

リグニンの創薬資源化

岡部 由美^{1*}

Utilization of lignin for drug discovery

Yumi Okabe^{1*}

概要

我々の生活を支えている燃料、プラスチック、化成品、医薬品等には、芳香環を持つ化合物が数多く存在する。そのため、物質生産における天然の芳香環骨格の供給源として、植物細胞壁成分の1つであるリグニンが注目されている。その利用法の研究開発は目覚ましい進歩を遂げている一方で、医薬品のような化合物構造と作用機序の解明が重要となる利用法に向けた研究は、未だ拡大・発展の余地が多く残されている。将来的な医薬品用途利用を目指し、リグニン・リグノセルロース由来の生理活性物質の創出および探索を目指したこれまでの研究は主に、二つに大別できると考えられる：①分解したバイオマスから有機合成のパーツとなる小規模分子であるビルディングブロックや、合成の出発物質となるリグニン由来プラットフォームケミカルを単離し、より大きく複雑な化合物へと合成・修飾していくアプローチ、②バイオマス中のリグニンを処理・分解して得た混合物（画分）としてのリグニンを評価するアプローチ、の二つである。本稿では、著者が進めてきた木質バイオマスからの生理活性物質創出を目指したこれまでの研究成果を含む、世界で行われているリグニン由来の生理活性物質創出・創薬に向けた研究を紹介し、リグニンの創薬資源化についての現状の整理を試みる。

1. はじめに

植物細胞壁の主要構成成分であるリグノセルロース（セルロース、ヘミセルロース、リグニン）は、従来化石資源から創り出してきたものをバイオマスから創り出すスキームである「バイオリファイナリー」における重要な資源である¹⁻⁴⁾。リグノセルロース利用の大きな利点の1つは、食糧と競合しないことである。加えて、どの維管束植物にも普遍的に存在する成分であることから、特定の植物種に依存することなく、現状の自然界・農業環境を柔軟に活用できる点も重要だと考えられる。

初期のバイオリファイナリーにおいては、多糖であるセルロース利用が中心であった。その発展の中で、芳香族ポリマーであるリグニンからの物質生産の必要性・可能性が再確認されてきた^{1,2)}。元来、リグニン利用に関しては、製紙の過程で産出される黒液として、その大部分が燃焼利用され、2%未満が分散剤や接着剤、界面活性剤として使われてきた歴史を持つ¹⁾。この利用効率の低さは、リグニンの複雑な構造に起因している。複数の芳香核単位（H核、G核、S核）が、多様な結合様式（例： β -O-4結合、 β -5結合）でラジカル重合した構造であるため、リグニン分解（解重合）による均一な化合物の高収量獲得および分解産物の構造解析には、必然的に大きな困難が伴う。しかしながら、我々の生活を支えている燃料やプラスチック、化成品、医薬品等には、芳香環を持つ化合物が数多く存在するた

2025年9月4日受理.

¹〒611-0011 宇治市五ヶ庄 京都大学生存圏研究所 バイオマス変換分野.

* E-mail: okabe.yumi.z61@kyoto-u.jp

め、リグニンには物質生産における天然の芳香環骨格の供給源として注目され、バイオリファインリーの発展を目指す数多くの研究がされるに至った。アプリケーション開発の黎明期は、熱分解を中心とした燃料、BTX（ベンゼン、トルエン、キシレン）等の芳香族系化学品の創出が行われ、現在では、プラスチック類を代表とする様々なアプリケーションが開発されている（図1）^{1-3,5)}。さらに、多様なバイオマス変換およびリグニン抽出方法が見出されており、触媒や、イオン液体、深共晶溶媒（deep eutectic solvent, DES）、弱酸、微生物等を用いた、低エネルギー消費・低環境負荷・低コストを目指す研究が数多く報告されている⁶⁻¹²⁾。

