

エルゴチオネイン

～安定・安全かつ強力な天然抗酸化物質～

長瀬産業では、安定・安全で脳にも運ばれる
天然抗酸化物質エルゴチオネイン（図1）の発酵生産に取り組んでいます。

【エルゴチオネインとは】

エルゴチオネイン（以下、EGTと略す）は希少アミノ酸の一種で、優れた抗酸化能を有した天然物です。EGTを産生できる生物は、キノコ（担子菌類）、麹菌などの真菌類、放線菌、シアロバクテリアといった一部の微生物だけであり、ヒトがEGTを取り込むにはキノコや麹菌発酵食品などからEGTを摂取するしかありません。EGTは1909年¹に発見され、古くから知られていた物質ですが、近年になって興味深い性質があることがわかり、注目されています。

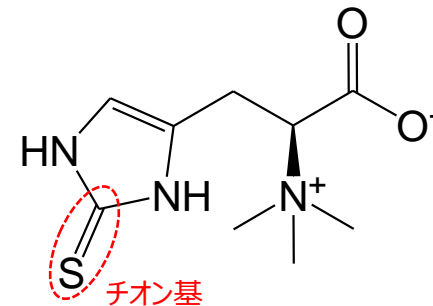


図1. L-エルゴチオネイン（EGT）

1. 優れた抗酸化活性

EGTの活性酸素消去活性は、生体内で最も多く存在する重要な抗酸化物質であるグルタチオンと比較してもおよそ3～30倍も高い（活性酸素種により異なる）、非常に優れた抗酸化物質です²。その強力な抗酸化力は、EGTのチオン基（図1）という特殊な構造に由来します。抗酸化物質の多くは、酸素分子もラジカル的一种であるため、酸素存在下では不安定になります。一方、EGTはチオン基をもつことで、ヒドロキシルラジカルや一重項酸素といった強力な活性酸素種とは素早く反応しますが、酸素との反応性は非常に低く、酸素存在下でも長期にわたり壊れることはありません。熱・酸に対する安定性も非常に優れており³、また、安全性が高い（毒性が認められていない）ことも優れた点です⁴。

2. エルゴチオネイントランスポーターの発見

近年EGTが注目されるようになった一番の理由は、2005年にヒトにおいて、EGTを細胞内に取り込むエルゴチオネイントランスポーター（ETT）が発見されたからです⁵。上記で述べた通り、一部の微生物しかEGTを生産できませんが、植物や魚類、哺乳類など様々な生命体がETTによりEGTを利用していることがわかってきました。ヒトでも様々な組織でETTが発現しており、EGTを細胞内に高濃度（～2 mM）に蓄えることで、下記のように細胞を酸化ストレスから保護することが報告されています³。

- i. ミトコンドリアは酸素を消費してエネルギー（ATP）を産生する重要なオルガネラですが、その代償として酸化ストレスを受けやすいという宿命があります。ミトコンドリアの機能低下は様々な疾病や老化と密接に関わっています。そのような重要なオルガネラであるミトコンドリアですが、ミトコンドリア膜にはETTが多く発現していることが示されています⁶。
- ii. ETTが最も多く発現している細胞のひとつが酸素の運び手である赤血球であり、実際に赤血球はEGTを高濃度に蓄積していることが示されています⁷。
- iii. 皮膚組織にもETTは発現していますが、特に表皮細胞側にETTは多く発現しておりEGTが蓄積されやすいことが報告されています⁸。表皮細胞に高いEGT蓄積能があるのは、紫外線によっておこる酸化ストレスに対抗するためと考えられます。
- iv. EGTは非常に水溶性が高いにも関わらず血液脳関門を通過することができ、中枢神経に蓄積されることがわかっています。酸化ストレスと神経変性疾患の発症には密接な関係があり、神経変性疾患に対するEGTの有効性が次々と報告されています^{9, 10}。

