

海洋微生物由来のテロメラーゼ抑制物質

白山久美子¹, 児玉靖司², 鈴木啓司¹, 渡邊正己¹¹長崎大学大学院医歯薬学総合研究科放射線生物学, ²大阪府立大学先端科学研究所

Telomerase inhibitor secreted by marine bacteria

Sirayama Kumiko¹, Kodama Seiji², Suzuki Keiji¹ and Watanabe Masami¹¹Div. Radiat. Biol., Grad. Sch. Med., Nagasaki Univ., ²Res. Instit. Adv. Sci. Tech., Osaka Prefecture Univ.

【緒言】

ヒト正常体細胞には分裂寿命があり、分裂を重ねるとやがて老化し増殖停止が起こることが知られている。このような細胞老化現象は、染色体末端に存在するテロメアが短縮することにより引き起こされることが知られるようになってきた。生体内の生殖細胞など無限増殖能を持つ細胞では、このテロメアの短縮がテロメア配列を付加していく逆転写酵素テロメラーゼによって抑制されており無限増殖能を持つと言われている。このテロメラーゼ活性は正常体細胞では極めて低い活性しか示さないため体細胞の分裂は有限である。一方がん細胞は、ほとんどテロメア配列を付加するテロメラーゼの活性が高レベルに維持されているため、テロメア短縮が抑制され、細胞は無限増殖能を持つことが知られている。

これらのことから、テロメラーゼ活性を阻害することにより、がん細胞の増殖を特異的に抑制でき、新規の癌治療薬として可能性が示唆される。

そこで本研究では、長崎県の誇る豊かな海洋資源に着目し、海洋及び沿岸土壌から採取した後、海洋微生物を分離し独自に構築した約20,000株に及ぶ「海洋微生物ライブラリー」を用いて、テロメラーゼ抑制活性成分を産生する海洋由来細菌の探索を試みた。

【結果と考察】

テロメラーゼ活性は、TRAP法およびELISA法により定量した。テロメラーゼ活性の抑制能は、細菌培養上清によるヒト肺非小細胞癌(H1299)由来テロメラーゼ活性の阻害能力を指標に定量化した。これまで621種の海洋微生物の培養上清をスクリーニングし、テロメラーゼ活性抑制能を示す海洋細菌5株を発見し、そのうち新種で高いテロメラーゼ活性抑制効果を示した海洋細菌1種の培養上清について詳細な生化学的性質の解析をおこなった。

この活性成分を検討するために、限外ろ過法を用い分子量の推定を行ったところ、5万以上の画分においてテロメラーゼ抑制効果が見られた。また、細菌培養上清に100°Cの熱処理を行ったところ、テロメラーゼ抑制効果が見られなくなった。これらのことより、テロメラーゼ抑制成分は推定分子量5万以上で、100°Cの熱処理により活性を失う物質であることがわかった。

テロメラーゼ抑制効果を示す細菌培養上清について、がん細胞に対する抗増殖活性を、コロニー形成法により検討した。細菌培養上清を細胞培養液に終濃度5%加えたところ、ヒト正常細胞(HE40)では増殖抑制がほとんど見られなかったのに対し、ヒト肺非小細胞癌(H1299)、ヒト乳がん由来細胞(MCF-7)では約60%程度に増殖が抑制された。一方、ヒト子宮頸部癌細胞(HeLa)、ヒト繊維肉腫癌細胞(HT1080)では抑制効果が見られなかった。

また、この細菌培養上清をH1299細胞、HeLa細胞の培養液に終濃度5%で加え、14日間処理すると、それぞれの癌細胞の活性が約60%に抑制され、今回発見した海洋細菌が生産するテロメラーゼ抑制成分は、*in situ*でも効果を示すことがわかった。先のコロニー形成抑制試験で効果が見られなかったHeLa細胞でも14日間の海洋細菌培養上清処理では細胞増殖抑制効果は見られなかったものの、細胞のテロメラーゼ活性は抑制されていた。このことから、2週間培養では細胞の増殖に変化が見られなかった細胞においても、長期間培養によるテロメラーゼ活性の持続的抑制によってテロメアの短縮が引き起こされ、細胞増殖抑制と細胞老化の促進が起きる可能性が示唆される。

以上の結果より、今回新規に発見した海洋微生物の培養上清に含まれる成分が既存の一般的制癌剤のようにDNA複製や細胞分裂機構に直接作用することなくがん細胞の増殖を抑制するため、遺伝的副作用のない新規の抗がん剤素材として有望であることを示唆している。