2. リグニン由来生理活性物質の創出について

このような目覚ましい進歩を遂げるリグニン研究においても、医薬品のような化合物構造と作用機序の解明が重要となる利用法に向けた研究は、未だ拡大・発展の余地が多く残されているトピックである。これまでのリグニン・リグノセロース由来の生理活性物質（注：本稿では「生理活性物質」という単語を広義で使い、「生物活性物質」と区別しない）創出を目指した研究は主に、①分解したバイオマスから有機合成のパーツとなる小規模分子であるビルディングブロックや、合成の出発物質となるリグニン由来プラットフォームケミカルを単離し、より大きく複雑な化合物へと合成・修飾していくアプローチ^{13, 14)}、②バイオマス中のリグニンを処理・分解して得た混合物（画分）としてのリグニンを評価するアプローチに大別できると考えている。前者のビルディングブロックやプラットフォームケミカルと呼ばれる化合物をベースとした開発は、化合物の構造が明確であることに大きな強みを持つ。特に、芳香環および反応性の高い側鎖構造を持つリグニン由来化合物を有機合成的手法で変えていくアプローチは、必要な構造を有機合成に供給する「材料」としてのリグニンの価値を訴求していると考えられる。後者の方法は、生理活性に寄与する化合物の探索・同定、および作用機序解明が大変に困難という大きな課題がある一方で、リグニンが持つ構造や他の細胞壁成分との関係が維持される場合もあり、「植物細胞壁構成成分のリグニンだから」という価値の訴求に繋がる可能性が高い方法であると考えられる。

本稿では、リグニン由来生理活性物質・医薬品創出を目指して行われている研究について、上記の視点に留意しながら、著者がこれまで取り組んできた内容を含む、世界で行われている研究を紹介する。

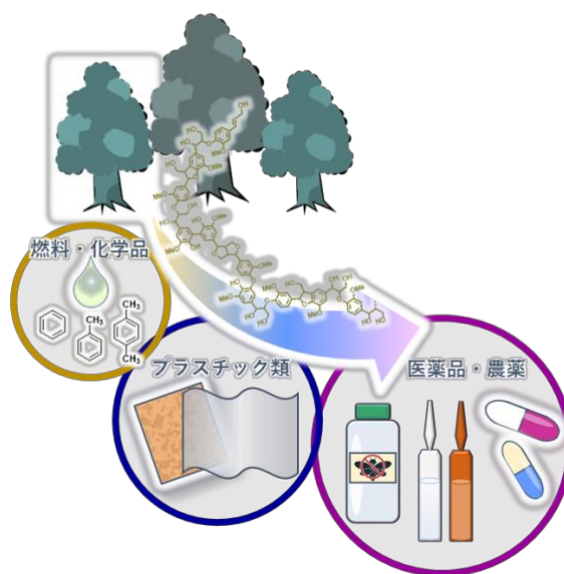


図 1: バイオリファインリーの概要

3. リグニン由来プラットフォームケミカルを利用した報告

Barta のチームは、触媒反応や有機合成を駆使し、バイオリファインリーを牽引する様々な研究を報告している。かねてからリグニン由来プラットフォームケミカルに着目しており、近年では、リグニンを分解して創出したプラットフォームケミカルから、神経伝達物質としても有名なドーパミンの合成を報告している^{6, 14)}。この報告では、ドーパミンだけでなく、複数の生理活性化合物（テトラヒドロイソキノリン、キナゾリノン、3-アリアルインドール、テトラヒドロパペペロリン）の合成も達

成している。既存の化合物合成だけでなく、プラットフォームケミカルを基にした窒素やハロゲンを導入した化合物ライブラリを開発し、抗微生物（細菌、ウイルス）活性、抗炎症活性、抗腫瘍活性という多様な生理活性を網羅的に評価している⁶⁾。有機合成のアプローチによって構造が既知の化合物を創出するだけでなく、化合物ライブラリ開発による新たな可能性の創出にも挑戦している研究であり、リグニンの創薬資源化を牽引する注目度の高い、かつ重要な報告である。

Sels のチームは、トウヒ（Spruce wood）からリグニン由来抗酸化物質の創出を報告している⁷⁾。この報告では、不均一系還元触媒を用いた Reductive catalytic fractionation (RCF) によってモノマーが豊富に含まれる低分子リグニン画分を獲得し、Cu-SiO₂ 触媒下でアミノ化（-NH₂ の導入）することで、末端基の-OH が選択的にアミノ化された化合物を得ている。創出したリグニン由来化合物については、抗酸化活性の評価結果が報告されている⁷⁾。リグニン由来モノマーやダイマーがプラットフォームケミカルに相当し、それらを触媒反応によるアミノ基導入によって新しい化合物へと変換するアプローチであると位置づけられる。

