

## EPA, DHAをつくる有用細菌

小川 拓哉

エイコサペンタエン酸 (EPA) やドコサヘキサエン酸 (DHA) といえば、健康情報番組で度々取り上げられたり、薬局のサプリメントコーナーで目にしたりするので、ご存知の方は多いと思う。EPAとDHAは脂肪酸の一種で、二重結合を複数含むn3系高度不飽和脂肪酸 (PUFA) に分類される (図1)。よく耳にする「血液サラサラ効果」のほかに、脳の発達、網膜の光受容などにも必要とされ、体の中で多面的な役割を担っている。しかし、人はPUFAをつくるための遺伝子を一部持っておらず、EPAやDHAを一から合成できないため、毎日の食事で補う必要がある。EPA/DHAはイワシやサバなどの青魚に豊富に含まれ、それらの魚油から抽出・精製されたものがサプリメントなどにも利用されている。一方で、魚の漁獲高は日本をはじめとして減少傾向にあり、海洋汚染を懸念して魚食を避ける向きもある。そこで、魚に代わるEPAやDHAの供給源として、EPA/DHA生産性の真核微生物 (微細藻類、糸状菌) やバクテリア (= 真正細菌) を利用した工業的な発酵生産が模索されている。前者に関しては他書に譲り<sup>1)</sup>、ここでは後者の生物について紹介したい。

PUFAを生産するバクテリアの発見は1970年代に遡り、それ以降、*Shewanella*属などのEPA生産菌や*Colwellia*属などのDHA生産菌が見つかった。いずれも海洋や海棲生物から単離されたγ-プロテオバクテリア綱の通性ないし偏性低温菌であり、低温にさらすと盛んにEPA/DHAを生産する。それらのEPA/DHA生産菌では、一般的な脂肪酸の生合成を担うFab酵素群とは異なる、PUFAの生合成に特化したPfa酵素群によってEPA/DHAが生合成される<sup>2)</sup>。Pfa酵素群は、Fab酵素群やポリケチド合成酵素に類似した酵素ドメインで構成されることから、一般的な脂肪酸生合成の反応サイクルと同様に、アセチル-CoAを出発源として炭素鎖の伸長、および二重結合の導入をくり返すことでEPA/DHAを合成すると考えられている。つまり、人とは違ってこれらのバクテリアは一からEPA/DHAの生合成が可能なのである。この点が、微生物的なPUFAの工業生産が有望視される所以であり、この20年程で生産性の向上に向けてさまざまな方策が講じられてきた<sup>2)</sup>。ただ、筆者の知る範囲で

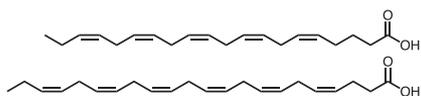


図1. EPA (上) とDHA (下) の化学構造

は実用化に至った例はまだない。低温で働くPfa酵素の特性上、低温での培養が制約となり、生育速度の鈍化やコスト増を招くところに難があるように想像される。

近年では新種のEPA/DHA生産菌が見つかってきている。Garciaらは粘性細菌*Myxobacteria*の中からEPAやDHAなどのPUFAを生産する新属*Aetherobacter*属4株を発見した<sup>3)</sup>。これらのバクテリアは土壌から単離され、δ-プロテオバクテリア綱に属することから、前述の海洋性細菌とは異なるグループの生物である。*Aetherobacter*属のゲノムからはPfa酵素様の遺伝子が見つかるが、旧来のPfa酵素とはドメインの構成が異なるためPfa酵素の亜種といえる。Shulseらは以前に、広範なバクテリアのゲノム情報を基に、多岐にわたるバクテリア種に類似したPfa酵素様遺伝子が分布することを報告している<sup>4)</sup>。それによれば、*Aetherobacter*属に見いだされたものを含め、計20系統に及ぶPfa酵素様遺伝子のバリエーションが自然界に存在するようである。半数以上の機能は未解明であるが、EPAやDHA、あるいは他の有用なPUFAをつくる遺伝子資源がまだ眠っている可能性を示唆しており、こういった遺伝子資源を評価し活用していくことも重要だろう。

最新の研究では、旧来のPfa酵素の詳しい反応メカニズムも明らかにされつつある。HayashiらはPfa酵素の触媒ドメインを入れ替えたキメラ酵素や、ドメイン単位に切り分けた酵素の機能解析により、脱水酵素ドメインの働きを明らかにし、EPAとアラキドン酸 (EPAより二重結合が一つ少ないn6系PUFA) のつくり分け機構を提唱している<sup>5)</sup>。こうした基礎研究がさらに進展し、反応メカニズムの全容が理解できれば任意のPUFAを狙ってつくことも可能となり、たとえば、一つのPUFA高生産株をベースにしてさまざまなPUFA高生産系に展開させる、といった応用も期待される。基礎研究の重要性を実感するとともに、今後の研究の発展に期待したい。

- 1) 林 雅弘: 生物工学, **91**, 621 (2013).
- 2) Moi, I. M. *et al.*: *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **102**, 5811 (2018).
- 3) Garcia, R. *et al.*: *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, **66**, 928 (2016).
- 4) Shulse, N. C. and Allen, E. E.: *PLoS One*, **6**, e20146 (2011).
- 5) Hayashi, S. *et al.*: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **58**, 2326 (2019).