



公益社団法人日本農芸化学会 中部支部第185回例会
静岡大学食品・生物産業創出拠点第50回研究会

講演要旨集

—受賞講演—

2019年度日本農芸化学奨励賞、農芸化学女性
研究者賞および農芸化学若手女性研究者賞

—ミニシンポジウム—

「食品・生物産業の付加価値創造」

令和元年6月8日(土)

静岡大学農学部総合棟201大講義室

主催：日本農芸化学会中部支部、静岡大学食品・生物産業創出拠点

公益社団法人 日本農芸化学会 中部支部 第185回例会
静岡大学食品・生物産業創出拠点第50回研究会

令和元年6月8日(土)
静岡大学農学部総合棟201大講義室

主催：日本農芸化学会中部支部、静岡大学食品・生物産業創出拠点

13:00～ 開会の挨拶

2019年度日本農芸化学奨励賞 受賞講演

13:10～13:40 「腸内細菌のポリアミン代謝・輸送機構の解明」

栗原 新(石川県立大学生物資源環境学部、現 近畿大学生物理工学部)

13:40～14:10 「超微細生化学反応系とバイオインフォマティクスを用いた機能性生体高分子の探索技術の開発」

兒島 孝明(名古屋大学大学院生命農学研究科)

2019年度農芸化学女性研究者賞 受賞講演

14:10～14:40 「抗生物質ストレプトスリシンおよびその類縁化合物の生合成研究で見出した新規ペプチド合成酵素」

丸山 千登勢(福井県立大学生物資源学部)

2019年度農芸化学若手女性研究者賞 受賞講演

14:40～15:10 「キノコ由来の生物活性2次代謝産物に関する化学的研究」

呉 静(静岡大学グリーン科学技術研究所)

15:10～15:20 休憩

ミニシンポジウム 「食品・生物産業の付加価値創造」

15:20～16:05 「健康長寿社会の実現に向けた食・腸内細菌の可能性と将来展望」

國澤 純（国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所
ワクチン・アジュバント研究センター、センター長）

16:05～16:50 「茶に関する研究・開発と産業振興」

原 征彦（茶研究・原事務所 株式会社、代表取締役社長）

16:50～17:00 閉会の挨拶

17:15-18:45 懇親会（静岡大学農学部生協）

腸内細菌のポリアミン代謝・輸送機構の解明

栗原新（近畿大学生物理工学部）

はじめに ポリアミンは炭化水素鎖の両端にアミノ基を有する化合物群の総称であり、主要なものにブトレッシン、スペルミジン、スペルミンがある。ポリアミンは微生物から高等動物に至るまでほぼ全ての生物の細胞内に存在する。腸管内腔におけるポリアミンの濃度は最大数 mM にも及び、腸内細菌の重要な代謝産物であることが証明されている。2009 年以降ポリアミン摂取が、慢性炎症の抑制、認知力の向上、心臓機能の保護等を通じて動物の健康寿命延伸に著効を示すことが報告されている。ほとんどの生物はポリアミンを自ら合成するために、食品中にはポリアミンが含まれる。一方で、細胞内のポリアミン濃度は加齢とともに減少するため、動物は食物中に含まれるポリアミンを小腸から吸収する。これに加えて小腸の下流に存在する大腸の内腔には、腸内細菌叢由来のポリアミンが存在し、大腸粘膜を通じて効率よく吸収されると考えられる。したがって、腸内細菌由来のポリアミンの生産が向上すれば、これを腸管粘膜から取り込むことで加齢に伴う体内のポリアミン減少が補われ、ヒトの健康寿命が延伸することが期待される。

腸内細菌叢に由来するポリアミンの健康寿命延伸作用 マウスにプロバイオティクス（ビフィズス菌）を経口投与すると、寿命が大幅に延伸し、このマウスの腸内ではスペルミン濃度が有意に上昇していることが明らかとなった。大腸腸管の遺伝子発現を網羅的に解析した結果、プロバイオティクスを投与した老齢マウスの遺伝子発現パターンは、非投与のコントロールマウスの発現パターンとは大きく異なっており、若齢マウス大腸腸管の遺伝子発現と類似していた。この腸内細菌のポリアミン生産を増強する目的で、糞便中のブトレッシン濃度と相関性のある糞便中の代謝産物をスクリーニングしたところ、アルギニンが糞便中のブトレッシン濃度を上昇させることが明らかとなった。アルギニンとプロバイオティクスを同時投与することで腸管内ブトレッシン濃度が上昇したマウスでは、非投与群と比較して寿命が延伸し、さらに空間認知能力が向上した⁽¹⁾。

ヒト腸内常在菌叢最優勢種における新規ポリアミン合成系・輸送系の探索 アルギニンを投与したマウスの糞便から mRNA を抽出し解析したところ、糞便中のポリアミン濃度が上昇したにも関わらず、既知のポリアミン合成系遺伝子群についてはその発現量が上昇しないものがほとんどであり、新規のポリアミン合成経路の存在が示唆された⁽¹⁾。これらの新規経路をヒトの主要な腸内細菌で同定する目的で、培養を介さない手法で同定されたヒト腸内細菌叢最優勢種 56 種のうち、培養が可能な 44 種をコレクションし、そのうちの 32 種が汎用培地である GAM で生育可能であることを初めて示した⁽²⁾。これら 32 種の細胞内および培養上清中のポリアミン濃度を定量し、各菌株のゲノム情報と照らし合わせたところ、これまでの

