



日本農芸化学会中部支部

第 161 回例会

# 講演要旨集

## 『That's 応用生命科学』

— 「有機化学」「分子生物学」「食品科学」の最新研究から見る  
応用生命科学のいま —

日時：平成 23 年 6 月 18 日（土）14:00～

場所：じゅうろくプラザ ホール

〒500-8856 岐阜市橋本町 1 丁目 10 番地 11

<http://plaza-gifu.jp/>

主催：日本農芸化学会 中部支部

共催： 国立大学法人  
岐阜大学

## 目次

プログラム	2
要旨	
(S-1) テトロドトキシン類の化学合成とフグ毒の謎	3
(S-2) 高度好熱菌ゲノム安定性維持機構への多元的アプローチ	5
(S-3) 生活習慣病発症の分子基盤と食品機能	7
日本農芸化学会中部支部維持会員企業名簿	9

## プログラム

13:55–14:00 開会の辞

14:00–14:50 テトロドトキシン類の化学合成とフグ毒の謎

(S-1) 西川 俊夫（名古屋大学大学院生命農学研究科）

14:50–15:40 高度好熱菌ゲノム安定性維持機構への多元的アプローチ

(S-2) 福井 健二（理化学研究所 播磨研究所）

15:40–16:30 生活習慣病発症の分子基盤と食品機能

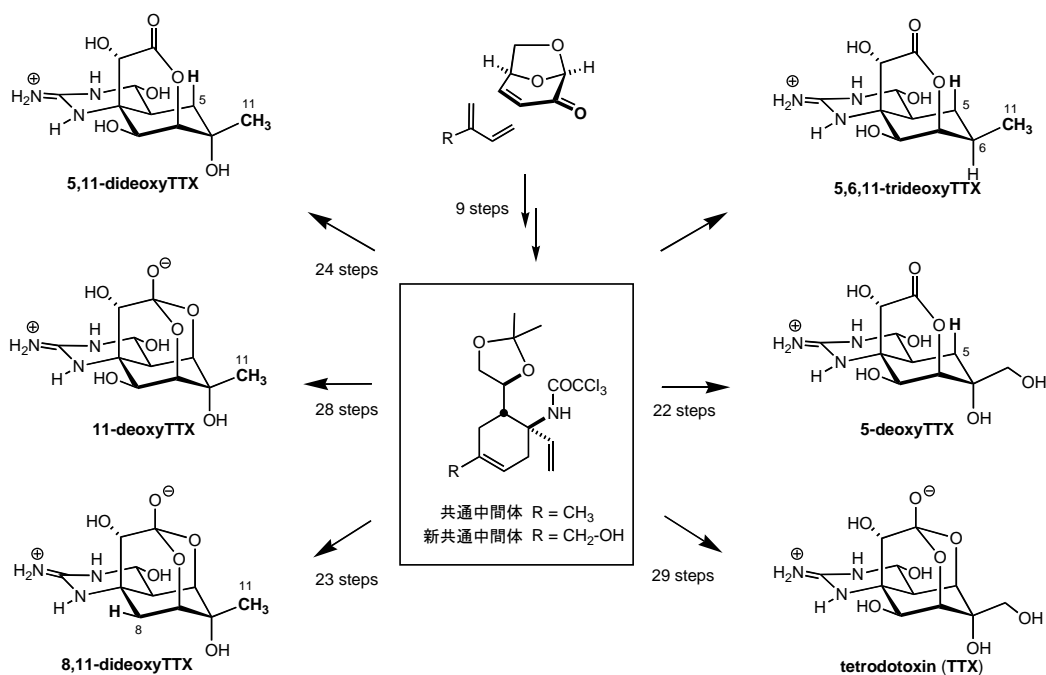
(S-3) 佐藤 隆一郎（東京大学大学院農学生命科学研究科）

## (S-1) テトロドトキシン類の化学合成とフグ毒の謎

西川 俊夫 (名古屋大学大学院 生命農学研究科)

