

|      |                   |
|------|-------------------|
| 研究区分 | 教員特別研究推進 独創・先進的研究 |
|------|-------------------|

|       |                       |       |            |    |       |
|-------|-----------------------|-------|------------|----|-------|
| 研究テーマ | 腸内細菌代謝物フェノールの生成阻害剤の開発 |       |            |    |       |
| 研究組織  | 代 表 者                 | 所属・職名 | 食品栄養科学部・教授 | 氏名 | 三好 規之 |
|       | 研究分担者                 | 所属・職名 | 薬学部・教授     | 氏名 | 渡辺 賢二 |
|       |                       | 所属・職名 | 薬学部・教授     | 氏名 | 橋本 博  |
|       |                       | 所属・職名 | 薬学部・准教授    | 氏名 | 原 幸大  |
|       | 発 表 者                 | 所属・職名 | 食品栄養科学部・教授 | 氏名 | 三好 規之 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 講演題目                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 腸内細菌代謝物フェノールの生成阻害剤の開発                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 研究の目的、成果及び今後の展望                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <p>尿素や尿酸に代表される尿毒素（尿毒症物質とも呼ばれる）は、栄養素が代謝後に腎糸球体で濾過され尿中に排泄される老廃物の総称である。腎機能低下などにより血中に尿毒素が蓄積すると、心臓・消化器・脳神経などに作用し尿毒症の様々な症状（吐き気、めまい、むくみ、頭痛、食欲不振、疲労感など）を引き起こす。尿毒素としては 100 種類以上の代謝物が同定・分類されているが、なかでもフェノール、<i>p</i>-クレゾール、インドール、スカトールは、その毒性が広く研究されている。いずれも腸内細菌を介して産生される尿毒素であり、宿主（ホスト）の生体内では硫酸抱合体として検出される。これらタンパク結合型尿毒症物質は、ある種の腸内細菌が有する酵素 tyrosine phenol-lyase (TPL)、tyrosine lyase (ThiH)、tryptophane indole-lyase (TIL)、tryptophane lyase (NosL) による触媒、あるいは複数の酵素による多段階反応によって産生される。本研究では、これらタンパク結合型尿毒症物質の生成に対する阻害剤の開発と、阻害剤経口摂取の有用性評価を行った。本年度はまずフェノール産生酵素 TPL の阻害剤開発を目的に、TPL 生合成酵素組換え体を用いた酵素阻害活性測定法を構築した。測定法の原理は、<i>Morganella morganii</i> (JCM1672) より PCR 法にて取得した TPL 遺伝子の大腸菌発現用プラスミドを用いて調製した TPL 組換え酵素と、基質 L-Tyr、補酵素ピリドキサルリン酸および阻害剤を緩衝液中で反応させ、酵素反応産物（フェノール）を LC-MS で定量する酵素阻害活性評価系である。構築した酵素阻害活性評価系を用いて、TPL 阻害活性を示す食事性ポリフェノールのスクリーニング評価を行ったところ、特に強い阻害活性を示すポリフェノールとして様々な野菜や果物に含有されるケルセチン見出した。酵素反応速度論解析より、ケルセチンによる TPL 阻害様式は競合阻害であった。また、<i>Morganella morganii</i> (JCM1672) 培地への L-Tyr 添加によって産生されるフェノールはケルセチンによって濃度依存的に阻害されることを確認した。さらに、実験動物マウスへの 5% L-Tyr 混餌投与によって有意に増加する糞便フェノールは、ケルセチン (0.2%) 混餌投与によって有意に低下されることも見出した。以上より、ケルセチンは消化管での吸収率が低いポリフェノールの一つであるので、ケルセチンによる腸管内での TPL 阻害は尿毒症の治療・予防に有効な戦略である可能性が示唆された。</p> <p>Tyrosine phenol-lyase inhibitor quercetin reduces fecal phenol levels in mice.<br/>Kobayashi T, Oishi S, Matsui M, Hara K, Hashimoto H, Watanabe K, Yoshioka Y, *Miyoshi N.<br/><i>PNAS Nexus</i>, (2024) <b>3</b>, 265.<br/>特願 2024-004279</p> |