報告にないポリアミン代謝系や輸送系が存在することが示唆された⁽³⁾。

腸内細菌2菌種にまたがる新規プトレッシン合成経路の発見 ここまでの研究は腸内細菌を純粋培養した場合のポリアミン産生についてのものであるが、腸内細菌はヒト腸管内では複雑な細菌叢を形成しているため細菌間の相互作用にも考慮する必要がある。そこで腸内細菌叢の最も単純なモデルとして、腸内細菌2菌種の混合培養を行い、ポリアミンを高生産する組み合わせをスクリーニングしたところ、腸内細菌叢最優勢54位の *Enterococcus faecalis* とモデル腸内細菌である大腸菌の混合培養でポリアミン生産が飛躍的に高まることを見出した。次にその産生機構を両菌の遺伝子破壊・相補株を定着させたマウスを用いて解析したところ、以下の機構が明らかとなった。すなわち、大腸菌の AdiC によって環境中から取り込まれたアルギニンが、本菌の細胞内で AdiA によってアグマチンへと変換される。このアグマチンは大腸菌の AdiC により環境中へと放出され、*E. faecalis* の AguD により環境中からその細胞内に取り込まれる。次に *E. faecalis* の AguA 等の触媒する反応によりプトレッシンにまで代謝され、AguD により環境中へと放出されることが明らかとなった。また、ビフィズス菌が動物腸管内の pH を酸性にすることで上記機構が活性化され、プトレッシンの生産量が増大することも明らかとした⁽⁴⁾。

関連文献

- 1) Kibe R.[†], Kurihara S.[†], Sakai Y., Suzuki H., Ooga T., Sawaki E., Muramatsu K., Nakamura A., Yamashita A., Kitada Y., Kakeyama M., Benno Y., Matsumoto M.* *Sci. Rep.* 4:4548 (2014).
- 2) Gotoh A., Nara M., Sugiyama Y., Sakanaka M., Yachi H., Kitakata A., Nakagawa A., Minami H., Okuda S., Katoh T., Katayama T., Kurihara S.* *Biosci. Biotech. Biochem.* 81:2009-2017. (2017).
- 3) Sugiyama Y., Nara M., Sakanaka M., Gotoh A., Kitakata A., Okuda S., Kurihara S.* *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 93:52-61. (2017).
- 4) Kitada Y., Muramatsu K., Toju H., Kibe R., Benno Y., Kurihara S.^{†*}, Matsumoto M.^{†*}. *Sci. Adv.* 4:eaat0062. (2018).

略歴

栗原 新 (くりはら しん)

1978年生まれ／2006年京都大学大学院生命科学研究科統合生命科学専攻博士後期課程修了，
博士（生命科学）／2019年 近畿大学生物理工学部

超微細生化学反応系とバイオインフォマティクスを用いた

機能性生体高分子の探索技術の開発

児島孝明（名古屋大学大学院生命農学研究科）

はじめに 核酸、タンパク質に代表される機能性生体高分子は、様々な生命現象に深く関与している。このため、結合性や酵素活性などを指標とした生体高分子の大規模スクリーニング系の構築は、生命機構の解明のみならず、自然界にはない新規機能性分子を創出する上で非常に重要である（図1）。しかし、このスクリーニングには膨大な分子ライブラリーや取得データの迅速かつ網羅的な解析を必要

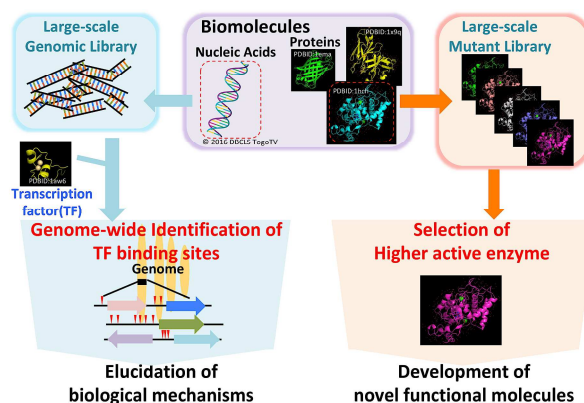


図1 生体高分子の大規模スクリーニング系

とし、大腸菌などを用いた従来の手法ではなかなか容易なことではない。講演者らはこれまでに、機能性生体高分子のハイスループット探索を目的とした様々な解析法の構築を行ってきた。本講演では、その概要を紹介する。

機能性ペプチド、タンパク質のハイスループット探索法 エマルジョン PCR は、マイクロビーズに固定化したプライマーを用いて pL スケールの W/O エマルジョン液滴中で DNA1 分子を鋳型とした PCR を行い、ビーズ上に DNA ライブラリーを構築する技術である¹⁾。ビーズディスプレイ法はこの”ビーズライブラリー”を用いた機能性生体高分子のスクリーニング系の総称であり、無細胞タンパク質合成系を組み合わせることで、遺伝子型と表現型をビーズ上で対応付けすることができる。