フグ中毒の原因物質として有名なテトロドトキシンは、その重要な科学研究のほとんどが日本人研究者によってなされてきた。1909年、田原(東京衛生試験所)はフグ毒の活性本体をテトロドトキシン(TTX)と命名し、化学構造は1964年に津田(東大)、平田(名大)、Woodward(米国Harvard大)によって明らかにされた。同時期に檜橋(米国Duke大)によってTTXの作用機作が電位依存性ナトリウムチャンネル( $\text{Na}^+$ チャンネル)の特異的阻害にあることが明らかにされ、この発見以降、TTXはイオンチャンネル研究に於けるツールとして神経生理学研究で広く使われている。1985年に沼ら(京大)は、TTXとの高い親和性を利用して $\text{Na}^+$ チャンネルタンパクを精製し、遺伝子クローニングと発現に成功した。ラセミ体の化学合成(全合成)は、1972年に岸(名大、現在Harvard大)らによって達成された。TTXは当初フグ自身が生産していると考えられていたが、多くの日本人研究者によってイモリ、カエル、タコ、カニ、巻き貝などがTTXを保有すること、養殖フグには毒がないことが明らかにされ、安元(東北大)、野口(東大)らによってTTXを生産する海洋細菌が報告されるに至って、現在ではTTXは外因性であり食物連鎖を経てフグなどに生物濃縮されると考えられている。

このように、TTXは古くから研究対象とされてきたが、現在でもTTXとフグには未解明な謎がある。例えば、TTXの生合成と代謝、フグなどTTX保有生物のTTXに対する耐性機構と蓄積機構、TTX生産菌やフグにとってのTTXの存在意義などは、ほとんど明らかになっていない。私たちは2003年、世界で初めてTTXの光学活性体の化学全合成に成功した。それ以来TTX類縁体を有機合成によって供給することで、これらの謎解きに挑戦しようと考えている。本シンポジウムでは当研究室で開発してきたTTX類の汎用合成法(下図)とフグ毒にまつわる謎について紹介したい。



西川俊夫：これからの天然物化学「フグ毒テトロドトキシンの全合成-古くて新しい天然物合成の魅力と重要性-」。化学と工業, 57,49-52, 2009.

## 講師略歴

### 西川 俊夫（にしかわ としお）

昭和60年 3月 静岡大学理学部化学科卒業  
昭和62年 3月 名古屋大学農学部食品工業化学科博士課程（前期課程）修了  
昭和62年 4月 サッポロビール株式会社  
昭和63年 4月 名古屋大学農学部 助手  
平成 7年 1月 名古屋大学より博士（農学）を取得  
平成11年 4月 名古屋大学大学院生命農学研究科助手に配置換え  
この間平成11年7月から平成12年6月  
ドイツ連邦Stuttgart大学有機化学研究所客員研究員として滞在  
平成14-17年 科学技術振興機構、さきがけ「合成と制御」領域 研究者（兼任）  
平成16年4月 名古屋大学大学院生命農学研究科 助教授  
平成20年4月 名古屋大学大学院生命農学研究科 教授  
現在に至る

## MEMO

## (S-2) 高度好熱菌ゲノム安定性維持機構への多面的アプローチ

福井 健二 (理化学研究所・播磨研究所)

高度好熱菌 *Thermus thermophilus* HB8 は総遺伝子数が約 2,200 と比較的小さいゲノムを持つが、その中には多くの生物に共通で基本的な生命現象が濃縮されていると考えられており、高度好熱菌細胞内のあらゆる生命現象をシステム生物学的に解析する事を目的とした「高度好熱菌丸ごと一匹プロジェクト (<http://www.thermus.org/>)」が進行中である。生命現象のシステム生物学的解析のためには、(1) サブシステムの試験管内再構成、(2) そのサブシステムに含まれる機能未知蛋白質の機能同定、さらに、(3) 関連するサブシステム間のクロストークの全容解明が欠かせない。本発表では、高度好熱菌ゲノム情報安定性維持機構について得られた成果を紹介する。

### 1. DNA ミスマッチ修復系の試験管内再構成を目指した反応機構解明

DNA ミスマッチ修復系は、DNA 複製時のエラーにより生じたミスマッチ塩基対を修復する系で、MutL エンドヌクレアーゼが中心的な役割を担う。MutL はバクテリアからヒトまで高度に保存されており、ヒトではその機能不全は家族性非腺種性大腸癌の原因となる事が知られている。私たちは、高度好熱菌 MutL のエンドヌクレアーゼ活性が ATP 結合によって制御されることを発見した (Fukui *et al.* (2008) *J. Biol. Chem.* **283**, 12136-12145)。MutL エンドヌクレアーゼの立体構造は未解明であったが、*ab initio* 立体構造予測プログラムである Rosetta (<http://rosetta.bakerlab.org/>) 等を用いて立体構造予測を行った。この構造情報を利用する事で、ATP 結合がエンドヌクレアーゼ活性部位の構造を微調整する事を証明した (Fukui, (2010) *J. Nucleic Acids*, **2010**, e260512; Iino *et al.*, (2011) *Biosci. Rep.* **31**, 309-322)。以上の知見に基づいて、試験管内でミスマッチ修復系の再構成を試みた。

