

ヒトの必須脂肪酸 EPA, DHA を作り分けるしくみを解明

～DHA 合成酵素を EPA 合成酵素に改変することで EPA の発酵生産に道を拓く～

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。
- ・微生物由来の酵素が EPA と DHA を作るしくみを応用し、DHA 合成酵素を EPA 合成酵素に改変。
- ・微細藻類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

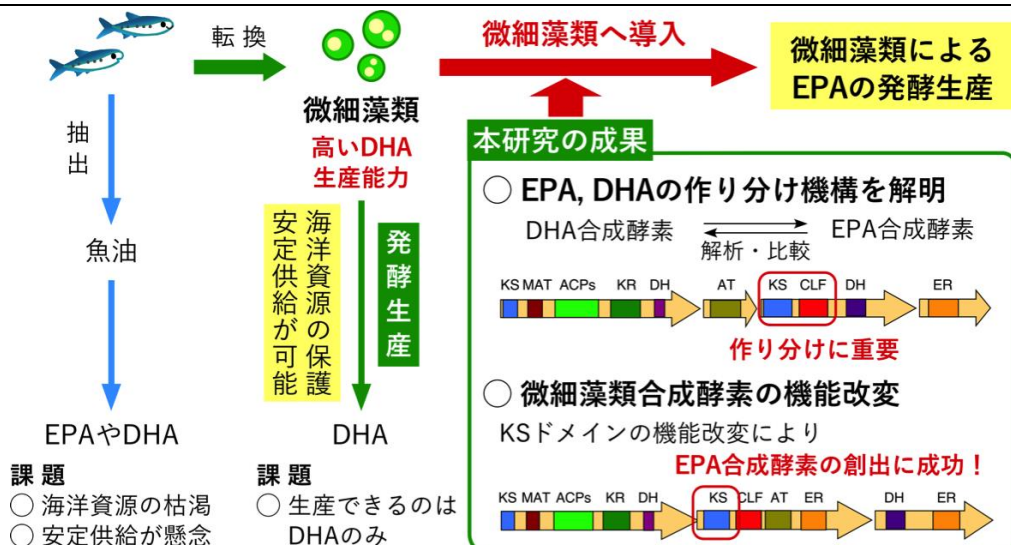
北海道大学大学院工学研究院の大利 徹教授, 佐藤康治助教, 小笠原泰志助教らの研究グループは、ヒトの必須脂肪酸であるエイコサペンタエン酸 (EPA, 炭素鎖長 20), ドコサヘキサエン酸 (DHA, 炭素鎖長 22) について、微生物由来の酵素が両者を作り分けるしくみを解明しました。

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、EPA や 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、主要な摂取源である魚は現代の食生活では不足しがちであり、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資源枯渇が危惧され、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、それらを作ることができる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、海洋性微生物である微細藻類を利用して直接発酵生産する方法が注目されています。

発酵生産に用いられる微細藻類は DHA しか生産できず、EPA 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、今回新たに海洋性微生物由来の酵素が両者を作り分けるメカニズムを解明しました。さらに得られた結果に基づいて、微細藻類の実用 DHA 合成酵素を EPA 合成酵素に改変することにも成功しました。今後、本酵素による EPA の発酵生産が期待されます。

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 3 月 7 日 (木) 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。

発酵生産に用いられる微細藻類は DHA しか生産できず、EPA の需要を満たすことはできません。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。そのため、この DHA 合成酵素の生産物作り分けのしくみを解明し、機能改変すれば、EPA 合成酵素を創出することができます。しかし、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、DHA や EPA を作り分けます。そこで本研究では、DHA（炭素鎖長 22）と EPA（炭素鎖長 20）（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しました。さらに、明らかにした炭素鎖長の制御機構に基づき、微細藻類の DHA 合成酵素を機能改変しました。

【研究成果】

DHA と EPA は炭素鎖長が 2 異なります（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、炭素鎖長を制御するドメインを発見しました。また、化学合成した基質と精製酵素を用いた解析から、DHA 合成酵素の制御ドメインは、炭素鎖長を 20 から 22 へと伸長させる活性を示すこともわかりました。さらに、得られた結果に基づき、微細藻類由来の実用 DHA 合成酵素の対応するドメインに変異を導入し、EPA 合成酵素に機能改変することにも成功しました。

【今後への期待】

本酵素の活用により、これまで不可能だった EPA の発酵生産ができるようになることが期待されます。将来的には、多価不飽和脂肪酸の安定供給や海洋資源の保護への展開が見込まれます。

【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 carbon chain length in polyunsaturated fatty acid synthases (多価不飽和脂肪酸合成酵素の炭素鎖長制御機構の解明)

著者名 林 祥平¹, 中 真以¹, 池内健心¹, 大塚 慎¹, 小林洸太¹, 佐藤康治¹, 小笠原泰志¹, 丸山千登勢², 濱野吉十², 氏原哲朗³, 大利 徹¹ (¹北海道大学, ²福井県立大学, ³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.201900771