講演者らはこのビーズディスプレイ法を用いてこれまでに、機能性ペプチド、酵素のハイスループットスクリーニング法を報告した^{2,3)}。また、DNA リガンドと強固な複合体を形成する DNA 結合タンパク質 scCro を分子ツールとして用い、これを介して酵素をビーズ上により安定に提示する手法を確立した⁴⁾。また近年、講演者らはこの scCro とその変異体を用い、各結合配列を組み込んだ DNA スキャフォールド上で目的タンパク質を任意の部位に配置する手法を考案した⁵⁾。

これらに加え講演者らは、W/O 液滴を用いたライブラリーの均質化のため、液滴作製技術のフローフォーカシング法を応用した均一なエマルジョン液滴の迅速かつ簡便な調製法を開発し、この技術を用いて 1 細胞由来の抗体遺伝子の網羅的解析⁶⁾や、ビーズディスプレイ法におけるより均一な分子ライブラリー構築⁷⁾を行った。

転写因子結合部位のハイスループット探索と転写制御機構の解析への展開 DNA 結合型転写因子(以下、転写因子)は、標的遺伝子のプロモーター領域に結合し、その発現を制御することで生体内の様々な機能に深く関与している。これらの機構を包括的に理解するためには、発現制御される遺伝子をゲノムワイドで解析・同定することが必要である。

講演者らは、上記ビーズディスプレイ法を用いた DNA-転写因子相互作用解析法を確立し、種々の転写因子の DNA 結合配列の解析を行ってきた¹⁾。さらに近年、講演者らは高速 DNA シークエンシング技術とバイオインフォマティクスを組み合わせた転写制御機構のゲノムワイド解析システムを構築した(図 2)。このシステムでは、*in vitro* で目的転写因子に結合するゲノム中の領域を選択濃縮する gSELEX-Seq と、生細胞中で転写因子に

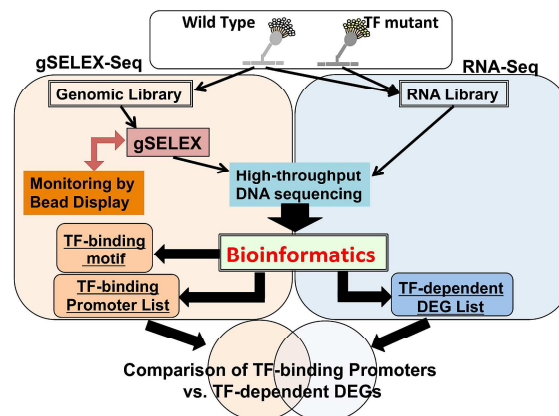


図2. 高速DNAシーケンシングを用いた転写制御機構の解析システム (Kojima et al. PLOS ONE 2016 Fig. 1を一部改変)

よって発現制御される遺伝子を網羅的に同定する RNA-Seq を相補的に用いる。これにより、標的転写因子によって直接的に発現制御される遺伝子を網羅的かつ高精度に検出できる。

このシステムを用いて講演者らは、糸状菌 *A. nidulans* 由来の転写因子 AmyR によって直接的に発現制御される遺伝子を同定した⁸⁾。さらに、糸状菌 *A. oryzae* 由来の転写因子 AoXlnR によって発現変動する遺伝子のプロモーター中の AoXlnR 結合配列の頻度をパラメーターとしたデータ・マイニングを実施し、結合配列の個数と下流遺伝子の AoXlnR 依存的な発現変動との間に密接な相関があることを示した⁹⁾。

標的転写因子のゲノム上の結合部位情報と、標的転写因子による遺伝子の発現変動情報から構成されるビッグ・データの解析により、転写制御機構のより詳細かつ包括的な理解が可能となる。今後も、バイオインフォマティクスを軸とした様々な研究アプローチを通じて農芸化学研究に貢献していきたい。

関連文献

- 1) Kojima, T. et al. Nucleic Acids Res., 33, e150, 2005. 2) Gan, R. et al. Biotechnol. Prog., 24, 1107-1114, 2008. 3) Zhu, B. et al. PLOS ONE 10, e0127479, 2015. 4) Kojima, T. et al. J. Biosci. Bioeng. 121, 147-153, 2016. 5) Kojima, T. et al. Biosci. Biotechnol. Biochem. 82, 1911-1921, 2018. 6) DeKosky, B. J. et al. Nat. Med. 21, 86-91, 2015. 7) Murzabaev, M. et al. J. Biosci. Bioeng. 121, 471-476, 2016. 8) Kojima, T. et al. PLoS One 11 e0159011, 2016. 9) Oka, H. et al. BMC Genomics 20, 16, 2019

略歴 児島 孝明(こじま たかあき)

学歴 2001年 名古屋大学農学部応用生物科学科卒業

2006年 名古屋大学大学院生命農学研究科 修了 博士(農学)

職歴 2006-2008年 大阪府立大学理学系研究科 研究員

2008-2016年 名古屋大学大学院生命農学研究科 助教

2017年- 現職

**抗生物質ストレプトスリシンおよびその類縁化合物の
 合成研究で見出した新規ペプチド合成酵素
 丸山千登勢（福井県立大学大学院 生物資源学研究所）**

はじめに 微生物から発見された天然生理活性物質のうち、医薬品として実用化されている化合物はほんのわずかであり、多くの化合物は未使用のままである。放線菌によって生産される抗生物質 streptothricin (ST)¹⁾ もまた、未利用資源の一つと言える。我々は、ST の合成研究を行うことで、新しいタイプの ST 類縁化合物を創成し、医薬品として利用することを目指し、研究を行ってきた。ST 及び ST 類縁化合物は共通して

