

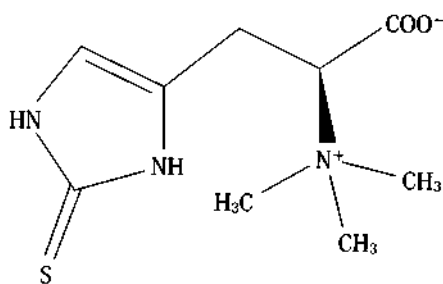
天然抗酸化物質「エルゴチオネイン」 の量産化と用途展開の可能性

山形大学農学部 教授
農学博士

ぬき な まなぶ
貫 名 学

はじめに

エルゴチオネイン (ergothioneine) (第1図参照) という言葉を聞いて、すぐに理解できる人はおそらく少ないであろう。それほどこの化合物は知られていない。かく言う筆者自身少し前まではまったく知らなかった化合物である。しかし、この化合物の“歴史と今”を知ると、エルゴチオネインという化合物は極めて重要な化合物であることがわかると思う。筆者がエルゴチオネインに出会ったきっかけは、新しい抗



(注) エルゴチオネインは広くキノコに存在する化合物であり、また食物連鎖によって動物の体内で吸収、蓄積され、血液、腎臓、肝臓、心臓、肺、脾臓、神経系、精液などの各種重要臓器や体液に存在する重要な化合物である。植物は根圏微生物より吸収している。エルゴチオネインは、強い抗酸化活性を示し、一重項酸素、hydroxyl radical、peroxynitriteなどを消去する。2005年には、エルゴチオネインのトランスポーターが発見された。

【第1図】エルゴチオネインの化学構造

酸化物質を見い出すことを目指して、キノコ類を研究対象に探索したことにはじまる。

ここでは、エルゴチオネイン研究の略史と筆者らの実験結果および栽培キノコを活用したエルゴチオネインの量産化について紹介し、最後に天然のエルゴチオネインを活用した新しい用途展開の可能性について述べたい。

キノコに含まれる抗酸化物質

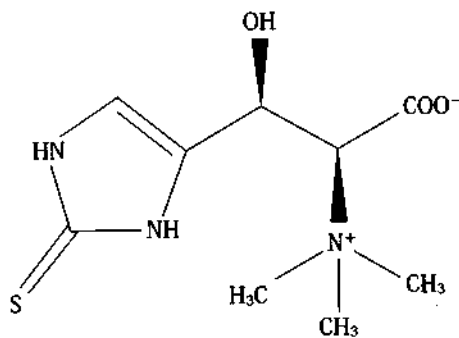
よく知られた抗酸化物質にはポリフェノールやビタミンC(アスコルビン酸)、ビタミンE(トコフェロール)などがある。これらはすべて植物に由来する化合物である。私たちは新鮮な野菜を食することによってこれらの抗酸化物質を体内に取り入れ、生体内での活性酸素による酸化ストレスに対抗している。これらの化合物は、それぞれ抗酸化機能を果たすべく独特の化学構造をもっている。一方、キノコ類に由来する抗酸化物質については、研究を開始した時点では、とくにこれといった化合物が知られていなかった。

キノコ類も生物である以上、必ず何かしらの抗酸化機能を持つ化合物をもっているはずであり、キノコに含まれる抗酸化物質について研究を開始することにした。その理由の一つには、私たちは乾燥シイタケという食品を経験的に活用してきているという事実がある。たとえば、