4. リグニンユニット間結合に着目した報告

Xie らは、人工リグニンオリゴマー（dehydrogenation polymer, DHPs）を合成し、DHPs を分画したフラクションの抗腫瘍活性を報告している¹⁵⁾。活性が見られた画分から、最終的に複数の化合物を単離している。その中で、 β -5 結合を持つ2種類のダイマー（GG dimer である β -5 G-type dimer, および GS dimer である β -5 GS-type dimer）の抗腫瘍活性を比較した結果から、S 核は活性を減少させると結論づけている。また、この β -5 GS-type dimer に β -O-4 結合により G 核が追加された構造である (β -O-4)(β -5) GS-type trimer の活性が、 β -5 GS-type dimer の半分以下であったことから、DHP の抗腫瘍活性に対して β -O-4 結合は寄与しないとの示唆を述べている¹⁵⁾。ダイマーとトライマーの違い等に関する更なる検討は必要だと考えられるが、リグニンユニット間結合および G 核、S 核の抗腫瘍活性に与える影響を論じていることから、リグニンに特有な構造の価値を訴求している興味深い研究である。

5. バイオマスを処理・分解して得たリグニンについての報告

福島らとキリンホールディングス株式会社のチームは、大麦ハスクをセルラーゼで処理して得た cellulase-treated lignin-carbohydrate (LREL) が、免疫賦活活性を示すことを報告している¹⁶⁾。作用機序として、レセプターである Toll-like receptor 4 (TLR 4) を介した樹状細胞の活性化を報告すると共に、活性に寄与するファクターとして、LREL に含まれるリグニンおよび中性糖含有量、リグニンと多糖を繋ぐエステル結合、分子量および重合度を挙げ、可能性を論じている。

著者の所属している生存圏研究所でも、バイオマス由来生理活性物質の創出に取り組んできた実績がある。その内の数報を以下に紹介する。Li らは、ブナをマイクロ波で酸分解して得たリグニン-多糖複合体（lignin-carbohydrate complex）が脳心筋炎ウイルス（encephalomyocarditis virus, EMCV）に対して抗ウイルス活性を示すことを報告している。マイクロ波酸分解により、リグニン中のオリジナルの β -O-4 結合が相当に開裂している一方で、 β - β 結合および β -1 結合は一部維持されていると報告した。また、LCC の多糖鎖を酵素により加水分解した結果、抗ウイルス活性が低下したことから、多糖部分が EMCV に対する抗ウイルス活性に重要な役割を果たす可能性を論じている¹⁷⁾。同じく、木村らは、サトウキビバガスを硫酸含有グリセロール水溶液中でマイクロ波分解して得た、リグニン由来の抗 EMCV ウイルス活性物質を報告している¹⁸⁾。その後の研究では、複数のウイルスを用いたエンベロープ・ノンエンベロープウイルスへの抗ウイルス活性評価も行っている¹⁹⁾。創出したリグニン由来画分の物理化学的パラメータの評価を経て、木村らが創出した抗ウイルスリグニンの EMCV に対する作用機序は、リグニンがウイルスに吸着することによる、宿主細胞へのエントリー阻害であると考察している¹⁹⁾。また、リグノセルロース由来の抗ウイルス素材開発を目的とし、抗ウイルスリグニン

画分でコーティングしたコットンのネコカリシウイルス (feline calicivirus, FCV) に対する活性を報告している²⁰⁾。

著者らは、木質バイオマスを、硫酸水溶液・エチレングリコール・トルエンで構成された反応液中でマイクロ波分解して得た複数の画分を、細菌、ウイルス、または細胞を用いた生理活性評価に供した。スギ心材のマイクロ波分解産物由来の画分が、肺炎球菌のセファロスポリン・ペニシリン耐性株（薬剤耐性株）およびエリスロマイシン・ペニシリン・テトラサイクリン・耐性株（多剤耐性株、リファンピン感受性）に対し、抗薬剤・多剤耐性菌活性を示すことを見出した²¹⁾。抗新型コロナウイルス活性については、スギ心材およびユーカリのマイクロ波分解産物を供試し、ユーカリ由来の画分を選抜・解析した²²⁾。構造解析の結果、選抜したマイクロ波分解産物由来画分の主成分がリグニン由来であること、オリジナルのリグニンユニット間結合は開裂していることが明らかになった^{21,22)}。しかしながら、リグニン構造（例：官能基、立体構造）と活性の相関・作用機序は依然として不明のままであった。現在は、細胞に関する生理活性について解析を進めると同時に、リグニンモデル化合物を利用した新しい研究を展開している。リグニン構造の生理活性に対する寄与を明らかにすると同時に、有機合成のアプローチを取り入れることによる、効果的な生理活性化合物の創出・単離、および知見の蓄積を目指している。

