

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水産物・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

海綿に含まれる細胞毒性物質である onnamide の新規類縁体を単離・構造決定し、構造活性相関解析を行って作用メカニズムを詳細に検討した。(研究業績 学術論文2)

海洋シアノバクテリアをコロニーごとに採集し、各コロニーについてメタゲノム解析を行って、各コロニーに含まれるシアノバクテリア叢と含有二次代謝産物についての関係を調べた。その際に新規化合物 alotamide B を見出し、その構造決定を行った。(研究業績 学術論文3)

連続培養法および I-tip 法によって、海綿から従来培養可能ではなかった共生微生物の分離培養に成功するとともに、海綿抽出物内に増殖開始因子が存在することを明らかにできた。(研究業績 学術論文4)

一方、環境要因物質の長期毒性を検出するアッセイシステムとして iGEM 法を開発し、DNA メチル化パターン、遺伝子発現プロファイル、経験的なパスウェイ解析を機械学習によって統合した分析システムを構築することに成功した。(研究業績 学術論文1)

3. 共同研究者

青井義輝 (広島大学)
曾根秀子 (横浜薬科大学)

4. 研究業績

4.1 学術論文

1. Otsuka, S.; Qin, X.-Y.; Wang, W.; Ito, T.; Nansai, H.; Abe, K.; Fujibuchi, W.; Nakao, Y.; Sone, H. iGEM as a human iPS cell-based global epigenetic modulation detection assay provides throughput characterization of chemicals affecting DNA methylation. *Sci. Rep.*, *13*, 6663, (2023). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-33729-4>
2. Nakamura, F.; Kimura, H.; Fusetani, N.; Nakao, Y. Two Onnamide Analogs from the Marine Sponge *Theonella conica*: Evaluation of Geometric Effects in the Polyene Systems on Biological Activity. *Molecules*, *28*, 2524, (2023). <https://doi.org/10.3390/molecules28062524>.
3. Aihara, K.; Nakamura, F.; Nakao, Y. Alotamide B, a New Cyclic Depsipeptide Isolated from Assemblies of Marine Cyanobacteria, Mainly Consisting of *Moorena* sp. *Chem. Lett.*, *52*, 270-272, (2023). <https://doi.org/10.1246/cl.230035>
4. Jung, D.; Machida, K.; Nakao, Y.; Owen, J. S.; He, S.; Kindaichi, T.; Ohashi, A.; Aoi, Y. Cultivation of previously uncultured sponge-associated bacteria using advanced cultivation techniques: A perspective on possible key mechanisms. *Front. Mar. Sci., Sec. Aquatic Microbiology*, *9*, 963277, (2022). <https://doi.org/10.3389/fmars.2022.963277>

4.2 総説・著書

1. 大塚悟史, 中尾洋一, 「春ウコンに含まれるアストロサイト分化誘導促進物質の同定」, 化学と生物, *61*, 6-8, (2023). DOI: 10.1271/kagakutoseibutsu.61.6

4.3 招待講演

1. Nakao, Y.; Otsuka, S.; Kawamura, M.; Fujino, S.; Nakamura, F.; Arai, D.; Fusetani, N. Food Ingredients Controlling Cell Differentiation and Histone Modifications, 22nd IUNS-ICN INTERNATIONAL CONGRESS OF NUTRITION IN TOKYO、東京、2022年12月10日.

4.4 受賞・表彰

なし

4.5 学会および社会的活動

1. 天然物討論会世話人
2. 日本ケミカルバイオロジー学会世話人
3. NPO 法人 日本水中科学協会 副代表理事

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や培養を可能にするシグナル分子の探索研究について

は、研究内容の認知度が上がることで投稿論文が採択されるケースが増えてきた。

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、難培養とされてきた腸内細菌が生産する代謝物やその機能についても解析を行えるような手法の確立に向けた研究を引き続き行ってゆきたい。

これまではぼんやりとした関係性しか示すことができなかった腸内細菌叢と健康の関係性についても、腸内細菌プロジェクトに各種化合物の長期的な影響を評価する iGEM アッセイシステムを導入することで、腸内細菌—食物—環境要因—健康の関係性をはっきりと解き明かせるようになる道筋が見えてきたと考える。