ISSN 2186-1315

日本農芸化学会
受賞講演要旨集

2012年度

公益社団法人日本農芸化学会
Japan Society for Bioscience,
Biotechnology, and Agrochemistry
http://www.jsbba.or.jp/

2012 年度学会賞・功績賞・技術賞・奨励賞　受賞者一覧

日本農芸化学会賞（2 件，50 音順）…… 1

伊藤　幸成（理化学研究所基幹研究所・科学技術振興機構 ERATO）

糖タンパク質の機能解析をめざす複合科学的研究…… 1

河野　憲二（奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科）

蛋白質の合成・成熟・品質管理を基盤とした分子生物学・細胞工学的研究…… 3

日本農芸化学会功績賞（2 件，50 音順）…… 6

山根　久和（東京大学生物生産工学研究センター環境保全工学部門）

植物に含まれる生理活性物質の化学と生理機能に関する研究…… 6

依田　幸司（東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命工学専攻）

有用微生物の細胞機能に関する分子遺伝生化学的研究…… 9

農芸化学技術賞（2 件，企業名 50 音順）…… 11

善本　裕之[1]・吉田　　聡[2]・金井(田中)圭子[1]・小林　　統[1]

([1]キリンビール株式会社・[2]キリンホールディングス株式会社)

品質工程改善のためのビール酵母の総合的基盤解析技術の開発…… 11

杉山　圭吉[1]・村越　倫明[1]・小野　知二[1]・星野　達雄[2]

([1]ライオン株式会社・[2]株式会社 NRL ファーマ)

腸溶加工技術に着目したラクトフェリン含有機能性食品の開発…… 14

農芸化学奨励賞（10 件，50 音順）…… 17

安藤　弘宗（岐阜大学応用生物科学部および京都大学物質-細胞統合システム拠点）

構造が複雑なシアル酸含有糖鎖および糖脂質の合成化学的研究…… 17

石丸　喜朗（東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻）

酸味受容体の発見とその味覚伝達機構の解明…… 20

倉持　幸司（京都府立大学大学院生命環境科学研究科）

生物活性の探索と解明を指向した有用化合物の合成研究と化学生物学的研究…… 23

齊藤安貴子（大阪電気通信大学工学研究科先端理工学専攻）

天然物合成を基軸とした小分子プローブ創成と化学生物学研究…… 25

薩　　秀夫（東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻）

腸管における食品因子の吸収及び機能性・安全性に関する細胞生物学的研究…… 27

佐藤　　努（新潟大学大学院自然科学研究科生命・食料科学専攻）

セスクアテルペン（C_{35} テルペン）の探索と生合成に関する研究…… 29

善藤　威史（九州大学大学院農学研究院生命機能科学部門）

新奇乳酸菌バクテリオシンの探索とその構造と機能に関する研究…… 32

仲川　清隆（東北大学大学院農学研究科生物産業創成科学専攻）

食品と生体の生理活性成分のスピアヘッド分析法の開発と応用…… 34

丸山　潤一（東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命工学専攻）

“多細胞生物”麹菌の細胞間連絡を制御するオルガネラ Woronin body に関する研究…… 36

南　　博道（石川県立大学生物資源工学研究所）

微生物発酵法による植物アルカロイド生産とその応用…… 39

歴代受賞者一覧…… 42
日本農芸化学会鈴木賞（日本農学会取扱）…… 42
日本農芸化学会鈴木賞（本会取扱）…… 42
日本農芸化学会賞…… 43
日本農芸化学会功績賞…… 43
農芸化学技術賞…… 44
農芸化学賞（日本農学会取扱）…… 47
農芸化学賞（本会取扱）…… 47
農芸化学奨励賞…… 48
2012 年度学会賞等受賞者紹介…… 55
2012 年度学会賞等副賞ご寄付会社名…… 56

糖タンパク質の機能解析をめざす複合科学的研究

理化学研究所基幹研究所　主任研究員
科学技術振興機構 ERATO　研究総括　伊　藤　幸　成

1. はじめに

タンパク質の翻訳後・翻訳時修飾の中で，糖鎖付加は最も広範かつ重要なものである．現に真核生物タンパク質の多くは糖鎖が付いた糖タンパク質の形で存在しており，原核生物においてもさまざまな形のタンパク質糖鎖修飾が見いだされている．それらの糖鎖が関与する生命現象は多岐にわたっており，タンパク質の機能を調べるうえでも，糖鎖の関与を考慮に入れることは必要不可欠である．一方，糖タンパク質糖鎖の機能解析において，その構造多様性と不均一性が障壁となっている．これを解決するものとして，合成化学的手法による糖鎖の供給に期待が寄せられてきた．

有機合成化学が生命科学の発展に大きな役割を果たしてきたことは明白である．主要な生体高分子であるタンパク質や遺伝子を構成するペプチドやオリゴヌクレオチドに関しては極めて洗練された合成法が確立されており，自動合成機を用いれば専門家でなくとも比較的容易に合成できる状況にある．現在の分子生物学，細胞生物学の繁栄はまさに合成化学の力によって支えられているといって差し支えないであろう．しかし，糖鎖はこれらと異なり，グリコシド結合の立体化学や結合位置に起因する多数の異性体が存在しうる．また，遺伝情報の直接の産物ではないため，生物学的手法の適用範囲も自ずと限定される．われわれの研究室では，糖鎖の化学合成における独自の手法を基盤として，糖タンパク質糖鎖が持つ生物機能の解析をめざして研究を行ってきた．本講演では，われわれが行ってきた研究についてこれまでの流れを振り返りつつ，最近の成果を中心に紹介したい．

2. 糖タンパク質のプロセシングと品質管理機構の解析

糖鎖の生物機能に関してわれわれが力を入れて研究を展開してきたものとして，糖タンパク質フォールディング機構への関与がある（図 1）．近年，小胞体内におけるタンパク質のフォールディング，細胞内外の輸送，不良タンパク質の分解などに糖タンパク質糖鎖が関与していることが徐々に明らかにされている．これらは「糖タンパク質品質管理機構」と呼ばれ，糖鎖生物学において極めて注目度の高い課題になっている．

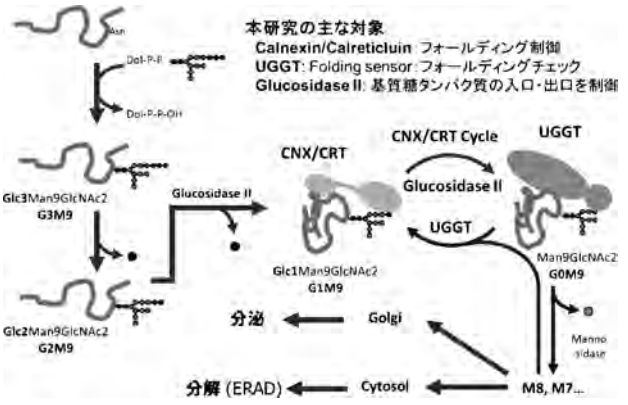

図 1　小胞体における糖タンパク質のプロセシング

われわれはこの過程において中心的な役割を担う小胞体内に存在する高マンノース型糖鎖を網羅的に合成する手法を確立し，合成糖鎖やそれらのタンパク質複合体を用いて糖タンパク質品質管理機構の精密解析を行ってきた．なかでも小胞体内品質管理機構の中核をなすカルネキシン/カルレティキュリン（CNX/CRT）サイクルを担う「フォールディングセンサー」タンパク質 UDP-グルコース：糖タンパク質グルコース転移酵素（UGGT），小胞体グルコシダーゼ II，糖鎖認識性シャペロンカルレティキュリンの定量的解析に成功したことは重要な成果であり，糖鎖科学における合成化学的手法の威力を示したものである．また，小胞体関連分解における鍵酵素であるユビキチンリガーゼ Fbs1 やペプチド *N*-グリカナーゼの定量的解析においても重要な知見を得ている．これまで糖タンパク質品質管理機構の解明は利用可能な糖鎖のバリエーションおよび量の制限によって妨げられてきた．われわれの研究成果はこれらの問題点を一挙に取り除くものであり，糖鎖生物学の進歩に資するところは極めて大きいと考えられる．また，本研究により合成された糖鎖は，ほかに類を見ないリソースとして注目され，多くの共同研究に発展している．代表的なものとして Fbs1 糖鎖結合能の解明，高 HIV レクチン actinohivin の構造生物学的研究がある．

3. 糖タンパク質糖鎖の新規合成手法の開発と標的志向型合成

上述のように，われわれは真核生物が持つ高マンノース型糖鎖の合成とそれを用いる糖鎖生物学研究を一つの柱として研究を行ってきた．一方，最近になり，さまざまな形のタンパク質グリコシル化が見いだされ，それらの生物機能にも興味が持たれる．その中で特にユニークなものとして C-マンノシル化トリプトファンが挙げられる．われわれはいち早くこの課題に取りかかり，その化学合成を達成しその生物-医学的研究を展開している．加えて，感染症に関わる複合糖質を対象にした合成研究も展開してきた．主な研究対象として結核菌細胞壁成分アラビナン，食中毒原因菌である *Campylobacter jejuni* の糖タンパク質，寄生虫糖タンパク質糖鎖，が挙げられる．これらの成果は微生物感染機構の解明やオリゴ糖転移酵素による糖タンパク質の微生物生産に関する研究の重要な起点となるものである．

上記の研究において，糖鎖の化学合成における新規な手法が基盤になっている．生物試料に由来する糖鎖は構造が極めて不均一であり，糖鎖の微細構造と機能の関連づけはしばしば困難である．化学合成はこの難点を取り除くことができるという点で優れている．糖鎖の合成においては選択性が常に問題となる

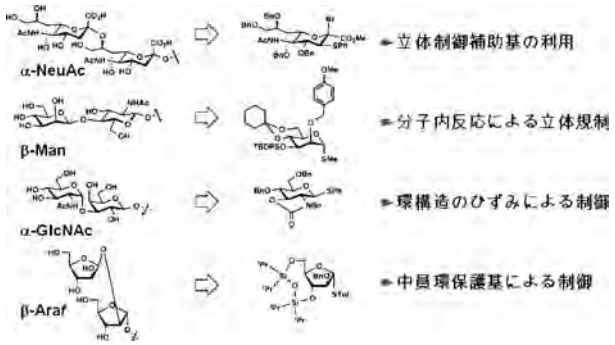

図 2 糖タンパク質糖鎖の合成における立体制御

が，特に糖鎖を構成するグリコシド結合の形成における立体化学の制御は重要課題である．グリコシル化反応の立体化学は基質の構造変化や反応条件による影響を受けやすく，実験結果の蓄積による経験則も十分に整っていない．糖鎖の自動合成をうたった研究が行われ始めて久しいが，主として選択性の問題がネックとなり，真の実用性におけるビジョンは開けていない．

グリコシド結合の中にも，選択的な合成が特に困難なものがある．例えば，シアル酸の α-グリコシドやマンノースの β-グリコシドは糖タンパク質の共通構造でありながら選択的な合成法が確立されておらず，糖化学における難問であった．われわれはこれらの問題に取り組み，補助基を用いる立体制御や分子内アグリコン転移反応，などの新たな手法を開発してその解決に成功した（図 2）．また，電子的効果や構造固定化などさまざまな立体選択的グリコシル化反応を開発し，新しい概念を提供してきた．反応の選択性を迅速に評価する方法や凍結条件での高効率グリコシド形成反応も開発している．このようにして開発された手法はジシアロガングリオシド，シアル酸含有複合型糖鎖，高マンノース型糖鎖，微生物糖鎖などの初の合成に発展している．

一方，糖鎖の構造多様性を見据えると「多様な構造をいかにして迅速に合成するか」という視点の研究も重要である．そこでさまざまな切り口でこの問題点に取り組み，糖供与体の化学選択性を利用するオルトゴナル合成法，反応をリアルタイムで追跡する方法，反応混合物から望む生成物を特異的に選別する手法，など，糖鎖合成の迅速化に有用な独自の手法を開発し，それらを発展させて複合型糖タンパク質糖鎖の多様性志向型合成を達成した．さらに，腫瘍の悪性化と関連深い *N*-アセチルグルコサミン転移酵素-V（GnT-V）およびそのホモログである GnT-IX を阻害する物質の開発を達成している．

4. 糖鎖結合性分子の分子認識機構解析

また，生体内の糖鎖認識現象に加え，糖鎖結合能を持つ化合物（CBA）の開発にも興味を持って研究を行っている．CBA は純粋科学的な視点のみならず，医薬開発の視点からも興味深い課題である．特に D-マンノース（Man）を特異的に認識する天然有機化合物である Pradimicin（PRM）に着目し，その分子認識機構解明に向けた研究を行っている．すでに，固体 NMR を用いる新規なアプローチにより，PRM の D-アラニン部分および A, B, C 環部位が認識に重要であることを見いだしている（図 3）．Man を特異的に認識する分子は，抗 HIV 薬に発展する可能性が示唆されているが，その中で PRM は非タンパク質性の CDB として特異な位置を占めている．本研究は，天然物化学の視点から糖鎖生物学の新たな方向性を志向するものであり，その成果は新規な糖鎖認識分子のデザインと，医薬候補化合物の探索研究に発展することが期待される．

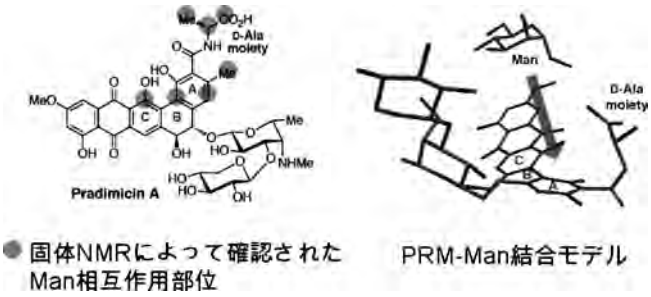

図 3 糖鎖結合性天然物 Pradimicin

5. 結　　び

思いがけぬきっかけで糖質科学の世界に飛び込んでいつの間にか 28 年が経ってしまった．その間，糖鎖生物学という学問分野が確立されていく過程を目の当たりにしてきた．国内，国外において第一線の有機合成化学者が糖鎖や糖タンパク質の化学合成に取り組むようになり，糖鎖生物学も構造生物学，細胞生物学，臨床医学，さらには材料科学との接点で大きな発展を遂げている．私自身も，周囲の方々の協力を得て，なかば素人仕事ながら糖鎖生物学との境界に研究を広げるよう努力してきた．その結果，化学合成が糖鎖生物学に寄与しうる例として，かすかなりとも航跡を残すことができたと思っている．合成糖鎖を駆使した研究自体に新味があるものではなく，類似の研究は数多くの研究者によって行われている．しかし，そのほとんどは何らかの前提に基づいて，天然型糖鎖の部分構造に着目したものである．それに対し，われわれはあえて全体構造の合成にこだわってきたが，それによって初めて見えてきたものもあると感じている．このように愚直な研究が，生物科学領域における有機合成化学の一つのあり方を示すものと感じていただければ幸いである．

謝　辞　研究者人生における転機をお与えいただき，長年にわたりご指導を賜りました小川智也先生に厚く御礼申し上げます．また，伝統ある農芸化学会に入会以来常に暖かい励ましをくださいました松井正直先生，森　謙治先生，北原　武先生，中原義昭先生に心より感謝申し上げます．ここに紹介した研究は，その大部分が理化学研究所細胞制御化学研究室において行われたものです．現在の研究室メンバーに加え，これまでに在籍されたすべての方々および共同研究にご協力くださった先生方に感謝いたします．最後に，本成果の礎となった有機合成化学の基本をご指導くださいました，大野雅二先生，正宗　悟先生に深謝を捧げます．

蛋白質の合成・成熟・品質管理を基盤とした分子生物学・細胞工学的研究

奈良先端科学技術大学院大学　バイオサイエンス研究科　教授　河　野　憲　二

蛋白質はDNAから転写，翻訳され合成されることは周知の事実であるが，それで100%の生理機能を持つわけではない．蛋白質は翻訳過程でさまざまな修飾を受け，その後正しい立体構造をとり，適切な場に輸送されて初めて機能する．細胞にはこのような蛋白質の合成・成熟過程が正しく進行しているかどうかを見極め，異常蛋白質が生じた場合にはそれらを適切に処理する品質管理機構が備わっている．近年明らかにされてきた小胞体ストレス応答は，その品質管理機構の代表的なシステムであり，分泌経路の蛋白質の合成・成熟・分解を統合的に調整し細胞の生存を保証する役割を持っている（図1）．この品質管理機構を，分子・細胞レベルで理解することは，生命の基本的な理解に通じるだけでなく，構造異常蛋白質により生じる疾患原因の究明や治療，また微生物や細胞を用いた蛋白質の効率良い生産への応用にもたいへん有用である．また，筆者は蛋白質合成を特異的に阻害するジフテリア毒素とその受容体（ヒトHB-EGF）を利用することにより，動物個体の特定の細胞のみを任意の時期にノックアウトできるTRECK法を開発した．TRECK法はヒト疾患モデル動物の作製や細胞機能解析，移植再生研究に極めて有用な方法である．以下にその研究成果を概説する．

1.　小胞体ストレス応答機構に関する研究

(1) 小胞体に蓄積した構造異常蛋白質を感知する分子機構

小胞体に異常蛋白質が蓄積したことを感知するセンサーとして，出芽酵母のIRE1遺伝子が同定された．この蛋白質はN末側を小胞体内腔にC末側をサイトゾル側に向けたI型の膜貫通蛋白質で，C末側のエフェクター領域はキナーゼとRNase両者の活性を持つたいへんユニークな蛋白質である（図1）．その構造からN末側で異常蛋白質を感知すると予想されるが，どのように感知しているのかは全くわかっていなかった．筆者らは，Ire1は通常BiP（binding protein: 小胞体のHsp70）と結合し不活化状態にあるが，ストレス下では速やかにBiPを解離し活性化する現象を見いだした．これはBiPがIre1を負に制御していることを示している．さらにN末側の変異体の詳細な解析から，小胞体内腔側はストレス感知に必須であるコア領域とそれ以外の調節領域とに分けられること，BiP結合領域は膜貫通領域に近い調節領域にあること，さらにIre1からBiPが解離するとIre1のクラスター形成が起こること，しかしクラスター形成だけではIre1の活性化は起こらないこと，

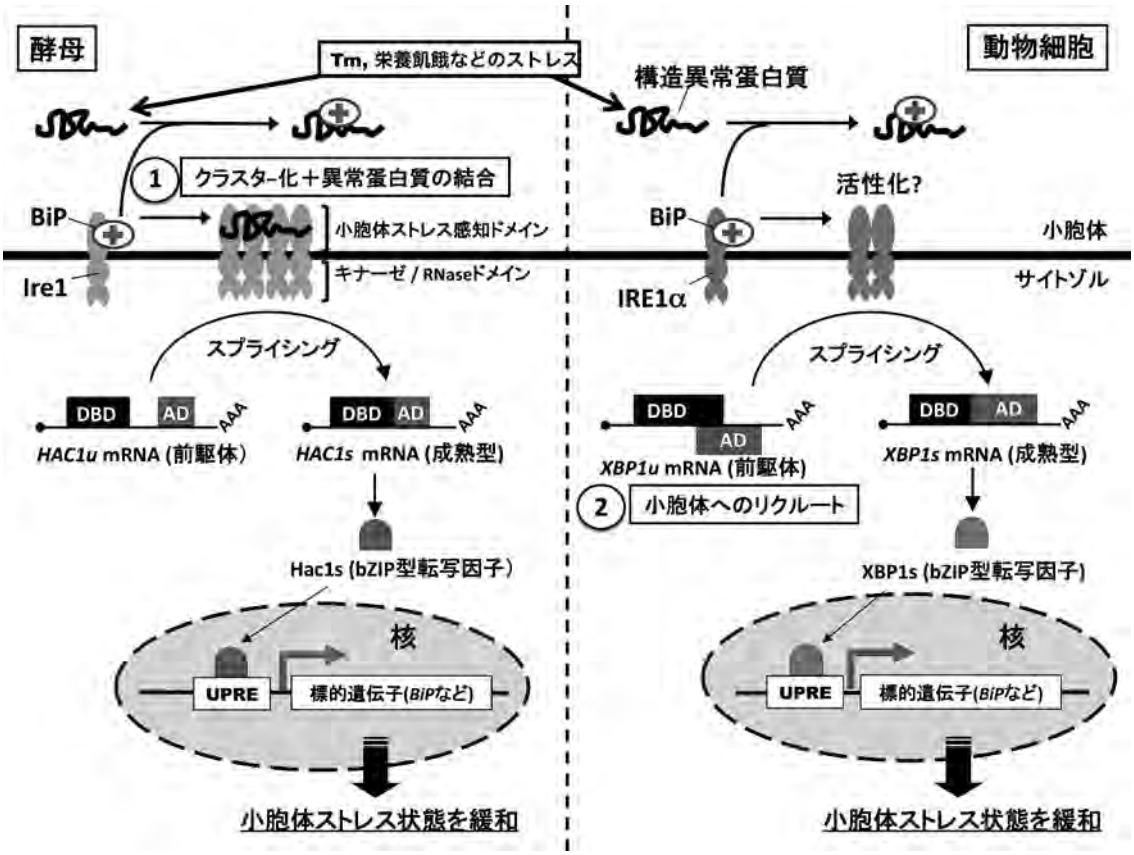

図1　小胞体ストレス応答の概略：酵母（左）と哺乳動物（右）
Tm, ツニカマイシン；DBD, DNA binding domain; AD, transcriptional activation domain; UPRE, unfolded protein response element