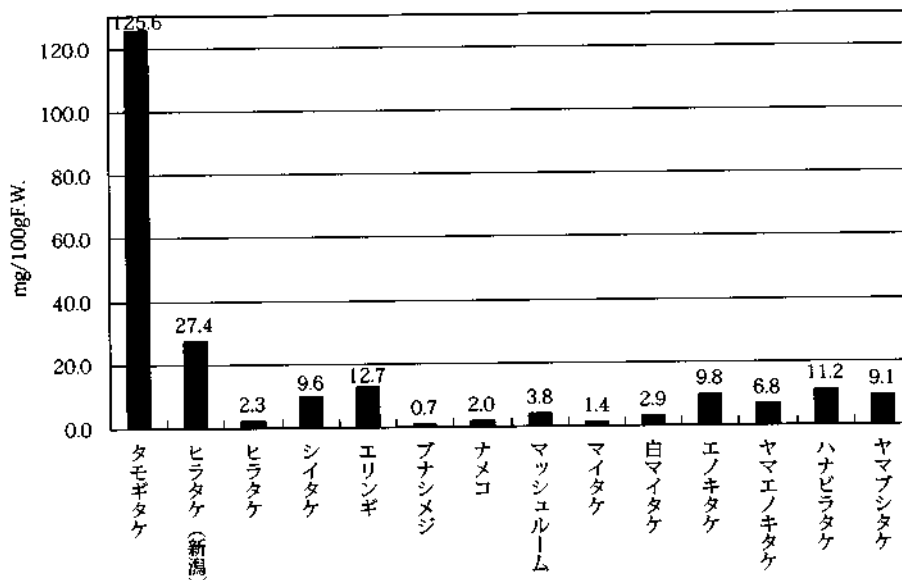
バターを毎朝食パンに塗るときに見られるように、スプーンでバターの表面をかきとると、色変わりした古い表面とは別のきれいな色をしたバターの新しい面に気づく。これはバターが保存中に酸素により自動酸化を受けたためにみられる現象である。酸素が存在する空気がある以上避けられない化学変化である。バター中に存在する不飽和脂質に酸素分子が結合し変質したことによる。このバターの自動酸化による変色現象にみられるように、その他の素材でも酸素

分子による自動酸化が起きている。したがって、乾燥シイタケが長らく食品として活用されてきたことは、キノコの中に自動酸化に抗する抗酸化成分があるからであろうとも考えられる。

日本菌学会の東北支部会員の協力を得て、東北地方に自生するキノコを毎年採集し、集めたキノコをメタノールないしアセトンに浸漬し抽出させた。その抽出液中の成分について安定ラジカルであるジフェニルピクリルヒドラジル〔1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH)〕を用いたラジカル消去活性試験を指標にそれぞれのキノコの抗酸化成分について調査した。その結果、それぞれいくつかのキノコからラジカル消去活性成分を単離し構造を解析した。いくつかのキノコから特有の構造をもつ活性成分が見い出された。それらの中でとくにオシロイシメジからの活性物質は、新しいエルゴチオネイン関連化合物でありβ-ヒドロキシエルゴチオネインであった(第2図参照)。また、オシロイシメジにはエルゴチオネインそのものも少量含まれていることがわかった。筆者はこの段階で



【第2図】β-ヒドロキシエルゴチオネイン



市販キノコのアセトン抽出のERT含量

【注】新鮮重当たりのエルゴチオネインの含有量 (mg) を示した。なお、この分析にはスーパーなどから入手したサンプルを使用した。それぞれのキノコについてもっとも適切な試料を用いたものではなく、一応の目安であることに注意してほしい。

【第3図】キノコに含まれるエルゴチオネインの含量

初めてエルゴチオネインという化合物の存在を知った。そして、とくにエルゴチオネインについて市販キノコについて調べ、多くのキノコ中に存在していることがわかった(第3図参照)。とくに栽培キノコであるタモギタケには多量に存在していることを見出し、タモギタケを活用して天然型エルゴチオネインを高濃度に含有するキノコエキスあるいはエルゴチオネインそのものの量産化が可能となった(特願2007-100298)。

なお、エルゴチオネインは現在化学合成された化合物が市場に供給されているが、大変高価である(現在の試薬としての価格:25mg当たり7万1,400円)。

エルゴチオネインについて

エルゴチオネインは、1909年にライ麦の麦角(ergot)から発見されイオウ原子(thio)を含むことから、麦角に含まれるイオウ原子を含む化合物として命名された。その2年後に構造が決定され、さらに6年後の1925年には、ブタの血液中に尿酸を化学的に定量する方法で検出される未知の化合物が存在することが報告され、翌年それがエルゴチオネインであることが解明された。ここにライ麦の子のう菌病である麦角に入っていた化合物が動物の血液中に存在することとなった。この発見を契機として主に医薬的分野で注目されはじめた。

1950年代には、微生物の中でも *Aspergillus*, *Neurospora*, *Alternaria*, *Mucor*, *Penicillium*, *Pullularia* 属の菌類がエルゴチオネインを生産していることが明らかにされた。そして、これらの菌類がエルゴチオネインを作る生合成経路として、アミノ酸のヒスチジンがトリメチル化されてヘルシニンとなり、ついでシステインのイオウ原子がヘルシニンに取り込まれてエルゴチオネインになるルートが解明された。