### 2. 立体構造解析に基づいた機能未知ドメインの機能同定

DNA ミスマッチ認識蛋白質 MutS のパラログである MutS2 は、MutS のミスマッチ認識ドメインを失っており、代わりに、Smr ドメインと呼ばれる機能未知ドメインを持つ。Smr ドメインは古細菌を除くあらゆる生物に存在する。そこで高度好熱菌 Smr ドメインの X 線結晶構造解析を行ったところ、その立体構造が DNA 切断酵素と類似性を示すことが分かった (Fukui *et al.* (2008) *J. Biol. Chem.* **283**, 33417-33427)。この情報に基づいた機能解析から、MutS2 が DNA 相同組換え反応の中間体を切断することで、この反応を抑制している事が明らかとなった。MutS2 は相同組換えによるゲノムの多様性獲得をコントロールしていると考えられる (Fukui and Kuramitsu (2011) *Mol. Biol. Int.* in press)。

### 3. トランスクリプトーム解析を用いた新規クロストークの発見

DNA ミスマッチ修復系遺伝子 *mutS* および *mutL*、相同組換え抑制系遺伝子 *mutS2* 破壊株についてマイクロアレイ解析を行ったところ、これら 3 種類の破壊株全てにおいて、ビタミン B<sub>1</sub> 生合成系オペロンの転写が活性化されていることが分かった。ビタミン B<sub>1</sub> 生合成系遺伝子破壊株は酸化ストレスに対して顕著な感受性を示し、また、培地へのビタミン B<sub>1</sub> の添加は高度好熱菌の酸化ストレス耐性を大幅に増加させたことから、ビタミン B<sub>1</sub> は細胞内で活性酸素種に対する防御機構に働くと考えられた。さらに、*mutS*、*mutL*、*mutS2* 破壊株の表現型解析から、これらの遺伝子が酸化傷害 DNA の修復に働くことが示唆された。以上の結果から、高度好熱菌は DNA 修復活性の不在、あるいは DNA 傷害の蓄積を感知し、その情報を活性酸素種無毒化機構に伝える仕組みを持つと予想された (Fukui *et al.* (2011) *PLoS One*, **6**, e19053)。

## 講師略歴

### 福井 健二（ふくい けんじ）

- 2002年 大阪大学理学部生物学科卒業
- 2004年 大阪大学大学院理学研究科生物科学専攻 博士前期課程修了
- 2005年 日本学術振興会 特別研究員 DC2
- 2007年 大阪大学大学院理学研究科生物科学専攻 博士後期課程修了（理学博士）
- 2007年 理化学研究所 播磨研究所 研究員  
現在に至る

## MEMO

### (S-3) 生活習慣病発症の分子基盤と食品機能

佐藤 隆一郎（東京大学大学院農学生命科学研究科・応用生命化学専攻）

日本の医療費は2009年度、35兆円を超え、増加の一途をたどっている。医療費のほぼ50%は高齢者（65歳以上の人）による費用であり、高齢者の医療費をいかに抑えるかは重要な課題と言える。また現在高齢者の全人口に占める割合（高齢化率）は23%程度であるが、2050年には35%を超える勢いで高齢化は進行している。従って、21世紀の日本は、健康な高齢者が構成する社会を築き、医療費の無尽蔵な増大化を未然に防ぐことにより、健全な社会・経済発展を目指すことが望まれる。そしてそれを達成する為には、医薬の力で疾病を治癒する以前に、食生活改善、食の機能活用により、種々の疾病の発症を予防・遅延させることが求められている。

