

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

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。

一方、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。

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。そこで、本プロジェクト研究ではさまざまな環境－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

難培養性である海洋生物の共生微生物を分離培養するため、連続培養法、ディフュージョンチャンバー法、ゲルマイクロドロップ法などを用いた方法を検討してきた。特にディフュージョンチャンバー法によって海面から分離した共生微生物について海綿の抽出物を添加した状態で平板培養を行い、得られたコロニーを形成する微生物叢を調べたところ、新規性の高い微生物の割合が非常に高くなっていることを見出した。また、海面の抽出物には難培養性微生物の生育を回復させる作用があり、共生菌に対して生育のきっかけとなるような作用を示すことを明らかにした (Front. Microbiol. 12:537194. doi: 10.3389/fmicb.2021.537194)。

また、春ウコンに含まれるジテルペン coronarin D が神経幹細胞からアストロサイトへの分化を強く促進することを見出し、その作用メカニズムについても検討を加えた。(論文投稿準備中)

一方、各種の生物活性天然化合物の作用機序を解析するため、天然化合物を使った小スケールの化学プローブ調製法を検討し、それらの細胞内局在を観察するとともに(研究業

績 学術論文1)、作用メカニズムについても検討を加えた。(論文投稿準備中)

3. 共同研究者

青井義輝 (広島大学)
曾根秀子 (横浜薬科大学、国立環境研)
木村宏 (東京工業大学)
田中克典 (東京工業大学)
柴田重信 (早稲田大学)
Leontine E. Becking (ワーゲニンゲン大学)
Ye Tao (北京大学)

4. 研究業績

4.1 学術論文

1. Kamihira, R.; Nakao, Y. Small-Scale Preparation of Fluorescently Labeled Chemical Probes from Marine Cyclic Peptides, Kapakahines A and F. *Mar. Drugs*, 19, 76, (2021).
<https://doi.org/10.3390/md19020076>.
2. Hayashi-Takanaka, Y.; Kina, Y.; Nakamura, F.; Becking, L. E.; Nakao, Y.; Nagase, T.; Nozaki, N.; Kimura, H. Histone modification dynamics as revealed by multicolor immunofluorescence- based single-cell analysis. *J. Cell Sci.*, 133, jcs243444, (2020). doi:10.1242/jcs.243444
3. Sasaki, H.; Lyu, Y.; Nakayama, Y.; Nakamura, F.; Watanabe, A.; Miyakawa, H.; Nakao, Y.; Shibata, S. Combinatorial Effects of Soluble, Insoluble, and Organic Extracts from Jerusalem Artichokes on Gut Microbiota in Mice. *Microorganisms*, 8, 954, (2020).
doi:10.3390/microorganisms8060954
4. Zhao, M.; Xiao, Y.; Otsuka, S.; Nakao, Y.; Guo, Y.; Ye, T. Total Synthesis and Biological Evaluation of Kakeromamide A and Its Analogues. *Front. Chem.*, 8, (2020).
DOI: 10.3389/fchem.2020.00410

4.2 総説・著書

1. Nakamura, F.; Sakamoto, T.; Torii, A.; Arai, S.; Yoshimura, H.; Shigeoka, T. Nakao, Y. Miso Made with Sea Salt from Spring Water in Seabed. *Bull. Soc. Sea Water Sci., Jpn.*, 74, 76-80, (2020). (和文)
2. Iwata, T.; Fukase, K.; Nakao, Y.; Tanaka, K. Efficient synthesis of marine alkaloid ageladine A and its structural modification for exploring new biological activity. *Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi/Journal of Synthetic Organic Chemistry*, 78, 51-59, (2020). (和文)

4.3 招待講演

1. Nakao, Y. "Anti-parasitic agents from marine organisms" International Lecture Series: Natural Products around the Globe Atma Jaya Catholic University of Indonesia Universitas Kristen Indonesia Tomohon 2020, Sept. 07, Webinar from Japan. (リモート)

4.4 受賞・表彰

なし

4.5 学会および社会的活動

なし

5. 研究活動の課題と展望

難培養性の海洋共生微生物の培養法の開発については、実験そのものは順調に進みながらも論文投稿に際してアクセプトまで想定外に時間がかかった。これは研究手法が従来のものと大きく異なり新しいものであったために、結果として得られたデータの解釈の仕方について様々なコメントがなされたことが原因である。幸い初めての論文がアクセプトされたため、今後はこの方向性に沿った形で論文投稿を行えば受け入れられる可能性は高いと考えられるため、これまでに得られた研究成果を順次論文投稿してゆく予定である。

2020 年度から新たにアジア地域における腸内細菌フローラと各国民の習慣病とのかかわりを調査するプロジェクトが始まり、今後はさまざまなサンプルの分析とキーとなる食品成分や代謝物の腸内細菌叢に対する作用を解析する必要がある。上で述べた難培養性の微生物の培養法を応用して、これまでに確認が取れていなかったマイナーな腸内細菌の機能についても解析を行えるような手法の確立に取り組みたい。