

世界初、酸素に耐える乳酸菌が「脳の健康成分」プラズマローゲンを生産
～プラズマローゲンは細菌進化とストレス耐性に関与。酸素下での生産に成功し、認知症対策や発酵食品応用に期待～

ポイント

- ① 高齢化社会の課題の一つである脳の健康の維持・増進に効果が期待されるプラズマローゲン※1であるが、簡便・安価な製造法はなかった。
- ② 本研究では「乳酸菌など通性嫌気性菌でもプラズマローゲンが生産できる」ことを世界で初めて証明し、そのメカニズムの一端を解明した。
- ③ 今後、加齢障害を抑制可能なプラズマローゲンを安価で簡便に摂取できることが期待される。

概要

プラズマローゲンは脳や心臓などに多く含まれるリン脂質の一種で、抗酸化作用や細胞膜の安定化に関与する重要な生体成分です。アルツハイマー型認知症患者ではその減少が報告され、補充療法への期待が高まっています。しかし、これまでプラズマローゲンは主に海産物や動物組織からしか得られず、高コストが課題でした。また、生物学的にも、これまでウエルシュ菌など「酸素を嫌う絶対嫌気性菌※2」にしか存在しないと考えられてきました。

九州大学大学院農学研究院の土居克実教授、同大学院医学研究院の本庄雅則教授らの研究グループは、酸素があっても生存できる通性嫌気性菌（乳酸菌など）でもプラズマローゲンを生産できることを世界で初めて証明しました。さらに、通性嫌気性菌のプラズマローゲン合成酵素（PlsA）は酸素ストレスを回避できる特殊なタンパク質構造を持つことを明らかにし、細菌が酸素環境に適応して進化する過程でプラズマローゲン合成能を獲得した可能性を示しました。

研究グループは、乳酸菌や腸球菌など 11 株でプラズマローゲンを検出しました。その中でも乳酸菌 *Lactococcus cremoris* の PlsA 遺伝子を大腸菌に導入したところ、大腸菌が酸素のある環境でもプラズマローゲンを合成できるようになり、酸素ストレスおよび高塩濃度環境（浸透圧ストレス※3）に対しても強くなりました。構造解析の結果、この PlsA 酵素の C 末端には酸化から鉄硫黄クラスター（[4Fe-4S]）を守る α ヘリックス※4 構造が存在することがわかりました。これは酸素環境への耐性獲得に重要な構造的進化と考えられます。

本研究は、ヒトの脳の健康に機能するプラズマローゲンが、細菌では酸素に適応して進化する鍵分子であることを初めて示しました。また、食品由来の乳酸菌による摂食や、大腸菌を利用した好気条件下で大量生産できる発酵系を確立したことにより、プラズマローゲンを低コスト・安全に生産できる新しいバイオ技術の基盤となります。今後、認知症予防食品や医薬品、さらには微生物進化研究への応用が期待されます。

本研究成果は米国微生物学会の雑誌「*Applied and Environmental Microbiology*」に 2025 年 12 月 22 日（月）（日本時間）に掲載されました。

研究者からひとこと：

プラズマローゲンが“脳の健康”を守るだけでなく、細菌が酸素環境に適応していく“進化の鍵”でもあることを示せたのは非常に興味深い成果です。微生物の力で、人にも地球にも優しいバイオ産物、特に高齢化社会に貢献できる食品や薬剤の生産を目指します。

（土居克実教授）

【研究の背景と経緯】

高齢化社会では、多くの人々が認知症やロコモティブ症候群^{※5}などに悩まされており、これらの治療や症状改善は喫緊の課題です。近年、プラズマローゲンは、脳機能維持や抗酸化防御に欠かせない成分として注目されています。しかし、プラズマローゲンは海産物や動物から抽出され、高価格が問題の一つで、微生物による安価な製造方法が求められていました。これまで微生物由来のプラズマローゲンは、酸素存在下で生育出来ない絶対嫌気性菌でしか確認されていませんでした。本研究では、乳酸菌など、酸素存在下でも生育出来る通性嫌気性菌のプラズマローゲン産生を証明し、さらにそのタンパク質構造の違いが酸素耐性をもたらしていることを解明しました。これは、細菌が酸素環境下に適応して進化した分子基盤の理解にもつながります。

【研究の内容と成果】

- ・通性嫌気性菌（乳酸菌など）11株でプラズマローゲン産生を確認。
- ・培養方法の改良によりプラズマローゲン生産性が向上。
- ・乳酸菌 *Lactococcus cremoris* 由来プラズマローゲン合成酵素が酸素存在下でも機能。
- ・この酵素を生産する遺伝子を大腸菌に導入すると、大腸菌の酸素ストレスと浸透圧ストレス耐性が向上。
- ・構造解析で、酸化を防ぐαヘリックス構造を発見し、進化的獲得メカニズムを提案。

【今後の展開】

今後は、ヨーグルトなどの発酵食品として日常摂食を可能にするとともに、サプリメント原料としての実用化を進めます、また、酸素ストレス耐性を持つ酵素の構造工学的応用や、微生物進化の分子基盤研究へ展開する予定です。また、同時に摂取する食品によってもプラズマローゲン量を増やすことも可能なので3～5年以内の食品応用実現を目指しています。