コア領域には異常蛋白質凝集活性を抑える働きがあること，などを見いだし，図1に示す2段階活性化制御モデルを提唱した（図1①）．すなわち，さまざまな細胞内外のストレスにより小胞体内腔に構造異常蛋白質が蓄積すると，BiP は Ire1 から解離し，フリーになった Ire1 はクラスターを形成する．さらにコア領域に異常蛋白質が直接結合することで立体構造変化を誘起し，エフェクター部のキナーゼ・RNase が活性化，標的の *HAC1* mRNA の特殊スプライシングを引き起こす，というものである．この間，米国 Peter Walter 博士らのグループがコア部分の結晶化に成功しその立体構造を決定したが，その領域は筆者らが同定したコア領域とぴたりと一致していた．筆者らはこのモデルが大筋において正しいことを証明してきたが，詳細に関しては現在さらに検証中である．

(2) 翻訳の一時停止によるシグナル伝達の効率化の発見

酵母における小胞体ストレス応答は IRE1-HAC1 経路ただ一つで，ストレスにより活性化した Ire1 が標的分子の *HAC1* mRNA を特殊スプライシングし，スプライシング後に合成された転写因子 Hac1 が小胞体シャペロンなどを誘導しストレスを緩和する．同様の経路は哺乳動物にも IRE1*α*-XBP1 経路として進化的に保存されている（図1）．すなわちストレスにより活性化した IRE1*α* は，標的分子である *XBP1u* mRNA（*u* は unspliced）を小胞体膜上で特殊スプライシングし，その結果活性型の転写因子 XBP1s（s は spliced）を産生する．しかし転写因子（前駆体）をコードする *XBP1u* mRNA が，どのようにして小胞体膜上に標的化され，効率良いスプライシングを受けるのかに関しては全くの謎であった（図1②）．筆者らはこの謎解きに挑戦し，非常に洗練された *XBP1u* mRNA の小胞体膜へのリクルート機構を見いだした．キーポイントは非ストレス下でも常時転写・翻訳されている XBP1u 蛋白質にあった．XBP1u 蛋白質は C 末側に小胞体移行シグナルと一時的翻訳停止配列の二つを持っていたのである．その結果，翻訳途上の XBP1u 蛋白質はリボソームを介して *XBP1u* mRNA を常に小胞体膜上に運んでいたのである．この標的化により IRE1*α* は *XBP1u* mRNA をストレス時に効率良くスプライシングし，活性型転写因子 XBP1s を産生，小胞体からのシグナルを核に効率良く伝えていることが明らかとなった．この発見は，「mRNA の細胞内標的化」「翻訳途上蛋白質の生理機能」という点で，新しい概念を生み出した．

(3) 哺乳動物個体における小胞体ストレス応答の生理的役割

小胞体の恒常性を保つために小胞体ストレス応答が重要な役割を果たしていることは，酵母や培養細胞を用いた研究により明らかにされてきた．しかし哺乳動物個体レベルでこの応答はどのような生理的役割を担っているのであろうか？　酵母の IRE1 遺伝子破壊株はストレス下では生育できないが，通常の培養条件下での増殖には全く影響はない．一方，マウスでは IRE1*α* は必須遺伝子であり，IRE1*α* ノックアウト（KO）マウスは胎生致死を示す．すなわち，哺乳動物では IRE1*α*-XBP1 経路は発生・分化の過程で生理的に必須な機能を担っていることになる．そこで，岩脇隆夫博士（現 群馬大学）と協力して，小胞体ストレスがいつ，どこで起きているかを生体レベルでモニターできる ERAI（ER stress-activated indicator）マウスを開発した．このマウスを用いることにより，膵臓のランゲルハンス島や胎盤で，常に IRE1*α* が活性化していることがわかった．詳細な解析により IRE1*α*KO マウスの胎盤では，VEGF（血管内皮増殖因子）の発現が低く，その結果として血管形成が悪く，胎児への養分補給が不十分であり耐性致死が起こると考えられた．一方，膵島 *β* 細胞はインスリン分泌に特化した細胞で，IRE1*α* がインスリンの産生・分泌や *β* 細胞の維持に重要であるという興味深い結果を得ている．

2. ジフテリア毒素受容体を用いた TRECK 法の開発と細胞工学への展開

ジフテリア毒素（DT）は，ペプチド鎖伸長因子2（eEF2）を ADP リボシル化することにより不活化し，真核生物すべての蛋白質合成を阻害する．面白いことにすべての真核生物の eEF2 は *in vitro* では DT に感受性を示すにもかかわらず，動物個体での DT 感受性は大きく異なる．ヒトやサルは DT に高感受性を示すが，マウスやラットは DT 非感受性を示す．この感受性の差は DT 受容体の有無に依存している．筆者は，DT 感受性の差が動物種により1万倍以上も異なることに着目し，哺乳動物細胞の個体レベルでの生理機能解析のため，この DT 感受性の差異を利用することを考えた．個体レベルでの特定の細胞機能や細胞系譜の解析には，狙った細胞だけを望む時期に簡便に死滅させる系の確立が必要である．特に哺乳動物では，発生後の細胞ネットワーク形成により高次生体機能を補償

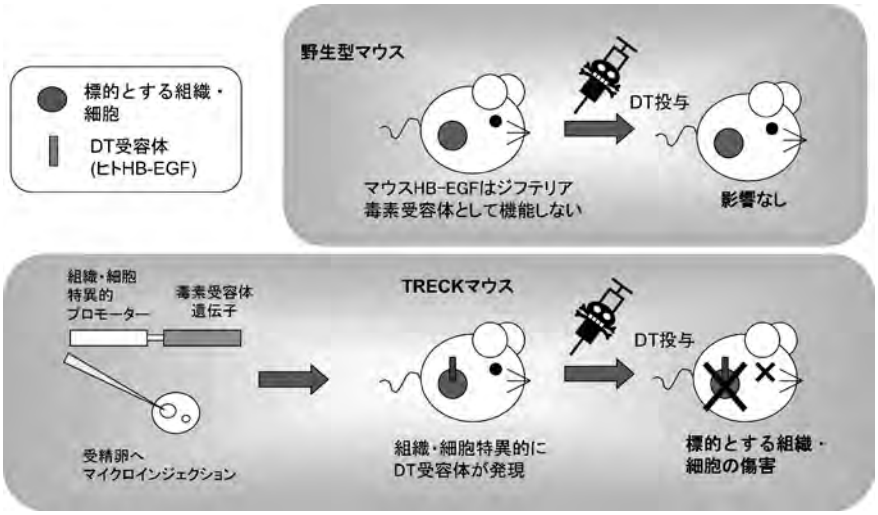

図2　TRECK 法の原理

する機構があるため，頻用されている遺伝子ノックアウト法ではなく，新たな細胞ノックアウト法の開発が必要とされた．そこでヒト DT 受容体（DTR: hHB-EGF）を細胞・組織特異的プロモーターにつないだトランスジーンを作製し，そのトランスジェニックマウスを作製した（図 2）．肝実質細胞や膵島 β 細胞特異的に DTR を発現するマウスを作製したところ，DT を投与しなければ全く正常な野生型形質を示すが，DT を投与すると 2〜3 日以内に劇症肝炎や糖尿病を発症した．これらの疾患モデルマウスに DT 投与後，野生型マウス由来の肝細胞や膵島を移植すると病気の治癒が認められ，さらにこれらの野生型由来細胞は DT 耐性を示すことからドナー細胞を容易に識別でき，このシステムは移植再生研究にも大変有用であることが示された．本法を「毒素受容体を介した標的細胞ノックアウト法（Toxin Receptor-mediated Cell Knockout: TRECK）」と命名した．TRECK 法は主に次の三つの研究，(i) 狙った細胞に傷害を与えることにより病気を誘発できる疾患モデルマウスやラットの作製，(ii) 細胞の生理機能の個体レベルでの解析，(iii) 細胞・組織の移植再生研究への応用，にたいへん有用であり，世界のいろいろな研究室で TRECK マウスが作製され，利用されている．

3.　おわりに

以上，奈良先端科学技術大学院大学で研究室を主催してからの研究成果を中心にその概要をまとめた．小胞体ストレス応答の研究は，筆者が今から約 25 年ほど前に米国の Mary-Jane Gething, Joe Sambrook 両博士の研究室に留学中，酵母 BiP の研究を端緒として始まったものである．しかしその研究には，筆者が東京大学農学部微生物学教室在籍中に研究したツニカマイシンが，小胞体ストレス誘導剤として非常に有用であり本研究の推進に貢献した．また，ジフテリア毒素を用いた研究は筆者が基礎生物学研究所助手のときに行った「ジフテリア毒素耐性の分子機構の研究」がその端緒となっている．今後は，ここで述べた基礎・応用研究を発展させ，若い人とともにさらに新しい研究に挑戦していきたいと思っている．

謝　辞　本研究は，おもに奈良先端科学技術大学院大学において進めた研究で，これらの研究成果は，動物細胞工学研究室に在籍するすべてのスタッフ，研究員，院生，また卒業生の努力の賜物であり，皆様に心より感謝いたします．また，学内外の多くの共同研究者の方々の暖かいご支援や励ましにより本研究を進めることができましたことを，この場を借りて御礼申し上げます．最後に本研究を遂行するきっかけを与えていただき，また常に暖かいご指導をしていただいた，東京大学名誉教授の故 田村學造先生，山崎眞狩先生，現 法政大学の高月　昭先生，東京都臨床医学総合研究所の故 三井宏美先生，大阪大学名誉教授の故 岡田善雄先生，故 内田　驍先生，現 大阪バイオサイエンス研究所の中西重忠先生，共同研究として大きな力添えをいただいた東京都臨床医学総合研究所の米川博通博士，小胞体ストレス応答研究へのきっかけを作っていただいた，Mary-Jane Gething, Joe Sambrook 両先生に心より感謝の意を表したいと思います．

植物に含まれる生理活性物質の化学と生理機能に関する研究

東京大学生物生産工学研究センター　環境保全工学部門　教授　山　根　久　和

1960 年代に開発された半矮性のイネやコムギは倒伏に強く多収で，当時人口の急増により危惧されていた世界的な食糧危機を回避することに大きく貢献した．これら多収品種の開発は「緑の革命」と呼ばれ，この革命を起こした原因遺伝子は植物ホルモンであるジベレリンの生合成や情報伝達に関わる遺伝子であることが最近の研究で解明された．このことからも明らかなように，植物に含まれる生理活性物質を同定するとともに生合成や作用発現機構を解明し，その成果を植物の利活用に応用することは，人類が抱える食糧，環境，エネルギー問題の解決のためには極めて重要である．

私はこのような視点に立って，植物ホルモンやイネの抗菌性二次代謝産物等の生理活性物質の化学と生理機能に関する研究を最先端の超微量分析法やゲノム情報を駆使して展開した．以下に，主要な成果の概要を紹介する．

1.　ジベレリンの化学と生理機能に関する研究

ジベレリン（GA）は多種類の同族体から構成されており，天然に存在する GA を単離同定することは，その生合成経路や生理機能の研究を進めるうえでの基盤情報となる．現在，GA_1～GA_{136} までが明らかにされているが，われわれはそれらのうちの 14 種を単離・同定し，加えて，7 種の同定にも深く関与するなど GA の構造と分布の解明に大きく貢献した．これらの多くはナノグラムレベルで単離し，キャピラリー GC-MS 解析から得られる構造情報を駆使して構造決定に成功したもので，10^{-14} M という極めて低い濃度で *Lygodium* 属のシダにおける雄性生殖器官（造精器）形成を誘導し，9,11-didehydro 構造を有する初めての GA である GA_{73} メチルエステルや *Anemia* 属のシダの造精器誘導物質あるいはその前駆体で，3 員環構造を含む $GA_{103/104/107}$ など特異な構造を有する GA が含まれている．また，フサシダ科（*Lygodium* 属，*Anemia* 属を含む）のシダ植物由来の十数種の造精器誘導物質の生合成経路の全容の解明にも成功した（図 1）．

このように天然には多様な構造の GA が多数存在するが，

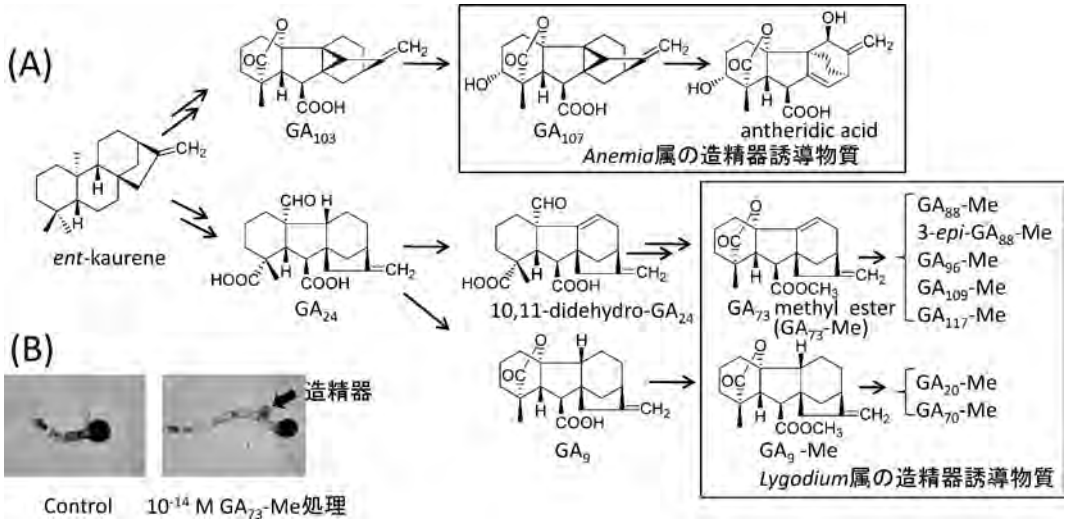

図 1　フサシダ科シダ植物の造精器誘導物質の生合成経路の全容（A）と *Lygodium japonicum* 原糸体における GA_{73}-Me の造精器誘導活性（B）

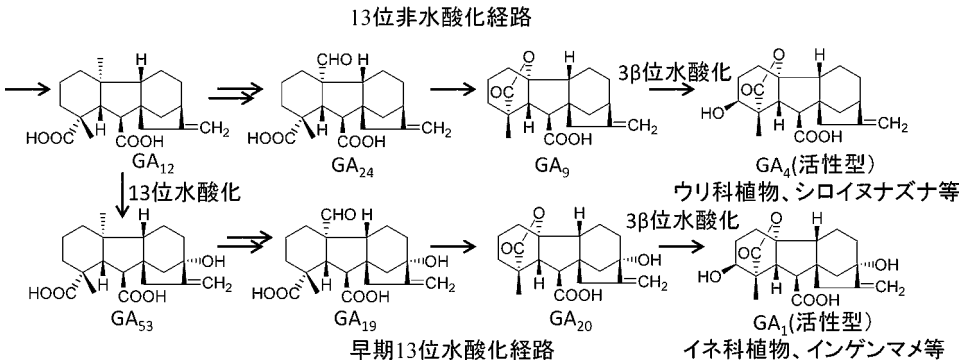

図 2　栄養生長時の高等植物における GA の主要生合成経路と活性型 GA

Phinney は，栄養生長時のトウモロコシの茎部においては，GA_{12} から 13 位水酸化，20 位酸化（3 段階），3β 水酸化を経て GA_1 へ至る早期 13 位水酸化経路が主に機能していることを示すとともに，活性型 GA は経路末端の GA_1 であるという活性型 GA 仮説を提唱した．一方，ウリ科植物では，未熟種子において多種多様な GA が存在するが，栄養生長時の茎部では，GA_{12} から 20 位酸化（3 段階），3β 水酸化を経て GA_4 へ至る 13 位非水酸化経路が主に機能しており，GA_4 が活性型であることを見いだした．以上の結果から，早期 13 位水酸化，13 位非水酸化いずれの経路においても 3β 水酸化が活性型 GA を生成する最終段階であると結論し，Phinney の活性型 GA 仮説を拡張・普遍化した（図 2）．「活性型 GA」は，その後の GA 研究の基盤的概念となり，受容体の同定を含む，GA 情報伝達機構解明研究の進展に大きく貢献した．

一方，Fujioka, Katsumi, Phinney らとの共同研究により，トウモロコシの GA 非感受性矮性変異体である *D8* の茎部に野生型より数十倍高いレベルの GA が存在することが明らかになった．*D8* は，後に GA の情報伝達因子の変異であることが判明し，この発見は，GA 生合成のフィードバック制御が機能しないため高濃度の GA が蓄積することを実証した最初の研究例となった．

2.　イネのファイトアレキシン生合成経路とその制御機構の解明

イネの病原菌感染に対する代表的な防御応答の一つとしてジテルペン型ファイトアレキシン（ファイトカサン類，モミラクトン類を主要成分とする，4 系統 14 種の化合物）の生産が挙げられる．われわれは，これらのファイトアレキシンが GA と類似の経路で生合成される可能性を考え，GA 生合成酵素の遺伝子情報を足がかりに，マイクロアレイ解析を含む分子生物学的手法・生化学的手法を駆使して生合成経路のほぼ全容を明らかにした（山形大学グループ等との共同研究）．また，その過程で，ファイトカサン類やモミラクトン類などの主要ファイトアレキシンの生合成遺伝子がクラスターを形成していること，病原菌感染シグナルとして機能するキチンエリシターにより当該クラスターが同調的に発現誘導されることを発見した．高等植物において，二次代謝産物の生合成遺伝子がクラスターを形成している例はいくつか報告されているが，いずれも恒常的に発現しており，誘導的発現制御を受ける遺伝子クラスターとしては，われわれの発見が最初の研究例となった．さらに，これら生合成系全体を制御するマスター転写因子である OsTGAP1 の同定に成功し，OsTGAP1 過剰発現体培養細胞においては，キチンエリシター処理によりジテルペン型ファイトアレキシンの生産が劇的に増大することを発見した（図 3）．また，OsTGAP1 過剰発現株培養細胞を用いて ChIP-seq 解析を行い，OsTGAP1 の結合領域の網羅的同定を行った．その結果，遺伝子間領域およびジテルペン型ファイトアレキシン生合成遺伝子クラスター領域の両端に強い結合が見いだされるなど，OsTGAP1 が関与する転写制御機構を考えるうえで重要な足がかりとなる知見が得られた．

また，領域横断的な連携研究を展開し（明治大学，農業生物資源研究所グループとの共同研究），イネにおけるキチンエリシター誘導のファイトアレキシン生産には，キチンエリシター受容体 OsCERK1，および MAPK カスケード（MKK4-MAPK6）が関与することを示し，ジテルペン型ファイトアレキシン生産に至るシグナル伝達系の主要因子を明らかにした．

一方，イネのもう 1 種の主要ファイトアレキシンである，フラボノイド型のサクラネチンの生合成の鍵酵素遺伝子で長年未同定であったイネ naringenin-7-*O*-methyltransferase（*OsNOMT*）遺伝子の同定に成功し（図 4），イネにおける全系統のファイトアレキシンの生合成鍵酵素を遺伝子レベルで解明した．*OsNOMT* 遺伝子の発見は，耐病性も期待できるサクラネチン高含有イネの作出だけでなく，サクラネチンの微生物による大量生産を可能にするものと考えられる．サクラネチンは，さまざまな有用薬理作用を有しており，医薬品開発への応用も期待できる．

3.　ジャスモン酸の生理機能の解明

ジャスモン酸（JA）は，もともとジャスミンの花の香気成分としてメチルエステルの形で同定されていた物質である．われわれは，GA 探索研究の過程で数種の植物から新規生長阻害物質として遊離酸型の JA を同定し，JA が広く植物界に分布している可能性を示すとともに，JA が GA の生長促進作用は抑制するが，オーキシンの作用は抑制しないなど，特異な生理活性を有することを発見した．この知見とジャガイモの塊茎誘導物質として JA 類が同定されたことがヒントとなって，JA の細胞表層微小管の形成阻害作用の発見へとつながった（Shibaoka らとの共同研究）．以上の成果は，JA の生理機能に関する先駆的業績として高く評価されており，JA が植物ホルモンとして認知される基盤的知見となった．

