

平成 27 年 8 月 3 日
 国立大学法人 千葉大学
 国立研究開発法人 理化学研究所
 ハウス食品グループ本社株式会社
 湧永製薬株式会社

**ニンニクの薬用成分を作る鍵となる遺伝子を発見
 ～薬用・健康機能成分の効率的生産や創薬、育種に期待～**

国立大学法人千葉大学（学長：徳久剛史）大学院薬学研究院の吉本尚子助教、齊藤和季教授らは、国立研究開発法人理化学研究所（理事長：松本 紘）、ハウス食品グループ本社株式会社（社長：浦上博史）、湧永製薬株式会社（社長：湧永寛仁）との共同で、**ニンニクの薬理効果や健康機能作用の本体である含硫黄化合物アリイン^{注1)}の生産の鍵となる酵素遺伝子を世界で初めて発見**しました。

ニンニクは古くから世界中で薬用利用されており、近年では発癌抑制や循環器疾患改善効果が注目されている極めて有用な植物です。ニンニクの示す薬理作用や健康機能効果の本体は、ニンニクが生産する含硫黄化合物アリインです。その薬学的重要性から、アリインの生合成機構の解明を目指した研究は 1960 年代からなされてきましたが、生合成に関わる酵素遺伝子はほとんど未解明でした。

本研究グループは、ニンニクが属するネギ属植物の遺伝子配列の生物情報学的解析に基づき、アリイン生合成の鍵となる酵素遺伝子「*AsFMO1*」の同定に成功しました。本遺伝子から作られる *AsFMO1* 蛋白質の酵素機能を解析した結果、この酵素がアリイン生合成経路の最終段階において生合成中間体の硫黄原子を酸化する機能を持つことが判明しました（図 1）。*AsFMO1* 蛋白質はフラビン含有モノオキシゲナーゼ^{注2)}と呼ばれる比較的珍しいタイプの酸化酵素の 1 種でした。ニンニク植物体における *AsFMO1* 遺伝子の発現部位とアリイン貯蔵部位を解析した結果、*AsFMO1* はニンニク植物体の様々な組織で発現してアリイン生産に関与していることが示されました。

これらの成果は、**この遺伝子を導入した植物や微生物を利用したアリイン等の含硫黄化合物の効率的生産や創薬への展開、健康機能を有する含硫黄化合物を多く含むニンニクの育種など産業への応用が期待**できます。

本研究成果は、英国科学雑誌「*The Plant Journal*」に掲載されるに先立ち、オンライン版（日本時間 8 月 5 日付け）に掲載されます。

ニンニク細胞がアリインを生産



図1 ニンニクの含硫黄成分アリインの健康効果と、アリイン生合成における*AsFMO1*の役割
 ニンニク細胞内では、グルタチオンから生じたS-アリルシステインを*AsFMO1*が酸化してアリインに変換する。新鮮なニンニクでは、アリインは細胞内に貯蔵されている。調理などによってニンニク細胞が傷つくと、アリインは抗微生物活性や発癌抑制作用、コレステロール低下作用などの薬理作用や健康促進作用を示す含硫黄化合物群に変換される。

<研究の背景と経緯>

ニンニクは食用として広く用いられるほか、古来より世界中で薬用利用されています。国内では様々な薬効を示す生薬「大蒜（タイサン）」として知られています。また、1990年代に米国国立癌研究所で行われた「デザイナーズフーズプロジェクト」の研究の結果、癌予防に最も有効な食品であると位置づけられています。ニンニクの薬効や健康機能性は、ニンニクの含硫黄成分「アリイン」に起因します。ニンニクの細胞内には大量のアリインが貯蔵されていますが、調理などでニンニク組織が傷つくと、アリインは多様な含硫黄化合物群に変換されます。こうしてアリインから二次的に生じた含硫黄化合物群は、ニンニクの特有の臭いの原因となるほか、抗微生物活性や発癌抑制作用、コレステロール低下作用や免疫賦活作用など様々な薬理作用や健康促進作用を示します。アリインは含硫黄ペプチドであるグルタチオンから複数の特異的な酵素反応を経て合成されると考えられていますが、アリインの生合成に関わる酵素や生合成経路の詳細は長い間明らかにされていませんでした。

<研究の内容>

本研究グループでは、ニンニクのアリイン生合成経路の最終段階を触媒する酸化酵素の遺伝子として *AsFMO1* を同定しました（図1）。アリイン生合成において、出発物質であるグルタチオンは複数の酵素反応により硫黄原子がアリル化されたスルフィド化合物に変換され、その後硫黄原子が酸化されたスルホキシド化合物であるアリインに変換されると考えられています。このことから、アリインを生産するためには、スルフィド化合物の硫黄原子を酸化してスルホキシド化合物に変換する酸化酵素が必要だと考えられます。スルホキシド化合物であるアリインとは異なり、酸化される前のスルフィド化合物は薬理作用や健康促進作用を示す多様な硫黄化合物群に変換されることは無いことから、アリイン生合成に関わる硫黄原子の酸化酵素はニンニクの薬用効果や健康促進効果の発揮のための鍵をにぎる重要な酵素であるといえます。

