

# 微細藻類がヒトの必須脂肪酸を作り分けるしくみを解明

～医薬品や栄養補助食品原料の新たな供給法の開発に期待～

## ポイント

- ・ヒトの必須脂肪酸「多価不飽和脂肪酸」は医薬品等として需要が拡大しているが、安定供給に課題。
- ・微細藻類に着目し、微細藻類中で多価不飽和脂肪酸を作り出す合成酵素のメカニズムを解明。
- ・微生物による発酵生産を用いた、多価不飽和脂肪酸の安定供給や海洋資源の保護に期待。

## 概要

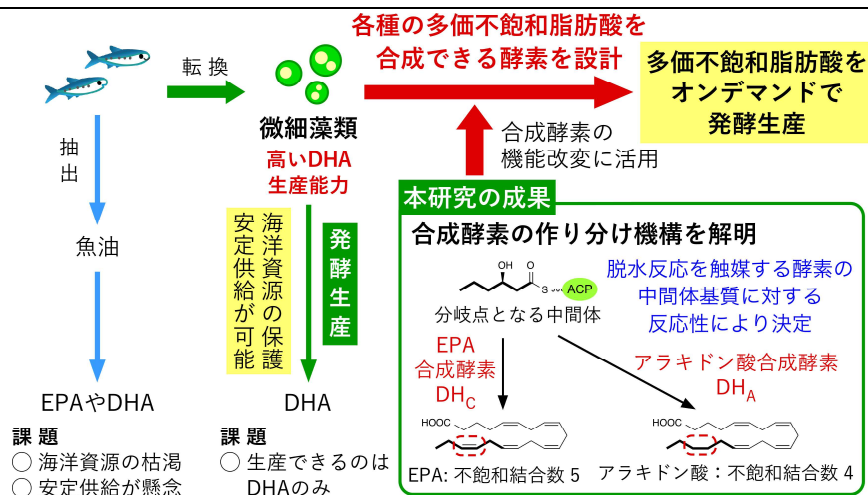
北海道大学大学院工学研究院の大利 徹教授、佐藤康治助教、小笠原泰志助教らの研究グループは、ヒトの必須脂肪酸であり複数の種類が存在する多価不飽和脂肪酸について、微細藻類中で多価不飽和脂肪酸を合成する酵素のメカニズムを解明しました。

多価不飽和脂肪酸は分子内に二重結合を複数持つ脂肪酸の総称であり、エイコサペンタエン酸（EPA）、ドコサヘキサエン酸（DHA）が知られています。これらは生命維持に欠かせない必須脂肪酸ですが、ヒトは体内で合成（生合成）できず、食物等から摂取しなければなりません。しかし、主要な摂取源は魚であり、現代の食生活では不足しがちです。また、それを補う医薬品や栄養補助食品としての需要が拡大しています。

現在、原料として魚油が用いられていますが、漁獲量が不安定なことや乱獲による海洋資源の枯渇が危惧され、海洋資源に依存しない新たな供給源が求められています。実は、魚もヒトと同様 EPA や DHA を生合成できず、海洋性微生物を食べることで体内に取り込んでいます。そのため、魚に替わる原料として海洋性微生物である微細藻類を用いた発酵生産が注目されています。

多価不飽和脂肪酸には構造の異なる多様な化合物があり、生理的な役割もそれぞれ異なりますが、発酵生産に用いられる微細藻類は DHA しか生産できず、様々な多価不飽和脂肪酸の需要を満たすことはできません。そこで研究グループは、望みどおりの多価不飽和脂肪酸を生産できるようにするため、微細藻類による合成メカニズムを検証しました。今後は様々な多価不飽和脂肪酸を合成できる機能改変型酵素を設計することで、自由自在に発酵生産が可能になると期待されます。

なお、本研究成果は、化学系トップジャーナルの一つである Angewandte Chemie International Edition にドイツ時間 2019 年 1 月 8 日（火）に掲載されました。



## 【背景】

多価不飽和脂肪酸は多様な生理活性（体内の化学物質が生理的な機能を調節すること）を有する必須脂肪酸ですが、ヒトは体内では合成できず、食物等から摂取しなければなりません。特に DHA や EPA（図 1）は健康維持に重要ですが、現代の食生活では不足しがちであり、医薬品や栄養補助食品としての需要が拡大しています。現在の主な供給源は魚油などの海洋資源ですが、漁獲量が不安定であり、また乱獲による海洋資源の枯渇が危惧されています。このような背景から、海洋資源に依存しない新たな供給源が求められており、DHA 生産能力が高い微細藻類を用いた発酵生産の商業化が進められています。