6. おわりに

リグノセルロース・リグニン由来の創薬は、安全性や認可の観点から、社会実装まで長い道のりとなる研究テーマの 1 つである。しかしながら、異なる視点を持つ多様なアプローチによる知見の集積は、化石資源だけに依存しない新しい社会システム構築に向け、将来的に大きく貢献できると考えている。本稿の前半で紹介した研究のように、社会実装への最短距離だと考えられるリグニンからの既存化合物創出を目指すアプローチをはじめ、リグニン由来プラットフォームケミカルとなるモノマー、ダイマー等の低分子化合物を基にした新規化合物を創出する研究の展開が進んでいる。一方で、本稿後半で紹介したようなアプローチは、植物体内で合成されたリグニン構造の多様さ・複雑さに注目し、「植物を構成するリグニン」という視点を維持しつつも新しい化合物構造を探索するアプローチに繋がると考えている。著者は、リグニン構造を最大限活用した創薬は、細胞壁成分を創り出している植物体内のシステムを活用していると捉えており、リグニン構造の最大限活用を伴う「リグニン由来化合物群」という新規ケミカルスペース開発を目指している。リグニンをを用いた生理活性物質創出・創薬の研究は、バイオマスの種類・変換方法・化合物・生理活性といった複数のファクターが関与する複雑性を持つからこそ、あらゆる可能性や展開が期待できる分野であると考えている。今後は、更に「リグニンだからこそ」という新しい価値を創出できる可能性が高まるだろう。

参考文献

- 1) Bajwa, D. S., Pourhashem, G., Ullah, A. H., Bajwa, S. G., A concise review of current lignin production, application, products and their environmental impact. *Industrial Crops & Product*, 139, 111526, 2019.
- 2) Ragauskas, A. J., Backham, G. T., Bidy, M. J., Chandra, R., Chen, F., Davis, M. F., Davison, B. H., Dixon, R. A., Gilna, P., Keller, M., Langan, P., Naskar, A. K., Saddler, J. N., Tschaplinski, T. J., Tuskan, G. A., Wyman, C. E., Lignin valorization: improving lignin processing in the biorefinery. *Science*, 344, 1246843, 2014.
- 3) Azadi, P., Inderwildi, O. R., Farnood, R., King, D. A., Liquid fuels, hydrogen and chemicals from lignin: a critical review. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 21, 506 – 523, 2013.
- 4) Cherubini, F., The biorefinery concept: using biomass instead of oil for producing energy and chemicals. *Energy Conversion and Management*, 51, 1412 – 1421, 2010.
- 5) Upton, B. M. and Kasko, A. M., Strategies for the conversion of lignin to high-value polymeric materials: review and