本研究グループは、アブラナ科植物において含硫黄成分の硫黄原子の酸化反応を触媒することが報告されている酵素群の遺伝子配列情報とニンニクが属するネギ属植物の公開遺伝子配列情報との比較解析に基づき、ニンニクから硫黄原子酸化酵素の候補遺伝子として *AsFMO1* を単離しました。一般的に植物の化学成分の生合成における酸化反応はシトクロム P450 と呼ばれる一連の酸化酵素群が触媒する例が多く報告されていますが、ニンニクの *AsFMO1* 蛋白質はフラビン含有モノオキシゲナーゼと呼ばれる別の比較的珍しいタイプの酸化酵素群に分類されました。*AsFMO1* 遺伝子の機能を明らかにするために、出芽酵母に *AsFMO1* 遺伝子を導入して発現させた *AsFMO1* 蛋白質について酵素機能を詳細に解析しました。その結果、*AsFMO1* 蛋白質はアリイン生合成の中間体と考えられるスルフィド化合物である *S*-アリルシステインの硫黄原子を酸化してアリインを合成することが判明しました。理論上、*S*-アリルシステインの硫黄原子を酸化させると、硫黄原子に結合している酸素官能基の立体配置が異なる2種類の化合物が生じ得ます。*AsFMO1* 蛋白質によって *S*-アリルシステインから合成されたアリインは、生じ得る2種類の立体異性体のうち1種類のみであり、これはニンニク内に多く含まれるアリインと同じ立体構造をもっていました。これらの結果は、*AsFMO1* 蛋白質が、ニンニクのアリイン生合成の最終段階において中間体 *S*-アリルシステインの硫黄原子の立体特異的な酸化反応を触媒しアリインの生成を行うことを示しています。さらにニンニク内における *AsFMO1* 遺伝子の発現部位やアリインの貯蔵部位を解析した結果、*AsFMO1* はニンニクの様々な組織で発現してアリイン生合成に関わる重要な酵素遺伝子であることが判明しました。

このように本研究により、薬学的な重要性にも関わらず長い間不明であったニンニクのアリイン生合成の鍵酵素が、ゲノム科学的アプローチによって世界で初めて同定されました。

<今後の展開>

AsFMO1 蛋白質が触媒する硫黄原子の酸化反応は、ニンニクが薬理作用や健康促進作用を発揮する化合物を産生するために欠かせない、極めて重要な酵素反応です。ニンニクやその他のネギ属植物は、アリイン以外にも類似の化学構造を持ち薬学的に重要な含硫黄化合物を多く含んでおり、それら含硫黄化合物の生合成にも *AsFMO1* やその相同遺伝子が関わっている可能性が推測されます。*AsFMO1* 遺伝子の機能を応用することにより、植物や微生物を用いた有用含硫黄化合物の生物生産系の開発や、新規の薬効を示す含硫黄化合物の創薬、さらに薬用性が高いニンニクやその他のネギ属植物の効率的な育種が期待できます。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金および植物科学最先端研究拠点ネットワークの支援を受けて実施されました。

<用語解説>

注1) アリイン

ニンニクに含まれるスルホキシド化合物。新鮮なニンニクでは細胞内に貯蔵されているが、ニンニクの組織が傷つけられると、アリイナーゼという酵素によってアリルスルフェン酸に変換される。アリルスルフェン酸は化学的に不安定であり、非酵素的反応によって様々な含硫黄化合物群に変換される。こうしてアリインから生じた含硫黄化合物が発癌抑制作用やコレステロール低下作用など、多様な薬理作用や健康促進作用を示すことが知られている。

注2) フラビン含有モノオキシゲナーゼ

フラビンアデニンジヌクレオチドとニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリノ酸を補因子として、様々な化合物に酸素を添加する機能を持つ酸化酵素群。細菌や真菌、動物、植物に広く存在する。植物では、植物ホルモンであるオーキシシンや、含硫黄化合物である脂肪族グルコシノレートの一種の生合成における酸化反応を触媒することが知られている。

<掲載論文名および著者名>

雑誌名、年、DOI 番号： *The Plant Journal*, 2015 年, DOI: 10.1111/tpj.12954

論文名： Identification of a flavin-containing *S*-oxygenating monooxygenase involved in alliin biosynthesis in garlic

(ニンニクのアリイン生合成に関わるフラビン含有 *S*-酸化酵素の同定)

著者： Naoko Yoshimoto, Misato Onuma, Shinya Mizuno, Yuka Sugino, Ryo Nakabayashi, Shinsuke Imai, Tadamitsu Tsuneyoshi, Shin-ichiro Sumi, Kazuki Saito

<本件に関するお問い合わせ先>

(研究に関すること)

千葉大学大学院薬学研究院

教授 齊藤和季 (さいとうかずき)

(理化学研究所環境資源科学研究センター・副センター長)

E-mail: ksaito@faculty.chiba-u.jp

Tel: 043-226-2931 Fax: 043-226-2932

助教 吉本尚子 (よしもとなおこ)

E-mail: naokoy@faculty.chiba-u.jp

Tel: 043-226-2933

湧永製薬株式会社 創薬研究所

主幹研究員 恒吉唯充 (つねよしただみつ)

Tel: 0826-45-2331 Fax: 0826-45-4351

(報道担当)

千葉大学 企画総務部渉外企画課広報室

Tel: 043-290-2019

E-mail: bag2018@office.chiba-u.jp

国立研究開発法人 理化学研究所 広報室

Tel: 048-467-9272 Fax: 048-462-4715

ハウス食品グループ本社株式会社 広報・I R 部

Tel: 03-5211-6039

E-mail: hf-koho@housefoods.co.jp

担当：前澤壮太郎

湧永製薬株式会社 経営企画部

Tel: 0826-45-4623 Fax: 0826-45-4351