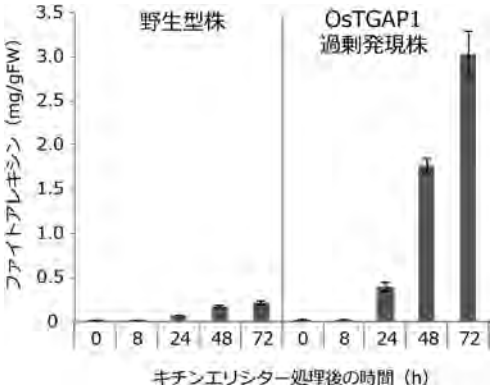

図 3　キチンエリシター処理した OsTGAP1 過剰発現株培養細胞におけるジテルペン型ファイトアレキシン蓄積量

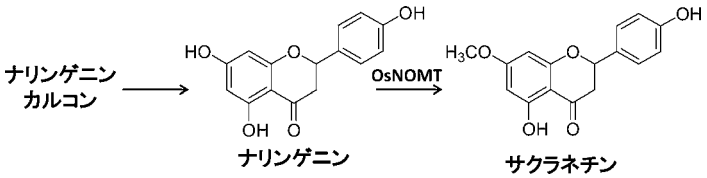

図 4　イネにおけるサクラネチンの生合成経路

一方，イネにおいては，有用なJA生合成変異体が得られておらず，JAの生理機能の解析は進展していなかった．われわれは，最近得られたJA生合成変異体候補である*cpm2*や*hebiba*について，原因遺伝子の機能同定，内生JA類の定量分析を行い，それらがJA欠損であることを明らかにした（大阪市大グループとの共同研究）．また，それらの変異体を用いて，JA類がサクラネチン生産をはじめとする病害抵抗性反応の制御に関与することを実証した．さらに，JA類の存在部位を可視化する方法を開発し，病原菌感染細胞およびその周辺にJA類が局在していることを示し，JA類がイネの病害抵抗性発現において二次シグナルとして重要な機能を果たしていることを明らかにした．

おわりに

以上に述べたように，これまで植物に含まれる生理活性物質の単離・同定，生合成経路，生理機能等に関する研究を行ってきた．現在は，イネを主要な研究対象とし，ファイトアレキシンの生合成制御機構をはじめとして病害抵抗性に関するシグナル伝達機構の研究も併せて行っているが，その過程で未知のシグナル伝達因子の存在が示唆されている．今後も，それらの因子の単離・機能同定を行い，その成果を病害抵抗性イネの作出等の農業分野，生理活性テルペノイド等の有用物質生産へと応用したいと考えている．

謝　辞　学生時代から現在に至るまで，現 東京大学名誉教授の高橋信孝先生，室伏　旭先生，大森俊雄先生，元UCLA教授の故B. O. Phinney先生，オーストラリア国立大学教授のL. N. Mander先生をはじめとする多くの先生方からご指導ご鞭撻をいただきました．心より感謝いたします．本研究は，東京大学農学部農芸化学科農薬学研究室，生物生産工学研究センター生物制御工学，生物構造工学，環境保全工学研究室の教員，卒業生，在校生，ならびに学内外の多くの共同研究者のご協力をいただいて行われたものです．この場をお借りして心より御礼申し上げます．最後になりましたが，本賞にご推薦くださいました山口大学名誉教授の畑中顯和先生に厚く御礼申し上げます．

有用微生物の細胞機能に関する分子遺伝生化学的研究

東京大学大学院農学生命科学研究科　応用生命工学専攻　教授　依　田　幸　司

人類は古来より経験的に多様な微生物の働きを利用し，微生物の実体を知ってからは，積極的な探索と育種が進んだ．動植物に比べて，有用微生物の育種では，理屈に基づく計画的改変と，膨大な数の変異体からの闇雲な探索が，容易に両立する．細胞機能の基礎的な理解が，闇雲な探索で取得された変異体の解析から生まれることも珍しくはない．これは，基礎と応用がおよそ区別できないという，農芸化学の研究の特性によく合致するように思われる．

細胞の機能を司るタンパク質は，細胞の固有の領域に局在してこそ正しく機能する．1970 年代に分子生物学が興隆し育種技術も発達したが，タンパク質の局在機構はほとんど未解明であった．筆者はこの機構を広く解明するため，細菌では分泌タンパク質遺伝子をクローン化・解析し，それを利用して異種タンパク質の分泌生産を果たし，真核微生物の酵母では多数の新規遺伝子を発見し，タンパク質局在に関わる重要な機能を明らかにするなど，微生物の細胞機能に関する諸問題を多岐にわたって研究してきた．

1.　細菌の分泌タンパク質

遺伝子組換え技術が使えるようになり，まず大腸菌がリン酸制限下で大量に分泌生産するアルカリ性ホスファターゼの構造遺伝子（*phoA*）を取得して解析した．*phoA* は，*lac*, *trp* とともに大腸菌の三大レギュロンと呼ばれ，多数の変異株が蓄積し，鮮やかな青に発色する基質もあって，最初にはうってつけの材料と考えられた．プロモーターと分泌シグナル領域の配列･構造を明らかにし，菊池泰弘博士の学位論文になった．これを利用し，異種タンパク質をペリプラズムに生産できる分泌ベクターを創成して，ヒトEGFやB型肝炎ウイルス表層抗原などの生産に成功した．シグナル配列の最適化，分泌タンパク質高生産時の細胞障害回避，新規プロテアーゼ遺伝子の取得とプロ配列の役割解明など，産業利用につながる重要な課題を解決した．タンパク質の膜透過機構の研究は，この後も世界的に広く進められてきたが，万能な有用タンパク質分泌系はまだ夢で，個々の事例ごとに対策と工夫を必要とするのは残念である．

2.　遺伝子増幅の発見と応用

枯草菌から分離された多数のツニカマイシン耐性株の中に，1 株だけ，同時に *α*-アミラーゼを高分泌する株があった．他の株の変異は，アミラーゼ構造遺伝子 *amyE* 近傍の *tmrB* 遺伝子にマップされるが，それらはアミラーゼ高分泌にならない．この機構がわからないため広い応用につなげられなかった．さまざまな検討の末，枯草菌を形質転換してツニカマイシン耐性かつアミラーゼ高分泌にする染色体断片がクローン化でき，その正体が「*amyE*-*tmrB* の下流に非相同組換えでもう一度 *amyE*-*tmrB* があるような，染色体二重化のつなぎ目の DNA」であることを発見した．この断片で枯草菌を形質転換しツニカマイシン存在下で培養すると，染色体は組換えを繰返し *amyE*-*tmrB* 領域が遺伝子増幅した．他の耐性株は *tmrB* のプロモーター領域の変異で発現を向上させ，ツニカマイシンに結合して機能を阻害する TmrB タンパク質を増やしていた．ただ 1 株が，同じことを遺伝子増幅で引き起し，同時にアミラーゼの構造遺伝子も増やしていたのだった．変異といえば DNA 塩基配列の変化とばかり考えていた筆者には，染色体領域の増幅は驚きだった．わかってみれば，これを利用して人為的に遺伝子増幅を誘起し，タンパク質を高分泌生産させる方法を確立することができた．

3.　酵母分泌関連変異株の取得と解析

真核微生物の酵母では，オルガネラ間の小胞輸送が，タンパク質の分泌や糖鎖修飾･局在化に必須である．カリフォルニア大学の Schekman 博士が，輸送の変異株を解析した最新の成果を話した京都での会議に，たまたま参加していた．これは中学生のときビートルズの「プリーズプリーズミー」をラジオで聴いたとき以来の衝撃だった．変異株と遺伝解析が使えるなら，農芸化学の微生物でできないことではないし，まだ 23 遺伝子しか取られていないから大いに展望もあると考え，出芽酵母の研究を開始した．

新規に探索した分泌変異株から小胞体（ER）-ゴルジ体間の輸送に関わる新しい遺伝子を発見した．純国産第 1 号なので，*SEC* などではなく「輸送」にちなんで *USO1* と命名し，中島春紫博士の学位論文になった．Uso1 タンパク質を精製すると，配列から予想されたように双頭単尾のダイマー構造をとっていた．Uso1 タンパク質が，ER から生じた新しい COPII 小胞と特異的に，しかも複数と結合することを *in vitro* 系で示すことができた．小胞を係留するタンパク質群として最初の発見で，小胞輸送機構の研究全体の発展に大きく寄与したと思う．

4.　ゴルジ体タンパク質の動態

ゴルジ体の機能解明のため，糖鎖不全変異株を多数取得し，糖ヌクレオチド GDP-マンノース合成酵素 Vig9 や，Mnn9 を含む 2 種のゴルジ体局在糖転移酵素複合体を発見した．また，GDP-マンノースのゴルジ体膜輸送体 Vig4 を詳細に調べ，従来考えられたようにゴルジ体に常駐しているのではなく，COPI 小胞に乗って ER まで戻り，再び COPII 小胞に乗りゴルジ体に移るという，動的局在移動を繰り返していることを発見した．この知見から，Vig4 はゴルジ体の層盤成熟モデルを実証する材料に使われ，本分野の研究に大きく貢献した．

一方，母細胞のゴルジ体が Ypt11 タンパク質の関与でミオシンに結合し，アクチン軸に沿って娘細胞に積極的に移行するという，オルガネラの母子間相続機構があることも明らかにした．

浸透圧保護下でしか生育できない脆弱細胞変異株の解析では，細胞壁糖タンパク質の重要性や，細胞壁に関わる遺伝子の発現がプロテインキナーゼ C 制御下にあることを見いだした．

5.　ゲノム情報に基づく機能未知必須遺伝子の解析

酵母のゲノム情報が開示され，さまざまな網羅的解析がはなばなしく進められたが，それらからでは機能を予測できず，破壊株は致死になるという，機能未知必須遺伝子がいくつも残っ

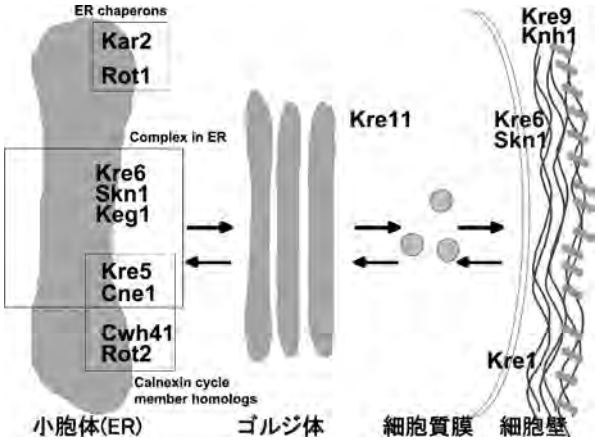

図 1 新規の膜タンパク質 Keg1 は，Kre6 およびそれと相同な Skn1 と結合し，それらのフォールディングと，細胞壁が極性成長する芽の領域への移行に関与する．図中に名を表示したタンパク質はどれが欠損を持っても細胞壁 *β*-1,6-グルカン合成に異常を起こす．

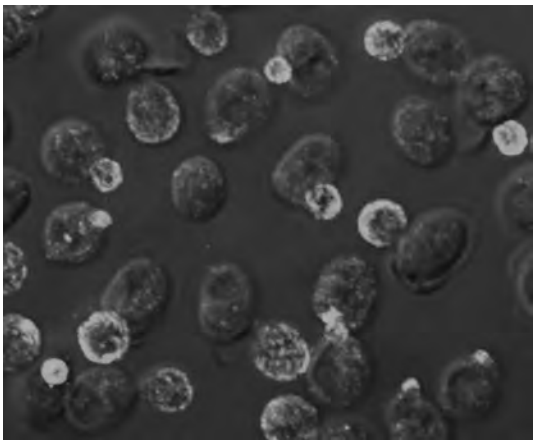

図 2 野生型酵母の Kre6 タンパク質を免疫蛍光染色すると，芽へ集積した像が見られる．図 1 に示したタンパク質に異常のあるものでは，この局在が見られなくなる．

た．その中から膜タンパク質候補を選び，GFP タグ標識体が ER かゴルジ体に局在するものについて詳しく調べた．筆者らの選んだ解析法は，まず error-prone PCR で温度感受性変異株を分離し，準制限温度などで変異形質を詳細に調べられるようにしたうえで，多コピーサプレッサーを取得するものである．サプレッサー遺伝子の産物はごく近傍で機能していることが多いので，調べるべきことが限定できる．その結果，GPI アンカーへのマンノース付加酵素 Pga1（ER），イノシトールホスフォセラミド合成酵素 Kei1（ゴルジ体），*β*-1,6-グルカン合成に関わる Keg1（ER）など，従来の変異株探索からは発見できなかった新規膜タンパク質の機能を明らかにすることができた．Keg1 は他の ER シャペロンとともに *β*-1,6-グルカン合成酵素候補 Kre6 の細胞膜移行を制御すると予想され（図 1, 図 2），さらなる解析によりいまだ不明の細胞壁 *β*-1,6-グルカン合成機構を明らかにできると期待している．

6. ゴルジ体サブ領域の単離と新規膜タンパク質

ゴルジ体を構成するタンパク質は，常に動的な移動を繰り返しているが，ある瞬間には，*cis*・medial・*trans* など異なるサブ

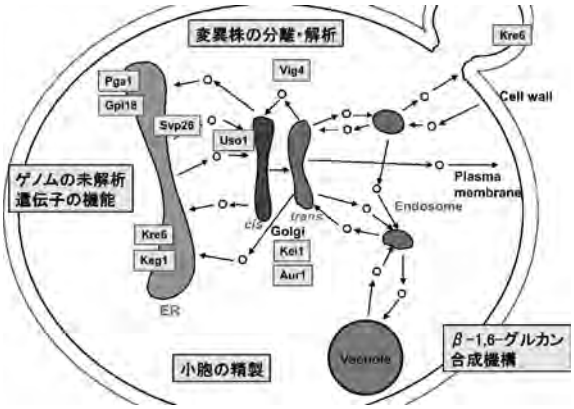

図 3 酵母を材料とした研究をまとめると，*USO1*, *VIG4* のように変異株を分離して解析する古典的アプローチ，*PGA1*, *KEI1*, *KEG1* のようにゲノム情報で未解析なものを調べるアプローチ，Svp26 のようにオルガネラを精製し構成タンパク質中で未解析なものを調べるアプローチ，*β*-1,6-グルカン合成のようにそもそも機構が未解明なものごとを調べるアプローチがあった．すべてが未知という「謎」にひかれたのだが，Keg1 と Kre6 のように，同じところに行き着いたものもある．

領域に存在する．各サブ領域を解析するため，抗体で吸着して膜小胞を精製する方法を開発した．Sed5（*cis*）あるいは Tlg2（*trans*）をもつゴルジ体サブ領域の構成膜タンパク質を網羅的に同定し，機能未知新規タンパク質を発見した．その一つ Svp26 は，数種のマンノース転移酵素と ER で結合し，それらをゴルジ体へ運ぶ COPII 小胞に積み込むのを助けていた．ER には Svp26 以外にもゴルジ体への輸送を助ける「選別アダプター」があることを発見し，タンパク質の局在を決定する新たな機構があることを明らかにした．

7. おわりに

以上のように，筆者は，大腸菌・枯草菌・出芽酵母で，不思議な現象，新しいタンパク質，機能不明の遺伝子など，ひたすら「謎」にひかれて研究を続けてきた（図 3）．主たる材料は，単細胞微生物で，多くの研究者がこぞって実験材料に使ったものでもある．変異体，遺伝子，ベクター，抗体などが豊富で自由に入手でき，形質転換や細胞分画など再現性の高い技術が確立していることは，新しい現象や，もっと深遠な機構の解析に切り込むには，極めて重要である．遺伝子操作も，PCR も，ゲノム情報も，エピトープや GFP タグも，それらが使えるようになったことで，さまざまな研究基盤が整備されたのはありがたかった．研究経費が以前よりかさむようになったのは困ったことではあるが，研究の困難の本質はそこにはない．

謝　辞　本研究は，東京大学農学部農芸化学科微生物学研究室ならびに東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命工学専攻分子生命工学研究室において，多くの学生・大学院生・研究生および共同研究者諸氏によって成し遂げられたものであり，その努力に厚く御礼申し上げます．研究室スタッフとして教育研究に多大にご尽力くださいました片岡宏誌博士，野田陽一博士，足立博之博士，また常に温かいご指導を賜りました，故田村學造先生，山崎眞狩先生，永井和夫先生，高月　昭先生はじめ諸先生に，心より感謝申し上げます．

品質工程改善のためのビール酵母の総合的基盤解析技術の開発

①　②　③　④

キリンビール株式会社　酒類技術開発センター　主査　善本裕之①
キリンホールディングス株式会社　フロンティア技術研究所　主任研究員　吉田　聡②
キリンビール株式会社　酒類技術開発センター　チーフアナリスト　金井(田中)圭子③
キリンビール株式会社　酒類技術開発センター　主務　小林　統④

はじめに

ビール類は低アルコール飲料として広く消費者に愛飲されている．日本では1990年代半ば以降から，さまざまな特徴や機能性を持つ発泡酒や新ジャンルの商品が開発されてきた．このような商品の登場により，発酵中にビール酵母が置かれる環境も大きく変化した．麦芽の低使用比率，あるいは麦芽以外の原材料を用いることで，ビール製造では想定できなかった発酵遅延やオフフレーバー等の課題が発生した．しかしながら，従来のビール酵母の解析技術では，課題解決に必要なデータを十分に得ることができず，発生原因を推定することが難しかった．

ビール製造に使用される酵母には，大きく分けて上面発酵酵母と下面発酵酵母の2種類が存在する．上面発酵酵母は，比較的高温で短期間発酵が行われ，糖を食べ尽くして発酵が終わる頃に上のほうに浮いてくる性質を持ち，*Saccharomyces cerevisiae* に属する．一方，日本で主流なビールは色が淡く透き通ったピルスナータイプで，下面発酵酵母 *S. pastorianus* を用いて低温で発酵させて造る．この酵母は発酵が終わる頃，酵母同士が固まって沈む．この性質は“凝集”と呼ばれ，発酵終了時酵母を回収して次回再び使用する，いわゆる「連用（繰り返し使用）」において重要な醸造特性の一つである．下面発酵酵母は，上面発酵酵母とは遺伝学的特性が異なっていたるために，*S. cerevisiae* で使用されている解析技術が十分に活用できなかった．

本研究では，従来からある解析技術に加えて，近年，飛躍的に発展してきた遺伝子，遺伝子発現，タンパク質，代謝物，表現型の各レベルの網羅的な解析技術を駆使して，下面発酵酵母の特性を解析し，品質や工程を改善するために必要な総合的基盤技術を開発した．これらの技術を用いて，ビール類の発酵中に発生する各種課題の仮説を立て解決を試み，本技術がビール酵母の解析に有効であることを示した．

ビール酵母の総合的基盤解析技術の開発

ビール酵母における発酵の課題は，どのレベルで発生するかわからない．そこで，課題発生の仮説立案のため，それぞれのレベルで必要とされるビール酵母の解析技術を開発した（図1）．そして，課題に応じて最適な解析レベルを選択し，解決へ向けて効率的に取り組むことを可能にした．

1.　遺伝子レベルの解析

パルスフィールドゲル電気泳動後のサザンブロットやEST等の遺伝子レベルの解析から，下面発酵酵母 *S. pastorianus* は，*S. cerevisiae* と *S. bayanus* の2種類のサブゲノムを持つ異質倍数体であり，*S. cerevisiae* に由来するSc型の遺伝子と *S. bayanus* に由来するLg型の遺伝子（Sc型と90%以下の相同性を示す）のセットを持つことを明らかにした．また，下面発酵酵母株は互いに近縁であり，遺伝子レベルで識別することは容易ではなかった．そこで，近縁酵母の識別を可能とするPCRプライマー配列やSNPs（Single Nucleotide Polymorphisms）情報を基に特定の領域の塩基配列の違いにより，これらの酵母株を識別する方法を開発した（図2）．さらに，Sc型とLg型のオーソロガスな遺伝子の塩基配列を利用して，両者を区別して解析できる下面発酵酵母のDNAマイクロアレイを開発し，CGH（Comparative Genomic Hybridization）法を用いることで遺伝子コピー数の違いを基にした解析が可能となり，連用過程で転座が発生しやすい遺伝子領域があることを示し

図1　開発したビール酵母の解析技術（全体像）

た．また，量的形質に関与する遺伝子を同定するためにQTL（Quantitative Trait Loci）解析を行い，香味成分として重要な高級アルコールの生成能に関与する染色体領域がSc型第IV染色体上に座乗する可能性を強く示唆する結果を得た．

2. 遺伝子発現レベルの解析

下面発酵酵母のDNAマイクロアレイを活用し，異なる発酵温度でのSc型とLg型の遺伝子発現調節を解析し，オーソログ間で発現パターンの異なる遺伝子が存在することを明らかにした（図2）．一つの細胞内に2種類のゲノムセットが混在して，共に発現している生物は興味深い．いかにしてこれらの遺伝子発現が調節され，醸造の特性が生まれるかを明らかにすることは生物学的にも意義深いことである．Sc型とLg型の遺伝子を区別できる解析技術を用いることで，下面発酵酵母の特徴をより正確にとらえることができるようになった．

