



食と健康に関連した生命現象の化学反応

東京大学大学院農学生命科学研究科 内田 浩二

はじめに

我々人類を含めた生物のほとんどが常に危険な活性種に曝されると同時に、それらを利用して生存している。身近な例として、我々は効率的なエネルギー産生のために酸素やブドウ糖を必要としているが、これらは反応性を有する活性種であり、生体成分の化学修飾の原因になることはよく知られている。また、食品に含まれる有機化合物の多くは、自動酸化や代謝活性化を介して反応性を有する中間体に変換され、生体成分を化学修飾する。このように、食品成分を含めて生体に入り込む可能性のある化合物の多くは、生体成分に作用する活性種の起源である。こうした活性種は、それ自体が機能性の起源として、細胞機能の制御だけでなく、病気の発症や進展の制御など、私たちの健康とも密接に関連しているものと予想される(図1)。

私は学生時代から現在に至る約40年間、主に母校である名大、ポストドク先の米国NIH、そして現所属の東大において研究に従事してきた。そして、いずれの研究機関においても一貫して活性種によるタンパク質修飾に関する研究テーマに携わってきた。見えない頂上目がけて一歩ずつ登り、テーマごとに異なる風景を堪能しながら研究という登山を堪能してきた。

1. タンパク質の化学修飾に関する研究

1-1. 活性酸素によるタンパク質の酸化修飾

私の研究者人生は、1982年名大農学部食品製造化学第一(現・食品機能化学)研究室における活性酸素研究から始まった。金属/アスコルビン酸というシンプルな活性酸素生成系を用いた生理的条件下での化学反応であったが、この研究に魅了された。そして、大学院博士課程学生の時、タンパク質の酸化修飾において新規酸化生成物として2-オキソヒスチジンを発見した。2-オキソヒスチジンは長い間、その生体内における存在は不明であったが、2019年、居原秀教授(大阪公立大)との共同研究により、ついに2-オキソヒスチジン含有ペプチドとして、動物組織内における検出に成功した。

1-2. タンパク質の過酸化脂質修飾

2-オキソヒスチジンの発見は留学先の選択にも大きく影響した。当時、米国NIHのEarl R. Stadtman博士(ちなみに彼のUCバークレーの学生時代の専門は土壌微生物、つまり農芸化学)の研究室は活性酸素によるタンパク質の酸化修飾において世界をリードしており、“憧れ”であった。幸運なことに、その憧れの研究室に1990-1992年の2年間留学することができた。与えられたテーマは、当時脂質過酸化物の主役として登場した4ヒドロキシ-2-ノネナル(HNE)によるタンパク質修飾であったが、そこでも幸運なことに、HNE-ヒスチジン付加体を発見することができた。学生時代に2-オキソヒスチジン、そして留学先でもヒスチジン付加体ということで、ヒスチジン修飾に縁を感じたものである。また、留学中は、研究そのものだ

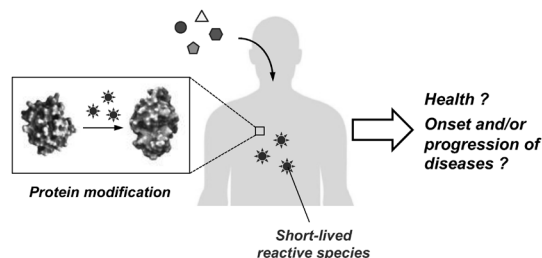


図1 食に由来する活性種によるタンパク質修飾の健康疾病へのインパクト

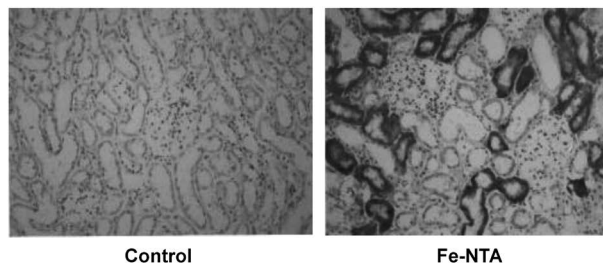


図2 鉄-NTA投与ラット腎臓発癌モデルにおけるHNE付加体の免疫組織染色法による検出(Uchida et al., PNAS, 1993; Toyokuni et al., PNAS, 1994)