1960年代には、エルゴチオネインが中枢神経系(central nervous system)に存在することや植物のパラゴムノキ(*Hevea brasiliensis*)の樹液(latex)からも発見された。パラゴムノキは、根圏土壌中からエルゴチオネインを取り込

んでいることが報告された。

1970年代には、エルゴチオネインは金属イオン(Cu^{2+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+})と反応して錯体を形成することやメトミオグロビンのガンマ線照射に対してエルゴチオネインがその防護効果があること、ネズミの精子の呼吸や生存率に対する向上作用、チロシナーゼの阻害によるメラニン生成阻止作用などについての研究がある。

1980年代には、エルゴチオネインを食餌に連続的に供給されたラットは、エルゴチオネインを強く体内に保持し赤血球や精液、肝臓、腎臓などではミリモルの濃度になること、また正常眼球レンズには白内障の眼球レンズよりもエルゴチオネイン含量が多いこと、カドミウムによる奇形発生に対する防護効果、植物の水銀イオンに対する防御効果、ラット肝臓の脂質過酸化を抑制することなどが見出された。

1990年代には、エルゴチオネインが一重酸素を消去する作用やヒドロキシルラジカルを強く捕捉する作用、オーストラリアの野生動物の赤血球中のエルゴチオネイン濃度の最も高かったのはウォンバット(有袋類:1.76mmol/l赤血球)であること、放線菌(*Streptomyces lactamdurans*)にエルゴチオネインが含まれていること、エルゴチオネインはペルオキシナイトライト(peroxynitrite:スーパーオキシドラジカルと一酸化窒素(NO)により生成)によるチロシンのニトロ化や α 1-antiproteinaseの不活性化などを阻止する作用があるとの報告がある。

最近では、主に抗酸化作用に関する医学的な研究が多いが、これらは筆者の専門外であり割愛したい。ただ一つ2005年に、ドイツのグループによってエルゴチオネインのトランスポーターが発見されたことは注目に値する。それによると、有機陽イオントランスポーターにはOCTN1(novel organic cation transporter 1)とOCTN2などの遺伝子が関与し、OCTN1がコードする膜貫通型タンパク質がエルゴチオネインを細胞内へと取り込んでいることが発見された(第4図参照)。一方OCTN2は、脂肪酸の燃焼にかかわる有機陽イオンであるカルニチン

(carnitine) をトランスポートしている。したがって、いわば細胞内への取り込まれるしくみからいうと、エルゴチオネインとカルニチンは兄弟の関係といえる。

最新の分析機器を用いた各種食品中のエルゴチオネインの分析がなされた。その結果によるとkgないし1当たりの含有量では、キノコ類が最も含有量が高く、次に鳥や豚のレバー、ソーセージ、オートブラン、小麦ブランや胚芽、カボチャの種、豆類、穀類、ニンニクなどとなっている。その他、タマゴやまぐろ、ビールなどからも検出されている。

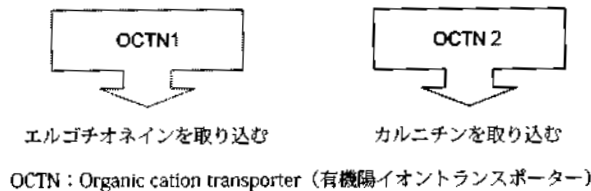
このようにエルゴチオネインは、ライ麦の麦角から発見され、その後哺乳動物の血液中に再発見され、今日ではそのトランスポーターの発見により細胞内に積極的に取り込まれている化合物であることがわかった。しかし、抗酸化機能については数多くの研究が展開されているもののビタミンであるとした場合の細胞内での分子的な役割については未だ不明である。

現在の知見に基づき、第5図にエルゴチオネインが生物間で移行していく様子を模式的に示した。エルゴチオネインは、微生物の中でもとくに菌類によって生産され、植物は根圏微生物から吸収し、動物は食餌から取り入れている。食物連鎖により、生物間を移行する特殊な化合物の一つである。

