

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

研 究 テーマ	黄色ブドウ球菌による潜在的発がんメカニズムの解明				
研究組織	代 表 者	所属・職名	食品栄養科学部・教授	氏名	増田 修一
	研究協力者	所属・職名	食品栄養科学部・助教	氏名	島村 裕子
		所属・職名	食品栄養科学部・客員教授	氏名	中村 好志
		所属・職名	食品栄養科学部・客員教授	氏名	下位 香代子
		所属・職名	東海大学農学部・教授	氏名	永井 竜児
		所属・職名	(株) 安評センター・室長	氏名	益森 勝志
	発 表 者	所属・職名	食品栄養科学部・教授	氏名	増田 修一

講演題目
黄色ブドウ球菌による潜在的発がんメカニズムの解明
研究の目的、成果及び今後の展望 【目的】ヒトの常在菌であり、食中毒や感染症を引き起こす病原性細菌である黄色ブドウ球菌は、直接的な発がん性を示さないが、感染による慢性的な炎症反応を通じて、潜在的にがんの発生や進行に関与している可能性が示唆されている。皮膚がん患者では、黄色ブドウ球菌が優勢となる皮膚細菌叢の変化が観察されており、近年、がんの病態生理を理解する上で、黄色ブドウ球菌とがんの関係について明らかにすることが求められている。黄色ブドウ球菌は、その病原因子を介した免疫応答の誘導、活性酸素種等の生成による酸化ストレスに伴う DNA 損傷の誘発などにより、がんの発生や進行に関与していることが示唆される。しかしながら、発がんに黄色ブドウ球菌がどのように関与しているのか、正確なメカニズムはいまだ解明されていない。そこで、本研究では、ヒト表皮角化細胞を用いて、黄色ブドウ球菌による潜在的発がんメカニズムについて明らかにすることを目的とした。 【方法】ヒト表皮角化細胞 (HaCaT 細胞) に黄色ブドウ球菌の培養上清 (菌体を除去) を添加して培養した (以下、処理細胞)。処理細胞において、細胞の ROS 生成量 (蛍光法)、アポトーシス (アネキシン V 染色)、DNA 損傷性 (コメットアッセイ) について評価した。また、処理細胞において、細胞の DNA 修復に関与する遺伝子 (WEE1 G2 checkpoint kinase、RAD50 double strand break repair protein 等) 発現量 (real time RT-PCR) について測定した。さらに、変異原性物質と黄色ブドウ球菌の培養上清を 37℃ で反応させ、<i>Salmonella typhimurium</i> TA98 株および TA100 株を用いてエームス試験 (±代謝活性化) を行い、菌の培養上清による化学物質の変異原性の変動について検討した。 【成果】黄色ブドウ球菌の培養上清は、HaCaT 細胞における ROS レベルを上昇させ、また、アポトーシスを誘導した。また、化学物質の DNA 損傷性に対する黄色ブドウ球菌培養上清の影響を調べたところ、培養上清は、グリオキサール、メチルグリオキサール、グリシドール、アジ化ナトリウム等の DNA 損傷性を有意に増強させた。DNA 修復関連遺伝子発現に対する黄色ブドウ球菌培養上清の影響について検討したところ、DNA 修復関連遺伝子 (WEE1、MSH2、KIT および RAD50) の発現量を減少させる傾向を示した。化学物質の変異原性に対する黄色ブドウ球菌の培養上清の影響を調べたところ、培養上清 (ヒスチジン除去画分) は、グリシドールおよびアジ化ナトリウムの変異原性を有意に増強させた。 【今後の展望】黄色ブドウ球菌の培養上清は、酸化的 DNA 損傷を誘導し、さらに、DNA 修復を抑制することで、化学物質の DNA 損傷性を増強させることが示唆された。黄色ブドウ球菌が潜在的に発がんに関わるメカニズムを明らかにすることは、がんの予防と治療のための新たな戦略を導き出し、治療アプローチを一変させる可能性がある。本研究の成果および今後の更なる研究により、病原性細菌の存在を考慮に入れた発がんリスク評価およびその毒性発現制御法への応用が期待される。