3. タンパク質レベルの解析

目的とするタンパク質を部分精製し，得られたアミノ酸配列情報を基に候補遺伝子を絞り込み，その破壊株の評価から遺伝子を同定する技術を開発した（図3）．イソアミルアルコール生成に関わるデカルボキシラーゼの同定のために，このタンパク質の部分精製を行い，候補遺伝子の破壊株を作製し，酵素活性を測定した．その結果，この酵素反応にはピルビン酸デカルボキシラーゼ遺伝子 *PDC1* が関与していることが明らかになった．この技術を用いることにより簡便に短時間で部分精製のタンパク質から遺伝子を同定することが可能となった．

4. 代謝物レベルの解析

ビール酵母の細胞内イオン性代謝物を測定する手法として，CE-TOFMS（キャピラリー電気泳動-飛行時間型質量分析計）による分析法を確立し，定量解析した細胞内代謝物濃度の比較から酵母の生理状態を把握する技術を開発した（図3）．代謝物濃度のデータベースは酵母の生理状態評価に有用であり，課題発生原因の仮説を立案するために活用できることが示された．

5. 表現型レベルの解析

細胞形態を定量的に表現するシステム（CalMorph）を活用して，発酵中のさまざまな条件下の下面発酵酵母の細胞形態定量解析値を収集し，これらの値をデータベース化した（図3）．細胞形態定量値を比較することで，酵母の生理状態をより正確に把握することが可能となった．

図2 遺伝子および遺伝子発現レベルの主な解析技術

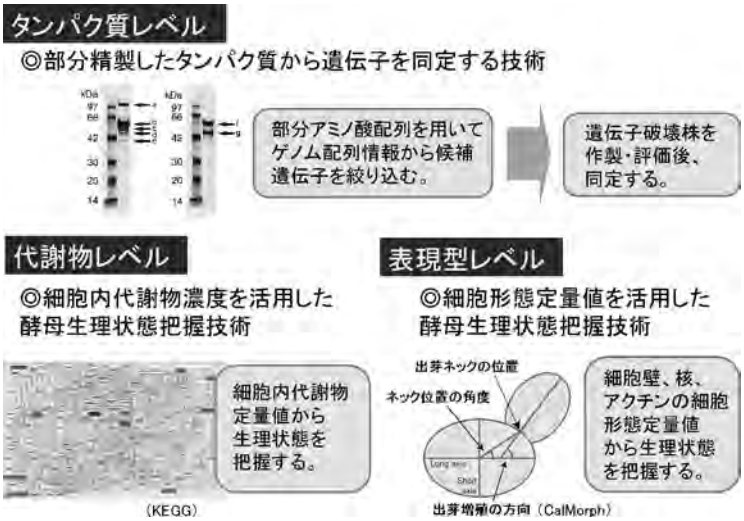

図3 タンパク質，代謝物，および表現型レベルの主な解析技術

以下に，これらの解析技術の実用へ向けた活用事例について，いつか例を挙げて紹介する．

ビール酵母の解析技術を活用した品質及び工程の改善

1.　品質の改善

ビール酵母を各工場へ配布する際，酵母の種類に間違いがなく，その性質が前年と同等であることを保証する必要がある．そのために，上面発酵酵母と下面発酵酵母の違いを区別するPCR 解析法，SNPs を活用した菌株識別法，多型検出のためのパルスフィールドゲル電気泳動とサザンブロット解析法等を開発し，これらにより下面発酵酵母株間の違いを短期間で識別することができるようになった．一方，酵母の生理状態を正確に把握することは，高品質のビール類を製造するために不可欠である．これまで酵母細胞内 pH を測定する ICP 法（Intracellular pH）により生理状態を推定していたが，製造方法も多岐にわたるようになり，既存の ICP 法だけでは発酵での課題仮説を推定することが困難な事例も確認されてきた．今回開発した代謝物，および表現型レベルの解析により，酵母の生理状態をより正確に把握することができるようになった．これらの技術開発により，発酵中に発生する課題に対する仮説立案を行い，適切な対応を取ることで品質向上に貢献した．

2.　工程の改善

発泡酒や新ジャンルの製造では，麦芽使用比率の減少のために液糖で糖源を補う場合が多い．液糖には，グルコース，マルトース，マルトトリオース等の多様な糖類が含まれている．ビール酵母は消費しやすいグルコースをより好んで消費する傾向があるが，そのような条件下では発酵遅延が発生する場合があった．代謝物および表現型レベルの解析を行った結果，これはビール酵母が窒素栄養分や微量栄養分等を発酵前半に急激に消費してしまい，これら栄養分が発酵途中で枯渇してしまうことが原因であることが明らかになった．そこで，ビール酵母が急激に栄養分を消費し過ぎないように発酵前半の温度を下げる2 段階温調法の開発へつなげ，良好で調和のとれた香味を有するビール類の製造を行うことができるようになった．また，従来の知見では，グルコースの比率が高いほど発酵促進効果があると考えられていたが，グルコースとマルトースの濃度比率の違いで，ビール酵母の死滅率が上昇し，糖類の比率によっても発酵遅延が発生することが明らかになった．遺伝子発現および代謝物レベルの解析を行った結果，発酵液中のアミノ酸を増やすように工程を変えることにより発酵遅延を回避することができ，工程改善につなげることができた．

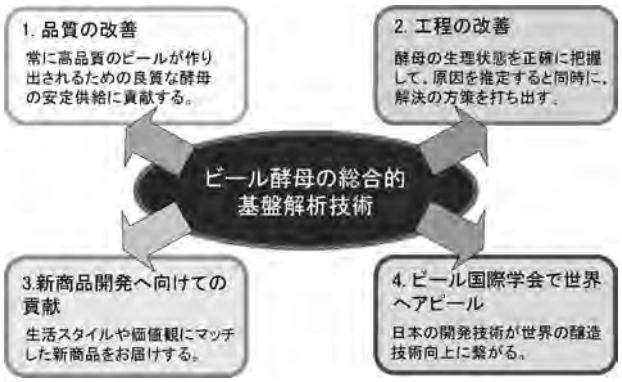

図 4　開発した技術の波及効果

おわりに

ビール酵母の遺伝子，遺伝子発現，タンパク質，代謝物，および表現型のそれぞれのレベルで必要な解析技術を開発し，これらを必要に応じて活用することで課題の仮説立案・原因解明を行い，ビール類の品質管理や工程改善に貢献することができた（図 4）．また，さまざまな生活スタイルや価値観にマッチした新商品を開発する際に生じる課題の解決にも有効である．これらの技術について，国内のみならず，ビールの研究や開発が盛んに行われている欧米において，学会での発表を通して日本の技術力をアピールしてきた．今後も，ビール類だけでなくさまざまな発酵食品製造に応用することで発酵業界全体の発展のために貢献するとともに，お客様によりおいしいビール類をお届けするために，ビール酵母の解析技術の向上に精進を続けていきたい．

本成果は，キリンホールディングス株式会社，ならびにキリンビール株式会社の多くの関係者の尽力によるものであり，深謝いたします．細胞形態定量解析は東京大学・大矢禎一教授ら，細胞内代謝物解析は慶應義塾大学・曽我朋義教授らとの共同研究で取り組んだ内容であり，ご協力いただきました皆様に深く感謝いたします．また，本賞にご推薦いただきました東京大学・依田幸司教授，および選考委員の先生方に厚く御礼申し上げます．

腸溶加工技術に着目した ラクトフェリン含有機能性食品の開発

① ② ③ ④

ライオン株式会社 常務取締役 杉 山 圭 吉①
ライオン株式会社 生命科学研究所長 村 越 倫 明②
ライオン株式会社 生命科学研究所主任研究員 小 野 知 二③
株式会社 NRL ファーマ 取締役研究開発本部長 星 野 達 雄④

はじめに

2008 年の厚生労働省の調べによると 40〜74 歳（対象人口約 5,800 万人）におけるメタボリックシンドローム該当者数は約 1,070 万人，予備群者数は約 940 万人，併せて約 2,010 万人にも達しており，日本人男性の 2 人に 1 人，日本人女性の 5 人に 1 人が，メタボリックシンドロームが強く疑われる者，あるいは予備群と考えられる．メタボリックシンドロームは，内臓脂肪型肥満に高血糖・高血圧・高脂血症のうち二つ以上を合併した状態を指し，メタボリックシンドロームを予防，改善するためには，その成因基盤である内臓脂肪の蓄積を抑制することが重要であると考えられている．

ラクトフェリンは 1939 年に「牛乳に含まれる赤色タンパク質」として発見された，分子量約 8 万ダルトンで，1〜2 原子の鉄を配位し，糖鎖を有するタンパク質である．哺乳類の乳中，特に初乳に多く含まれていることから，免疫調節等の生体防御に重要な物質と考えられてきた．また近年の研究で，ラクトフェリンが胃で分解され，生成したラクトフェリシンなどのペプチドが，抗菌・抗ウイルス等の感染防御作用や抗酸化作用，がん予防作用等の多機能な生理活性を発揮することで注目されている．さらにラクトフェリンは母乳に含まれている成分であり，安全性が高い素材であることが特徴である．

ライオン(株)の研究開発本部では，2003 年よりラクトフェリン研究を開始し，今日に至っている．ラクトフェリンの内臓脂肪低減効果に注目した機能性食品「ナイスリムエッセンスラクトフェリン」の開発過程を振り返ると，①内臓脂肪低減効果の発見，②腸溶加工技術の導入，③臨床試験による有効性の立証，④作用メカニズムの解明，という 4 つのポイントがあったと思われる．以下，この 4 点に沿って，開発経緯をご説明したい．

1. 内臓脂肪低減効果の発見

ライオン(株)では，歯周病原因菌が産生する内毒素 LPS（リポ多糖）を不活性化する食品素材を探索し，ラクトフェリンに強い解毒作用があることを見いだし，歯周病予防を目的としたラクトフェリンを含有する機能性ガムを開発・上市した．一方，歯周病が全身健康にも影響を与える可能性が示唆されており，歯周病患者は血中の LDL コレステロール（悪玉コレステロール）や中性脂肪が高く，HDL コレステロール（善玉コレステロール）が低いことが報告されていた．ライオン(株)に属する受賞者らは，歯周病が全身健康に与える影響の原因因子が LPS ではないかと考え，歯周病菌由来の LPS をマウスに投与した結果，血中の総コレステロール，中性脂肪が上昇することを明らかにした．さらにこれらのマウスにあらかじめラクトフェリンを摂取させておくと，前述の脂質異常が予防できることも見いだした．そして興味深いことに，ラクトフェリンを投与したマウスは，なぜか内臓脂肪の蓄積が少ないことを偶然，発見した．当時，厚生労働省より，メタボリックシンドロームのリスクを計る新しい診断基準が発表されており，メタボリックシンドローム予防の重要性が社会的に認識されつつあった．内臓脂肪を減少させる機能性食品を開発することは国民の健康増進に貢献できるものと考え，この発見を端緒としてラクトフェリン研究の新たなターゲットを「内臓脂肪低減効果を有する食品の開発」に設定した．

2. 腸溶加工技術の導入

内臓脂肪低減効果の発見を契機に，ラット腸間膜脂肪由来の前駆脂肪細胞の初代培養系を導入し，ラクトフェリンが脂肪細胞における脂肪の合成を抑制するという新しい知見を見いだし，動物実験の結果を裏づけるデータを取得した．しかしながら，胃の消化酵素であるペプシンで分解したラクトフェリンではその活性が消失することも明らかとなった（図 1）．前述のように感染防御作用等におけるラクトフェリンの活性本体は，ラクトフェリシンに代表されるペプチドであることが報告されていたことから，脂肪細胞での知見は予想外の結果であり，かつ重要なデータであった．こうしたことから，ラクトフェリンを経口摂取して内臓脂肪低減効果を発揮させるためには，ラクトフェリンが胃で分解されずに腸まで届く加工技術が必要となった．

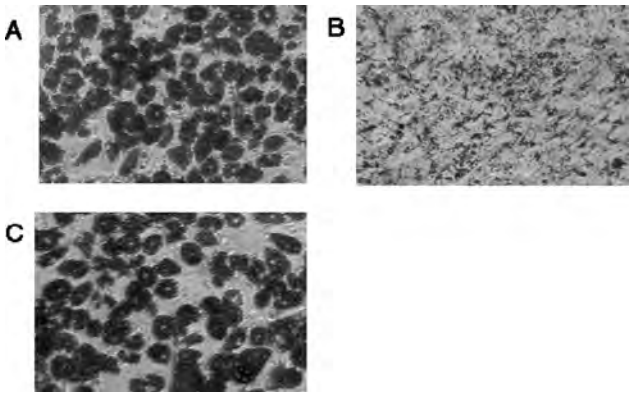

図 1 脂肪細胞の脂肪蓄積に対するラクトフェリンの効果
脂肪を Oil Red O で染色
A: 無添加
B: ラクトフェリン添加（300 μg/mL）
C: ペプシンで分解したラクトフェリン添加（300 μg/mL）

一方，(株)NRL ファーマではラクトフェリンの腸溶加工技術の開発を行っていた．当時，ラクトフェリンを腸溶化する技術は想像以上に困難で，ラクトフェリンを乾燥状態のまま打錠，成型することは，ほとんど行われておらず，また，食品や栄養補助食品を腸溶化するという考えが一般的ではなく，当然ながら腸溶化の基剤としては医薬品用基剤しかなかった．そのような中，医薬品（錠剤）のマスキングや艶出しを目的としたコーティング剤や結合剤として利用され，食品添加物としても認められ広く使用されている天然高分子シェラックに着目し，これを用いた腸溶加工技術の検討を進めた．一般的な処方や剤型，打錠，コーティング方法では満足する結果は得られなかったが，試行錯誤を重ねた結果，日本薬局方崩壊試験をクリアできる（医薬品と同等の結果が得られる）ラクトフェリンを含有する腸溶錠を開発することに成功した．従来とは違い，pH 依存型の皮膜を成型し，胃では崩壊せず，小腸に到達してから皮膜が溶解し，ラクトフェリンが溶出される設計になっている（図 2）．

以上の背景をもとに，ラクトフェリンの内臓脂肪低減効果を発見したライオン(株)と，ラクトフェリンの腸溶加工技術を開発した(株)NRL ファーマが，内臓脂肪低減効果を有する機能性食品の開発を共同で進めた．

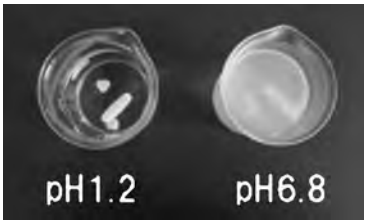

図 2　日本薬局方崩壊試験の結果
ラクトフェリン腸溶錠は，酸性では 2 時間以上崩壊せず，中性では 1 時間以内に崩壊．

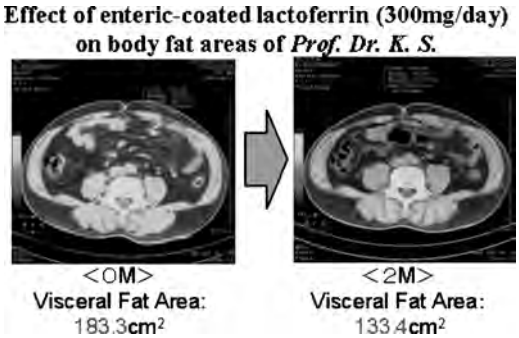

図 3　ラクトフェリン腸溶錠の内臓脂肪低減効果（腹部 CT 画像，社内試験結果の著効例）

3.　臨床試験による有効性の立証

こうして得られたラクトフェリン腸溶錠について，ライオン(株)において社内臨床試験を実施したところ，8 週間の摂取により，初期値と比較して有意な体重減少効果を見いだし，とりわけ内臓脂肪の減少が顕著であることを確認した（図 3）．この結果に自信を得て，ラクトフェリン腸溶錠の有効性を科学的に証明するため，外部の臨床試験機関による二重盲検群間比較試験を実施した．肥満傾向の日本人男女（内臓脂肪面積平均 100 cm^2 以上）に対して，ラクトフェリン腸溶錠群およびラクトフェリンの代わりに乳糖を配合した群（プラセボ群）の 2 群（各群 n=13）を設定し，1 日に 300 mg, 8 週間摂取してもらった．その結果，ラクトフェリン群では，プラセボ群と比較して，体重が 2.5 kg 有意に減少し（p=0.013），CT 撮影による腹部内臓脂肪面積が 12.8 cm^2 有意に減少（p=0.0089）することを明らかにし，ラクトフェリン腸溶錠の内臓脂肪低減効果を科学的に立証した．また，社内試験においても外部の試験においても有害事象は認めらなかった．

4.　作用メカニズムの解明

ラクトフェリンの内臓脂肪低減メカニズムは，これまで全く知られておらず，これを解明することは学術的にも意義が大きいと考え，ライオン(株)に属する受賞者らは研究を進めた．まずラットを用いてラクトフェリンを強制胃内投与し，体内動態を解析した．その結果，未分解のラクトフェリンが一部小腸に到達し，血中や他の臓器にはほとんど検出されず，腸間膜脂肪に局在していることを明らかにした．そこで，先に見いだした脂肪細胞に対するラクトフェリンの脂肪合成抑制作用に対する作用メカニズムの検討に着手した．前述の実験系について DNA マイクロアレイ解析を行った結果，ラクトフェリンが脂肪合成に関与する酵素群の遺伝子発現を抑制するのみならず，PPARγ 等の脂肪細胞の分化調節因子の発現を抑制することを見いだした．一方，成熟脂肪細胞を用いて，脂肪の分解過程に対するラクトフェリンの作用を検討した結果，ラクトフェリンが脂肪分解促進作用をも有することを新たに見いだした（図 4）．本実験系においても DNA マイクロアレイ解析を実施した結果，脂肪滴の周囲に存在し，リパーゼによる分解を防御するペリリピンの発現がラクトフェリンにより減少し，また脂肪分解に重要な経路である cAMP シグナリングパスウェイの変動も認められた．ペリリピンについては，Real time PCR 法や Western blotting 法により遺伝子・タンパク質レベルでラクト

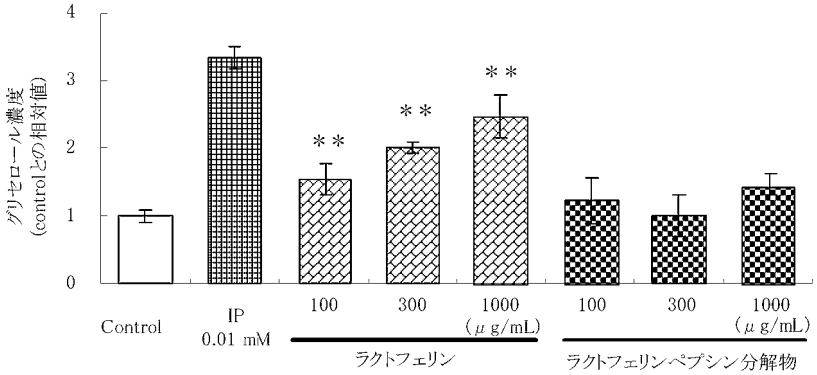

図 4　ラクトフェリンの脂肪分解促進作用
Control: 無添加，IP: イソプロテレノール（陽性対象）

フェリンによる発現抑制効果を検証している．また cAMP シグナリングパスウェイの変動については，細胞内 cAMP 濃度を測定し，ラクトフェリンが脂肪細胞の cAMP 濃度を上昇させるという新たな知見を得ている．

以上の結果から，経口摂取したラクトフェリン腸溶錠は，胃で分解されずに小腸で吸収され，短時間のうちに内臓脂肪まで到達し，脂肪の合成抑制と分解促進の両作用により，内臓脂肪を低減することが推察された．

おわりに

「ナイスリムエッセンス　ラクトフェリン」は，社内はもとより，多くの研究機関との共同研究によって生まれた成果であり，生活習慣病の予防・改善を通して，一人でも多くの人々の健康の維持・増進に貢献できれば，これに勝る喜びはない．

謝　辞　本開発に当たっては，京都府立医科大学の西野輔翼名誉教授，名古屋市立大学の飯郷正明先生，京都市立病院糖尿病代謝内科部長・京都府立医科大学臨床教授の吉田俊秀先生，北海道大学の宮下和夫教授，東京大学の加藤久典特任教授のご指導を賜りました．ここに深く感謝の意を表します．また本開発に携わった，ライオン(株)，(株)NRL ファーマの関係者の皆様に深謝申し上げます．

