

ヒドロキシチロソールおよびその配糖体のバイオマス資源からの新規生産技術の開発

(地独) 大阪産業技術研究所 環境技術研究部 主任研究員 駒 大輔

2025年3月11日



本発表でのシーズ

発酵生産した

ヒドロキシチロソール(HT)

ヒドロキシチロソール-4-0-グリコシド(HT4G)



企業様への期待

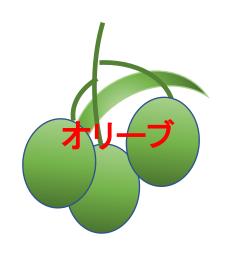
- HTおよびHT4Gの新たな用途開発を期待します。
- 市場展開できる企業様との議論を希望します。
- スケールアップできる企業様との議論を希望します。
- 海外展開(特にヨーロッパ)への可能性についての議 論を希望します。

発酵生産HTおよびHT4Gの市場投入を通して バイオものづくりの機運をより高めたい!!



ヒドロキシチロソール(HT)とは?

オリーブ中の健康成分の1つ

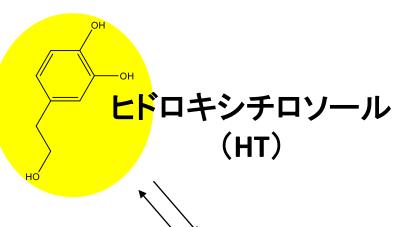


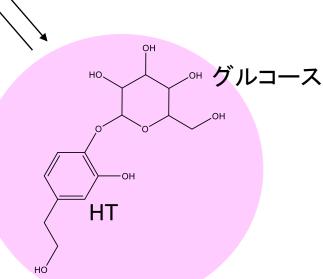
НТ

オレウロペイン

グルコース

エレノール酸





ヒドロキシチロソール-4-0-グリコシド (HT4G)



オリーブ中のポリフェノール成分について

オリーブオイル (mg/kg)

総ポリフェノール

120-330

チロソール

7-36

HT(遊離)

1 - 35

HT4G

Trace

果肉 (mg/kg-DW)

オレウロペイン

70.3-99.1

HT4G

24.9-64.1

HT(遊離)

7.8-12.2(遊離)

チロソール

0.8 - 1.8

Alperujo (mg/kg)

HT(遊離)

200-1600

HT4G

0-1400

チロソール

10-570

オリーブ油の抽出後残渣

[•]J. Agric. Food Chem. 2002, 50, 3835-3839

[•]Molecules 2022, 27, 8380



知られているHTの効果(文献調査)

抗酸化活性物質(ビタミンCの10倍以上)

動脈硬化 血栓形成予防

抗炎症・抗腫瘍・抗ガン効果

LDL酸化抑制

血糖降下作用

皮膚の光保護作用

メラニン生成抑制作用

抗アテローム作用

心臟保護作用

細胞保護作用

知覚疲労改善

内皮機能障害改善

高脂血症改善

神経保護作用

抗アポトーシス効果

抗ウィルス(SARS-CoV-2)

酸化ストレス低減

抗細菌



従来技術とその問題点

HTの製造法(従来技術)

- ①化学合成品
- ②天然品(オリーブまたはオリーブ残渣からの抽出・精製品)

