

2020年11月17日

新潟大学
国立科学博物館

りゅうぜんこう
**龍涎香の人工的な合成系を確立して、
新しい薬理活性を発見しました**

新潟大学農学部（生物有機化学分野）の佐藤努教授・上田大次郎助教、同大学歯学部の柿原嘉人助教、農学部の原崇准教授、国立科学博物館の山田格博士・田島木綿子博士らの共同研究グループは、マッコウクジラ由来の「幻の高級香料・漢方薬」である龍涎香の人工的な合成系を確立して、骨代謝改善とアルツハイマー病の薬剤につながる可能性がある新しい薬理活性を発見しました。龍涎香を香料や薬剤等として利用するための新たな道を拓く成果です。

本成果は、2020年11月12日付で、Scientific Reports 誌に掲載されました。

【本研究成果のポイント】

- 微生物の酵素を人工的に改変して創出したアンブレイン合成酵素によって、アンブレイン（龍涎香の主成分）の効率的な酵素合成法を確立しました。
- アンブレインから龍涎香の香気成分への効率的な化学変換に成功しました。
- 骨代謝改善とアルツハイマー病予防に働く可能性があるアンブレインの新しい薬理活性を発見しました。

1. 研究の概要

龍涎香はマッコウクジラから得られる腸管結石です。紀元前より、高級な香水等として世界中で香料として利用されてきましたが、商業捕鯨が禁止されてからは、ほとんど入手不可能な「幻の香り」とも言われています。稀に、海岸等で打ち上げられた時には、高値で取引されることが世界中でニュースになります。また、龍涎香は漢方薬や伝承医薬にも用いられており、その薬理活性にも興味もたれています。現在、龍涎香・アンブレインの生成機構は不明であり、その生合成酵素・遺伝子を利用することも不可能です（図1）。このような背景から、新しい酵素である「アンブレイン合成酵素」を人工的に創出し、生合成による供給経路の確立に着手するとともに、アンブレインの香気成分への化学変換、ならびに薬理活性評価研究をあわせて展開しました（図1）。

まず、細菌の酵素を改変することにより、アンブレインを大量生産するための「アンブレイン合成酵素」を創出しました。アンブレインの収率は、以前報告されたものの約 20 倍向上できました。次に、アンブレインから龍涎香の香気成分への効率的な化学変換系を確立しました。香気成分の収率は、既知の方法や天然の龍涎香の約 8~15 倍でした。光増感剤の種類によって、香り成分の比率が異なっており、反応条件によって「人工龍涎香」の香りを変えることが示唆されました。最後に、酵素合成したアンブレインを用いて、破骨細胞の分化促進とアミロイドβ誘導性神経細胞死の抑制という 2 つの新しい薬理活性を見出しました。今後、骨代謝改善とアルツハイマー病予防に働く薬剤の開発につながる可能性があります。

生合成経路が不明な希少天然物、アンブレインを研究室で創出した酵素を使った人工生合成経路で合成し、その合成効率を飛躍的に高めることができました。アンブレインの生合成においては、真の生産者のみならず天然由来の生合成酵素も未だ特定されておりません。本研究は、生合成遺伝子の利用の適用が困難な天然物を異なる生合成酵素のデザインから創出したことに大きな意義を持ちます。

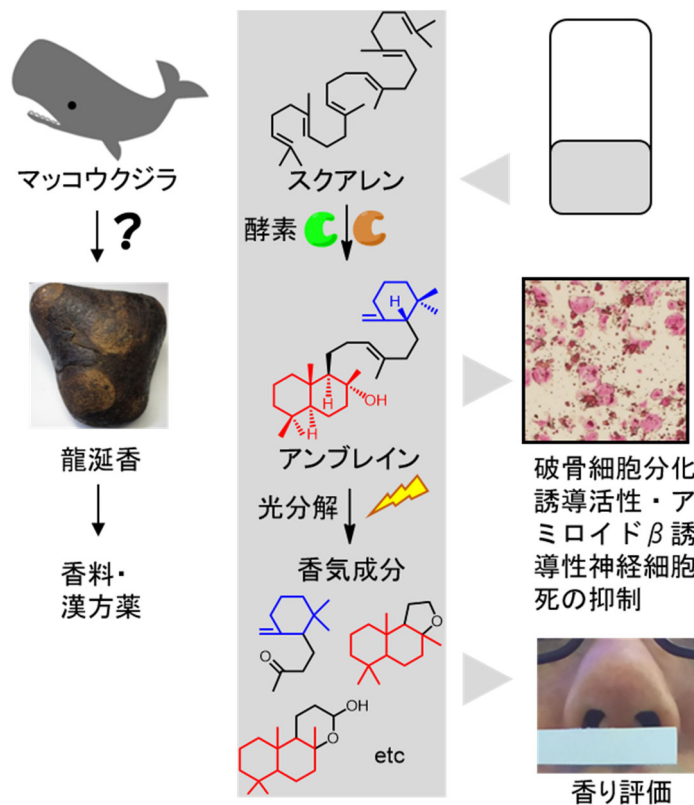


図 1：龍涎香の人工的な合成系の確立と新しい薬理活性

II. 今後の展開

本研究基盤は、龍涎香を香料や薬剤等として利用するための新たな道を拓く成果です。加えて、天然を凌ぐ薬理活性や香りを持つ「人工龍涎香」の創出にもつながるものであり、現在、さらなる成果創出に向けた産学連携・異分野融合の共同研究を進めています。

III. 研究成果の公表

これらの研究成果は、2020年11月12日付で、Scientific Reports 誌に掲載されました。

論文タイトル：Construction of an artificial system for ambrein biosynthesis and investigation of some biological activities of ambrein

著者：Yota Yamabe^{1#}, Yukina Kawagoe^{1#}, Kotone Okuno¹, Mao Inoue¹, Kanako Chikaoka¹, Daijiro Ueda¹, Yuko Tajima², Tadasu K Yamada², Yoshito Kakihara^{3*}, Takashi Hara^{1*} and Tsutomu Sato^{1*}

1 Department of Agriculture, Faculty of Agriculture, and Graduate School of Science and Technology, Niigata University, 8050 Ikarashi-2, Nishi-ku, Niigata, Japan

2 Department of Zoology, National Museum of Nature and Science, Tsukuba, Ibaraki, 4-1-1Amakubo, Japan

3 Division of Dental Pharmacology, Faculty of Dentistry & Department of Tissue Regeneration and Reconstruction, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, 2-5274 Gakkochi-dori, Chuo-ku, Niigata, 951-8514, Japan.

#These authors contributed equally to this work.

*) Corresponding authors

掲載：Scientific Reports volume 10, Article number: 19643 (2020)

doi: 10.1038/s41598-020-76624-y

<サポート>

本研究は、2017～2018年度 U-go グラント（異分野連携・融合研究を対象とした新潟大学の学内研究助成）、科学研究費補助事業・基盤研究 B（課題番号 18H02145）・挑戦的研究（萌芽）（課題番号 19K22273）・新学術領域研究「生合成リデザイン」（課題番号 19H04648）・研究活動スタート支援（課題番号 19K23663）によって実施されました。

本件に関するお問い合わせ先

新潟大学

農学部 教授 佐藤努（さとう つとむ）

E-mail : satot@agr.niigata-u.ac.jp

広報室

E-mail : pr-office@adm.niigata-u.ac.jp

国立科学博物館

名誉研究員 山田 格（やまだ ただす）

動物研究部 脊椎動物研究グループ

研究主幹 田島木綿子（たじま ゆうこ）

研究活動広報担当 稲葉

E-mail : t-shuzai@kahaku.go.jp