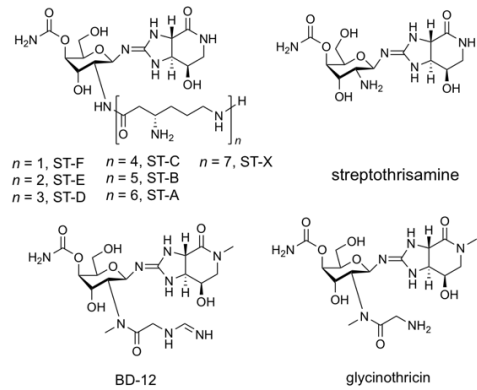


図1 ST及びST類縁化合物の化学構造

streptothrisamine 骨格を有し、アミノ酸側鎖として、1~7 残基の β -lysine (β -Lys)²⁾、あるいは glycine 誘導体が結合することで数多くの類縁化合物が存在する(図 1)。興味深いことに、これまでに発見された ST 類縁化合物の側鎖構造は、 β -Lys 型と glycine 型の 2 種類しか見つかっていない。従ってこれら 2 つのアミノ酸側鎖の合成経路の解明は、 β -Lys、glycine に次ぐ、第 2、第 3 のアミノ酸側鎖を有する新規 ST 類縁化合物の創製につながると期待された。本講演では、これまでの合成研究で見出した新奇アミド合成酵素とその応用利用による新規 ST 類縁化合物の創製について紹介する。

1. ST 及び ST 類縁化合物 BD-12 におけるアミノ酸側鎖合成酵素遺伝子の同定

これまでの研究で我々は、ST 生産菌 *Streptomyces rochei* NBRC12908 のゲノムライブラリーより ST 合成遺伝子を取得し、種々解析の結果、 β -Lys 型側鎖構造が新奇反応機構を有する非リボソーム型ペプチド合成酵素 (NRPS) Orf5、18、19 によって合成されることを明らかにした³⁾ (図 2A)。従って ST 類縁化合物 BD-12⁴⁾ が有する glycine 型側鎖構造もまた、ST の β -Lys 側鎖と同じく、NRPS によって合成されると予想した。そこで実際に、ST 類縁化合物の共通骨格である streptothrisamine の合成遺伝子群を指標に、BD-12 生産菌 *S. luteocolor* NBRC13826 より BD-12 合成遺伝子群を取得し、BD-12 合成遺伝子群から Orf5、18、19 のホモログ酵素遺伝子を探索した。しかし予想に反し、本遺伝子群にはそのホモログ酵素遺伝子は存在していなかった。そこで、各遺伝子産物の構造予測を基にアミド合成に関わる酵素遺伝子を探索した結果、Orf11 が FemAX family に相同性を示すことが判明した。FemAX は、微生物のペプチドグリカン合成過程におけるペプチド架橋反応を触媒する tRNA 依存型ペプチド合成酵素として知られている。従って BD-12 の glycine 側鎖は、NRPS ではなく、tRNA 依存的なメカニズムで合成される可能性が示唆された。

2. tRNA 依存型アミド合成酵素 Orf11 の *in vitro* 解析

次に我々は、Orf11 の機能解析を行うために、

Orf11 組換え酵素を用いた *in vitro* 反応を試みた。Orf11 の基質となる aminoacyl-tRNA の供給には、大腸菌由来 *in vitro* タンパク質合成システムを利用し、streptothrisamine と glycine を基質に酵素反応を行ったところ、BD-12 生合成中間体 glycylothricin の生成が確認された⁵⁾

(図 2B)。さらにタンパク性アミノ酸 20 種類を基質として添加し、Orf11 の基質特性を調べたところ、興味深いことに、alanine をわずかに基質認識し、alanine 側鎖を有する新規 ST 類縁化合物を与えた。

おわりに 前述したように、ST 及び ST 類縁化合物のアミノ酸側鎖には、 β -Lys 型と glycine

型の 2 種類しか見つかっていない。しかし、

本酵素を用いた反応において、第 3 のアミノ酸側鎖を持つ新規 ST 類縁化合物の創製に成功した。すなわち、Orf11 ホモログ酵素の探索とその応用利用は、さらなる新規 ST 類縁化合物の創出への可能性が期待され、最近実際に、glycyl-tRNA 以外の aminoacyl-tRNA を基質認識する Orf11 ホモログ酵素遺伝子を新たに見出した。今後はこれらアミド合成酵素を利用して多種多様な新規 ST 類縁化合物を創出し、我々の求める生理活性を有する ST 類縁化合物の創製を目指していきたい。

引用文献

- (1) Waksman, S.A., *J. Bacteriol.*, 46, 299–310, 1943. (2) Ji, Z., *et al.*, *J. Antibiot.*, 60, 739–744, 2007.
- (3) Maruyama, C. *et al.*, *Nature Chem. Biol.*, 8, 791–797, 2012. (4) Furumai T. *et al.*, *J. Antibiot.*, 21, 283–289, 1968. (5) Maruyama, C. *et al.*, *Appl. Environ. Microbiol.*, 82, 3640–3648, 2016.