従来技術の課題

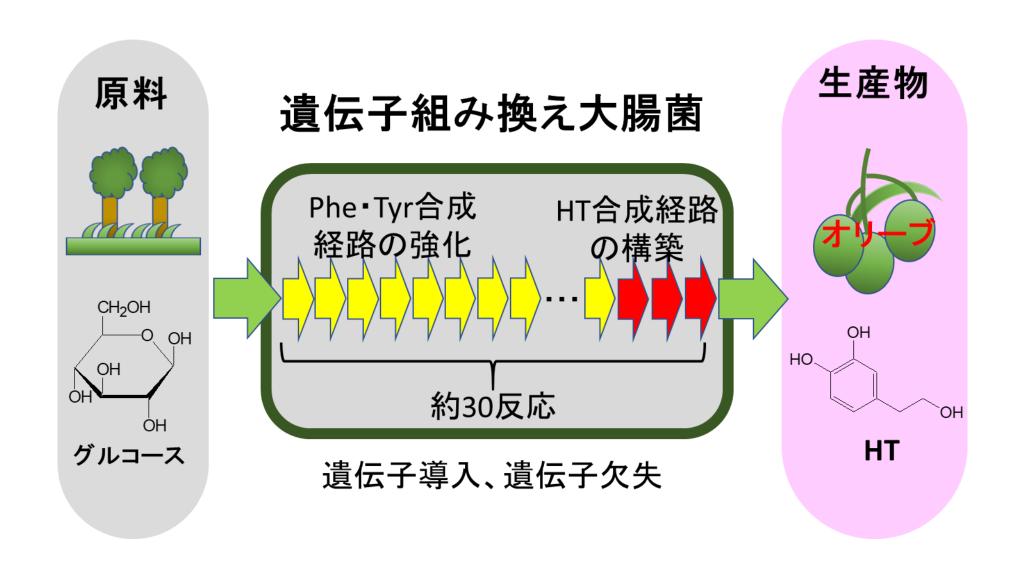
- ①HT高純度品は非常に高価(数十万円/kg)
- ②安定した供給
- ③化学合成は化石資源・過酷な反応条件

