

共生環境化学研究

研究代表者 中尾 洋一
(先進理工学部 化学・生命化学科 教授)

1. 研究課題

味噌や醤油などに代表される伝統的発酵食品の生産には麹や乳酸菌などの微生物による発酵が欠かせないが、発酵過程でこれらの発酵微生物が生産する代謝産物がわれわれの体の健康維持にかかわると考えられている。われわれの体は食事を通して、これらの発酵微生物代謝産物を日々体内に取り込んでいるが、これらの代謝産物がわれわれの腸内に共生している微生物に対してどのような影響を与え、その結果どのような健康上の効果を発揮しているかについての分子機構については、ほとんど明らかにされていない。

一方、われわれがこれまで行ってきた様々な海洋天然化合物は、海洋生物に共生している微生物がその生産に関わっていることが明らかになりつつあり、海洋生物内の共生環境が医薬品素材として価値の高い天然化合物の産生にも影響すると考えられている。また、土壌に生息している土壌菌や根粒菌などの共生微生物の状態が農地の生産性に深く影響することも知られている。

以上いずれのケースにおいても、環境（発酵食品、腸内環境、海洋生物体内、土壌）－共生微生物の関係がカギとなっており、これらの共生環境を維持するための機構を理解することは健康維持や、医薬品などの高付加価値化合物および農作物の生産にとって利用価値の高い知見となりうるため、さまざまな環境－共生関係を対象として、その関係を成立させている機構を分子レベルで解明することを目的とする。

2. 主な研究成果

われわれが味噌の抗ストレス成分として見出したフェルラ酸エチル(出願特許)について、作用メカニズムの解析研究を行った。また、フェルラ酸エチルの抗ストレス作用メカニズム解析のため、標的分子の絞り込みを行っており、すでに一つの有力候補を見出している。現在最終段階の候補遺伝子のノックダウン/ノックアウト実験による確認作業と、動物実験（合計三回、行動実験）を行い、対象実験動物の脳組織染色による *in vivo* 効果の検証を行っており、論文投稿準備中である。一方、国内の味噌メーカーと協力して、フェルラ酸エチルを増強した味噌の作成試験を行い、製法に関する知見を積み重ねフェルラ酸エチル増強味噌の製法を確立した。フェルラ酸エチル増強味噌は2018年の2月に長崎県の幼稚園にて園児に対する呈味試験を行った。

その他の発酵食品として森永製菓との共同研究にてココアに含まれる有効成分の探索を行い、ココアの主成分テオブロミンに活性を見出した（第24回 チョコレート・ココア国際栄養シンポジウムにて招待講演）。また、生ハムの発酵過程における微生物・成分の変動およびその機能性に関する研究を行っている（クロワッサン 2017年4月10日号、2019年8月25

日号、TBS Nスタ 2018 年 9 月 19 日放送)。

広島大学青井義輝准教授との共同研究では、海洋生物由来難培養微生物の培養法の開発研究を行い、その成果物をまとめた論文の投稿を行った。

3. 共同研究者

木村 宏 (東京工業大学 科学技術創成研究院 細胞制御工学研究センター 教授)

田中克典 (東京工業大学 物質理工学院応用化学系 教授、理化学研究所 開拓研究本部 主任研究員)

吉田 稔 (理化学研究所 環境資源科学研究センター ケミカルゲノミクス研究グループ グループディレクター、東京大学大学院 農学生命科学研究科 教授)

青井義輝 (広島大学大学院 先端物質科学研究科 准教授)

曾根秀子 (横浜薬科大学 薬学部 教授、国立環境研 環境リスク・健康研究センター 主任研究員)