公表日 ドイツ時間 2019年3月7日(木) (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/

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@jimu.hokudai.ac.jp

【参考図】

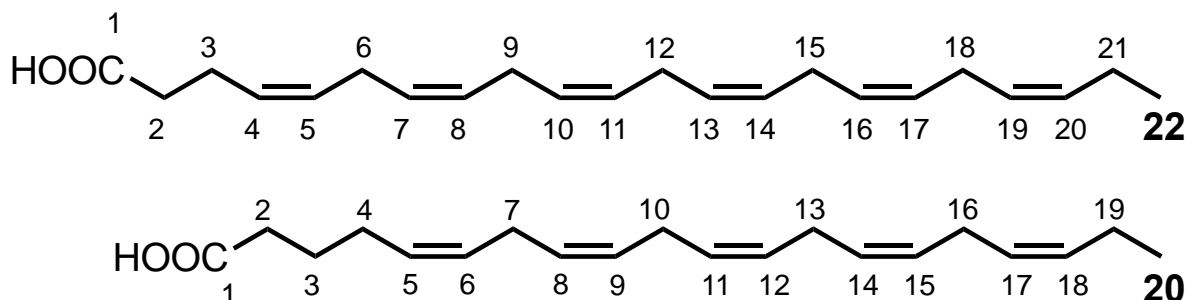


図 1. 医薬品や健康補助食品として利用される多価不飽和脂肪酸の化学構造

上からドコサヘキサエン酸 (DHA), エイコサペンタエン酸 (EPA)。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。図中の数値はそれぞれ炭素の位置を, 二重線は不飽和結合を表す。

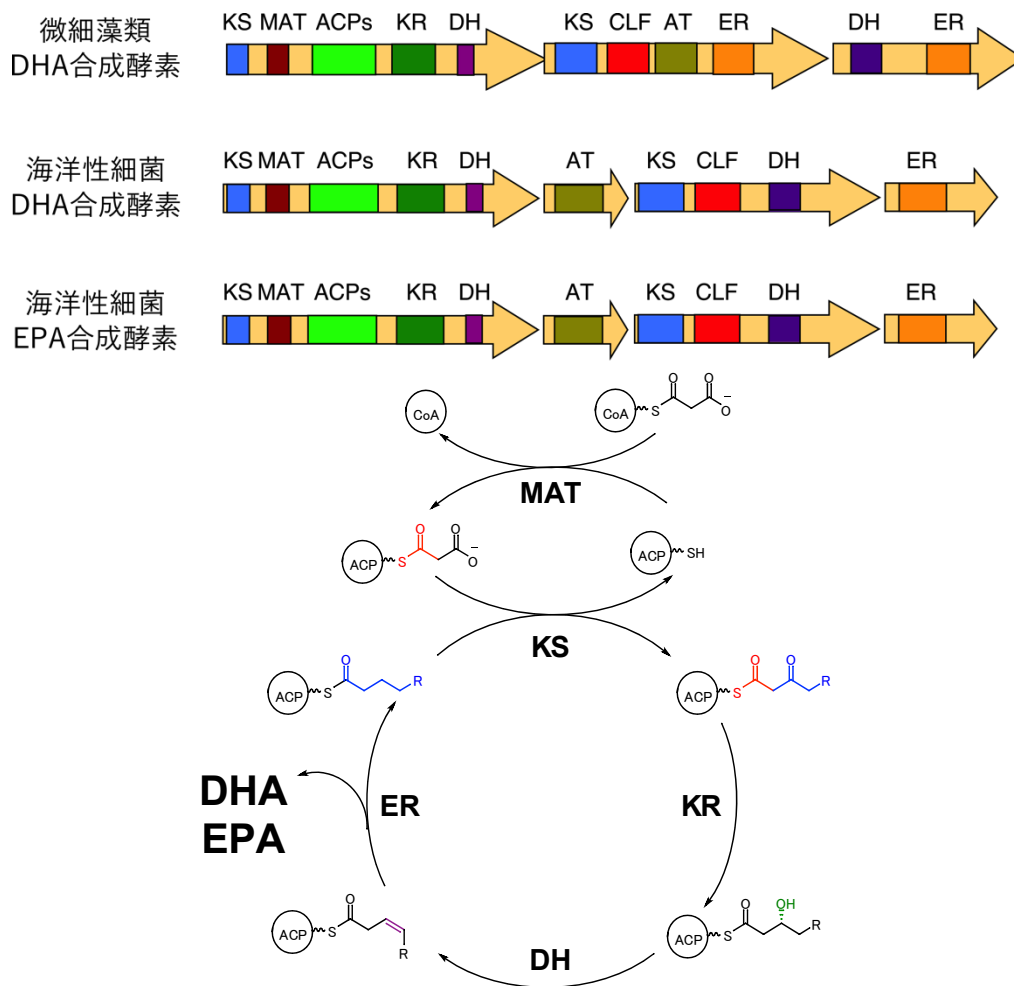


図 2. 多価不飽和脂肪酸合成酵素の構造（上段）と生合成経路（下段）

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： β -ケトアシル合成酵素

KR： β -ケトアシル還元酵素

DH： 脱水酵素

ER： 不飽和結合還元酵素