略歴

丸山千登勢 (まるやまちとせ)

学歴 1999 年 福井県立大学大学院生物資源学研究所 修士課程修了 / 2012 年 同研究科博士 (生物資源学)

職歴 2004年 福井県立大学生物資源学部研究員 / 2009年 同学部NEDO研究員 / 2013年 次世代天然物化学技術研究組合 特別研究員 / 2017年 福井県立大学生物資源学部 講師 / 2019年 同学部 准教授 現在に至る

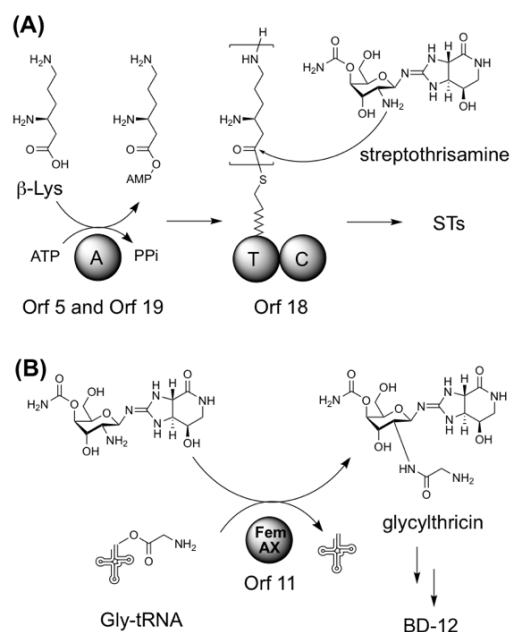


図2 (A)STにおける oligo(β -Lys)側鎖の生合成経路 (B)BD-12における Gly側鎖の生合成経路

キノコ由来の生物活性 2 次代謝産物に関する化学的研究

呉静（静岡大学グリーン科学技術研究所）

はじめに キノコは他の生物種には無いユニークな化合物を数多く産生している。日常的に摂取することで疾病の治療や予防が期待されている。筆者は、キノコの生物活性 2 次代謝産物の天然物化学的研究を行っている。各種キノコ抽出物を破骨細胞形成阻害活性，小胞体ストレス誘導神経細胞死抑制活性，植物成長調節活性等の様々なバイオアッセイに供し，活性のあったキノコから活性本体の精製，構造決定，作用機構の解明を行ってきた。一方，多くの生物種は，特有のホルモンを有している。しかし，キノコにおけるホルモンは明らかにされていない。筆者はキノコの機能性物質の研究を続ける中で，2 次代謝産物のキノコ自身に対する役割を解明したいと考えるようになった。キノコを形成する高等菌類は，胞子から菌糸，菌糸から子実体，そして子実体から胞子という生活環を持っている。この生活環を制御する物質（ホルモン様物質）の発見を目的とした研究も行っている。

キノコ由来の生物活性 2 次代謝産物の探索 キノコから機能性物質を探索するため，多くのキノコを各種有機溶媒で抽出した。その抽出物に対する各種バイオアッセイの結果を指標に，活性物質の精製，構造決定を行った。様々なキノコから数多くの生理活性物質を発見し，数種の新規物質の単離に成功した。

アンニンコウ (*Grifola gargal*) は南米チリ，アルゼンチンの南緯 40 度以南に広がるパタゴニア地方に自生している。杏仁の香りであるベンズアルデヒドが発することから命名された。このキノコから新規物質 gargalol A-C と 2 種の既知物質が破骨細胞形成阻害活性物質として得られた。サケツバタケ (*Stropharia rugosoannulata*) はモエギタケ科モエギタケ属のキノコであり，日本，ヨーロッパ，北アメリカ，ニュージーランドで見られ，非常に高い薬用価値と食用価値が期待できる珍しい食用キノコである。このキノコから 6 種の破骨細胞形成阻害活性物質が単離された。また，小胞体ストレス誘導神経細胞死抑制を有する全く前例の無い新しいステロイド骨格を持つ化合物 strophasterol A-D と 6 種の既知物質を発見した。一方，この特異的新規な構造は合成化学者にも興味をもたれ，筆者らが論文中で提唱した予想生合成経路に沿って strophasterol A が全合成された¹⁾。ヤマブシタケ (*Hericium erinaceus*) は，サンゴハリタケ科サンゴハリタケ属の可食用キノコである。ヤマブシタケ培養液からは植物成長調節物質として erinaceolactone A-C を単離した。

高等菌類の子実体形成物質の探索 キノコを形成する高等菌類は，胞子から菌糸，菌糸から子実体，そして子実体から胞子という生活環を持っている。また，一般にキノコの発生時に菌糸体表面に液体が分泌される。筆者らは，これまで誰も注目していなかったこの液体が子実体形成に深く関与していると考え，fruiting liquid (FL) と命名した。特に，ヤマブシタケ FL はエノキタケに対して子実体形成誘導活性を示すことを明らかにした。筆者はヤマブシタケ生活環の各段階と FL における子実体形成物質の単離精製および構造決定を目的と

した。その結果、ヤマブシタケ孢子から 10 種の化合物、FL から 4 種の化合物、菌糸体培養ろ液から 15 種の化合物の単離に成功した。さらに、erinacine A と C はエノキタケとウシグソヒトヨタケ菌糸体成長を強く阻害し、エノキタケ子実体形成誘導活性が確認された。一種類のキノコに対して、生活環各段階における網羅的な 2 次代謝産物の研究はあまり行われていない、特に FL 中の化合物が明らかになったのは今回が世界で初めてである。