解決策

環境にやさしい生産法(発酵生産法)により安価なHTを安定供給する

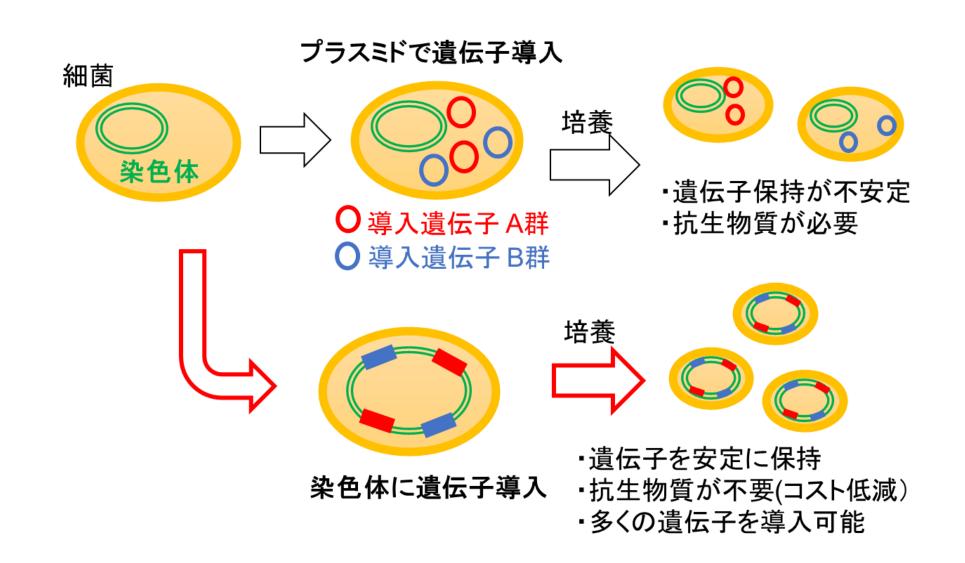


HT発酵生産菌の作製コンセプト



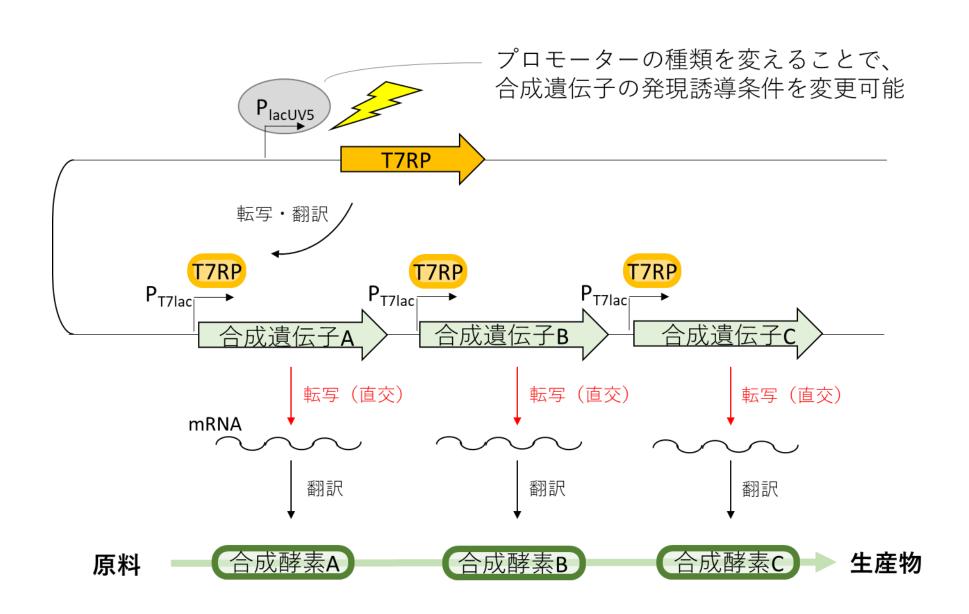


作製菌株の特徴





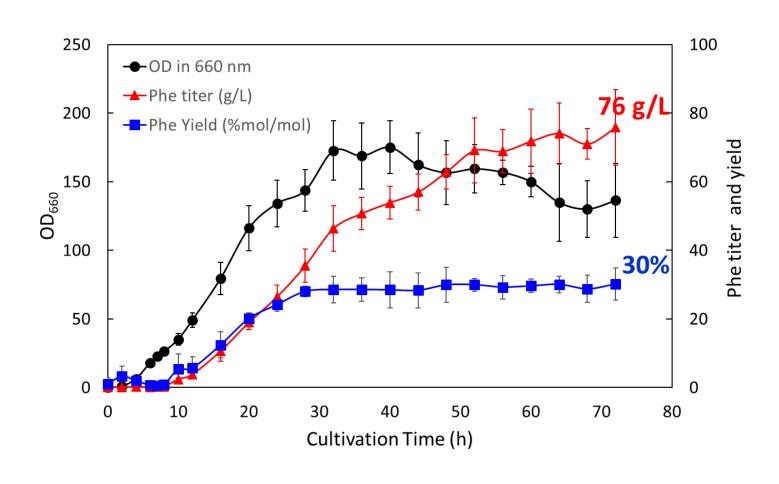
HT合成遺伝子を高発現する仕組み





HT生産のための親株(Phe合成強化株)

