

2023 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	秋山雅博
研究機関名	慶應義塾大学
所属部署名	薬学部
役職名	特任講師
研究課題名	化学修飾に立脚した環境曝露と腸内細菌の新たな関係
研究実施期間	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

研究成果の概要

本研究は環境中化学物質による腸内細菌タンパク質への化学修飾を介した菌叢代謝プロセスへの影響を明らかにし、環境曝露と腸内細菌の融合による新たな研究領域の創出を目的とした。本年度はまず、① 50 菌株を用いて環境中化学物質曝露の影響を受ける腸内細菌の探索を行った。曝露影響の指標は菌が産生する代謝物量の変化を用いた。環境中化学物質を単独または複合的に単菌へ曝露した。その結果、環境中化学物質曝露によって代謝物の産生量に変化する菌株が複数種類検出された。その中からグラム陽性と陰性菌を 1 種類ずつ（合計 2 菌種）をモデル菌として選定した。② 次に環境中化学物質曝露により化学修飾された腸内細菌タンパク質の同定を試みた。同定方法には（1）BPM-assay と電気泳動を用いて化学修飾されたタンパク質を分離した後に個別解析する方法と（2）化学修飾される腸内細菌タンパク質をプロテオーム解析法で網羅的に同定する 2 通りの方法を試みた。その結果、複数の腸内細菌代謝酵素が検出された。①で変化した代謝物データをもとに腸内細菌代謝酵素 A, B をモデル酵素として選定した。次に環境中化学物質が直接酵素活性を抑制するかを検討するために、選定したモデル酵素 A の精製タンパク質に各環境中化学物質を直接曝露した。その結果、化学物質が直接代謝酵素に作用して代謝活性を抑制することが示された。一方興味深い点として、各環境中化学物質間で抑制効果（曝露濃度）に違いが見られた。最後に、環境中化学物質の結合部位を同定するために、ドッキングシミュレーションを実施した。結果、酵素タンパク質中の特定のシステイン残基と高い親和性を示した。これらの結果から、環境中化学物質曝露は腸内細菌酵素のシステイン残基を修飾（結合）することで、腸内細菌の代謝物産生プロセスを抑制することが示された。