4. 研究業績

4.1 学術論文

1. Hayashi-Takanaka, Y.; Kina Y.; Nakamura, F.; Yamazaki, S.; Harata, M.; van Soest, R. W. M.; Kimura, H.; Nakao, Y. Effect of mycalolides isolated from a marine sponge *Mycale aff. nullarosette* on actin in living cells. *Sci. Rep.*, 9, 7540, (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44036-2>
2. Nakamura, K.; Tsubokura, K.; Kurbangalieva, A.; Nakao, Y.; Murase, T.; Shimoda, T.; Tanaka, K. Efficient route to RIKEN click probes for glycoconjugation, *J. Carbohydr. Chem.*, 38:2, 127-138, (2019). DOI:10.1080/07328303.2019.1578886
3. Machida, K.; Arai, D.; Katsumata, R.; Otsuka, S.; Yamashita, J. K.; Ye, T.; Tang, S.; Fusetani, N.; Nakao, Y. Sameuramide A, a new cyclic depsipeptide isolated from an ascidian of the family Didemnidae. *Bioorg. Med. Chem.*, 26, 3852-3857, (2018). doi: 10.1016/j.bmc.2018.06.042
4. Nakamura, F.; Maejima, H.; Kawamura, M.; Arai, D.; Okino, T.; Zhao, M.; Ye, T.; Lee, J.; Chang, Y.-T.; Fusetani, N.; Nakao, Y. Kakeromamide A, a new cyclic pentapeptide inducing astrocyte differentiation isolated from the marine cyanobacterium *Moorea bouillonii*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 28, 2206-2209, (2018). doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.04.067>.
5. Nakamura, F.; Kudo, N.; Tomachi, Y.; Nakata, A.; Takemoto, M.; Ito, A.; Tabei, H.; Arai, D.; de Voogd, N.; Yoshida, M.; Nakao, Y.; Fusetani, N. Halistanol sulfates I and J, new SIRT1-3 inhibitory steroid sulfates from a marine sponge of the genus *Halichondria*. *J. Antibiot.*, 71, 273-278, (2018). doi: 10.1038/ja.2017.145.
6. Machida, K.; Matsumoto, T.; Fusetani, N.; Nakao, Y. Dolabellol A, a new halogenated diterpene isolated from the opisthobranch *Dolabella auricularia*. *Chem. Lett.*, 46, 1676-1678, (2017). doi:10.1246/cl.170756.
7. Ito, A.; Noritsugu, K.; Nakao, Y.; Yoshida, M. Identification of zinc finger transcription factor EGR2 as a novel acetylated protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 489,

- 455-459, (2017). DOI:10.1016/j.bbrc.2017.05.170.
8. Vong, K. K. H.; Tsubokura, K.; Nakao, Y.; Tanei, T.; Noguchi, S.; Kitazume, S.; Taniguchi, N.; Tanaka, K. Cancer cell targeting driven by selective polyamine reactivity with glycine propargyl esters. *Chem. Comm.*, 53, 8403-8406, (2017). DOI:10.1039/c7cc01934c
 9. Takase, S.; Kurokawa, R.; Arai, D.; Kanto, K.K.; Okino, T.; Nakao, Y.; Kushiro, T.; Yoshida, M.; Matsumoto, K. A quantitative shRNA screen identifies ATP1A1 as a gene that regulates cytotoxicity by aurilide B. *Scientific Rep.*, (2017). DOI:10.1038/s41598-017-02016-4.
 10. Tsubokura, K.; Vong, K. K. H.; Pradipta, A. R.; Ogura, A.; Urano, S.; Tahara, T.; Nozaki, S.; Onoe, H.; Nakao, Y.; Sibgatullina, R.; Kurbangalieva, A.; Watanabe, Y.; Tanaka K. In vivo gold complex catalysis within live mice. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 56, 3579-3584, (2017). DOI: 10.1002/anie.201610273
 11. Arai, D.; Kataoka, R.; Otsuka, S.; Maruki-Uchida, H.; Sai, M.; Ito, T.; Nakao, Y.* Piceatannol is superior to resveratrol in promoting neural stem cell differentiation into astrocytes. *Food Funct.* 7, 4432-4441, (2016). DOI: 10.1039/c6fo00685j

4.2 総説・著書

1. 『海洋微生物共生系を支えるメカニズムの理解にむけた海洋天然化合物プロファイルの解析』、町田光史・親泊安基・中尾洋一、*生物工程学*、第 97 巻、第 9 号、pp563-567、(2019)。
2. 松原英祐、本多芳孝、嶋川淳、新井大祐、中村文彬、加藤妙子、中野京子、大池昶威、中尾洋一、一条範好、今崎眞司、小林玲、本田茂俊、林田眞二郎、山田勝男、上畑裕、味噌に含有する抗ストレス物質の探索及び FAEE 高含有みその製法について、*中央味噌研究所研究報告*、38、34-48、(2017)。
3. 新井大祐、杉江啓太、町田光史、大塚悟史、林陽子、木村宏、中尾洋一、味噌成分のクロマチン修飾におよぼす生理活性プロファイルの解析、*中央味噌研究所研究報告*、37、102-105、(2016)。