構造が複雑なシアル酸含有糖鎖および糖脂質の合成化学的研究

岐阜大学応用生物科学部および京都大学物質-細胞統合システム拠点　准教授　安　藤　弘　宗

はじめに

自然は，精緻な技により多様で膨大な分子を産み，それらを絶妙に配剤し，生命の綾を永々と織り続けている．生命現象を分子単位に還元し，分子の構造および化学的，物理的な性質と分子間の関連性から個々の現象を読み解くうえで，生体分子の精密な再構築（精密合成）と機能性プローブの創製は極めて重要な役割を担っている．われわれが研究対象としている「糖鎖」およびそのタンパク質，脂質複合体である「複合糖質」は，主に糖鎖-タンパク質相互作用を介して細胞表層での分子認識，細胞認識に深く関わっており，細胞と外界の境界線で起こるさまざまな現象の理解に不可欠な生体分子である．糖鎖はポリオール化合物である単糖を構造単位とするため，単糖の各水酸基が結合の起点となり，核酸やタンパク質には見られない多様な分岐構造を形成する．この糖鎖特有の構造多様性こそが分子レベルでの糖鎖研究を困難にしている主因であり，糖鎖合成化学が重要たるゆえんと言える．糖鎖合成の本質はよく「グリコシル化と保護基の化学」と単純明快にまとめられるが，これらの化学は密接かつ複雑に関連しており，合成ユニットの保護基の兼ね合い（orthogonality）を考慮するだけでは，複雑な糖鎖を合成することはほぼ不可能に近い．われわれは，シアル酸を含む糖脂質の一群であるガングリオシドの生物学的意義の解明に向けて，多様かつ複雑な構造を有するシアル酸含有糖鎖およびガングリオシドの強力な合成法の攻究に傾倒してきた．本稿では，その成果を紹介させていただく．

1. 複雑なシアル酸含有糖鎖を構築するための有用な合成反応の開発

生体で機能発揮する糖鎖に含まれるシアル酸は，部分的な構造修飾を受けた50以上の類縁体をもつ分子多様性に富む酸性九炭糖である．シアル酸の類縁体は動物種，組織臓器間で厳密に使い分けられており，このシアル酸の多様性に対応した合成法の開発は，糖鎖機能の分子レベルの理解のために欠くことができない．しかし，これまでの手法は一種類のシアル酸（*N*-アセチルシアル酸）を対象としたものであり，シアル酸多様性への対応が困難であるうえ，グリコシド化反応の効率において改善の余地があった．われわれは，C5位アミノ基に2,2,2-trichloroethoxycarbonyl（Troc）基を導入したシアル酸供与体が優れた反応性を示すことを発見した．これにより，従来法でのグリコシド化反応の効率改善に成功した．さらに，Troc基の選択的脱保護とその後に随伴する位置選択的O→Nアセチル転位反応を利用した6種のシアル酸主要分子種への変換経路を確立した．

シアル酸の類縁体は他のシアル酸とグリコシド結合して多量体を形成し，さらに構造が多様化することが知られている．しかし，C5位アミド基との水素結合の影響により，シアル酸の水酸基の反応性は低下しているため，グリコシド化反応による二量体の合成は困難を伴っていた．われわれは，ラクタム化でシアル酸を舟形配座に固定し，水酸基とアミド基との水素結合を解消することにより，水酸基の反応性を向上させることに成功し，合成が困難であったシアル酸二量体の効率的合成法を確立した（図1）．また，シアル酸ラクタム化が天然型のαグリコシドに対して特異的に進行することを利用して，クロマトグラフィーでは分離困難な立体異性体混合物からαグリコシド体のみを簡便に分離する手法も開発した．この手法を応用して，シアル酸四量体の構築にも成功した．

2. 神経突起伸展活性を有する棘皮動物由来シアル糖鎖合成およびガングリオシドの全合成

棘皮動物（ヒトデ，ナマコなど）より発見されたガングリオシドには，強力な神経突起伸展活性があることが知られており，近年，神経機能回復薬のシードとして注目されている．それらの糖脂質は哺乳類には見られない複雑なシアル酸二量体，三量体を含む糖鎖を有していることが特徴であるが，合成標品を用いた構造活性相関研究は未着手の状態である．そこで，われわれは，上述のシアル酸含有糖鎖合成法を基盤として，3種の新規糖鎖（Hp-s6, HPG-1, HPG-7）の合成，2種のガングリオシド（HLG-2, LLG-3）の全合成を世界で初めて達成した（図2）．さらに，合成した糖鎖を用いて，PC12細胞に対する神経

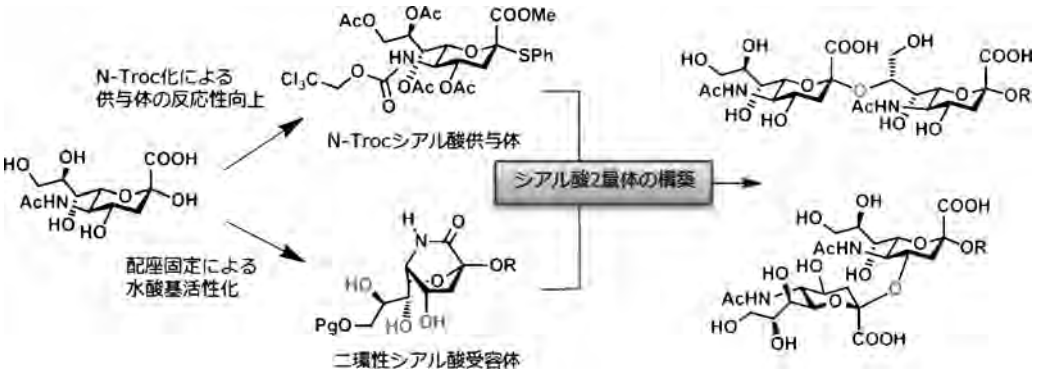

図1　高反応性シアル酸ユニットによるシアル酸二量体合成の概要

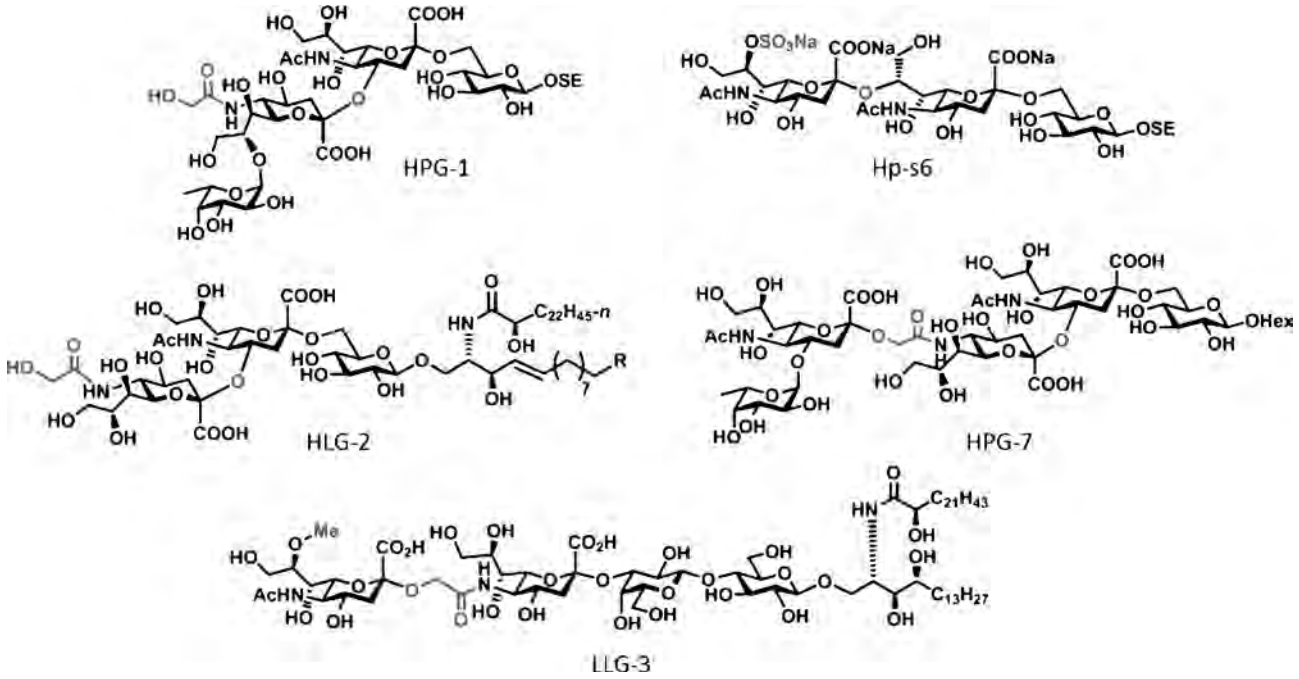

図 2　本研究で合成した棘皮動物由来ガングリオシド

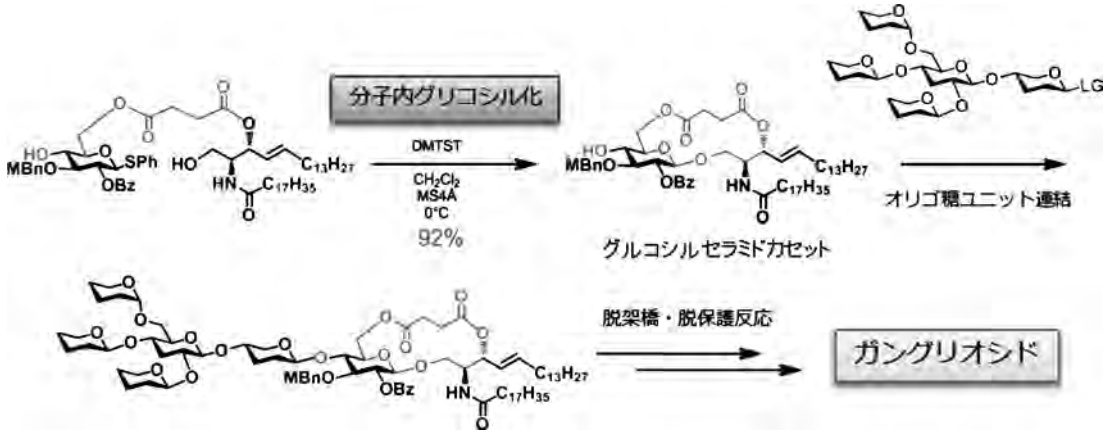

図 3　Glc-Cer カセット法によるガングリオシド合成の概要

突起伸展活性を初めて確認した．

3.　哺乳動物の神経系に発現するガングリオシドの合成法の確立

哺乳動物の神経系に特異的に発現しているガングリオシドは微量成分でありながら，神経回路網形成，記憶形成保持，中枢神経疾患，自己免疫神経疾患に関わる糖脂質成分として注目されている．また，細胞膜ミクロドメインである脂質ラフトの構成分子として，シグナル伝達の制御に関与しており，脂質ラフトの機能解明のためにもガングリオシドの合成は重要な課題である．これらの神経系ガングリオシドの糖鎖は複雑な分岐構造を有しているため，化学合成の難度が高く，神経ガングリオシドと神経機能，神経疾患の研究の遅滞を招いているのが現状である．また，従来法では多段階を経て合成した糖鎖に長鎖脂質を効率的に導入することも容易ではなく，ガングリオシドという最終構造の目前に脂質導入という難路が待ち受けていた．われわれは神経系ガングリオシドの合成に向けて，まずこの脂質導入の低効率を解決することに着手した．ガングリオシドに共通して含まれる脂質であるセラミドは長鎖アルキル基からなる疎水性部位とアミド結合および水酸基からなる親水性部位を有するため，分子間で疎水–疎水結合と水素結合が発生し，高い凝集性を示す．そのため，糖鎖とのグリコシル化は低収率にとどまっていた．われわれは，セラミドと還元末端の単糖残基（グルコース）の保護体を連結させたグルコシルセラミド（Glc-Cer）と，グルコースを除いた糖鎖部分をグリコシル化することでガングリオシド骨格を高収率で構築できることを見いだした．また，このとき中程度の収率にとどまっていたグルコースとセラミドのグリコシル化反応を，グルコースとセラミドの架橋体の分子内グリコシル化反応によって効率化することに成功し，Glc-Cer を脂質導入ユニットとして用いる Glc-Cer カセット法を確立した．

神経系ガングリオシドの糖鎖部分の合成では，糖鎖部分に共通するシアル酸分岐三糖の構築が課題であったため，まず，上述した N-Troc シアル酸供与体によるグリコシル化により大量かつ効率的に分岐構築の鍵となるシアリルガラクトース二糖を合成する手法を確立した．次に，この二糖へガラクトサミンを高収率で結合させ分岐三糖中間体とし，さらに三糖受容体，三

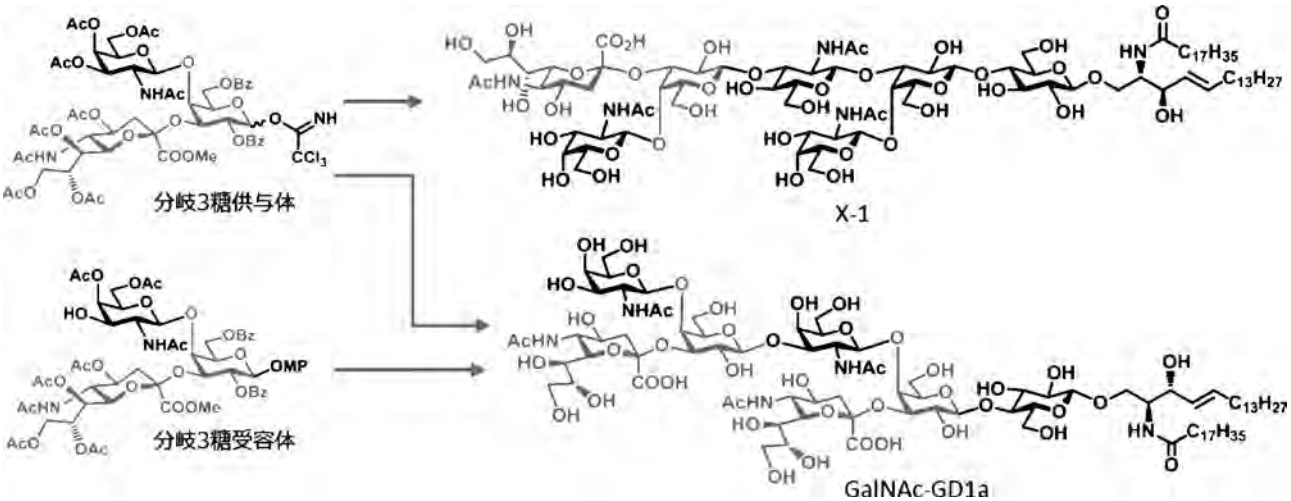

図 4　本研究で合成した神経系ガングリオシド

糖供与体へと効率的に誘導する経路を開発した．

このシアル酸分岐糖鎖構築法と前述の Glc-Cer カセット法を基盤として，われわれは，自己免疫神経疾患の発症に関わる脳ガングリオシド X1（分岐七糖含有）X2（分岐八糖含有），ギランバレー症候群関連ガングリオシド GalNAc-GD1a（分岐七糖含有）の全合成に初めて成功した．

おわりに

われわれは，「自然界の糖鎖の多様性をどれだけ再構築できるのか」という挑戦を続けてきた．その結果，本稿でご紹介したように複雑な構造をもつシアル酸含有糖鎖ならびにガングリオシドの合成が可能となった．しかし，ガングリオシドだけでも合成不可能な構造が多数存在しており，課題は山積している．「自然は意をもって分子を配する」の前提に立てば，糖鎖の多様性の謎は深まるばかりである．われわれはさらに自然が擁する糖鎖の多様性への合成化学的な挑戦を続けるとともに，実践的な合成法を橋頭堡として糖鎖の意義解明に資する異分野融合研究を展開し，糖鎖の神秘に迫りたいと考えている．

本研究は，岐阜大学応用生物科学部応用生命科学課程生理活性物質学研究室で行われたものです．私を糖鎖の世界に導いていただきました岐阜大学教授 故 長谷川　明先生，そして，この研究の機会と恵まれた研究環境をお与えいただき，学生時代より温かく見守っていただいている岐阜大学教授の木曽　真先生，石田秀治先生に衷心より感謝申し上げます．また，合成ガングリオシドを使った神経突起伸展実験でご協力をいただいた岐阜大学准教授の矢部富雄先生，矢部律子女史に深謝申し上げます．本研究成果は，今村彰宏博士，田中秀則博士，藤川紘樹博士，岩山祐己博士をはじめとする生理活性物質学研究室の卒業生，研究員ならびに玉井秀樹君，中島慎也君をはじめとする在校生の不断の努力が実を結んだものです．共に研究ができた幸せに感謝し，昼夜兼行で研究に専心してくださった諸兄諸姉に心よりの敬意と謝意を表します．最後となりましたが，本奨励賞に推薦していただきました日本農芸化学会中部支部長の牧正敏先生ならびにご支援賜りました諸先生に，この場をお借りして厚く御礼申し上げます．

酸味受容体の発見とその味覚伝達機構の解明

東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻　特任助教　石　丸　喜　朗

はじめに

食は生命の根源である．ヒトを含むすべての動物は，食物の栄養性（糖・アミノ酸含量），毒性（苦味強度），塩濃度，酸性度を，味覚系を用いて評価している（*Odontology*, 2009; *J. Dent. Res.*, 2009）．口腔内に取り込まれた食物が，主に舌上皮の味蕾に存在する味覚受容体によって受容されると，細胞内シグナル伝達系を介して味細胞の脱分極が引き起こされ，味細胞に投射している味神経に向けて神経伝達物質が放出される．味神経に伝達されたシグナルは数段階の神経細胞を経由し，最終的に大脳皮質味覚野に到達して味が認知される．

味は，甘味，苦味，酸味，塩味，うま味の5基本味に分類される．最近約10年間に，末梢組織である味蕾における甘味，苦味，うま味受容の分子機構に関しては，受容体からその下流のシグナル伝達因子など，多くの知見が得られている．一方，酸味と塩味に関しては，味覚受容体をはじめとするシグナル伝達機構に未解明の問題が数多く残されている．筆者は酸味受容・伝達の分子機構の全容解明を目指し，世界をリードする研究を展開してきた．以下に主な研究概要を述べる．

1. 酸味受容体 PKD1L3/PKD2L1 の発見

Transient receptor potential（TRP）チャネルファミリー分子は，視覚，嗅覚，温度感覚などさまざまな感覚系において，受容体やシグナル伝達因子として重要な役割を果たす．筆者らは，33種類ある広義のTRPチャネルファミリー分子に関して，マウス有郭乳頭味蕾における網羅的な発現解析を行った．その結果，甘味・苦味・うま味の細胞内シグナル伝達への関与が知られていた *Trpm5* に加えて，二つの分子 *Pkd1l3* と *Pkd2l1* が味蕾中の一部の味細胞に特異的に発現することを発見した（*Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2006）．*Pkd1l3* と *Pkd2l1* はそれぞれ，多嚢胞性腎疾患の原因遺伝子 *PKD1* と *PKD2* と相同性があり，PKD1L3は長いN末端細胞外領域をもつ11回膜貫通型，PKD2L1は6回膜貫通型と予想される機能未知の分子であった（図1）．

Pkd1l3 と *Pkd2l1* は舌後部の有郭・葉状乳頭では味蕾中の約20%を占める同一の細胞に共発現するのに対して，舌前部の茸状乳頭と軟口蓋では *Pkd2l1* だけが発現していた．また，*Pkd1l3* や *Pkd2l1* は，甘味・苦味・うま味を受容する細胞とは異なる細胞に発現した（図2A）．ところで，1個の味蕾は約50～100個の細胞からなり，古くから電子顕微鏡観察による細胞形態と細胞内微細構造に基づいて，紡錘形をしたI型，II型，III型細胞と基底部に存在する丸型のIV型細胞に分類されている．この発見以前は，甘味・苦味・うま味物質は味蕾のII型細胞で受容され，シナプス構造の存在が観察されるIII型細胞は，II型細胞で感知された味情報を味神経へと伝達する働きをすると考えられていた．しかし，免疫電子顕微鏡法を用いた解析から，*Pkd2l1* を発現する細胞はIII型細胞であること（*Chem. Senses*, 2008），*Pkd2l1* 発現細胞をジフテリア毒素によって特異的に死滅させた遺伝子改変マウスでは，酸味刺激に対する味神経応答が消失する報告などから，III型細胞は酸味を感知する機能をもつことが示された．つまり，筆者の研究は解剖学的な分類を細胞機能の観点から解明した点で重要である．

次に，培養細胞発現系を用いて，両分子が味覚系において果たす役割を解析した．*Pkd1l3* と *Pkd2l1* を HEK293T 細胞に発現させるとヘテロマーを形成し，その共発現が細胞膜表面における機能的な発現に必要であった．Ca^{2+} イメージング法とパッチクランプ法による機能解析では，酸味以外の4基本味物質には応答しなかったが，クエン酸や酢酸などさまざまな酸溶液に対して，酸刺激除去後に応答する「オフ応答」を示した（図2B）（*EMBO Rep.*, 2008; *BBRC*, 2009）．これは，例えばレモンをかじったとき，徐々に唾液が出てきてしだいに酸味が強くなる現象を反映するものと解釈できる．最近，*Pkd2l1* が単独で発現する茸状乳頭から単離したIII型細胞では，酸刺激時の「オン応答」だけが観察されるのに対して，両分子が共発現する有郭乳頭から単離したIII型細胞では，「オン応答」と「オフ応答」が引き起こされることが報告された．この実験結果は，PKD1L3/PKD2L1 複合体が生体でも「オフ応答」を司る酸味受容体として機能する可能性を示唆している．

