

2024 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	新規食品成分植物由来エクソソームの大腸がん予防効果の解明 ー植物由来エクソソームライブラリースクリーニングの可能性ー
キーワード	①エクソソーム、②機能食品、③食品科学

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	タカクラ ヒデキ 高倉 英樹
配付時の所属先・職位等 (令和6年4月1日現在)	広島国際大学 薬学部・特任助教
現在の所属先・職位等	広島国際大学 薬学部・特任助教
プロフィール	2021年3月に京都府立医科大学 大学院博士課程を単位満了退学し、2022年3月博士号(医学)取得。2021年4月より広島国際大学 薬学部 特任助教。植物由来エクソソームの生体への影響の解明を主たる研究課題としている。

1. 研究の概要

本研究では APC 遺伝子欠損ヒト大腸がん細胞に細胞増殖抑制効果を示す植物由来エクソソームを見出す為、独自の植物由来エクソソームライブラリーを用いてライブラリースクリーニングを行う。細胞増殖抑制効果が認められた植物由来エクソソームに関して、APC 遺伝子下流の転写因子である TCF/LEF の活性を抑制するか検証する。更に Apc 遺伝子ノックアウトマウス (Apc^{Min/+}マウス) の腸ポリープ由来細胞を用いて検証を行い、将来的な動物実験への橋渡しとする。

大腸がん予防に有望な植物由来エクソソームを同定することで、これまで明らかになっていなかった植物由来エクソソームの、大腸がん『予防』への影響を明らかにする第一歩となる。

2. 研究の動機、目的

植物由来のエクソソームは microRNA 等の高分子を安定に送達出来る天然の輸送担体として注目を集めているものの、未だその人体への寄与は明らかとなっていない。申請者はこれまでの研究成果より、植物由来エクソソームの抽出及び精製に成功しており、ヒト大腸がん細胞において、エンドサイトーシス経路の一種であるマクロピノサイトーシスによって取り込まれることを確認している。近年、マクロピノサイトーシス活性は大腸がんの発がんに重要とされている、APC 遺伝子の失活(Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2019 ;116(21):10402-10411.)によって活性化されることが報告されている。細胞外分泌小胞である『エクソソーム』に着目することでがん細胞に選択的な新規がん予防効果を見出せるのではないかと考えた。

我が国において大腸がんは部位別罹患数において第一位であることから有効な予防法の確立が求められている。多数の疫学研究や臨床試験の結果により、食品成分による大腸がん予防効果が期待されているもののその報告の多くが天然化合物であり、植物エクソソームの大腸がん予防効果に着目した研究は未だ皆無である。

植物由来エクソソームによる大腸がん予防効果を検証し、新規大腸がん予防法としての可能性を見出す為、本研究では植物由来エクソソームライブラリーを用いて、APC 遺伝子欠損大腸がん細胞へのがん予防効果の検証を行う。

3. 研究の結果

詳細なデータの掲載は論文投稿準備中である為、差し控えさせていただき、概要のみの記載とする。

【植物由来エクソソームの APC 遺伝子欠損大腸がん細胞への細胞増殖抑制効果の検討】

植物由来エクソソームライブラリーを用いて APC 遺伝子欠損大腸がん細胞に対する細胞増殖抑制効果の検討を行った。結果として植物由来エクソソームは APC 遺伝子欠損大腸がん細胞に対して濃度依存的な細胞増殖抑制効果を示した。また蛍光顕微鏡によって植物由来エクソソームの細胞内への取り込みを確認したところ、検討を行った植物由来エクソソームは全て細胞内への取り込みが確認出来た。

最も高い細胞増殖阻害効果を示した、『植物由来エクソソーム X』について優先的に以降の検証を行うこととした。

【植物由来エクソソームのがん予防効果の in vitro 評価と機序の解明】

『植物由来エクソソーム X』の APC 遺伝子欠損大腸がんに対する細胞増殖抑制効果の機序を解明する為、APC 遺伝子の失活によって活性化することが知られている、wnt 経路の抑制効果を示すか否か検証を行うこととした。wnt 経路下流のである TCF/LEF 転写因子の活性化をルシフェラーゼアッセイにて検証したところ、『植物由来エクソソーム X』は濃度依存的かつ時間依存的な抑制効果を示した。また TCF/LEF の標的遺伝子である C-MYC、cyclinD1 の mRNA 発現量も有意に抑制していることが確認されました。

【Apc^{Min/+}マウス腸ポリープ由来細胞への細胞増殖抑制効果】

また大腸前癌病変モデル動物である Apc 遺伝子ノックアウトマウス (Apc^{Min/+}マウス) の大腸ポリープ由来細胞に対する細胞増殖能への影響を検証したところ、『植物由来エクソソーム X』は大腸ポリープ由来細胞に対して濃度依存的な細胞増殖阻害効果を示した。

本研究課題の目標である、『新規食品成分植物由来エクソソームの大腸がん予防効果の解明』を進めることが出来た。

4. 研究者としてのこれからの展望

2025 年現在、エクソソーム研究は最も活発な研究領域であるが、社会への研究成果還元は不十分であると考えられる。なかでも植物由来エクソソームは食事による摂取機会があるにも関わらず、ほとんど解明されていないのが現状である。

エクソソームが異なる細胞間コミュニケーションを担っているように、研究成果を様々な分野の研究者が活かせるよう、積極的な情報公開をしていきたいと考えている。

また、未熟ではあるが、研究指導者としての資質を磨き、次代の研究者育成にも貢献出来るよう尽力したい。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

今回、2024 年度若手研究者奨励金に採択していただき、また奨励金のためにご寄付いただきましたこと、深く感謝申し上げます。本奨励金により、「植物由来エクソソームライブラリーによるスクリーニング」に着手することが出来、新規食品成分植物由来エクソソームの大腸がん予防効果の解明を推し進めることが出来ました。この度得られた研究成果は植物由来エ

クソソームの実用化に向けた第一歩となると確信しております。

広く、皆様に研究成果を還元することを目標として、今後も着実に研究活動を推し進めていきたい所存です。

この度、本奨励金へのご寄付ならびに 2024 年度若手研究者奨励金に採択いただき、深く感謝申し上げます。



所属学部での授賞式