

微生物のユニークな化合物代謝

熊野 匠人

微生物は常に人々の身近にあり、食物の腐敗や感染症の原因となることもあるため、有害なイメージを持たれているかもしれない。しかし、中には発酵食品を生産する微生物や、農薬や医薬の発見に結びつく二次代謝産物(化合物)を生産する微生物も存在している。たとえば、一昨年大村智先生がノーベル賞を受賞されるきっかけとなった抗寄生虫活性を有するエバーメクチンを生産するのは放線菌という微生物である。

一方で、微生物の自然界での大きな役割は分解である。微生物が動植物の老廃物や遺骸を分解するからこそ、地球上にそれらがあふれてしまうことなく私たちは生活することができている。そして、微生物による分解はタンパク質や脂質、糖質など生体の大部分を構成する要素にとどまらず、植物であればフラボノイドやカロテノイドなど、微量に含まれる化合物についても起きているはずである。したがって、微生物はさまざまな天然化合物を分解するために、動物や植物にはない独自の代謝経路および酵素を持っていることが予想される。

ここでは、微生物による植物由来天然化合物の分解過程において生成される微生物特有の代謝化合物や、その際に働く微生物特有の酵素が明らかにされた例として、クルクミンとセサミンに関する研究を紹介する。

ウコンに含まれるクルクミンはカレーの黄色色素でもあり、古来、インドを含めアジア地域で広く食されてき

た。そこで、Hassaninasab, 小林らは腸内細菌よりクルクミンを代謝する微生物を探索し、大腸菌においてクルクミンが、より抗酸化活性が強いとされるジヒドロクルクミン、テトラヒドロクルクミンに代謝されることを見いだした¹⁾。さらに、この反応を触媒する酵素として、クルクミン/ジヒドロクルクミンデヒドロゲナーゼという新規酵素が発見された。

一方、ゴマの種子に多く含まれ、抗酸化物質として知られているセサミンについては、Wotingらがヒトの腸内細菌によって抗酸化活性やエストロゲン様作用を示すエンテロラクトンやエントラジオールに変換されることを報告している²⁾。また、熊野, 小林らは最近、土壤微生物である放線菌が、図1に示すような経路でセサミンをより抗酸化活性の高いセサミンモノカテコール、セサミンジカテコールに変換することを見いだした。セサミンからセサミンカテコールへの変換反応はヒトの肝臓に存在するシトクロームP450によっても触媒されるが、熊野らによって放線菌から同定されたセサミン代謝酵素(SesA)はテトラヒドロ葉酸を補酵素とする新規酵素で、ヒトのシトクロームP450とはまったく異なっていた³⁾。また、SesAの酵素活性はシトクロームP450に比べて200倍程度高いことから、セサミンカテコール類の生産への応用が期待される。

今回紹介した以外にも植物由来天然化合物は膨大な数が存在し、それだけ多くのユニークな分解経路が微生物には存在していると考えられる。現在、小林らのグループではさまざまな植物由来天然化合物について研究が進んでおり⁴⁾、今後さらに多くの新規酵素が同定されるとともに、未知代謝産物の発見も期待される。クルクミンやセサミンの例では、代謝産物が、基質とした化合物より強い生理活性を示しており、今後発見される未知代謝産物の中には有用な生理活性を持った化合物が含まれる可能性が十分にある。そのような代謝産物が発見され、微生物そのものや精製した酵素を利用して生産することができれば、基礎科学の発展だけでなく、私たちの健康管理や医療の発展にもつながるのではないだろうか。

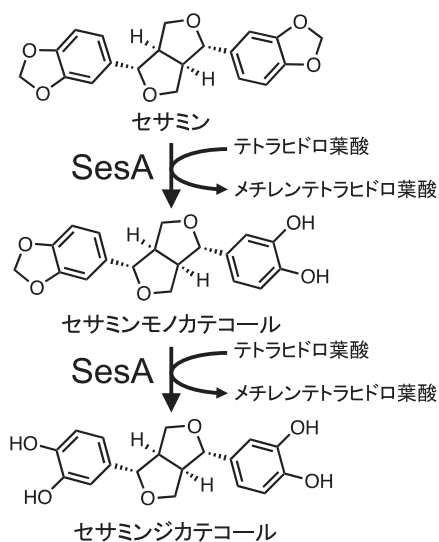


図1. 微生物から発見された新規セサミン代謝酵素SesAの反応

- 1) Hassaninasab, A. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, 6615, (2011).
- 2) Woting, A. et al.: *FEMS Microbiol. Ecol.*, **72**, 507 (2010).
- 3) Kumano, T. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **113**, 9087 (2016).
- 4) Doi, S. et al.: *Sci. Rep.*, **6**, 38021 (2016).