- perspective. *Chem. Rev.*, 116, 2275 – 2306, 2016.
- 6) Afanasenko, A. M., Wu, X., De Santi, A., Elgaher, W. A. M., Kany, A. M., Shafiei, R., Schulze, M. -S., Schulz, T. F., Hauptenthal, J., Hirsch, A. K. H., Barta, K., Clean synthetic strategies to biologically active molecules from lignin: a green path to drug discovery. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 63, e202308131, 2024.
 - 7) Ruijten, D., Narmon, T., Van Aelst, K., De Weer, H., Zweep, R., Hendrickx, T., Poleunis, C., Li, L., Van Greem, K. M., Debecker, D. P., Sels, B. F., Tertiary amines from RCF lignin mono- and dimers: catalytic N-functionalized antioxidants from wood. *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 11, 4776 – 4788, 2023.
 - 8) Hossain, M. M. and Aldous, L., Ionic liquids for lignin processing: dissolution, isolation, and conversion. *Aust. J. Chem.*, 65, 1465 – 1477, 2012.
 - 9) Alvarez-Vasco, C., Ma R., Quintero, M., Guo M., Geleynse, S., Ramasamy, K. K., Wolcott, M., Zhang, X., Unique low-molecular-weight lignin with high purity extracted from wood by deep eutectic solvents (DES): a source of lignin for valorization. *Green Chem.*, 18, 5133 – 5141, 2016.
 - 10) Nishiwaki-Akine, Y., Kanazawa, S., Uneyama, T., Nitta, K., Yamamoto-Ikemoto, R., Watanaebe, T., Transparent woody film made by dissolution of finely divided Japanese beech in formic acid at room temperature. *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 5, 11536 – 11542, 2017.
 - 11) Kobayashi, N., Hashizume, T., Kondo, K., Kitayama, K., Katahira, M., Watanabe, T., Reassembly of wood to plastic- and paper-like films *via* ultra-mild dissolution in formic acid. *Mater. Adv.*, 5, 5398 – 5409, 2024.
 - 12) Shikinaka, K., Otsuka, Y., Nakamura, M., Msai E., Katayama, Y., Utilization of lignocellulosic biomass via novel sustainable process. *J. Oleo Sci.*, 67 (9), 1059 – 1070, 2018.
 - 13) Sun Z., Bottari, G., Afanasenko, A., Stuart, M. C. A., Deuss, P. J. Fridrich, B., Barta, K., Complete lignocellulose conversion with integrated catalyst recycling yielding valuable aromatics and fuels. *Nature Catalysis*, 1, 82 – 92, 2018.
 - 14) Sun, Z., Fridrich, B., De Santi, A., Elangovan, S., Barta, K., Bright side of lignin depolymerization: toward new platform chemicals. *Chem. Rev.*, 118, 614 – 678, 2018.
 - 15) Xie, Y., Jiang, C., Chen, X., Wu, H., Bi, S., Preparation of oligomeric phenolic compounds (DHPs) from coniferin and syringin and characterization of their anticancer properties. *BioResources*, 15 (1), 1791 – 1809, 2020.
 - 16) Tsuji, R., Koizumi, H., Aoki, D., Watanabe, Y., Sugihara, Y., Matsushita, Y., Fukushima, K. Fujiwara, D., Lignin-rich enzyme lignin (LREL), a cellulase-treated lignin-carbohydrate derived from plants, activates myeloid dendritic cells via toll-like receptor 4 (TLR4). *Journal of Biological Chemistry*, 290 (7), 4410 – 4421, 2015.
 - 17) Li, R., Ouda, R., Kimura, C., Narita, R., Nishimura, H., Fujita, T., Watanabe, T., Conversion of beech wood into antiviral lignin-carbohydrate complexes by microwave acidolysis. *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 9, 9248 – 9256, 2021.
 - 18) Kimura, C., Li, R., Ouda, R., Nishimura, H., Fujita, T., Watanabe, T., Production of antiviral substance from sugarcane bagasse by chemical alternation of its native lignin structure through microwave solvolysis. *ChemSusChem*, 13, 4519 – 4527, 2020.
 - 19) Kimura, C., Oh, S.-W., Fujita, T., Watanabe, T., Adsorptive inhibition of enveloped viruses and nonenveloped cardioviruses by antiviral lignin produced from sugarcane bagasse via microwave glycerolysis. *Biomacromolecules*, 23, 789 – 797, 2022.
 - 20) Kimura, C., Ohgitani, E., Mazda, O., Watanabe, T., Antiviral cellulose-lignin assembly entirely composed of plant cell wall components. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 197, 3856 – 3870, 2025.
 - 21) Okabe, Y., Ohgitani, E., Mazda, O., Watanabe, T., Antimultidrug-resistant bacterial activity of microwave solvolysis lignin from woody biomass. *Industrial Crops & Products*, 206, 117573, 2023.
 - 22) Okabe, Y., Ohgitani, E., Mazda, O., Watanabe, T., Anti-SARS-CoV-2 activity of microwave solvolysis lignin from woody biomass. *International Journal of Biological Macromolecules*, 275, 133556, 2024.

著者プロフィール



岡部 由美 (Yumi Okabe)

＜略歴＞ 2015 年東北大学大学院農学研究科博士課程前期 2 年の課程修了／
2015 – 2019 年東芝マイクロエレクトロニクス株式会社（現：東芝デバイスソ
リューション株式会社）勤務／2024 年京都大学大学院農学研究科博士後期課
程修了（農学博士）／同年京都大学生存圏研究所バイオマス変換分野研究員／
2025 年京都大学生存圏研究所ミッション専攻研究員、現在に至る。＜研究テ
ーマと抱負＞リグニン由来生理活性物質の創出。＜趣味＞読書、植物栽培、車
か電車の旅。