一方、筆者の所属するグループはフェアリーリングを起こすコムラサキシメジ (*Lepista sordida*) の菌糸体培養ろ液から、新しい植物ホルモンの候補である 2-azahypoxanthine (AHX), imidazole-4-carboxamide (ICA) および 2-aza-8-oxohypoxanthine (AOH) を得ることに成功している (AHX, ICA, AOH をフェアリー化合物, fairy chemicals, FCs と称する)。FCs はもともとキノコから単離されたため、筆者らは FCs がキノコの中でも重要な役割を担うと考えた。そこで FCs がキノコ中に共通に存在するか否かを検討することにした。さらに、FCs の菌糸成長、子実体発生に及ぼす影響を検討した。その結果、LC-MS/MS によって、AHX が得られたコムラサキシメジの他、マツタケ、トリュフ、エノキタケ等分類学的に遠縁の 16 種のキノコで内生していることを見出した。また、これら FCs は、マツタケとトリュフなどの菌糸成長を促進し、エノキタケとブナシメジの子実体形成を誘導した。

FL の成分と FCs はキノコ子実体形成誘導原因物質の有力な候補である。今後、詳細な構造活性相関の検討および子実体形成誘導作用の分子機構解明を行う。

おわりに 筆者らは、「キノコは何故、生活環をもっているのか、そして、それぞれの生育段階（孢子、菌糸、子実体）でどのような分子を創り、何故、それらを創っているのか」の解明を目指している。キノコホルモン発見の糸口になる研究成果は国内外を通じて一切無い。キノコに関する生活環制御分子（ホルモン候補）を明らかにできれば、天然物化学・基礎生物学等における学術的成果は極めて大きく、加えて、これまで不可能であったトリュフやマツタケの人工栽培への道を開き、産業、社会に与えるインパクトも極めて大きい。

関連論文

1) J. Wu *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 10820–10822, 2012.

略歴 呉 静 (ご せい)

学歴 2013年 静岡大学創造科学技術大学院自然科学系教育部バイオサイエンス専攻博士課程早期修了 (DC2) ; 職歴 2014年 日本学術振興特別研究員PD, 外国人特別研究員 / 2017年 静岡大学グリーン科学技術研究所 現在に至る

健康長寿社会の実現に向けた食・腸内細菌の可能性と将来展望

国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所

國澤 純

私たちは様々な栄養素や食品成分を日々の食事から摂取しています。これらは私たちの体の構成成分の一部となるだけではなく、腸内細菌の餌にもなります。そのため食事の内容や量は、我々の体だけではなく腸内細菌の構成や機能にも影響を与えると考えられます。一方、生体側から見ると、腸は食べ物の消化や吸収をつかさどる臓器であるのと同時に、多くの免疫細胞が存在する免疫臓器でもあります。腸管免疫は、腸管局所での免疫応答を制御することで、食中毒菌などに対する生体防御や食物アレルギー、炎症性腸疾患に関わるだけでなく、他の臓器での免疫応答にも影響を与え、花粉症やアトピー性皮膚炎などのアレルギー・炎症疾患などとも関連していることが分かっています。さらに最近では、糖尿病などの生活習慣病といった免疫とは関係がないと思われていた疾患においても、腸を介した免疫制御が関与していることが分かってきています。この腸管免疫はサイトカインなどの生体内因子だけではなく、食事や腸内細菌の影響を受けることが知られています。すなわち今後、健康長寿社会を実現していくためには、「食」「腸内細菌」「腸管免疫」が形成する腸内環境を理解した上で、その機能を最大限活用することが重要であると言えます。

私たちは現在、次世代シーケンサーや質量分析などの様々な最先端の分析技術を活用することで、食事や腸内細菌、腸管の免疫が形成する腸内環境と生体応答の実体を解明し、健康社会の実現に繋げようと基礎と応用の研究を進めています。特に最近では日本各地の自治体や企業と連携し、腸内細菌や食事、代謝物などに加え、運動などの生活習慣や健康診断などの情報を同時に集積した健康科学研究へのアプローチも行っています。さらに得られたビッグデータから得られた知見を動物モデルを検証することでメカニズム解明を行うリバーストランスレーショナル研究へと展開していくことで、新しい学術情報の発信や創薬・機能性食品シーズの開発を行っております。本講演では食事や腸内細菌と健康との関係に関する基礎研究とそこから得られた知見を応用した創薬や機能性食品開発への展開、さらには Precision Health の実現に向けた研究について、我々の知見を中心に紹介したいと思います。

