後は以下の予定で研究を進める。

#### 1) スクリーニングの継続

海洋由来微生物の分離、スクリーニングブロスの作成および活性評価を引き続き行う。

#### 2) 活性化化合物の単離精製および構造決定

活性を示した培養液が 6 サンプル見出せたので、それらの培養の再現性を確認後、大量培養を行い活性物質の単離精製およびその構造決定を行う。

#### 3) 新しい評価系の導入

単純な抗がん活性物質の探索ではなく、抗がん活性の増強活性という考え方の新しい評価を導入する。

具体的には、ブレオマイシンおよびセリノキノンを、活性を示さないごく少量（ $\text{IC}_{50}$  値の約 1/4）を細胞液に添加し、スクリーニングサンプルと併用させる。培養後、併用することで初めて細胞増殖抑制を示す培養液を選択していく。本評価系には、**がんの治療では複数の治療薬を用いる薬剤併用療法が一般的に行われていることが背景にある。**

#### 4) 新しい活性評価

抗がん活性に限らず、抗菌および抗真菌活性についても共同研究者とともに評価していく。