招待講演

1. 中尾洋一、『ココア主要成分テオブロミンの新たな生理作用』、第 24 回 チョコレート・ココア国際栄養シンポジウム、東京、2019 年 9 月 13 日。
2. 中尾洋一、『ケミカルエピゲノミクスによる天然化合物の探索』、第 5 回ケミカルバイオロジーチュートリアル、埼玉、2019 年 3 月 13 日。
3. 中尾洋一、『味噌に含有する抗ストレス物質の探索及びその成分を強化したみその製法について』、「食」と「健康」ラボ研究会 第 2 回シンポジウム、長野、2019 年 1 月 15 日。
4. 中尾洋一、『機能性味噌とエピゲノム調節』、第一回味噌カンファレンス、東京、2018 年 10 月 25 日。
5. 中尾洋一、町田光史、親泊安基、『共生微生物によって生合成される海洋天然化合物』、第 69 回日本生物工学会大会シンポジウム 未培養微生物（微生物ダークマター）の培養、解析、利用に関する研究開発の最前線と展望、東京、2017 年 9 月 13 日。
6. 中村 文彬、川村 緑、田中 万結、石橋 信宏、相馬 里奈、波多野 絢香、坂本 匠、新井 大

祐、塩田 邦郎、中尾 洋一、上杉 愛海、菊水 健史、『味噌に含まれる抗ストレス成分の探索』、日本農芸化学会シンポジウム 伝統的発酵食品の生理機能の新展開 (オーガナイザー)、京都、2017 年 3 月 19 日。

7. 中尾洋一、『味噌に含まれる抗ストレス有効成分とその生成過程における発酵の意義』、革新的技術創造促進事業(異分野融合共同研究)市民公開シンポジウム 和食を解き明かす！－世界の健康に貢献する日本食の科学的多面的検証－、京都、2017 年 1 月 29 日。

4.3 受賞・表彰

1. Machida, K.; Arai, D.; Katsumata, R.; Otsuka, S.; Yamashita, J. K.; Ye, T.; Tang, S.; Fusetani, N.; Nakao, Y. “Sameuramide A, a new cyclic depsipeptide isolated from an ascidian of the family Didemnidae” 30th International Symposium on the Chemistry of Natural Products (ISCNP30 & ICOB10), アテネ, 2018 年 11 月.(ポスター賞 PSE award)
2. 藤野修太郎, 新井大祐, 木村宏, 中尾洋一, 『Mycale 属海綿に含まれる mycalolide 類の単離と構造決定』, 第 8 回 CSJ 化学フェスタ 2018, 東京, 2018.10.25. (優秀ポスター賞)

4.4 学会および社会的活動

1. 化学生態学研究会 世話人 (2007 年～)
2. 天然物討論会 世話人 (2011 年～)
3. 日本ケミカルバイオロジー学会 世話人 (2010 年～)
4. NPO 法人 日本水中科学協会代表副理事 (2010 年～)
5. 三井物産インドネシア奨学基金運営委員 (2010 年～)

5. 研究活動の課題と展望

これまでの研究を通して、発酵食品に含まれる新たな機能性成分を明らかにするとともに、その生成には発酵過程における微生物の働きがきわめて重要なことを明らかにできた。この研究で培ったノウハウは既にほかの発酵食品の機能性や成分の解析に応用が始まっており、その技術基盤をもとにした複数の企業との共同研究も開始されている。

一方、海洋生物の共生微生物系についても研究グループが形成され、シンポジウムの主催などの発信を通して社会的な注目を集めるに至った。このような実績をもとに大型の研究予算申請を行い、二次選考に進むなど近い将来の採択に向けて大きな手ごたえを感じている。

以上のことから、本研究課題の展望としてますます社会的ニーズが高まることと確信している。よって、本研究課題を継続することで大型予算の獲得と社会的にインパクトの強い研究成果を発信してゆけるものと考えている。