

Title	ヒトマイクロバイオームが生産する二次代謝物のケミカルバイオロジー研究
Sub Title	Chemical biology study on secondary metabolites produced by human microbiome
Author	齋藤, 駿(Saito, Shun)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2022
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2021.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>今年度は、昨年度に構築したヒト由来微生物が生産する代謝物ライブラリーから、がんや自己免疫疾患に影響を与える物質のスクリーニングを実施した。その結果、Klebsiella属細菌から、がん細胞の遊走、すなわち、がんの転移を促進する物質として、Cyclo(L-Ala-L-Leu), Cyclo(L-Phe-D-Pro) を単離・構造決定した。さらに、Clostridium属細菌からは、LPS刺激により生産される炎症メディエーター・一酸化窒素 (NO) の産生を抑制する、すなわち、免疫機能の抑制物質として、天然物からの発見例がない(S)-3-hydroxy-3-(2-oxopropyl) indolin-2-oneを単離・構造決定した。これまで、自己免疫疾患患者においてClostridium属細菌の割合が減少していることが報告されており、本物質が自己免疫疾患悪化の鍵物質である可能性がある。今後は、本物質の免疫機能阻害機構について解析するとともに、本物質が腸内細菌において広く生産されているのか解析することで、自己免疫疾患との関係性について調査を実施したいと考えている。一方今年度は、ヒト由来微生物の新たな培養方法として、腸内細菌およびヒト細胞の組み合わせによる「共培養法」の構築を検討した。具体的には、がん細胞やマクロファージ様細胞、そして、9属の乳酸菌の組み合わせにより共培養を試みた。その結果、マクロファージ様細胞J774.1およびSporolactobacillus inulinusの組み合わせにより、共培養特異的物質としてIndole-3-carboxyaldehydeを単離・構造決定した。今後は、細胞との物理的接触やその分泌物が生産を促進するのか検証することで、生産制御機構について解析を行う。生産メカニズムを解明することができれば、腸内細菌の二次代謝物解析研究だけでなく、腸内細菌とヒトの相互作用を理解するための一助となり得る。</p> <p>This year, we screened metabolites that affect cancer and autoimmune diseases using our metabolite library prepared from human-derived microorganisms at last year. Cyclo (L-Ala-L-Leu) and Cyclo (L-Phe-D-Pro) were identified from Klebsiella strain as substances that promote cancer cell migration. Furthermore, (S)-3-hydroxy-3-(2-oxopropyl) indolin-2-one was identified from Clostridium strain as a substance that suppresses the production of the inflammatory mediator, nitric oxide (NO), produced by LPS stimulation. This substance has not been discovered from natural products. So far, it has been reported that the proportion of Clostridium strains decrease in autoimmune diseases patients. Therefore, this substance may be a key molecule for autoimmune diseases pathogenesis. In the future, we will investigate the relationship with autoimmune diseases by analyzing the immune function inhibitory mechanism of this substance and whether this substance is widely produced in intestinal bacteria. On the other hand, this year, as a new culture method for human-derived microorganisms, we examined the construction of a "co-culture method" using intestinal bacteria and animal cells. Specifically, we attempted co-culture with a combination of cancer or macrophage-like cells, and nine lactic acid bacteria. Indole-3-carboxyaldehyde was identified as a co-culture-specific substance by the combination of macrophage-like cells J774.1 and Sporolactobacillus inulinus. In the future, we will analyze the production regulatory mechanism by examining whether physical contact with cells and their secretions promote the production. If the production mechanism can be elucidated, it may be useful not only for research on secondary metabolites analysis of intestinal microbiota but also for understanding the interaction between intestinal microbiota and humans.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2021000003-20210227

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	理工学部	職名	助教(有期)	補助額	500 (特B)千円