以上のように酸化ストレスを受けやすい細胞やオルガネラに強力な抗酸化物質であるEGTが蓄積されやすいようにETTを高発現しているということは生理学的に非常に興味深いことです。

また、炎症部位ではETT発現が上昇する（＝EGTが取り込まれやすくなっている）ことも知られています。

3. 幹細胞の分化誘導作用

最近の研究では、EGTが幹細胞の分化誘導を促進することが報告されています。例えば、神経幹細胞にEGTを与えるとニューロンへの分化が促進されます。このことは、神経損傷がおこってもEGTを摂取することによって神経再生が促される可能性があることを示唆しています^{10, 11}。

【エルゴチオネインに期待される効果】

EGTには、神経変性疾患（アルツハイマー病やパーキンソン病）、うつ病、紫外線による肌老化（シワやシミ）、白内障、糖化ストレスの抑制など様々な作用が期待されています。しかし、加齢と共にEGT蓄積量は低下するといわれています⁹。従って、EGTを積極的に摂取することで、老化に伴って起こる様々な疾患を抑制できる可能性があります。

【長瀬産業のエルゴチオネイン生産技術】

上記の通り、EGTは非常に魅力的な成分ですが、これまでキノコから抽出する等、既存の方法では安価に安定的に大量生産することは不可能とされてきました。そこで弊社では、これまで弊社のバイオ研究において注力してきた放線菌技術（N-STePP[®]）を活用することで、安価な糖からエルゴチオネインをつくる革新的な発酵生産プロセスの開発を進めています¹²。

【引用文献】

1. Tanret C. Sur une base nouvelle retiree du seigle ergote, l'ergothioneine. Compt.Rend. (1909) 149: 222-224
2. Franzoni F. et al. An in vitro study on the free radical scavenging capacity of ergothioneine: comparison with reduced glutathione, uric acid and trolox. Biomed Pharmacotherapy. (2006) 60: 453-457
3. Cheah IK. et al. Ergothioneine; antioxidant potential, physiological function and role in disease. Biochim Biophys Acta. (2012) 1822(5): 784-793
4. Chu W. EFSA classes antioxidant l-ergothioneine safe for kids and pregnant women. (2017) 15-NOV
5. Grundemann D. et al. Discovery of the ergothioneine transporter. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. (2005) 102(14): 5256-5261
6. Lamhonwah AM. et al. Novel localization of OCTN1, an organic cation/carnitine transporter, to mammalian mitochondria. Biochem Biophys Res Commun. (2006) 345(4): 1315-1325
7. Kobayashi D. et al. Expression of organic cation transporter OCTN1 in hematopoietic cells during erythroid differentiation. Exp Hematol. (2004) 32(12): 1156-1162
8. Markova NG. et al. Skin cells and tissue are capable of using L-ergothioneine as an integral component of their antioxidant defense system Free Rad Biol Med. (2009) 46: 1168-1176
9. Cheah IK. et al. Ergothioneine levels in an elderly population decrease with age and incidence of cognitive decline; a risk factor for neurodegeneration? Biochem Biophys Res Commun. (2016) 478(1): 162-167
10. Nakamichi N. et al. Food-derived hydrophilic antioxidant ergothioneine is distributed to the brain and exerts antidepressant effect in mice. Brain Behavior (2016) 6(6)
11. Ishimoto T. et al. Organic cation transporter-mediated ergothioneine uptake in mouse neural progenitor cells suppresses proliferation and promotes differentiation into neurons. PLOS ONE (2014) 9(2): e89434
12. エルゴチオネインの発酵生産. 特許第6263672号 (2017)

ナガセR&Dセンターでは、独自の発酵生産技術を駆使し、様々な化合物を効率良く製造する技術を開発しています。事業化に向けた共同研究（工業プロセスの共同開発、ラボサンプルの評価・用途探索など）にご興味のある方は、以下までご連絡ください。

[R&Dセンターにお問い合わせ](#) ▶

©2018 長瀬産業株式会社