【参考図】

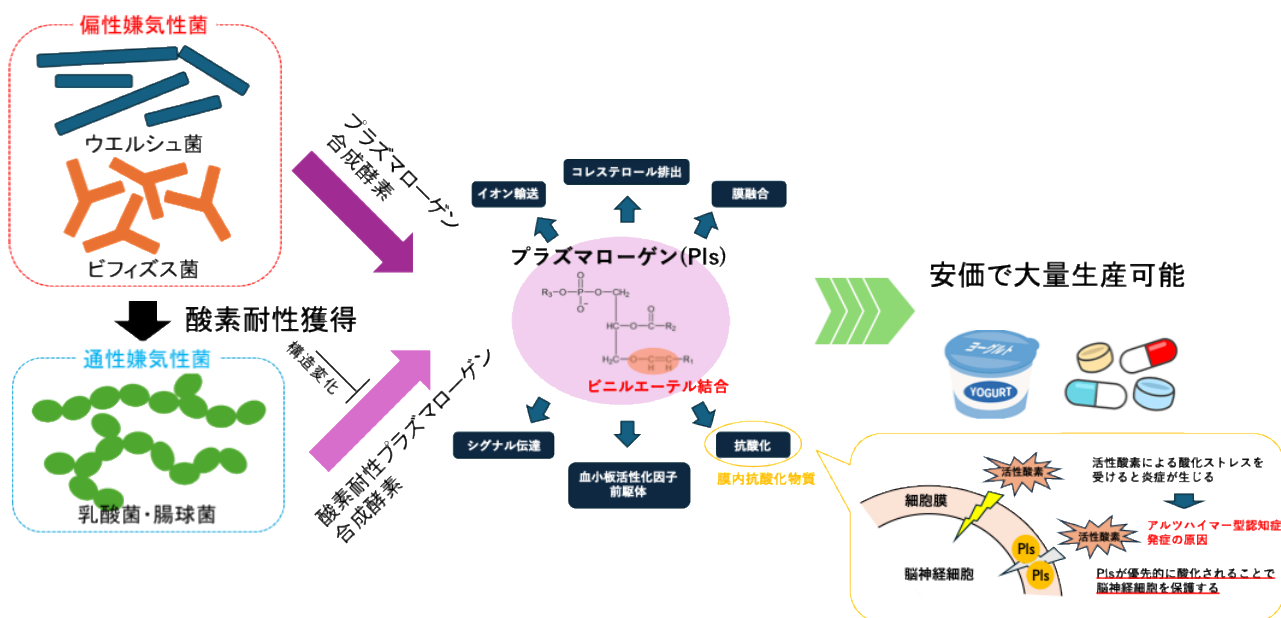


図1 プラズマローゲン生産性細菌とその合成、プラズマローゲンの機能

従来、偏性嫌気性細菌でのみ生産が報告されていたプラズマローゲンを、乳酸菌などの通性嫌気性細菌が生産することを証明した。乳酸球菌のプラズマローゲン生合成酵素の構造変化による酸素耐性メカニズムを明らかにすると共に、プラズマローゲンの安価な大量生産に導くことで、アルツハイマー型認知症の予防や改善に貢献できる。

【用語解説】

(※1) プラズマローゲン

微生物から動物に至るまで多くの生物の生体膜を構成する脂質成分として存在し、ヒト体内では総リン脂質の約 18%を占めている。哺乳類ではプラズマローゲンが組織特異的に存在し、特に脳や心筋、腎臓、白血球などに豊富に含まれ、抗酸化作用やシグナル伝達、イオン輸送など様々な生理的機能を持つことが知られている。

(※2) 嫌気性細菌

生育に酸素を必要としない細菌の総称。嫌気性細菌は、酸素存在下でも生育できる通性嫌気性菌（乳酸菌、大腸菌、腸球菌など）と、大気レベルの濃度の酸素に暴露することによって死滅してしまう偏性嫌気性菌（ビフィズス菌、ウエルシュ菌など）に分類される。

(※3) 浸透圧ストレス

細胞の周囲の浸透圧が急激に変化することによって、細胞内外の水の移動が起こり、細胞の機能が妨げられるストレスを指す。高浸透圧の場合は細胞から水分が失われて収縮し、低浸透圧の場合は水分が細胞に入りすぎて膨張するなど、両方向のストレスがあり、このストレスに対応するため、細胞は浸透圧を調節する機構を持っている。

(※4) α ヘリックス

一定の長さのアミノ酸の並びの特徴によって一本のポリペプチド鎖が規則正しく右巻きの螺旋状に緊密に巻いた構造。

(※5) ロコモティブ症候群（運動器症候群）

原因は加齢や生活習慣によって、骨・関節・筋肉などの運動器の機能が低下し、「立つ」「歩く」といった移動機能が衰えた状態を指し、具体的には、筋力低下、変形性関節症、骨粗しょう症などが挙げられる。この状態が進行すると、将来的に要介護や寝たきりになるリスクが高まる。

【謝辞】

本研究は JSPS 科研費（22K19155）、2022 年度日本農芸化学会 農芸化学中小企業産学・産官連携研究助成金、第 62 回 三島海雲記念財団 学術研究奨励金の助成を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌：*Applied and Environmental Microbiology*

タイトル：Characterization of plasmalogen production in facultative anaerobic bacteria and aerobic synthesis in recombinant *Escherichia coli* expressing anaerobic bacteria-derived plasmalogen synthase genes

著者名：Rei Irimajiri, Meimi Kuwabara, Yohei Ishibashi, Sakurako Ano, Yasuhiro Fujino, Masanori Honsho, Katsuya Fukami, Shiro Mawatari, Takehiko Fujino, Katsumi Doi

D O I : 10.1128/aem.00940-25

【お問合せ先】

<研究に関する事>

九州大学 大学院農学研究院 教授 土居 克実（ドイ カツミ）

TEL：092-802-4845 FAX：092-802-4845

Mail：doi@agr.kyushu-u.ac.jp

<報道に関する事>

九州大学 広報課

TEL：092-802-2130 FAX：092-802-2139

Mail：koho@jim.kyushu-u.ac.jp

 **VISION 2030**
総合知で社会変革を牽引する大学へ