多価不飽和脂肪酸には、化学構造の異なる多様な化合物が存在し、それらの生理的な役割も異なります。DHA や EPA の他には、乳児の脳の発達に重要であるアラキドン酸が、乳児用調整乳（粉ミルク）に使用されています。上述の微細藻類は DHA 以外の多価不飽和脂肪酸を生産できないため、種々の需要を満たすには、DHA 合成酵素を改変し別の多価不飽和脂肪酸合成酵素にすることが望まれます。

そこで、微細藻類による DHA の合成メカニズムに着目しました。微細藻類は複数の触媒ドメイン（領域）からなる巨大酵素である「多価不飽和脂肪酸合成酵素」で DHA を選択的に生合成します。その生産物の作り分けのしくみを解明できれば、望みどおりの多価不飽和脂肪酸の合成が可能となりますが、巨大酵素であるために、これまで詳細な機能解析例はほとんどありませんでした。

## 【研究手法】

ある種の海洋性細菌も多価不飽和脂肪酸合成酵素をもち、炭素鎖長や不飽和結合数の異なる DHA、EPA、アラキドン酸を作り分けます。そこで本研究では、炭素鎖長は同じですが、不飽和結合数の異なる EPA（不飽和結合数 5）とアラキドン酸（不飽和結合数 4）（図 1）を特異的に合成する細菌由来合成酵素（図 2）に着目し、それらを詳細に解析・比較しました。

## 【研究成果】

EPA とアラキドン酸の化学構造の違いは  $\omega 3$  位の二重結合の有無です（図 1）。この違いを制御する触媒ドメインを探索するため、大腸菌を用いて遺伝子や触媒ドメインの交換実験を行いました。その結果、作り分けには 2 つのタイプの異なる脱水反応の触媒ドメイン（ $DH_A$  と  $DH_C$ , 1p 図, 図 2）の関与が示唆されました。さらに、化学合成した基質と精製酵素を用いた解析から、それらの触媒ドメインは多価不飽和脂肪酸合成反応の中間体基質に対して異なる反応性を示すことが示され、作り分けの分岐点となることを明らかにしました。

## 【今後への期待】

本研究成果は、微細藻類のもつ合成酵素の機能を改変することで、異なる多価不飽和脂肪酸を生み出す改変型酵素の設計を可能とします。この改変型酵素を微細藻類へ導入することで、各種の多価不飽和脂肪酸の、需要に応じた発酵生産が期待されます。

## 【研究費】

本研究は、文部科学省・日本学術振興会 科学研究費助成事業 新学術領域研究（生合成リデザイン）16H06452, 基盤研究（B）15H03110, 基盤研究（A）18H03937 の助成を受けて実施されました。

## 論文情報

論文名 Control mechanism for cis double-bond formation by polyunsaturated fatty-acid synthases (多価不飽和脂肪酸合成酵素の cis 二重結合形成機構の解明)  
著者名 林 祥平<sup>1</sup>, 佐藤康治<sup>1</sup>, 小笠原泰志<sup>1</sup>, 丸山千登勢<sup>2</sup>, 濱野吉十<sup>2</sup>, 氏原哲朗<sup>3</sup>, 大利 徹<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>北海道大学, <sup>2</sup>福井県立大学, <sup>3</sup>協和発酵バイオ株式会社)  
雑誌名 Angewandte Chemie International Edition (化学全般の専門誌)  
DOI 10.1002/anie.201812623  
公表日 ドイツ時間 2019 年 1 月 8 日 (火) (オンライン公開)

## お問い合わせ先

北海道大学大学院工学研究院 教授 大利 徹 (だいらとおる)  
TEL 011-706-7815 FAX 011-706-7118 メール dairi@eng.hokudai.ac.jp  
URL [http://www.eng.hokudai.ac.jp/labo/tre/ABCLab\\_jp/](http://www.eng.hokudai.ac.jp/labo/tre/ABCLab_jp/)

## 配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)  
TEL 011-706-2610 FAX 011-706-2092 メール kouhou@jimuhokudai.ac.jp