医療費の約1/4は循環器系疾患に費やされており、その疾病の多くは生活習慣病の範疇に属する。生活習慣病の多くは肥満に起因しており、脂肪組織での脂肪蓄積増大のメカニズムを明らかにすることが必要である。我々は、脂肪細胞が前駆脂肪細胞から成熟脂肪細胞へと分化する過程で、細胞質内に多量のトリグリセリド(TG)を脂肪滴に蓄積する機構について解析を進めてきた。成熟脂肪細胞への分化過程で、脂肪滴表面タンパク質ペリリピン(Plin)の発現が亢進する。脂肪滴は一層のリン脂質膜が多量のTGを取り囲み、その表面にPlinが局在し、TGの分解を抑制しつつ、脂肪滴の成熟化を促進している。我々の体を構成するその他すべての細胞でも、コレステロール、TGが過剰になるとこれらを脂肪滴として細胞質中に溜め込む機構を持っている。この際には、Plinと同じfamilyに属するADRPが脂肪滴の周りを取り囲み、脂肪滴の形成は行われる。従って、前駆脂肪細胞は恒常的にADRPを発現しており、脂肪細胞分化過程において、初期の小サイズの脂肪滴はADRPに取り囲まれている。しかし分化が進行し、Plinが発現し始めると、ADRPは脂肪滴から遊離し、Plinがそれに置き換わり、ADRPは細胞質で早い速度で分解を受ける。大量のTGを蓄積する脂肪細胞脂肪滴の形成メカニズムについてデータを示し、過剰の脂肪を溜め込む肥満を予防する可能性について討論する。

さらに、血中のLDLコレステロール値は動脈硬化発症の主要なリスクファクターとして、その値を一定値以下に抑えることが提唱されている。LDLのクリアランスは、細胞表面のLDL受容体により支配されており、通常、血清コレステロール値が高い状況では、LDL受容体の発現は抑制され、一層クリアランスは低下する。このLDL受容体発現制御機構は主に転写レベルで執り行われ、それを担う転写因子としてSREBPは発見された。さらに最近の研究成果より、転写制御の他に、LDL受容体タンパク質の分解による翻訳後制御、またLDL受容体mRNAの分解による転写後制御など複数の制御機構のもと、LDL受容体発現は調節されていることが明らかにされている。我々の最近の成果を提示しつつ、LDL受容体の発現を上昇させる可能性について論じる。

最後に、これら生活習慣病発症と関連の深い調節機構のいくつかは、食品に含まれる成分の持つ機能により、代謝改善の方向へと導くことが可能であり、それら成分の有効活用が望まれる。健康寿命の延伸、生活習慣病発症の遅延、予防に食品機能の活用は不可欠であることについて論じる。



## 講師略歴

### 佐藤 隆一郎（さとう りゅういちろう）

- 1980年3月 東京大学農学部卒業
- 1985年3月 東京大学大学院農学系研究科修了（農学博士）
- 1986年4月 帝京大学薬学部助手
- 1990年10月 同上退職 University of Texas Southwestern Medical Center 博士研究員  
（1985年ノーベル生理学・医学賞 Goldstein 博士、Brown 博士研究室）
- 1994年8月 帝京大学薬学部講師復職
- 1995年7月 大阪大学薬学部助教授
- 1999年8月 東京大学大学院農学生命科学研究科助教授
- 2004年11月 同上教授 現在に至る
- 2010年4月 総長補佐（2011年3月末まで）

