

魚の腸内細菌による有用物質の生産 ～魚のEPA/DHAはどこから来る？～



早稲田大学 ナノ・ライフ創新研究機構
規範科学総合研究所ヘルスフード科学部門 部門長
矢澤 一良

1. はじめに

生物に関する精密な研究の最近の著しい進展から、生命の本質や生命存続の諸反応が解明されてきました。また、遺伝子操作技術、細胞融合技術、蛋白質工学などの急速な進展により、生体の有する生合成や物質代謝の機能を有用物質の生産に合理的に利用する技術（バイオテクノロジー）が高度に進展しています。さらに、主な最先端バイオテクノロジー技術と応用として、ゲノム編集技術の進化、人工知能（AI）との統合による次世代コンピューターを駆使した新薬探索、マルチオミクスを用いる個別化医療／精密医療、高度な再生医療・細胞療法、組織工学による人工臓器や3Dプリントによる臓器・細胞構造の再生、シーケンシング技術の革新、バイオプロセス開発の最適化、すなわち生物／微生物を使って有害物質を分解する“バイオリメディエーション”（生物による環境浄化）の応用技術、合成生物学／バイオデザイン、すなわち微生物を用いる生分解プラスチック、バイオフィバー、代替タンパク質などの生産、代替食品・細胞培養／培養肉（畜産系・水産系）の構造や食感の3Dスキャフォールド／バイオリアクター技術を用いた改善、グリーンバイオテクノロジー（バイオ燃料／バイオエネルギー用植物の改良、生物由来プロセスでの廃棄物低減、環境への負荷低減）など、基礎技術から実用化に至るものまで広範囲に広がってきています。

このような状況から、資源としての微生物およびその遺伝子を利用する新たな段階の“バイオテクノロジー”を駆使して、実践段階が必要になっていると考えます。

脂質および脂質関連物質の研究開発の動向は、これまでの動物、植物、鉱物等の天然物より抽出生産する方法に加えて、炭素鎖長、不飽和度、立体配位の差異等、脂肪酸・グリセライドの特性をいかした機能性を有する諸脂質関連物質の生産・研究が多く行われています。さらに、新規な微生物を探索して特徴的な脂質（主として脂肪酸）を生産させる、あるいは脂質関連酵素を用いた有用脂質への改質等の開発・研究が、バイオテクノロジーを駆使して活性化してきました。

2. 微生物発酵の温故知新（SCPからSCOへの潮流）

微生物を用いて蛋白質・ペプチド・アミノ酸を生産する「Single Cell Protein（SCP）」研究は

1960年代が起源と考えます。世界的な人口増加に伴い「タンパク質危機」が叫ばれ、家畜飼料や人間の栄養源として新しいタンパク質源が求められました。すでにこの時代にも「タンパク質クライシス」があったわけです。すなわち、その時代にSCPの概念が誕生し、単細胞微生物（酵母、藻類、細菌、カビなど）を利用してタンパク質・ペプチド・アミノ酸を大量生産する研究が開始されました。

初期研究としては、1960年代に石油を炭素源として増殖する細菌を使ったSCP生産が注目を浴びました。1970年代に入ると発展期として国際機関が関与し始め、「SCPは未来の食糧資源」として大プロジェクトが始まりました。しかしながら、栄養的には優れていたものの、製造コストの高さ、消費者受容性、規制面の問題などから「人間向け食品」としては普及が進まず、主に飼料用途に利用されるにとどまり、一気にSCP研究者が減少しました。化石燃料を原料としては受け入れられないことから、その後は廃糖蜜、農業副産物、木材由来糖などを利用する発酵研究として今日でも継続しています。

また、藻類研究ではこの時期からスピルリナ、クロレラなどの藻類SCPが健康食品として注目され始めた時期でもあります。そして今日では、環境・サステナビリティ視点、気候変動や資源問題を背景に、再びSCPが「持続可能なタンパク源」として再注目されるようになり、肉代替製品の展開（英国を発生として、現在は世界的に流通）、魚類養殖飼料の商業化、藻類・バイオテクノロジー研究から遺伝子工学を利用した高栄養価SCP生産の研究などが進展してきています。2010年代以降はさらに発展して、精密発酵（Precision Fermentation）として微生物に目的のタンパク質を作らせる技術（例：乳タンパク質、卵白タンパク質）や、フードテック領域での「代替肉・代替乳製品」の基盤技術として、SCPはスタートアップや大手食品企業に採用されています。すなわち1960年代から脈々と研究開発が進み、未来においても社会的意義として「持続可能な食料供給」や「飼料から人間への直接利用」への展開となってきています。

実は、この1970年代の仕事にあぶれたSCP研究者（失礼します）の一部は、そのノウハウを「Single Cell Oil」（SCO）、すなわち蛋白質から脂質・脂肪酸の微生物生産に関することに応用し始めました。当時の研究は、変わった脂肪酸を産生する微生物の探索が主だったと思います。ちょうど1973年に筆者がヤクルト本社中央研究所に入所したころには、一部はSCPに向かった友人もいましたが、私はたまたま大学恩師の推薦からヤクルト・シロタ株の代田稔先生に直接面談後、ヤクルト本社中央研究所で腸内細菌研究に入ることになりました。

3. 腸内細菌や乳酸菌シロタ株の研究で何を学んだか？……「微生物ハンター」の芽生え

詳細の研究内容は省略しますが、ヤクルト本社中央研究所で学んだ2つのことは、今日の自分の根幹にもなっています。在籍して学べて良かったと今でも思います。

学んだことの1つは、「ヤクルトは毎日飲まなければ有効ではない」ということです。どういう意味かという、これは「宿主特異性」が関係しています。つまり、毎日飲むことは感染防御に大変必要であり、自分の菌（常在菌）以外は何を飲んでも定着せず、ほとんどすべて排除されてしまうということです。排除されないと感染して生体・生命の危機となるため、ホメオスタシスが働いているわけです。

もう1つは、食べ物や飲み物など口に入れる理由は、病気の発症予防や健康を維持・増進することができる「予防医学」である、という強い認識を持てたことです。あの頃、予防医学はまだ食の世界では広がっていませんでしたが、ヤクルト本社中央研究所で学んだこの2つのことは、