## 【参考図】

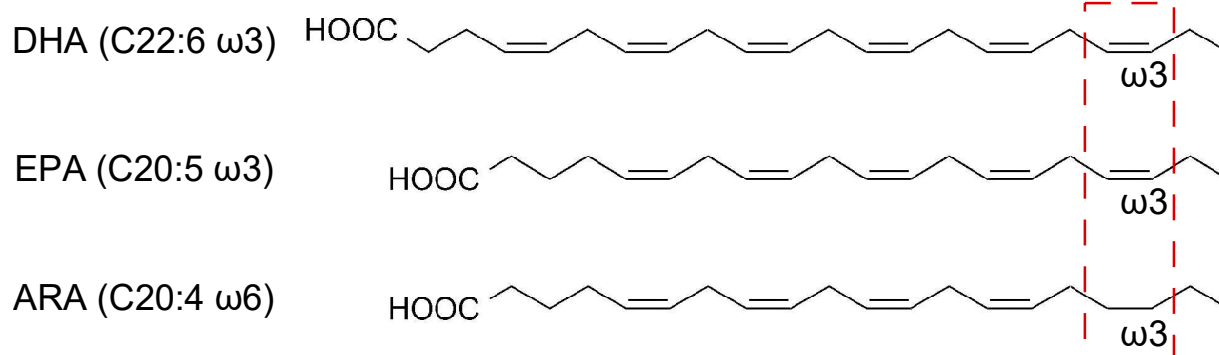


図 1. 医薬品や健康補助食品として利用される多価不飽和脂肪酸の化学構造。

上からドコサヘキサエン酸 (DHA), エイコサペンタエン酸 (EPA), アラキドン酸 (ARA)。脂肪酸は炭素 (C) が長い鎖のように連なった形状をしているが, COOH の反対側の端から数えて何番目の炭素であるかを  $\omega$  を用いて表す (例えば図中の  $\omega 3$  は, 端から 3 番目の位置を表す)。図中左側の数値はそれぞれ, 炭素の数, 不飽和結合 (図中では二重線で表現) の数, COOH の反対側から数えて最初に現れる不飽和結合の位置を表す。例えば DHA は, 炭素数 22, 二重結合数 6 であり, 最初に現れる不飽和結合が 3 個目の炭素に位置している。

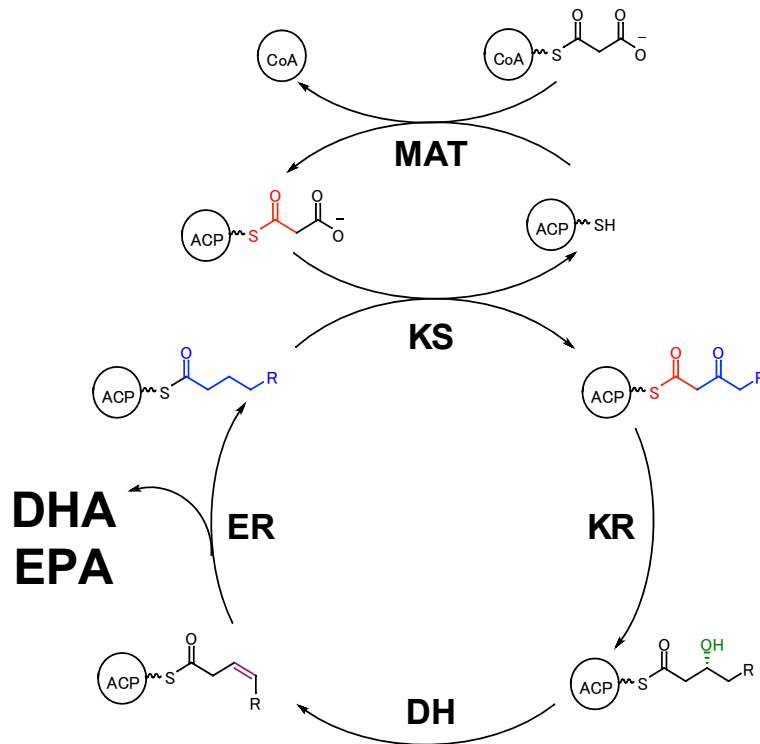
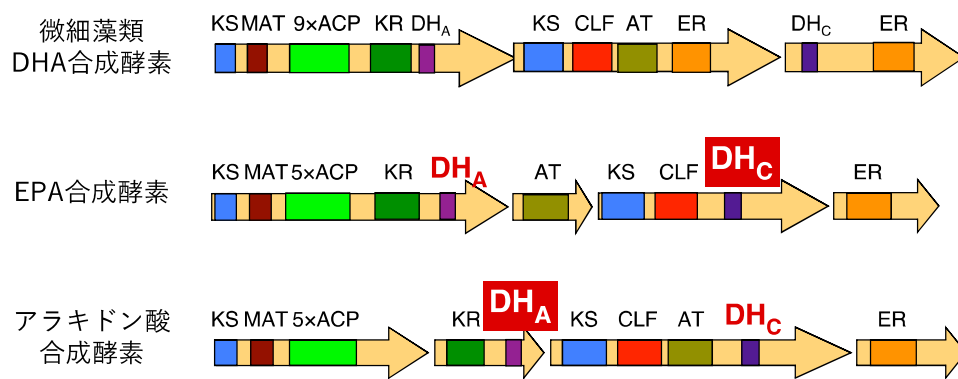


図 2. 多価不飽和脂肪酸合成酵素の構造（上段）と生合成経路（下段）

CoA：補酵素 A

ACP：アシル基運搬タンパク質

MAT：マロニル基転移酵素

KS： $\beta$ -ケトアシル合成酵素

KR： $\beta$ -ケトアシル還元酵素

DH<sub>A</sub>, DH<sub>C</sub>：脱水酵素

ER：不飽和結合還元酵素