## MEMO

日本農芸化学会中部支部 維持会員企業（五十音順）

	アサヒビール（株）名古屋工場	<a href="http://www.asahibeer.co.jp/">http://www.asahibeer.co.jp/</a>
	旭松食品（株）食品研究所	<a href="http://www.asahimatsu.co.jp/">http://www.asahimatsu.co.jp/</a>
	アステラス製薬（株）CSR 部	<a href="http://www.astellas.com/jp/">http://www.astellas.com/jp/</a>
	天野エンザイム（株）岐阜研究所	<a href="http://www.amano-enzyme.co.jp/jp/index.html">http://www.amano-enzyme.co.jp/jp/index.html</a>
	イチビキ（株）研究開発部	<a href="http://www.ichibiki.co.jp/">http://www.ichibiki.co.jp/</a>
	（株）伊藤園中央研究所	<a href="http://www.itoen.co.jp/">http://www.itoen.co.jp/</a>
	伊藤忠製糖（株）	<a href="http://www.itochu-sugar.com/">http://www.itochu-sugar.com/</a>
	科研製薬（株）生産技術研究所	<a href="http://www.kaken.co.jp/">http://www.kaken.co.jp/</a>
	加藤化学（株）	<a href="http://www.katokagaku.co.jp/">http://www.katokagaku.co.jp/</a>
	カネハツ食品（株）技術部	<a href="http://www.kanehatsu.co.jp/">http://www.kanehatsu.co.jp/</a>
	（株）岐阜セラツク製造所	<a href="http://www.gifushellac.co.jp/">http://www.gifushellac.co.jp/</a>
	キリンビール（株）名古屋工場	<a href="http://www.kirin.co.jp/">http://www.kirin.co.jp/</a>
	金印（株）	<a href="http://www.kinjirushi.co.jp/">http://www.kinjirushi.co.jp/</a>
	サンエイ糖化（株）	<a href="http://www.sanei-toka.co.jp/">http://www.sanei-toka.co.jp/</a>
	サンジルシ醸造（株）	<a href="http://www.san-j.co.jp/">http://www.san-j.co.jp/</a>
	（株）三和化学研究所三重研究所	<a href="http://www.skk-net.com/">http://www.skk-net.com/</a>
	（株）J-オイルミルズ	<a href="http://www.j-oil.com/">http://www.j-oil.com/</a>
	敷島スターチ（株）	<a href="http://www.shikishima-starch.co.jp/index.html">http://www.shikishima-starch.co.jp/index.html</a>
	新日本化学工業（株）	<a href="http://www.e-snc.co.jp/">http://www.e-snc.co.jp/</a>

	太陽化学（株）研究所	<a href="http://www.taiyokagaku.com/jp/index.html">http://www.taiyokagaku.com/jp/index.html</a>
	大和製罐（株）清水研究所	<a href="http://www.daiwa-can.co.jp/">http://www.daiwa-can.co.jp/</a>
	竹本油脂（株）情報調査室	<a href="http://www.takemoto.co.jp/">http://www.takemoto.co.jp/</a>
	デザイナーフーズ（株）	<a href="http://www.designerfoods.net/">http://www.designerfoods.net/</a>
	東海漬物（株）漬物機能研究所	<a href="http://www.kyuchan.co.jp/">http://www.kyuchan.co.jp/</a>
	東海物産（株）食品研究所	<a href="http://www.tokaibsn.co.jp/">http://www.tokaibsn.co.jp/</a>
	東洋紡績（株）敦賀バイオ研究所	<a href="http://www.toyobo.co.jp/index.htm">http://www.toyobo.co.jp/index.htm</a>
	中日本冰糖（株）	<a href="http://www.nakahyo.co.jp/">http://www.nakahyo.co.jp/</a>
	名古屋製酪（株）	<a href="http://www.sujahta.co.jp/">http://www.sujahta.co.jp/</a>
	物産フードサイエンス（株）	<a href="http://www.bfsci.co.jp/">http://www.bfsci.co.jp/</a>
	（株）ニッポンジーン	<a href="http://www.nippongene.com/">http://www.nippongene.com/</a>
	日本食品化工（株）研究所	<a href="http://www.nisshoku.co.jp/">http://www.nisshoku.co.jp/</a>
	フジ日本精糖（株）	<a href="http://www.fnsugar.co.jp/">http://www.fnsugar.co.jp/</a>
	（株）ポッカコーポレーション	<a href="http://www.pokka.co.jp/">http://www.pokka.co.jp/</a>
	三井農林（株）食品総合研究所	<a href="http://www.mitsui-norin.co.jp/">http://www.mitsui-norin.co.jp/</a>
	（株）ミツカングループ本社	<a href="http://www.mizkan.co.jp/company/">http://www.mizkan.co.jp/company/</a>
	名糖産業（株）	<a href="http://www5.mediagalaxy.co.jp/meito/index.html">http://www5.mediagalaxy.co.jp/meito/index.html</a>
	盛田（株）小鈴谷工場	<a href="http://www.moritakk.com/">http://www.moritakk.com/</a>
	ヤマモリ（株）	<a href="http://www.yamamori.co.jp/">http://www.yamamori.co.jp/</a>
	養命酒製造（株）中央研究所	<a href="http://www.yomeishu.co.jp/">http://www.yomeishu.co.jp/</a>