さらに，両分子のさまざまな欠失変異体やアミノ酸点変異体を作製し，構造・機能相関について詳細に解析した（*FASEB J.*, 2010; *BBRC*, 2011）．まず，共免疫沈降実験を行って，両分子間の相互作用に重要な領域がそれぞれの膜貫通ドメインであることを決定した．相互作用に重要な領域を欠失した変異体

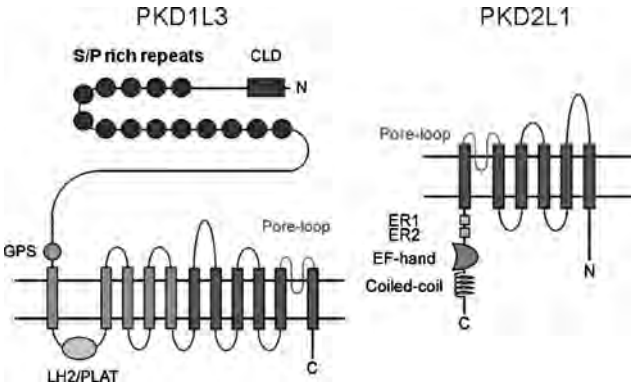

図1　PKD1L3 と PKD2L1 の構造模式図
PKD1L3は長いN末端細胞外領域をもつ11回膜貫通型，PKD2L1は6回膜貫通型と予想される広義のTRPチャネルファミリー分子である．PKD2L1のC末端細胞内領域には，EF-handドメインやcoiled-coilドメインが含まれる．両分子はそれぞれの膜貫通領域を介してヘテロマーを形成し，酸刺激除去後に応答する「オフ応答」を示した．

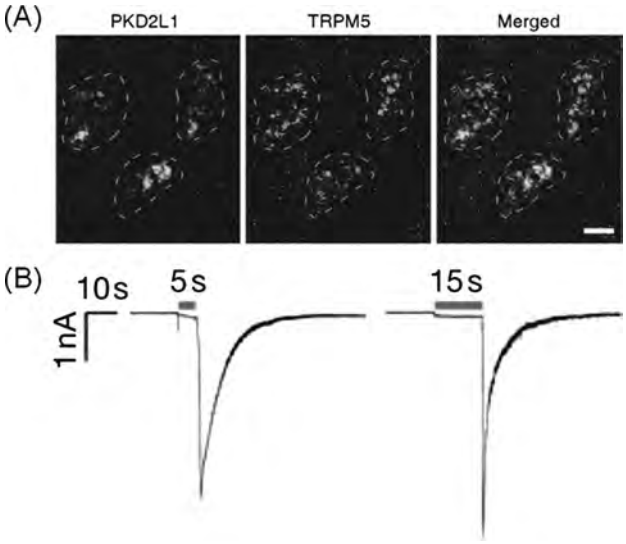

図 2　*In situ* hybridization 法を用いた *Pkd2l1* の発現解析（A）と培養細胞発現系を用いた機能解析（B）
（A）*Pkd2l1* は *Pkd1l3* とともに，甘味，苦味，うま味を受容する II 型細胞（*Trpm5* 陽性細胞）とは異なる III 型細胞特異的に発現する．
（B）*Pkd1l3* と *Pkd2l1* を共発現させた HEK293T 細胞において，酸溶液投与（横線）の除去直後に「オフ応答」が観察された．

は，チャネルとして機能するために必要な細胞表面に輸送されなかった．Ca^{2+} イメージング法を用いた機能解析から，PKD2L1 の C 末端細胞内領域に存在する EF-hand ドメインと coiled-coil ドメインは，酸応答には必要でないことが明らかとなった．パッチクランプ法による機能解析からは，PKD1L3/PKD2L1 複合体は，高い Ca^{2+} 透過性を示す非選択的陽イオンチャネルであることが示された．この Ca^{2+} 透過機構を調べるために，両分子の推定ポア領域内に存在する酸性アミノ酸の点変異体を作製し，Ca^{2+} イメージング法を用いた機能解析を行った．PKD2 ファミリー間で保存された PKD2L1 の Asp^{523} 残基を Asn 残基に置換すると，細胞膜表面における発現は観察されたが，Ca^{2+} 透過性を示さなかった．一方，他の 4 種類の点変異体では，Ca^{2+} 透過性に変化は見られなかった．以上の結果から，PKD2L1 の推定ポア領域内に存在する Asp^{523} 残基が，PKD1L3/PKD2L1 複合体が示す高い Ca^{2+} 透過性に重要であることと，PKD2L1 がポア形成に関与することが明らかとなった．

2.　*Pkd1l3* および *Pkd2l1* 遺伝子破壊マウスの作出と表現型解析

生体内における両分子の機能を解明するために，各遺伝子単独と二重遺伝子破壊マウスを作出し，その表現型を解析した（*FASEB J.*, 2010; *PLoS One*, 2011）．その結果，野生型マウスでは，PKD2L1 タンパク質は味物質と接触する味孔部位に局在するのに対して，PKD2L1 との相互作用に重要な膜貫通領域を欠失させた *Pkd1l3* 変異マウスの有郭・葉状乳頭味蕾では，野生型と異なり，PKD2L1 タンパク質は細胞質全体に分布していた（図 3A）．つまり，培養細胞発現系と同様に味細胞でも，両分子の膜貫通領域を介した相互作用は，細胞表面への移行に重要であることが明らかになった．次に，酸味刺激に対する味神経の応答を電気生理学的な手法を用いて調べた．*Pkd2l1* 変異マウスと二重変異マウスでは，茸状・葉状乳頭味蕾に投射する鼓索神経の酸味応答が野生型と比較して抑制されたが，完全には消失しなかった（図 3B）．一方，有郭・葉状乳頭味蕾に投射する舌咽神経では，いずれの変異マウスでも酸味応答に野生型と顕著な差は見られなかった．有郭・葉状乳頭味蕾において酸刺激に対する「オフ応答」を検出できる実験系を用いて検証することが今後の課題である．以上の結果から，PKD2L1 が実際に酸味受容へ関与することが解明されたが，ほかにも未知の酸味受容体が存在する可能性が強く示唆された．

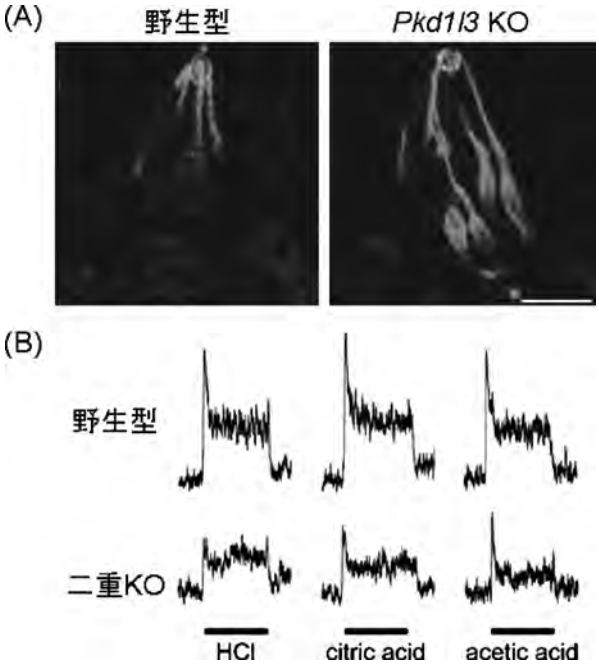

図 3　*Pkd1l3* および *Pkd2l1* 遺伝子破壊マウスの表現型解析
（A）PKD2L1 タンパク質は野生型では味孔付近に局在するが，*Pkd1l3* KO マウスでは細胞質全体に分布していた．
（B）KO マウスでは酸味刺激に対する味神経応答が野生型と比較して抑制されたが，完全には消失しなかった．

3.　酸味情報伝達神経回路の解明

最後に，末梢の味蕾で感知された酸味シグナルがどのように中枢へ伝えられるかを解析した（*J. Neurochem.*, 2011）．コムギ胚芽レクチン（WGA）は，連絡する神経細胞間をシナプスを介して輸送される性質をもち，WGA タンパク質を免疫組織学的に検出することによって，特定の神経回路を標識する目的で利用されている．まず，味蕾特異的な組織発現プロファイルを示す *Pkd1l3* 遺伝子の 5′上流約 10 kb 領域の制御下に，経シナプストレーサー WGA を発現するトランスジェニックマウスを作出した．味蕾において WGA の mRNA とタンパク質の発現を調べたところ，酸味受容細胞特異的な発現様式を示した．次に，神経細胞における WGA シグナルの分布を詳細に解析したところ，味神経の細胞体が集まる感覚性脳神経節と二次味神経の細胞体が存在する延髄孤束核で，輸送された WGA タンパク質の強いシグナルが検出された（図 4）．つまり，末梢の味蕾から二次味神経に至る 2 段階の経路まで，酸味情報伝達神経回路を可視化することに成功した．今後，異なる基本味がそれぞれ別々の神経回路で伝えられるか，あるいは，共通の神経回路を経由するかに関する「味覚コーディング機構」という重要な問題の解明につながることが期待される．

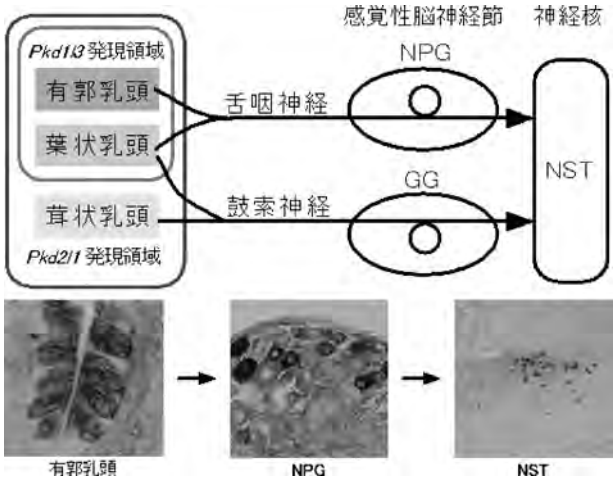

図 4 酸味情報伝達神経回路の可視化
Pkd1l3 遺伝子の発現制御領域を利用して，有郭・葉状乳頭の酸味受容細胞特異的に経シナプストレーサー WGA を発現するトランスジェニックマウスを作出した．抗 WGA 抗体を用いて免疫染色すると，酸味受容細胞から舌咽神経や鼓索神経を介して輸送された WGA タンパク質のシグナルが，感覚性脳神経節（NPG と GG）と延髄孤束核（NST）で検出された．

おわりに

以上のように，これまでに複数の酸味受容体候補分子が報告されているが，筆者が発見したものは生体内において実際に酸味に関与することが初めて実証された唯一の分子である．筆者はこのようにして酸味受容・伝達の分子機構の重要な一端を解明した．今後，われわれがおいしさを感じる仕組みの全体像を解明し，酸味抑制物質の探索など食品開発にとって「夢」の応用研究につながる基盤を確立したいと考えている．

本研究は，東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻味覚サイエンス研究室と留学先のデューク大学（アメリカ合衆国）において行ったものです．本研究を行う機会を与えていただき，学生時代から温かいご指導ご鞭撻を賜りました東京大学名誉教授・阿部啓子先生に心より御礼申し上げます．本研究を始めるきっかけを与えていただき，ご指導賜りましたデューク大学の松波宏明先生に深く感謝いたします．東京大学の朝倉富子先生，松本一朗先生（現 モネル化学感覚研究所），三坂　巧先生には，多くの有意義なご助言をいただきましたことを感謝いたします．本研究成果は，共に研究を行った卒業生の秋場雅人氏，片野佑香氏，山本くるみ氏，共同研究者の藤本千里博士，成川真隆博士，應本　真博士，石井　翔氏の協力によって成し遂げたものです．また，パッチクランプ法による機能解析では自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンターの富永真琴先生，稲田　仁先生（現 ハーバード大学），味神経応答解析では九州大学の二ノ宮裕三先生，吉田　竜先生，堀尾奈央氏，免疫電子顕微鏡解析ではコロラド大学の Tohmas E. Finger 先生，片岡真司先生（現 九州歯科大学）と共同研究をさせていただきました．この場を借りて，ご支援賜りました諸先生方に心より感謝いたします．最後に，本奨励賞にご推薦くださいました東京農業大学客員教授・荒井綜一先生に厚く御礼申し上げます．

生物活性の探索と解明を指向した有用化合物の合成研究と化学生物学的研究

京都府立大学大学院生命環境科学研究科　准教授　倉　持　幸　司

はじめに

化学的手法によって生体現象を解明するケミカルバイオロジーは世界中で急速に発展している．これはひとえに，生命の諸現象を分子レベルで解明することが生命科学の進歩ひいては人類の健康増進に不可欠と考えられ，生命科学の基盤としての化学の重要性がこれまで以上に認識されるようになったためにほかならない．筆者は，アポトーシスやDNA複製などの生体現象の解明を指向した有用天然物の合成研究や，医薬品などの生物活性物質と相互作用するタンパク質群の分離同定法の開発を行ってきた．以下にその研究概要を紹介する．

1. 生物活性天然物の合成と生物活性評価

1.1 エポラクタエンおよび誘導体の合成

エポラクタエンは真菌 *Penicillium* sp. BM1689-P より単離された化合物で，ヒト神経芽腫 SH-SY5Y 細胞に対して神経突起伸長作用および細胞周期阻害作用を有する．筆者らはエポキシラクトン由来のオキシラニルアニオンをまずシリルエポキシラクトンに変換した後，フッ化物イオンにより再びアニオンを発生させアルデヒドを反応させるという2段階のカップリング反応を開発し，エポラクタエンおよび誘導体を効率的に合成することに成功した（図1）．また，合成したエポラクタエンおよび誘導体を用いて新たな生物活性の探索や構造活性相関に関する研究を行った．その結果，エポラクタエンおよび誘導体が，血液系細胞株 BALL-1 細胞に対するアポトーシス誘導活性，DNA ポリメラーゼ阻害活性，DNA トポイソメラーゼ II 阻害活性，抗炎症活性など多様な生物活性を有することを見いだした．エポラクタエンのアポトーシス誘導活性の構造活性相関として，コア部位である α,β-エポキシ-γ-ラクタムが活性発現に必須で，側鎖部位のアルキル鎖が長くなるほど活性が強くなることがわかった．そこで生物活性発現機構の解明を目的に，活性発現に重要であるコア部位ではなく側鎖部位を蛍光標識化したエポラクタエン誘導体とビオチン化した誘導体を合成した．蛍光標識化体の細胞内局在を調べたところ，ミトコンドリアと細胞質に局在することがわかった．またビオチン化誘導体を用いたアフィニティー精製により結合タンパク質を分離・回収し，ペルオキシレドキシン-1 などの結合タンパク質を同定することに成功した．さらにエポラクタエンと結合タンパク質の結合様式を解析する目的で，エポラクタエンと20種類の天然アミノ酸とそれぞれ反応させたところ，エポラクタエンはシステインと特異的に反応することがわかった．この反応でシステインは高収率でシスチンに変換され，エポラクタエンは α-アシル-α,β-エポキシ-γ-ラクタム骨格を失いカルボン酸へと変換されることを見いだした．以上の結果から，エポラクタエンおよび誘導体は，標的タンパク質のチオールをジスルフィドに酸化することで細胞内に酸化ストレスを誘起し，アポトーシス誘導活性を発現することが示唆された．

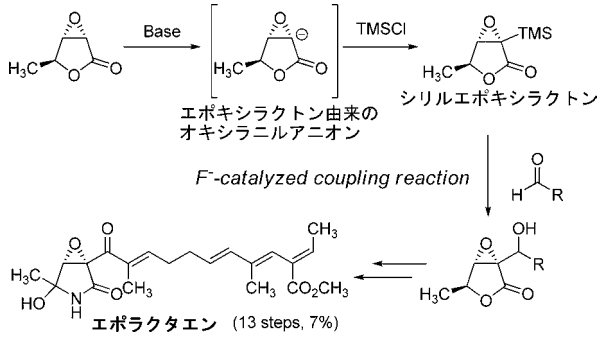

図1　エポラクタエンの全合成

1.2 ネオエキヌリン A の全合成と絶対立体配置の決定

ネオエキヌリン A は，真菌 *Aspergillus ruber* から単離されたインドールアルカロイドで，抗酸化活性を有することが報告されている．ネオエキヌリン A の合成は既に3例報告されていたが，いずれの合成でもジケトピペラジンに存在する不斉炭素がラセミ化する問題があった．筆者らは，ラセミ化しやすいジケトピペラジンの構築を最終段階に行い，ネオエキヌリン A を95%ee で合成することに成功した（図2）．この合成により，天然のネオエキヌリン A の絶対立体配置を *S* 配置であることを確定した．また，合成したネオエキヌリン A にさまざまなストレス誘導剤から細胞を保護する新規作用が見いだされた．

1.3 シュードデフレクツシンの全合成とアスペルギオン類の提出構造式の訂正

シュードデフレクツシンは真菌 *Aspergillus pseudodeflectus* より単離・構造決定された化合物で，ヒトがん細胞に対して増殖抑制作用を示す．筆者らは光学活性な(*R*)-メレインを出発して，シュードデフレクツシンの合成を達成した（図3）．さらにこの合成した化合物を再結晶し，旋光度およびキラル HPLC による分析を行うことで，天然物の7位の絶対立体配置が *R* 配置であると決定した．また X 線結晶構造解析も行い，天然物の絶対立体配置を（7*R*, 9*S*）であることを決定した．一方，アスペルギオン A と B は *Aspergillus versicolor* より単離された化合物であるが，そのスペクトルデータはシュードデフ

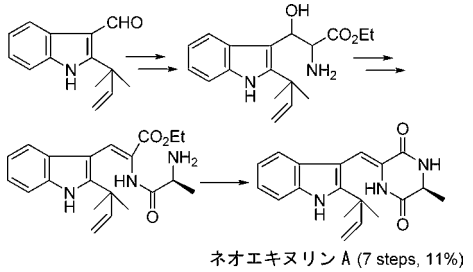

図2　ネオエキヌリン A の全合成と絶対立体配置の決定

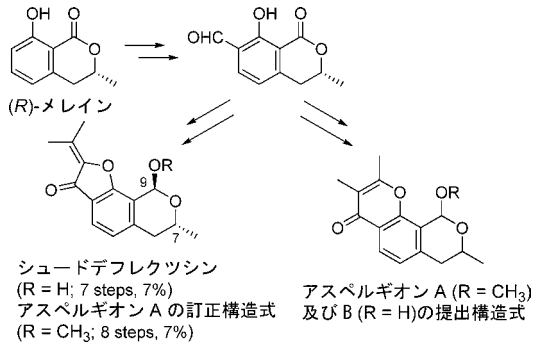

図 3 シュードデフレクツシンの全合成とアスペルギオン類の提出構造式の訂正

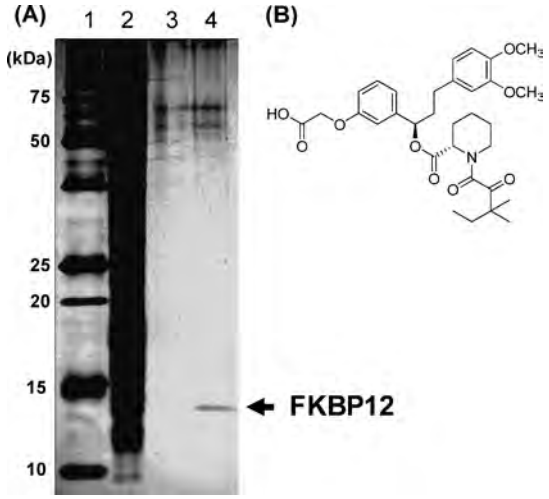

図 4 SLF 固定 PEGA 樹脂を用いた FKBP12 の分離

レクツシンとほぼ一致している．筆者はアスペルギオン A および B の提出構造式を合成し，これら化合物の構造式を訂正した．アスペルギオン B とシュードデフレクツシンは同一の化合物で，アスペルギオン A はシュードデフレクツシンのメチルアセタールであった．合成したシュードデフレクツシンを用いて詳細な細胞増殖抑制活性を調べた結果，本化合物は HCT116 や Colo205 などの大腸がん由来細胞に特に強く活性を示すことがわかった．

2. 固相合成用樹脂をアフィニティー担体として利用したリガンド結合タンパク質の同定

固相合成用樹脂は固相合成の担体として開発され一般に利用されているが，筆者らは，固相合成用樹脂の中でも PEGA 樹脂や TentaGel 樹脂がタンパク質の分離・精製用のアフィニティー担体としても優れた特性を有することを見いだした．これらの樹脂に対する非特異的な吸着は非常に少なく，リガンド親和性結合タンパク質を効率的に濃縮できる．図 4(A) に，免疫抑制剤 FK506 結合タンパク質（FKBP）と結合する低分子リガンド SLF（図 4(B)）を PEGA 樹脂に固定し，細胞抽出液から FKBP12 を分離・精製した結果を示す．ここで用いた SLF 固定 PEGA 樹脂の量はわずか 4 mg で，細胞抽出液 1 mL から FKBP12 を 50% 以上の回収率で分離することに成功した（図 4(A), Lane 4)．一方，SLF 未固定 PEGA 樹脂から FKBP12 は全く回収されなかった (Lane 3)．また，この SLF 固定 PEGA 樹脂を用いて，T7 ファージ cDNA ライブラリーからも FKBP12 提示ファージを回収することにも成功している．この SLF 固定 PEGA 樹脂により，Colo205 細胞由来ファージ cDNA ライブラリー中の FKBP12 提示ファージクローンを 7 ラウンドで 1.0×10^6 倍に濃縮することに成功した．また筆者らは，光照射により簡便にリガンドを固定することが可能な光反応性樹脂を合成し，リガンド光固定樹脂から T7 ファージディスプレイ法により結合タンパク質を探索する手法を確立した．この結合タンパク質同定法の実施例として，抗がん剤タキソールの新規結合タンパク質の同定や，免疫抑制剤シクロスポリン A の新規標的タンパク質の同定が挙げられる．