参考文献

1. 細見晃司、國澤純 栄養学と腸内細菌から考える個別化医療の将来展望 **Precision Medicine** (2019、印刷中)
2. 雑賀あずさ、國澤純 食用油を起点とした脂質代謝と腸内細菌叢の変動を介した宿主免疫制御 **オレオサイエンス** 19(4): 153-160, 2019
3. 國澤純 食から生体機能に繋がる分子メカニズムの理解と応用 **実験医学** 37(4): 496-501, 2019
4. 長竹貴広、國澤純 食用油を起点に形成される脂質ネットワークと免疫制御 **実験医学** 37(4): 502-507, 2019
5. 長竹貴広、國澤純 健康状態を左右する腸内環境因子としての食事と腸内細菌叢 **Cardiac Practice** 29(4): 45-49, 2019
6. 長竹貴広、國澤純 免疫・ワクチン応答を左右する腸内環境因子としての栄養と腸内細菌 **別冊・医学のあゆみ** 43-50, 2018
7. 松永安由、國澤純 健康長寿の実現を目指した腸内環境の理解と将来展望 **食品と開発** 53(10): 8-11, 2018
8. 澤根健人、國澤純 食事性脂肪酸およびその代謝物によるアレルギー疾患の制御 **医学のあゆみ** 264(11): 961-965, 2018
9. 長竹貴広、國澤純 脂肪酸代謝物による腸管・皮膚アレルギーの制御 **細胞** 50(3), 127-131, 2018
10. 平田宗一郎、國澤純 マイクロバイオーム・感染症研究からのワクチン開発への展望 **最新医学** 73(4):563-567, 2018
11. 細見晃司、國澤純 ヒトマイクロバイオームビッグデータと健康医療への応用 **月刊化学工業** 69(3): 41-47, 2018
12. 長竹貴広、國澤純 免疫・ワクチン応答を左右する腸内環境因子としての栄養と腸内細菌 **医学のあゆみ** 264(5): 403-410, 2018

略歴

1996年大阪大学薬学部卒業。2001年薬学博士（大阪大学）。米国カリフォルニア大学バークレー校への留学後、2004年東京大学医科学研究所助手。同研究所助教、講師、准教授を経て2013年より現所属プロジェクトリーダー。2019年より現所属センター長。

その他、東京大学医科学研究所・客員教授、大阪大学医学系研究科、薬学研究科、歯学研究科・招へい教授（連携大学院）、神戸大学医学研究科・客員教授（連携大学院）、広島大学医歯薬保健学研究科・客員教授などを兼任

茶に関する研究・開発と産業振興
原 征彦 茶研究・原事務所 (株)

茶カテキンとの関り 1980年国立遺伝学研究所変異遺伝部長の(故)賀田恒夫先生は変異し易くした枯草菌培地に茶煎汁を加えると菌の変異が抑えられることを発見し、それは発がん抑制に繋がるのではないかと大きな話題になった。早速演者は共同研究を頼み、1年後に茶液中のカテキン、とりわけエピガロカテキンガレート(EGCg)が突然変異を抑えるBio-antimutagenであることを解明した。当時は茶カテキンのサンプルは市販されておらず、偶々国立茶試でペーパークロマトグラフィーを用い抽出された数mgのカテキンをご恵贈頂き、同定することができた。感謝に耐えない。茶カテキンは茶の主要成分であるので茶の効能を茶カテキンで説明できるのではないかと想定し、大型ガラス装置を組み立て大量抽出を目指した。賀田先生の論文は1985年、Mutation Research誌に掲載され(1)、内外多くの研究者から茶カテキンサンプルの要望を受け無償配布を長く続けた。翻って1929年に(一)エピカテキンを初めて茶葉から分離された辻村みちよ先生(本邦初の女性博士、本邦農芸化学の始祖鈴木梅太郎先生弟子)やその事績に連なる内外カテキン研究者に敬意を表したい(2)。

米国NCI主導のがん予防臨床試験 1996年北京で開催されて国際がん予防学会に参加した。その際米国NCI(国立がん研究所)幹部に韓国人参協会会長と演者が別室に呼ばれ韓国には朝鮮ニンジンサポニン、小生には茶カテキンサンプルの供給が打診され応諾した。翌年NCIがん予防部と筆者の三井農林(株)(MNK)間で契約が結ばれ(5年間x2)、NCIはがん予防臨床試験を実施し、MNKは茶カテキンサンプル(EGCgおよび粗カテキン)を無償供与することとなった。同時にNCIはEGCgと粗カテキン(PolyphenonE)の安全性試験を実施することとなった。臨床試験では健常人のがん化兆候を示す特殊バイオマーカー変化をPolyphenonE経口投与で抑制する臨床試験が約20の著名大学がんセンターから提案され1事案億円単位という莫大な予算が計上された(British Columbia大学肺がん予防画像診断試験では12億円)。実際はバイオマーカーに適合する被験者リクルートに難渋し、多くの試験がterminateされた(3)。

Botanical Drug 第1号 一方、「予防」はビジネスになり難いゆえ「治療」でビジネス化を図ろうとのプロジェクトも進めた。1987年杭州で開かれた国際茶シンポジウムで茶カテキン機能を発表し、北京がんセンター副所長と意気投合し、1990年から数年間同病院で尖圭コンジローマ患者にPolyphenonE軟膏を塗布し、ヒトパピローマウイルスによるイボ治療効果を確認した。これを国際特許化(1998年)したところ(4)これに着目したIn San Diegoベンチャーと医薬品化プロジェクトを立ち上げた。1999年以降MNK社研究所内にPolyphenonE製造のGMPミニプラント設置を進める一方、医薬品スポンサー会社として

MediGene 社（在 Munchen）が現れ、同社は PolyphenonE の軟膏製剤化と臨床第 2、第 3 相試験を進めた。PolyphenonE/EGCG の安全性については N C I による膨大な試験データを援用させて頂いた。幾多の困難の末 2005 年、GMP 施設整備（Drug Master File）と臨床試験結果は NDA(New Drug Application：新薬申請書)として MediGene 社より FDA に提出され、1 年間の審査の末、陰部イボ治療軟膏”Veregen”として販売許可が出された。これは FDA による新医薬品規格”Botanical Drug”の第 1 号であった (5)。現在”Veregen”は処方薬として全米および EU3 ヶ国で販売されている。