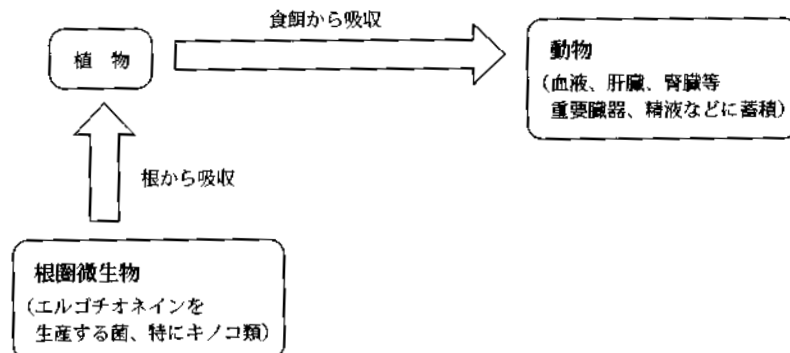
エルゴチオネインの化学的特徴

有機化合物は、その化学構造により独特の性質が生まれ、細胞内での機能もその化学構造の違いによる。ビタミンC (アスコルビン酸)、ビタミンB1 (チアミン) など大変ユニークな化学構造をもち、それらのビタミン機能を担っている。また、エルゴチオネインも大変ユニークな化学構造をもち、陽イオンと陰イオンの両者が共存する“ベタイン構造”があるため非常に水溶性である。また、イオウ原子を含んでいるが、一般のイオウ化合物に見られるような特有の臭いはなく無臭である。エルゴチオネイン

エルゴチオネインはカルニチンの姉妹
細胞内へ吸収するトランスポーターの関係



【第4図】エルゴチオネインとカルニチンのトランスポーターの関係



【第5図】エルゴチオネインの生物間での移行



【第6図】チオ尿素部分におけるチオン形(左)とチオール形(右)の互変異性

はアルコール水から結晶化され無色の結晶となる。水溶液中では、チオ尿素構造部分がチオール構造とチオン構造の互変異性の関係にある(第6図参照)。また、耐熱性があり、水溶液中オートクレーブで加熱しても分解しない。これらの性質はエルゴチオネインをキノコから取り出すときに大変便利である。なお、エルゴチオネイン分子が抗酸化活性を担っている部分は、イオウ原子のあるチオ尿素構造にある。このイオウ原子のない化合物であるヘルシニンには、エルゴチオネインに見られるような強い抗酸化活性はない。しかし、ヘルシニンは、菌類の有性生活環に促進的に働くとの報告があり、キノコの子実体発生とエルゴチオネインやヘルシニンとの関係に興味を持たれる。

エルゴチオネインの用途展開の可能性

現在、化学合成されたエルゴチオネインは、主に化粧品として皮膚の老化防止、シミやシワ取りといった美白作用、紫外線の予防などに利用されている。栽培キノコを利用して多量に天然型エルゴチオネインが供給可能であるので、今後は天然型を活用した新しい用途展開が考えられる。たとえば、肉類などの生鮮食品への応用として、魚類や家畜の食餌に添加してそれらの細胞内でのエルゴチオネイン濃度を高めれば、それらの肉類の鮮度保持効果が期待できよう。さらに生鮮野菜類にエルゴチオネインを散

布し、根から吸収させることにより鮮度保持効果が期待できる。また、私たち自身への健康保持への活用としてサプリメントとしての利用やビタミンCと同じく各種ジュース類への添加も考えられる。現在、ビタミンCと同じような用途展開が可能であろう。エルゴチオネインは耐熱性があるので、その点ではビタミンCよりも有利な可能性が高い。また、医療への応用として、白内障レンズにはエルゴチオネイン濃度が少ないことを考慮すると目薬として眼球レンズの酸化防止なども試みる価値がある。その他酸化ストレスに伴う疾病予防への利用も当然考えられ、天然エルゴチオネインを活用する多彩な利用展開が期待される。

おわりに

私たちの食事にはキノコがよく利用されている。キノコのシャキシャキ感や独特の風味などを味わうのが最大の理由なのであろうが、これからはキノコを食べる最大の理由はエルゴチオネインを取り入れることになると思われる。キノコ栽培は現在大変活発で多様なキノコが供給されており、キノコを収穫したあとの廃培地や土付き部分なども家畜の餌として活用できるし、植物への肥料としてもっと活用すべきであろう。なぜならエルゴチオネインは実際上菌類しか生産できない化合物であるからである。ここに生物界の妙があり、農業はそれを利用して