おわりに

筆者は，特異な生物活性を有する天然物やその誘導体を合成し，新規生物活性の探索，構造活性相関の解明，作用機構解析を行ってきた．また，固相合成の担体である固相合成用樹脂をタンパク質の分離・精製用のアフィニティー担体として利用し，いくつかの生物活性物質の新規結合タンパク質を同定することに成功した．いずれの研究も有機合成化学を基盤とした研究であり，本研究成果が生命現象の解明を目的とした生命科学の進展に貢献することを願っている．

本研究は，東京理科大学大学院薬研究科，同大学ゲノム創薬研究センターならびに理工学部応用生物科学科，そして京都府立大学大学院生命環境科学研究科において行われたものです．温かくご指導してくださった東京理科大学薬学部・小林　進先生，同大学理工学部・菅原二三男先生，同大学同学部・坂口謙吾先生（現 総合研究機構），京都府立大学大学院生命環境科学研究科・椿　一典先生に心より感謝を申し上げます．また，多くの研究機関での研究経験なくして，他領域にわたる研究を推進することはできませんでした．筆者に研究の機会を与えてくださり，ご指導を賜りました理化学研究所・小川智也先生，同研究所・伊藤幸成先生，東京大学名誉教授・北原　武先生，同大学大学院農学生命科学研究科・渡邉秀典先生，米国 Yale 大学分子細胞発生生物学部・Craig M. Crews 先生に厚く御礼申し上げます．そして，本研究を大きく推進させることができたのは，多くの方々との共同研究のおかげです．共同研究を行ってくださったすべての皆様に心から御礼申し上げます．特に，名古屋大学大学院農学研究科・中崎敦夫先生，東京理科大学理工学部・池北雅彦先生，同大学同学部・新井孝夫先生，同大学同学部・渡邊伸央先生，神戸学院大学栄養学部・水品善之先生，オハイオ州立大学・諸橋賢吾先生，米国 Fred Hutchinson がん研究センター・武内　亮先生には多大なご尽力を賜り，深く感謝いたします．最後になりましたが，本奨励賞にご推薦くださいました日本農芸化学会関西支部長・加納健司先生，本賞への応募を勧めてくださった京都府立大学大学院生命環境科学研究科・渡部邦彦先生に厚く御礼申し上げます．

天然物合成を基軸とした小分子プローブ創成と化学生物学研究

大阪電気通信大学工学研究科　先端理工学専攻　講師　齊 藤 安 貴 子

はじめに

天然には，生活に密着し日々摂取・接触しているにもかかわらず，その機能・役割が明らかとなっていない小分子化合物が多数存在する．筆者は，天然から単離することが困難な化合物に着目し，天然物合成を基軸とし，生物活性試験などに必要な化合物を純粋かつ大量に供給すること，また，生物活性を指標とした分子プローブのデザインと合成を行い，そして，それらを用いた化学生物学研究を行っている．

1. Proanthocyanidin の立体選択的合成法の開発とプローブ化研究

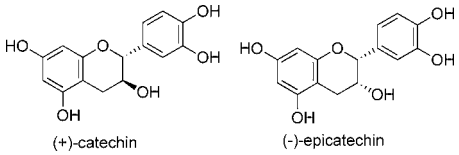

図 1　プロシアニジンを構成する（＋）-catechin と（－）-epicatechin の構造

Proanthocyanidin（PA）は，お茶やカカオなどの嗜好品，古代米などの穀物，ブドウなどの果物類，多くの植物に含まれる高機能性のポリフェノール化合物である．これらは，極めて強い抗酸化活性・抗腫瘍活性・動脈硬化抑制活性など，さまざまな生物活性を示す．しかしながら，天然からは複雑な類縁体混合物として得られ純粋に単離することが難しい．さらに，NMR 測定における回転異性体の検出や，シグナルのブロードニングなどの問題もあり，詳細な構造–活性相関や活性発現機構はほとんど解明されていない．そこで，天然 PA の大部分を占める（＋）-catechin と（－）-epicatechin（図 1）からなる procyanidin 類を標的化合物に選び，その C4–C8 位間結合体の高収率・立体選択的な合成法の開発を行った．合成ユニットをベンジル基で保護し，TMSOTf を触媒として用いることで 3,4-*trans* 体を，高収率かつ高立体選択的に得る方法を見いだした（図 2）．この方法を用いることで，3, 4, 5 量体，さらに，ガロイル基や脂肪鎖で修飾した化合物を効率的に合成可能であった．さらに，天然に存在するが通常の条件では合成できなかった 3,4-*cis* 型オリゴマーを，選択的に合成できる分子内縮合反応の開発に成功した（図 3）．この 2 種類の合成法により縮合部分の立体化学を自由に制御可能となった．

これまでに，本研究のように，多種類の PA 化合物を純粋に合成して同時に生物活性を調べた例はない．この研究により，PA の生物活性を網羅的に調べることを可能にし，有用性を研究するための基盤を築くことができたと考えている．そして各種合成類縁体の生物活性試験に基づく構造–活性相関を確立した．さまざまな生物活性試験を行った結果，従来 PA の活性には重合度が重要とされてきたが，対タンパク質活性について

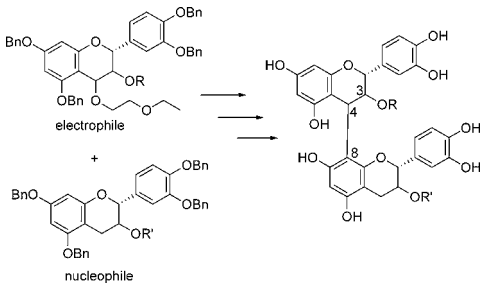

図 2　分子間縮合反応による 3,4-*trans* 型選択的合成法

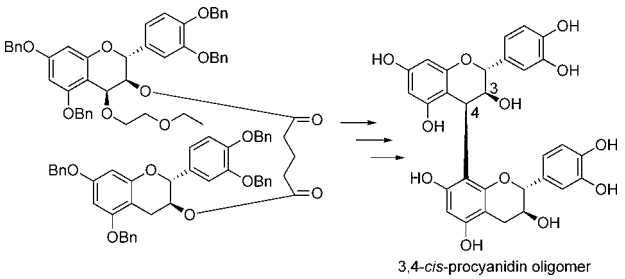

図 3　分子内縮合反応による 3,4-*cis* 型選択的合成法

は，化合物とタンパク質の物理的な相互作用が深く関与していることが示唆された．

これらの化合物について化学生物学研究を行うために，分子プローブの合成を進めた．さまざまな検討を重ねた結果，合成ユニットにシリル系保護（TBDMS）基を用いることで，分子内の複数ヒドロキシ基のうち，5 位のみを位置選択的に脱保護し，かつ，縮合反応のジアステレオ選択性をさらに向上させることに成功した（図 4）．このような位置選択的脱保護はこれまでに報告例がないことに加え，生物活性に影響が少ない 5 位の脱保護にも成功したことになる．すなわち，このフェノール性ヒドロキシ基の位置選択的脱保護は，各基の生物活性への影響を詳細に調べることを可能とするだけでなく，分子プローブ作成のためのリンカー導入部位を確保できたことを意味し，PA の化学生物学研究のさらなる発展を可能とした．現在，この方法を用いた合成研究，および，分子プローブ作成，タンパ

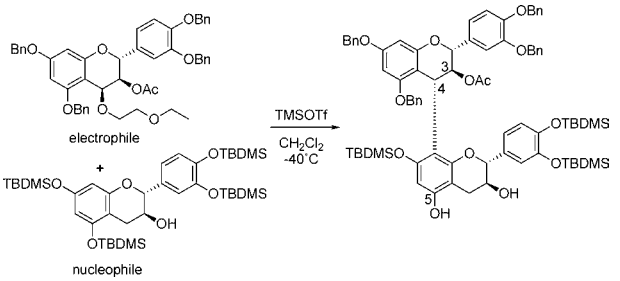

図 4　位置選択的脱保護を伴う 3,4-*trans* 型選択的合成

ク質との物理的相互作用に関する研究を行っている．

2. 小分子化合物とタンパク質の相互作用評価および構造–活性相関研究

近年，天然有機化合物をはじめとする小分子化合物と，タンパク質などの生体物質との物理的相互作用を検出する手法の開発が進んでいる．相互作用の検出には，貴重な少量の小分子側を固相に固定化することが効率的であると考えられるが，複雑な構造の天然物の固定化は極めて困難である．それを可能にした技術が理化学研究所長田研究室で開発された光親和型の小分子化合物固定化法である．筆者は，光親和型のチップ技術用のリンカーの改良を行い，小分子化合物とタンパク質の相互作用を効率的に検出可能とした．その一例として，図5に光親和型SPRイメージング法を用いたp38 MAPKとp62タンパク質との相互作用部位についての研究成果を示した．SPRイメージング法とは，基板上に固定化された物質と生体分子などの相互作用を検出するチップ技術であり，蛍光などのラベルを必要としないが，検出可能であるはずの既知の相互作用が検出できない事例がしばしばある．それゆえ，感度向上のための研究を行い，p38 MAPKとp62の物理的相互作用部位を決定することができた．また，本講演ではp38 MAPKの阻害剤として見いだされた7-hydroxy-3-benzyl-4-methylcoumarinについてさまざまな類縁体を合成し，SPRイメージング法を用いることで，p38 MAPKとの物理的結合に必要な官能基を決定した研究についても述べる．小分子化合物とタンパク質との物理的相互作用を指標にした評価方法と天然物合成の技術を用いることで，生体物質の機能を阻害する物質の探索や機能を調べることを効率的に進めることが可能である．

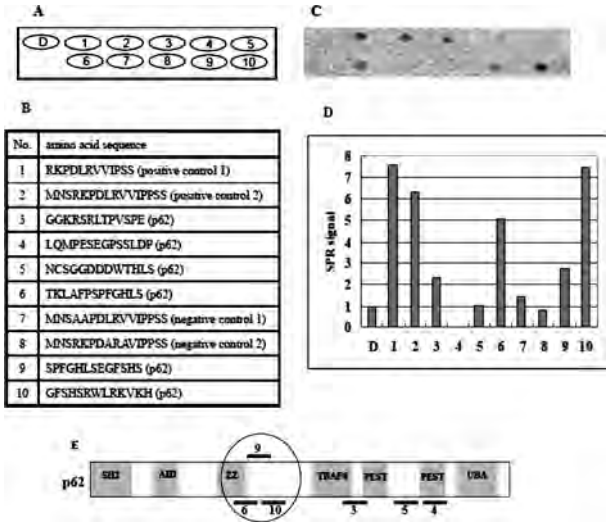

図5 SPRイメージング法を用いたp38 MAPKとp62由来ペプチドとの相互作用検出

3. 上水道異臭味（かび臭）物質に関する研究

2-Methylisoborneol（2-MIB）や（−）-geosminは，富栄養化した湖などでしばしば発生し，食品の風味を損なう異臭味物質（かび臭物質）として知られている．これらの化合物は29 ng/Lという非常に低濃度で異臭味として感じられ，揮発性が高いにもかかわらず煮沸や通常の浄水処理では完全に除去できない．水を多く用いる食品業界では，これらカビ臭の除去が喫緊の課題である．候補者は，バイオレメディエーションによるカビ臭物質の分解除去を目的に，化学合成した2-MIBと（−）-geosminを用いてそれぞれの分解菌を発見し，なかでも*Enterobacter cloaceae*により（−）-geosminが効率的に分解されることを見いだした．さらにこれらの分解経路を，推定中間体を化学合成し決定した（図6）．

また，この研究を進めるためにはかび臭物質が大量に必要であった．そこで，効率的な新規合成法の開発にも着手し，α,β-不飽和ケトンの立体選択的還元反応を鍵反応とした（−）-geosminの効率的合成法の開発も行った（図7）．

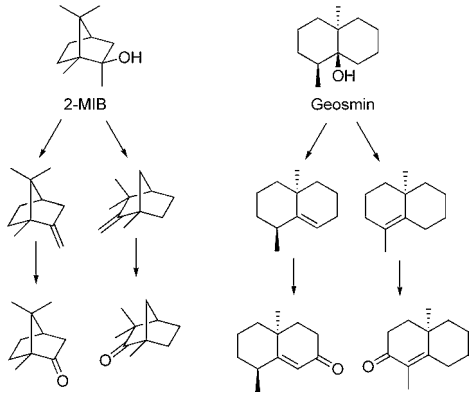

図6 決定した上水道異臭味物質の分解経路

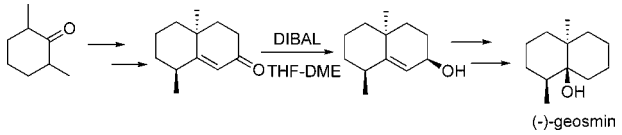

図7 （−）-Geosminの立体選択的合成法

本研究は，東北大学農学研究科，富山県バイオテクノロジーセンター（富山県立大学），（独）理化学研究所　長田抗生物質研究室，大阪電気通信大学工学研究科で行ったものです．学生時代から温かいご指導ご鞭撻を賜りました東北大学名誉教授・折谷隆之先生，富山県立大学・田中陽光先生，東北大学・清田洋正先生に心より御礼申し上げます．富山県バイオテクノロジーセンターにおきまして，proanthocyanidinの合成研究を行う機会を与えていただきました，富山県立大学・生方　信先生（現 北海道大学），中島範行先生，松浦信康先生（現 岡山理科大学）に心より感謝申し上げます．当該分野において，生物活性試験等で多大なご協力を賜りました神戸学院大学・水品善之先生に深く感謝いたします．（独）理化学研究所　長田抗生物質研究室におきまして，化学生物学研究を行う機会を与えていただいた長田裕之主任研究員，叶　直樹研究員（現 東北大学），須藤龍彦研究員，渡辺信元研究員，近藤恭光研究員に心より感謝申し上げます．本研究成果は，共に研究を行った多くの先生方，技術員の方々，そして研究室をゼロから立ち上げてくれた大阪電気通信大学の学生たちに支えられて得られたものです．この場を借りて深く感謝いたします．最後になりましたが，本奨励賞にご推薦くださいました東北大学大学院農学研究科・清田洋正先生，ならびにご支援賜りました諸先生に厚く御礼申し上げます．

腸管における食品因子の吸収及び機能性・安全性に関する細胞生物学的研究

東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻　助教　薩　秀　夫

はじめに

腸管は体の中にありながら外界と広く接している器官であり，“内なる外”とも呼ばれる．なかでもその最前線に位置する腸管上皮細胞は，外界と生体内を隔てる重要な境界の場であり，多様な生理機能を有することが知られている．すなわち，(1) 食品栄養素の吸収機能，(2) 生体異物の侵入を妨げるバリアー機能，(3) 外来刺激を受容して生体内へ伝達するシグナル変換機能，など生体にとって重要な働きをしている．一方で腸管上皮細胞は食品成分などによって最も高濃度かつ高頻度にさらされることから，腸管上皮機能が食品因子によって制御・調節を受けることは十分に考えられる．そこで筆者らは腸管上皮における食品因子の吸収・透過機構及び腸管上皮細胞機能に対する食品因子の生理作用について，主にヒト腸管上皮モデル細胞株を用いて研究を進めた．また食品中に混入する外来異物が腸管上皮細胞に及ぼす作用についても同様に研究を進め，これまでいくつかの新たな知見を得た．以下にその概要を紹介する．

1.　腸管上皮モデル細胞を用いた食品因子の腸管上皮吸収・透過機構

腸管上皮細胞における食品因子の吸収・透過機構の解析には，ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞をモデル細胞として用いた．Caco-2 細胞を用いて腸管上皮におけるアミノ酸やグルコースなどさまざまな食品因子の吸収特性を解析した結果，それぞれの吸収に関わるトランスポーターの特性（イオン依存性，基質特異性，親和性など）を明らかにした．なかでも β-アミノ酸の一種であるタウリンのトランスポーター（TAUT）について注目し，TAUT が細胞外基質濃度・浸透圧等の環境条件，サイトカイン等の内因性因子，ある種の食品成分等によって制御されることを明らかにした．また抗酸化物質である α-リポ酸がプロトン共輸送型の新規なトランスポーターを介して吸収されることを見いだすとともに，腸管上皮細胞においてより抗酸化能の強い還元型（デヒドロリポ酸）へと変換されることを示した．さらにフラボノイドの一種であるメトキシフラボノイドの腸管上皮透過機構について解析したところ，ノビレチンとタンジェレチンは細胞内単純拡散によって透過するのに対し，ヘスペレチンはプロトン共輸送型のトランスポーターを介していることが示された．一方，ヒアルロン酸やコンドロイチン硫酸は，低分子化することによって腸管上皮細胞間経路を介して透過することが明らかとなった．これより食品因子は，多様な機構を介して腸管上皮を吸収・透過することが明らかとなった（図 1）．

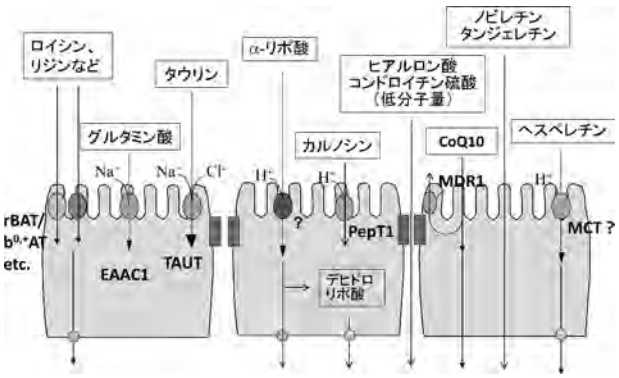

図 1　さまざまな食品因子の腸管上皮透過機構及び動態

2.　食品因子による腸管上皮トランスポーターの制御・調節

腸管上皮細胞には多様なトランスポーターが発現しているが，その活性が他の食品成分によって制御・調節される可能性を考え，腸管上皮トランスポーター活性を調節する食品成分の解析を進めた．その結果，腸管上皮での主要なグルコーストランスポーターである SGLT1 活性を緑茶抽出物が阻害することを見いだし，その阻害因子の一つがエピカテキンガレートであることを明らかにした．また TAUT 活性が黒ゴマ抽出物に含まれるリゾフォスファチジルコリンによって，異物排出トランスポーターである MDR1 がニガウリ抽出物中に含まれる 1-モノパルミチンによってそれぞれ阻害されることを見いだした．これらの結果から，腸管上皮トランスポーター活性は他の食品因子によって制御・調節されることが示された．

3.　腸炎症に対する食品因子の作用解析

近年炎症性腸疾患（Inflammatory bowel disease; IBD）をはじめとする腸炎症が急増しているが，その一因として異常亢進したマクロファージが分泌する炎症性サイトカインが腸管上皮細胞層に傷害を引き起こすことが知られている．そこで筆者らは，腸管上皮モデル Caco-2 細胞と活性化マクロファージモデル THP-1 細胞の複合培養系（共培養系）の構築を試みた．その結果 THP-1 が分泌する TNF-α によって Caco-2 細胞は傷害を受け，その傷害は TNF-α に対する中和抗体や 5-アミノサリチル酸（5-ASA）といった IBD 治療薬によって抑制された．そこで本複合培養系を IBD の *in vitro* モデル系として抗炎症食品因子の探索評価系に応用し，THP-1 による腸管上皮 Caco-2 細胞傷害を抑制する食品因子の探索を行った．その結果，タウリンとカフェインが Caco-2 細胞傷害を抑制することが見いだされ，さらにタウリンは DSS 誘導大腸炎モデルマウスを用いた *in vivo* 評価系においても抗炎症作用を示した．これより腸炎症抑制作用というタウリンの新たな機能が見いだされるとともに，本複合培養系が腸炎症を予防・改善する食品因子の探索評価系として有効であることが実証された（図 2）．また，腸管上皮細胞は様々なストレス刺激によってケモカインの一種であるインターロイキン 8（IL-8）を分泌し，それが好中球などを誘引し腸炎症を引き起こすことが知られている．そこで腸管上皮細胞におけるストレス刺激による IL-8 の分泌を抑制する食品因子を探索したところ，クロロゲン酸などのポリフェノール