その後と現在の取り組み 2008 年退職直後、静岡県を基盤とする地域結集事業の企業化統括を委嘱され「究極の茶飲料を創りたい」と JST（科学技術振興機構）に提案し、10 億円（5 年間）のファンドを受けた。いくつかの新飲料開発プロジェクトを提案し、多くの研究者の協力を得て事業を進めたが道半ばで年限となった（2009 年－2013 年）。現在は米国を主に諸研究機関における肝臓がん、白血病などがんやその他諸疾病の予防・治療に関わる臨床試験に茶カテキン（テアフェノン E：TheaphenonE）を供給する仕事を続けている。茶カテキンは類い稀な健康資材であると思うが、研究の隆盛のためには業界の隆盛が欠かせない。現在本邦茶産業は低迷しており、これを如何に活性化するかも関係業界全体の大きな課題である。たとえば茶工場は年間 35 日しか稼働しない、といわれている。演者は秋冬番茶を極短時間で鮮緑色に製茶化するシステム提案として「日本 CTC 茶協会」を立ち上げ、茶農業周年化と茶産業高付加価値化とを同時進行的に進める道など模索しているが前途は多難である。また、デカフェ紅茶は世界的に超臨界炭酸ガス抽出で製造、販売されているがカフェインと同時に香りも失われ不味い。演者はカフェインの 2/3 を除き、かつ香味の保たれる低カフェ紅茶を水処理のみで実現する方法を特許化し(7) 今後普及を図る予定である。

関連文献

- (1) T. Kada, *et.al.* Mutation Research, **150**, 127-132, 1985. (2) 中川致之, 茶の成分発見の歴史, 光琳, 2009. (3) Clinical Trials.gov (US FDA) (4) USP: 5,795,911 (5) ST, Chen *et al.* Nature Biotechnology, 26, 1077-1083, 2008 (6) FL Chung、私信 (7) 特許第 6426312 号

略歴

原 征彦（はら ゆきひこ）

学歴 1967 年 東京大学農芸化学科卒

職歴 1967 年三井農林（株）入社、2008 年同社退社、
2008 年茶研究・原事務所（株）設立、現在に至る

日本農芸化学会中部支部 賛助企業（五十音順）

	天野エンザイム(株) 岐阜研究所	http://www.amano-enzyme.co.jp/jp/
	イチビキ(株) 研究開発部	http://www.ichibiki.co.jp/
	(株)伊藤園 生産本部	http://www.itoen.co.jp/
	伊那食品工業(株)	http://www.kantenpp.co.jp/
	加藤化学(株) 技術部	http://www.katokagaku.co.jp/
	(株)岐阜セラック製造所 品質保証部	http://www.gifushellac.co.jp/
	キリンビール(株) 名古屋工場	http://www.kirin.co.jp/
	敷島製パン(株) 研究部	http://www.pasconet.co.jp/
	(株)真誠	http://www.shinsei-ip.ne.jp/
	新日本化学工業(株) 研究部	
	太陽化学(株) ニュートリション事業部	http://www.taiyokagaku.com/
	辻製油(株)	http://www.tsuji-seiyu.co.jp/
	東海物産(株) 食品研究所	http://www.tokaibsn.co.jp/
	中日本冰糖(株)	http://www.nakahyo.co.jp/
	(株)ニッポンジーン	http://www.nippongene.com/
	フジ日本精糖(株) 研究開発室	http://www.fnsugar.co.jp/
	物産フードサイエンス(株) 研究開発センター	http://www.bfsci.co.jp/
	ポッカサッポロフード&ビバレッジ(株)	http://www.pokkasapporo-fb.jp/
	(株)Mizkan-Holdings 中央研究所	http://www.mizkan.co.jp/company/
	ヤマモリ(株) 桑名工場	http://www.yamamori.co.jp/
	養命酒製造(株) 商品開発センター	http://www.yomeishu.co.jp/

協力企業（五十音順）

アサヒビール(株) 名古屋工場	サンエイ糖化(株)	(株)東洋発酵
旭松食品(株) 食品研究所	サンジルス醸造(株) 生産本部	東洋紡績(株) 敦賀バイオ研究所
アステラス製薬(株) CSR 部	敷島スターチ(株) 技術開発室	名古屋製酪(株) 中央研究所
伊藤忠製糖(株) 品筆保証室	大和製罐(株) 総合研究所	日本食品化工(株) 研究所
科研製薬(株) 生産技術研究所	竹本油脂(株) 情報調査室	三井農林(株) R&D グループ
カネハツ食品(株) 技術部	デザイナーフーズ(株)	名糖産業(株) 食品開発部
金印(株) 研究開発部	東海漬物(株) 漬物機能研究所	盛田(株) 小鈴谷工

公益社団法人 日本農芸化学会 中部支部第 185 回例会
静岡大学食品・生物産業創出拠点第 50 回研究会
講演要旨集

令和元年 6 月 8 日 発行

編集発行人：公益社団法人 日本農芸化学会 中部支部 支部長 人見清隆
名古屋市千種区不老町 名古屋大学 東山キャンパス内