けでなく、一流研究者を輩出してきた研究室の伝統を肌で感じ、研究への姿勢やリーダーシップなど、その後の私の研究者人生に大きく影響する様々なことを学んだ。

帰国後、30年以上に渡り脂質過酸化反応を中心に、アクロレイン、クロトンアルデヒド、メチルグリオキサールなどの反応性アルデヒドによるタンパク質修飾研究に取り組み、多くの新規付加体構造の発見や化学反応の確立に貢献した。

2. 修飾タンパク質に関する免疫化学的研究

一方、NIHでは、成分間反応を基盤にした付加体構造解析とともに、修飾構造の生体内検出を目的とした免疫化学的研究を開始した。この手法の導入は、その後多くの臨床研究者との共同研究を通じた病態解析を可能にした。特に、同じ頃京大から米国FDAに留学中だった豊國伸哉博士(現・名大医学部教授)と出会い、彼との共同研究で得られた最初の免疫組織染色データの感激は忘れられない(図2)。また、当初はポリクローナル抗体であったが、帰国後モノクローナル抗体技術を導入し、抗体のラインアップを構築した。さらに、一部の抗体に関しては国内外において市販化することに成功した。これらのうち、アクロレイン付加体に対するモノクローナル抗体に関しては、キットの市販化を達成し、脳梗塞リスク評価事業への科学技術イノベーションになった(2015年度全国発明表彰21世紀発明奨励賞)。また、最近では、これらの抗体がフェロトシス研究に有用であることが明らかになり、国内外の研究機関において利用されている。

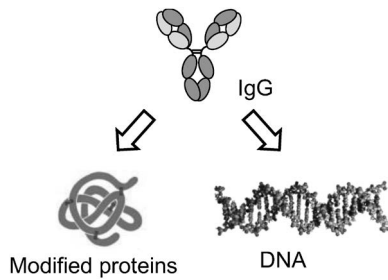


図3 自己免疫疾患に関連した多重交差性抗体の発見 (Akagawa et al., *PNAS*, 2006; Toyoda et al., *JBC*, 2007; Otaki et al., *JBC*, 2010)

3. 自己免疫疾患と関連した多重交差性抗体の発見

免疫化学的手法の導入は、単にタンパク質修飾構造を特異的に認識する抗体の創出を可能にただけでなく、病態研究への扉を開くという幸運にもつながった。発見の詳細は割愛するが、ある修飾タンパク質抗体が、自己免疫疾患である全身性エリテマトーデスにおいて過剰産生される自己抗体（抗DNA抗体）と高い相同性を示すという発見が発端になった。この成果は、タンパク質の化学修飾が病気の原因となりうることを示唆する重要な発見となった。さらに詳細な解析の結果、その抗体が、修飾タンパク質以外にもDNAを認識する多重交差性抗体であることが明らかになり（図3）、抗原認識機構として抗原に共通する陰性荷電の関与を提唱した。その後、抗体が認識するタンパク質修飾構造の詳細な解析を行った結果、新規の修飾反応として“タンパク質ピロール化”の発見につながった。この発見以降、これまでに内因性ピロール化因子の同定、生体内におけるピロールリジンの検出、ピロール化標的タンパク質やピロール化タンパク質受容体の同定などに成功している。

4. 食の機能性に関する研究

1990年後半からは、食の機能性に関わる細胞応答現象に関し、植物素材抽出物を用いたスクリーニング、活性物質の単離・精製・構造解析とともに、分子メカニズム解析を行った。細胞応答として「解毒」、「神経細胞分化誘導」、「抗炎症」などに着目し、アブラナ科植物などに強い生理活性を見いだすとともに、活性物質を同定し、標的タンパク質の解析を中心に詳細な分子機構解析を行った。この他、食の自然免疫機能へと研究の幅を広げ、生体防御を担う自然抗体が認識するリガンド（エピトープ）の産生に、ビタミンCやポリフェノールなどによるタンパク質の酸化的脱アミノ化反応が関与することを見いだし、植物性食品成分の生体防御機能を科学的に説明することを可能にした。また、最近では、ビタミンC由来の最終糖化タンパク質の細胞表面受容体としてヒストンを同定し、さらに最終糖化タンパク質の抗炎症機能を確立するなど、これまでの学説を覆すパラダイムシフトになった（図4）。