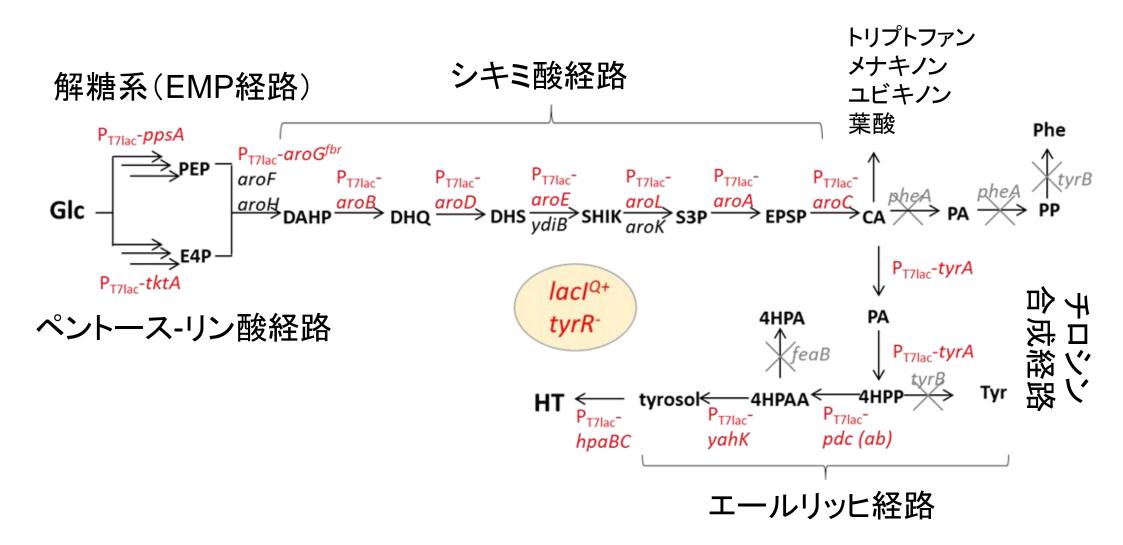
特許第7034496号





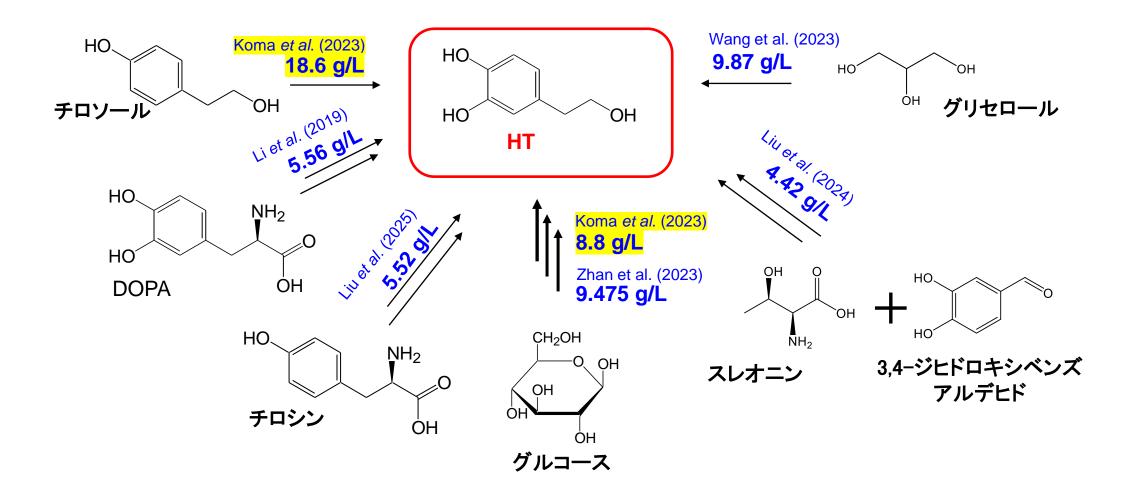


親株中でのHT合成経路の構築





HTの微生物生産の現状(文献調査)





抽出・精製後の発酵生産HT

純度

化学合成HT (>98%) と同等(HPLC)

シリカゲルカラム精製品



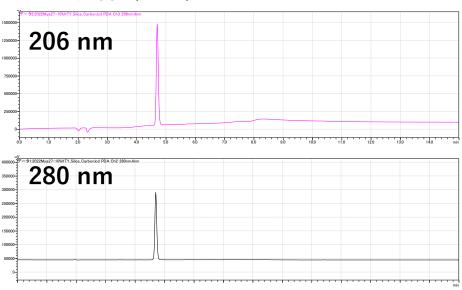


蒸留精製品

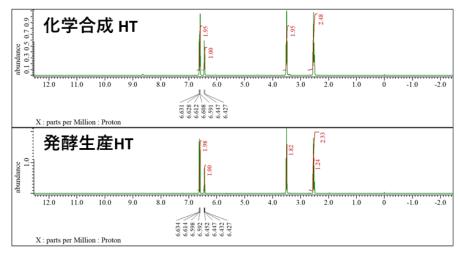




HPLC分析 (ODS)



H-NMR分析





HTの欠点

カテコール構造を持つ化合物はアルカリ条件下でキノンになりやすい

→ 重合、黒褐色化

- ・保存の困難さ(窒素パージ、脱酸素剤、還元剤の添加)
- ・使用方法の検討(濃度、添加物)
- •減少
- ・審美性の低下

→解決策の模索



HT4Gの生産

HT4Gの特徴

- •天然物
- •生理活性等 不明
- ・化学的な諸性質 不明

(新規) 菌体内および試験管内で生産

↓ 高純度品を調製



新技術の特徴・従来技術との比較

- 【HT、HT4G】再生可能な糖質資源からの生産に成功
- 【HT、HT4G】高純度品を調製可能
- 【HT、HT4G】完全合成培地で生産
- 【HT】糖質資源からの生産濃度は世界トップクラス
- 【HT】原料コストは数千円/kgで安価
- 【HT4G】人工的な生合成は初めて