	氏名	齋藤 駿	氏名 (英語)	Shun Saito		
研究課題 (日本語)						
ヒトマイクロバイオームが生産する二次代謝物のケミカルバイオロジー研究						
研究課題 (英訳)						
Chemical biology study on secondary metabolites produced by human microbiome						
1. 研究成果実績の概要						
<p>今年度は、昨年度に構築したヒト由来微生物が生産する代謝物ライブラリーから、がんや自己免疫疾患に影響を与える物質のスクリーニングを実施した。その結果、Klebsiella 属細菌から、がん細胞の遊走、すなわち、がんの転移を促進する物質として、Cyclo(L-Ala-L-Leu), Cyclo(L-Phe-D-Pro) を単離・構造決定した。さらに、Clostridium 属細菌からは、LPS 刺激により生産される炎症メディエーター・一酸化窒素 (NO) の産生を抑制する、すなわち、免疫機能の抑制物質として、天然物からの発見例がない(S)-3-hydroxy-3-(2-oxopropyl) indolin-2-one を単離・構造決定した。これまで、自己免疫疾患患者において Clostridium 属細菌の割合が減少していることが報告されており、本物質が自己免疫疾患悪化の鍵物質である可能性がある。今後は、本物質の免疫機能阻害機構について解析するとともに、本物質が腸内細菌において広く生産されているのか解析することで、自己免疫疾患との関係性について調査を実施したいと考えている。一方今年度は、ヒト由来微生物の新たな培養方法として、腸内細菌およびヒト細胞の組み合わせによる「共培養法」の構築を検討した。具体的には、がん細胞やマクロファージ様細胞、そして、9 属の乳酸菌の組み合わせにより共培養を試みた。その結果、マクロファージ様細胞 J774.1 および Sporolactobacillus inulinus の組み合わせにより、共培養特異的物質として Indole-3-carboxyaldehyde を単離・構造決定した。今後は、細胞との物理的接触やその分泌物が生産を促進するのか検証することで、生産制御機構について解析を行う。生産メカニズムを解明することができれば、腸内細菌の二次代謝物解析研究だけでなく、腸内細菌とヒトの相互作用を理解するための一助となり得る。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>This year, we screened metabolites that affect cancer and autoimmune diseases using our metabolite library prepared from human-derived microorganisms at last year. Cyclo (L-Ala-L-Leu) and Cyclo (L-Phe-D-Pro) were identified from Klebsiella strain as substances that promote cancer cell migration. Furthermore, (S)-3-hydroxy-3-(2-oxopropyl) indolin-2-one was identified from Clostridium strain as a substance that suppresses the production of the inflammatory mediator, nitric oxide (NO), produced by LPS stimulation. This substance has not been discovered from natural products. So far, it has been reported that the proportion of Clostridium strains decrease in autoimmune diseases patients. Therefore, this substance may be a key molecule for autoimmune diseases pathogenesis. In the future, we will investigate the relationship with autoimmune diseases by analyzing the immune function inhibitory mechanism of this substance and whether this substance is widely produced in intestinal bacteria. On the other hand, this year, as a new culture method for human-derived microorganisms, we examined the construction of a "co-culture method" using intestinal bacteria and animal cells. Specifically, we attempted co-culture with a combination of cancer or macrophage-like cells, and nine lactic acid bacteria. Indole-3-carboxyaldehyde was identified as a co-culture-specific substance by the combination of macrophage-like cells J774.1 and Sporolactobacillus inulinus. In the future, we will analyze the production regulatory mechanism by examining whether physical contact with cells and their secretions promote the production. If the production mechanism can be elucidated, it may be useful not only for research on secondary metabolites analysis of intestinal microbiota but also for understanding the interaction between intestinal microbiota and humans.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
坂野 智也	腸内細菌が生産する代謝物からの免疫機能制御物質の探索	日本薬学会第 142 年会	2022 年 3 月 27 日			
細内 梨央	乳酸菌と動物細胞の共培養による有用物質の探索	日本薬学会第 142 年会	2022 年 3 月 27 日			