5. その他の生理活性物質に関する研究

これまで様々な生理活性物質に関する研究を行ってきたが、なかでもアラキドン酸代謝物であるプロスタグランジン D_2 (PGD $_2$)に関する研究は国内外に対してインパクトのある成果になった。PGD $_2$ の非酵素的代謝に伴う15d-PGJ $_2$ などの抗炎症性プロスタグランジン類への変換経路を確立するとともに、15d-PGJ $_2$ に対するモノクローナル抗体を世界に先駆けて

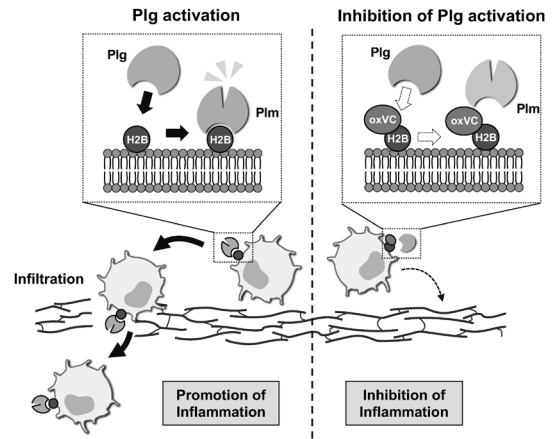


図4 AGEsの細胞膜ヒストンへの結合を介した抗炎症機能の発見 (Itakura et al., *Nat. Commun.*, 2022)

作成することに成功した。また、PGD $_2$ から血清アルブミンを介して生成される Δ^{12} -PGJ $_2$ に関しては、血清アルブミンとの共結晶のX線結晶構造解析により、リガンド結合部位を同定するとともに、 Δ^{12} -PGJ $_2$ -ヒスチジン付加体を発見した。その他、15d-PGJ $_2$ の細胞生理作用に着目し、活性酸素生成、アポトーシス誘導、解毒酵素誘導などに関する分子機構を詳細に解析した。

おわりに

成分間反応研究から始まり、生体内における化学反応にまで研究を展開させるとともに、モノクローナル抗体やキットの開発を通じてイノベーションを達成し、さらにはそれらの研究が自己免疫疾患研究につながるなど、思いもよらない展開になったことを実感する。また、食品機能性成分に関する研究では、自然免疫にアプローチするなど、オリジナリティを追求した。農芸化学に立脚しつつ健康・疾病研究などの生命現象にアプローチするという分野の枠にとらわれない多様性のある研究になったと思う。

謝辞 私は1982年に学部学生として研究室に配属され、2009年に同研究室の教授になるまでに3人の恩師に出会った。故・並木満夫先生（名大名誉教授）、故・川岸舜朗先生（名大名誉教授）、そして大澤俊彦先生（名大名誉教授）。3人の先生方なくしては今の私はなかったと思う。この場を借りて心から感謝申し上げたい。また、故・Earl R. Stadtman博士（NIH）との2年間は研究漬けの最高に幸せな時間だった。今でもStadtman博士が研究者としての私の目標であり、彼のようになりたいと願う。2016年に名大から東大に異動したが、異なる環境・文化の中、研究をさらに進化させることができ、本受賞の大きな後押しになったと思う。私を受け入れてくれ、お酒が大好きなことを覚醒させてくれた農芸化学（応用生命化学専攻・応用生命工学専攻）の先生方には心から感謝したい。最後に、私の後任として研究室を引き継いだ柴田貴広君（名大教授）をはじめ、名大・食品機能化学のスタッフ・卒業生・関係者、現所属である東大・食糧化学のスタッフ・卒業生・関係者、そして他大学の多くの研究・遊び仲間には、これまでの努力への感謝と共に未来に向けたエールを送りたい。