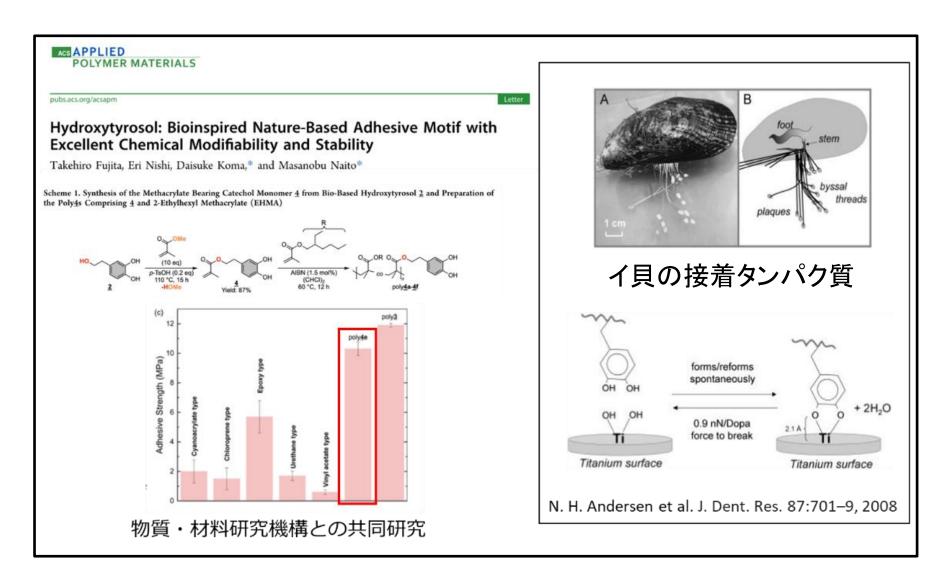
想定される用途

- 栄養補助食品・・・オリーブの健康成分
- 化粧品素材・・・美白効果
- 接着剤・・・カテコール系接着剤

(異種材料の接着、水中での接着)



HTの接着剤への展開



シアノアクリレート系接着剤より強固



実用化に向けた課題

- より安価に製造するための方法の開発(実施中)
- 生理学試験・安全性試験等の実施(2025年度実施)
- 試供可能なサンプルの調製(2025年度実施)
- 生産系からの抽出・精製方法の開発(HT4G)
- スケールアップについての検討
- 実用化に向けた調査(ターゲット選定、市場調査等)



企業様への貢献、PR

● 今後1年かけて提供可能なHTサンプルを調製します。

● HT4Gの生理学的な試験や化学的諸性質の解析を行い ます



本技術に関する知的財産権1

発明の名称:ヒドロキシチロソールの製造

● 出願番号 : 特許第7194950号

出願人 :マイクロバイオファクトリー株式会社

地方独立行政法人大阪産業技術研究所

• 発明者 : 駒大輔、大本貴士、森芳邦彦、山中勇人、

大橋博之



本技術に関する知的財産権2

発明の名称:ヒドロキシチロソール

4-0-グルコシド含有組成物

● 出願番号 : 特願2024-107013

出願人 : マイクロバイオファクトリー株式会社

地方独立行政法人大阪産業技術研究所

学校法人常翔学園

• 発明者 : 駒大輔、大橋博之、清水雅士、大橋貴生



謝辞

本研究は以下の助成を受けております。

- 2019-2020年 A-STEP機能検証フェーズ試験研究タイプ (JPMJTM19CC)
- 2021-2022年 A-STEPトライアウトタイプ (JPMJTM20QJ)
- 2023-2026年(予定) A-STEP産学共同(育成型) (JPMJTR23U4)



お問い合わせ先

(地独)大阪産業技術研究所

企画部 内村 英一郎

TEL 06-6963-8116

e-mail uchimura@orist.jp