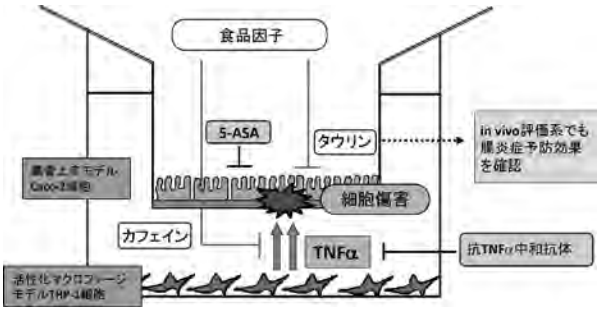

図 2　複合培養系を用いた腸炎症を抑制する食品因子探索のための簡便な *in vitro* 評価系

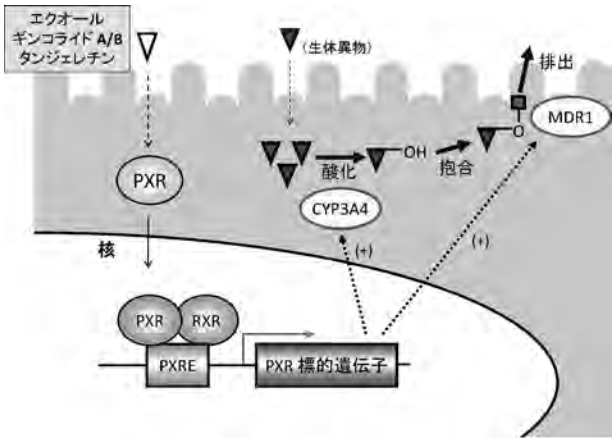

図 3　食品因子による PXR の活性化

類，大豆イソフラボン，ヒスチジンなどさまざまな食品因子が抑制作用を有することを見いだした．特にクロロゲン酸については，ストレス刺激による PKD-IKK-NFκB 経路の活性化を阻害することで IL-8 産生を抑制するといった細胞内作用メカニズムを明らかにするとともに，DSS 誘導大腸炎モデルマウスの腸炎症状を軽減するなど *in vivo* でも抗炎症作用を示すことが確認された．

4.　腸管上皮における解毒排出系に対する食品因子の作用

腸管上皮ではさまざまな解毒排出（薬物代謝）酵素が発現しており，食品中に混入する生体異物の解毒排出に関与している．そこで異物の侵入に対する腸管のバリアー能を高めることを目的として，解毒排出酵素の発現・活性を亢進する食品因子の探索・解析を行った．その結果，解毒排出酵素の発現制御を担う核内受容体 Pregnane X receptor（PXR）を大豆イソフラボンの代謝物であるエクオール，タンジェレチンやギンコライド A/B などのフィトケミカル類が活性化し，CYP3A4 や MDR1 などその標的遺伝子の発現を亢進することを見いだした（図 3）．またアミノ酸の一種であるシステインが，発癌抑制に関与する解毒排出酵素の一種である NQO1 の発現を転写因子 Nrf2 の活性化を介して亢進することを見いだし，この現象は *in vivo* でも観察された．これらの結果より，食品因子は腸管上皮における解毒排出酵素の発現をさまざまなメカニズムを介して誘導しうることを新規に見いだした．

5.　食品中に混入する外来異物が腸管上皮細胞機能に及ぼす影響

食品中には食品成分とともに生体にとって有害な外来異物も混入しており，腸管上皮細胞はそれら外来異物にもさらされる環境にある．そこで筆者らは，社会問題にもなったダイオキシンに注目し，レポーターアッセイ系を用いてダイオキシン類の腸管上皮透過・毒性発現評価系を構築することに成功した．これを用いてダイオキシン類の透過・毒性発現を抑制する食品因子を探索し，タンジェレチンなどある種のフラボノイド類が抑制作用を示すことを見いだした．また環境ホルモンの一種であるトリブチルスズが，腸管上皮の単層形成を阻害するとともに MDR1 の発現を亢進するといった知見を得た．さらに重金属の一種であるカドミウムを腸管上皮細胞に添加した際の遺伝子発現変化について DNA マイクロアレイを用いて解析した結果，IL-8 の mRNA 発現が亢進することを見いだした．カドミウムは NFκB を活性化することで IL-8 産生を亢進すること，実際にカドミウムをマウスに投与すると腸炎症が誘発されることが示された．

お わ り に

以上本研究では，主に腸管上皮モデル細胞株を用いてさまざまな食品因子の腸管上皮吸収・透過機構について明らかにするとともに，腸管上皮における主要な細胞機能，すなわちトランスポーターを中心とした吸収機能，サイトカイン産生制御などを中心とする免疫機能，解毒排出系を介した生物学的バリアー機能，に対する食品因子の生理作用についてそれぞれ分子・細胞レベルで新規な知見を得るに至った．また一部の食品中に混入する外来異物についても，腸管上皮細胞への作用に関する新たな知見を得ることができた．今後さらに食品因子とそれを受容・認識する生体側分子との相互作用などを中心に，より詳細な分子レベルでの研究を進展し，食品因子の機能性・安全性に関する科学的エビデンスを深めることに貢献していきたいと考えている．

本研究は，東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻食糧化学研究室で行われたものです．本研究を遂行するにあたり終始ご指導いただき本奨励賞にご推薦いただきました，清水　誠先生に深く感謝申し上げます．また本研究を開始するにあたり多大なご指導ご助言を賜りました，荒井綜一先生に心より感謝申し上げます．また学生時代より今日に至るまで食糧化学研究室にてご指導いただきました，阿部啓子先生，西村敏英先生，宮本有正先生，佐藤隆一郎先生，渡辺寛人先生，戸塚護先生に厚く御礼申し上げます．ポスドク時代に食品総合研究所にてご指導いただきました，越智幸三先生，戸澤　譲先生，留学時に米国スクリップス研究所にてご指導いただきました Hugh Rosen 先生に深謝申し上げます．またこれまでご指導ならびにご協力を賜りました非常に多くの大学をはじめとする研究機関・企業の諸先生方と共同研究者の皆様に深く感謝申し上げます．最後になりましたが，東京大学大学院農学生命科学研究科食糧化学研究室での共同研究者である研究員，技術補佐員，ならびに大学院・学部卒業生，在校生の皆さんに深く感謝いたします．

セスクアテルペン（C_{35} テルペン）の探索と生合成に関する研究

新潟大学大学院自然科学研究科生命・食料科学専攻　准教授　佐　藤　　努

はじめに

テルペノイド（イソプレノイド）は，5万種類を超える天然有機化合物群であり，ホルモン，ビタミン，薬剤，香料，機能性食品素材などとして有用な生理活性物質も多い．炭素数5個のイソプレン単位によって，ヘミ（C_5），モノ（C_{10}），セスキ（C_{15}），ジ（C_{20}），セスタ（C_{25}），トリ（C_{30}）またはテトラテルペン（C_{40}）に分類されるが，C_{35} テルペンには長らく特別な分類名が存在しなかった．その大きな要因は，直鎖状 C_{35} イソプレノイドの環化を経て生合成される環状 C_{35} テルペンが最近まで見いだされていなかったことが考えられる．筆者らは，直鎖状 C_{35} イソプレノイドの環化を経て生合成されると予想される（既存の分類体系に属さない）環状 C_{35} テルペンを発見して以来（2005年度日本農芸化学会），*Bacillus* 属と *Mycobacterium* 属細菌に存在する C_{35} テルペンの探索と生合成研究を精力的に行ってきた．その結果，酵素・遺伝子レベルでの生合成研究による証明に基づき C_{35} テルペンに新しい分類名「セスクアテルペン（sesquarterpenes）」を命名した［sester- に倣って，四つ目（ラテン語 *quar*tus）が半分（ラテン語 *se*mis）の意味で命名］．さらに，数種の新規セスクアテルペンの発見や新型・二機能性などのユニークな生合成酵素の発見にも成功した．本研究成果は，天然物探索，生合成研究，生理機能・生物活性解析など，今後のテルペノイド研究の進展に貢献するものと期待される．

1. *Bacillus* 属細菌が生産するセスクアテルペンに関する研究

1.1 新型テルペン環化酵素の初めての同定

2008年に，ハーバード大のグループが枯草菌から単環性 C_{35} テルペン（**2**–**3**: 筆者らが2005年度日本農芸化学会で発表した化合物）とそれらがさらに環化したと考えられる5環性 C_{35} テルペン（**6**–**8**）を枯草菌から発見した（図1）．それらの C_{35} テルペンは直鎖状 C_{35} イソプレノイド（**1**）の環化を経て生合成されることが予想されたが，単環と4環形成を触媒する2種類のテルペン環化酵素（TS と TC）の同定が成されていなかった（図1）．枯草菌ゲノムにおいて既知の二リン酸脱離開始型テルペン環化酵素の類似遺伝子がなく，ゲノム内で関連遺伝子の周辺を探索しても候補遺伝子が見いだされなかったことから，NBRP の枯草菌遺伝子破壊株ライブラリー（2514株）の中から *ts* 遺伝子候補を探すことにした．既知のテルペン環化酵素は240アミノ酸以上であるため，「functional unknown protein」と「conserved hypothetical protein」の中からそれぞれ180と240アミノ酸以上のものを選抜し，さらに C_{35} テルペン生産菌4種のゲノムに存在し非生産菌4種に存在しない遺伝子を選抜することで，候補遺伝子を49個に絞ることができた．この49種類の遺伝子破壊株の脂質成分を TLC と GC-MS によって分析したところ，*ytpB* 遺伝子破壊株のみが **2** を生産しなかった．次に，*in vitro* 酵素反応によって証明するため，大腸菌発現系から精製 YtpB を得て，精製組換えヘプタプレニル二リン酸合成酵素（HepS と HepT）によって酵素合成した基質 **1**（図1）とインキュベートしたところ，**2** の生産を GC-MS によって確認することができた．この結果は，*ytpB* 遺伝子が TS をコードしていることを示しており，C_{35} テルペンが直鎖状 C_{35} イソプレノイドの環化を経て生合成されることを酵素・遺伝子レベルで実証した初めての例であった．したがって，C_{35} テルペンに新しい分類名が必要であり，「セスクアテルペン」と呼ぶことを提案した．TS ホモログは，機能未知タンパク質として *Bacillus* 属以外のさまざまな細菌にも存在しており，どのようなテルペノイドを生合成しているのかたいへん興味深い．また，TS は既知のテルペン環化酵素と相同性がない

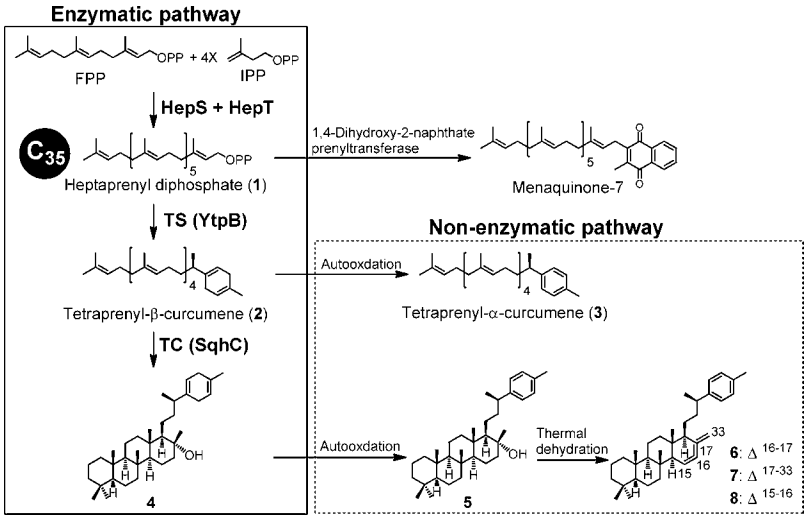

図1　枯草菌におけるセスクアテルペンの推定生合成経路

ため，今後，生化学的および構造生物学的手法によって新しい触媒機構を解明していきたいと考えている．

1.2 二機能性テルペン環化酵素の初めての同定

ハーバード大のグループは，スクアレン-ホペン環化酵素（SHC: C_{30} のスクアレン **9** を 5 環性トリテルペンのホペンとホパノールへ環化する酵素）の類似遺伝子（*sqhC*）を破壊した枯草菌が **4** を生産しないことから，SqhC が TC であることを提案したが，*in vitro* 酵素反応による証明がなかった．筆者らは，大腸菌発現系から SqhC を含む無細胞抽出液を得て，**2** と反応させた後，生成物 **4** を単離・構造決定した．**4** の立体化学は同定されていなかったが，決定できた（図 1）．精製 SqhC による **2** との反応においても **4** の生産を確認でき，SqhC が TC であることを明確に証明することができた．

TC は SHC と一次構造が類似しているにもかかわらず，TC は **9** を環化しないことが報告されていた．SHC は以前から筆者らが研究している酵素であることから，TC の **9** との反応性に疑問があった．そこで，筆者らの系で再実験したところ，TC は **9** を環化して二環性トリテルペン **10** を生合成することが判明し（図 2），他のグループの結果を訂正した．さらに，スクアレン合成酵素ホモログをもつ 6 種の *Bacillus* 属細菌（枯草菌も含む）の脂質分析から，*B. megaterium* がセスクアテルペン（**2** と **4**）とトリテルペン（**9** と **10**）の両方を生産していることを明らかにした．また，大腸菌発現系によって調製した *B. megaterium* 由来組換え精製 TC を基質 **2** と **9** と同一反応系においてインキュベートしたところ，**4** と **10** を生成することを確認できた．これらの結果は，*B. megaterium* の TC は **2** と **9** の両方を環化する二機能性トリテルペン/セスクアテルペン環化酵素であることを示しており（図 2），生物体内で炭素数の異なる 2 種類のテルペンを天然物として生合成する二機能性テルペン環化酵素は初めての発見であった．今後，二機能性に着目するアプローチによって，生物体内で機能している新規テルペノイドを発見できると考えられる．

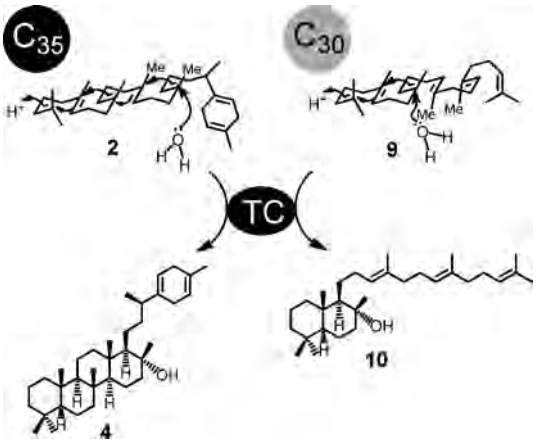

図 2 *B. megaterium* 由来の二機能性環化酵素（TC）によるセスクアテルペンとトリテルペンの環化反応

2. *Mycobacterium* 属細菌が生産するセスクアテルペンに関する研究

2008 年に，筆者らは，*Mycobacterium* 属細菌からの天然物探索によって，ヘプタプレニルサイクリンと命名した新規環状セスクアテルペン（**11**）を単離・構造決定し，**11** が直鎖状 C_{35} イソプレノイド（**16**）の環化を経て生合成されることも無細胞抽出液系によって証明した（図 3）．その後，**11** の代謝物（**12**）と直鎖状 C_{35} イソプレノイドにミコール酸が結合した化合物（**13**）も単離・構造決定した（図 3）．**12** は P450 によって **11** から生合成されることが，P450 阻害剤を用いた実験から示唆された．

ゲノムに存在する 3 種類の *Z* 型プレニル鎖伸長酵素（ZPT）ホモログを *in vitro* 酵素反応によって機能同定した結果，Mvan_3822 は C_{15} と C_{20} のアリル型基質から C_{35} まで，C_{10} アリル型基質から C_{50} まで伸長する二機能性 ZPT であることが判明した（図 3）．生体内で開始のアリル型基質によって生成物鎖長を変える二機能性 ZPT は初めての発見であった．また，Mvan_1705 が新規 *Z, E, E*-GGPP（C_{20}）合成酵素であることも同定できた．*In vitro* 反応実験から，Mvan_3822 はセスク

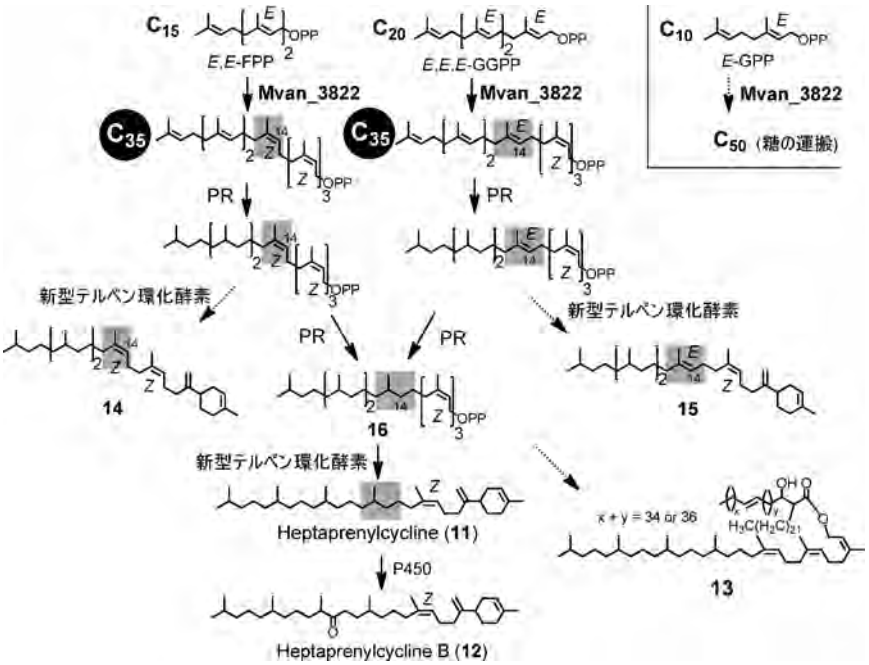

図 3 *Mycobacterium* 属細菌におけるセスクアテルペンの推定生合成経路

アテルペンの生合成において C_{15} と C_{20} のアリル型基質を利用可能であることが示されたが，生体内において実際に両基質を用いる二つの経路が存在するかは不明であった（図 3）．筆者らは，菌体の微量成分の探索から 14 位が還元されていない *E* と *Z* 体の化合物（**14** と **15**）を約 1:1 の比率で見いだすことができた（図 3）．この構造は，二つの経路の存在を強く支持している．また，ポリプレニル鎖還元酵素（PR）は *E* と *Z* 体の両方を還元していることが示唆され，そのような基質特異性の PR は今まで報告されていない（図 3）．さらに，*Mycobacterium* のゲノムには，枯草菌の TS のホモログがないことから，さらに別の新型テルペン環化酵素が存在している．このように，*Mycobacterium* 属細菌のセスクアテルペン生合成経路においてもユニークな酵素がいまだに潜んでおり，今後もインパクトのある発見が成されることが期待される．

おわりに

筆者らは，天然物探索と遺伝子レベルの生合成研究を組み合わせたアプローチによって，新型や二機能性酵素を含むユニークなセスクアテルペン生合成経路の一部を明らかにすることができた．本研究はセスクアテルペンに焦点を当てて展開してきたが，他の天然物の生合成においても多くのユニークな新規経路・酵素が潜んでいると考えられる．既知酵素の一次構造と類似性をもたない新型酵素の発掘は，容易とは言えないが，新規天然物や類似酵素の発見など多くの研究にブレークスルーを引き起こし，さらに生合成工学に用いる酵素ファミリーを増やすことにつながることから，今後の重要な課題の一つではないかと考えている．また，天然物の生合成酵素の多くは，*in vitro* 反応において基質特異性が低いことが知られていることから，生体内における酵素の多機能性についても注目して研究を進めていきたいと考えている．

本研究は，新潟大学大学院自然科学研究科生命・食料科学専攻生物有機化学研究室において行われました．研究を進めるにあたり，終始ご指導ご鞭撻を賜りました新潟大学大学院自然科学研究科教授・星野　力先生に心より感謝申し上げます．また，数多くの試行錯誤から本研究成果を導いてくれた新潟大学の学生諸氏，ならびに技術補佐員・中島真美氏に深く感謝申し上げます．最後に，本奨励賞にご推薦下さいました日本農芸化学会関東支部長・星野貴行先生ならびにご支援賜りました諸先生方に厚く御礼申し上げます．

新奇乳酸菌バクテリオシンの探索とその構造と機能に関する研究

九州大学大学院農学研究院生命機能科学部門　助教　善　藤　威　史

はじめに

バクテリオシンは，細菌によってリボソーム上で合成される抗菌ペプチドもしくはタンパク質で，食中毒菌や病原菌に対して抗菌作用を示すものもある．乳酸菌由来のバクテリオシンは，一般に耐熱・耐酸性で，近縁のグラム陽性細菌に対して強い抗菌活性を示す．また，安全性の高い微生物である乳酸菌によって生産され，腸管内のタンパク質分解酵素で分解されることから，高い安全性を有すると考えられ，天然の安全な食品保存料としての利用が期待されている．これまでに，最も代表的なバクテリオシンで，乳酸菌 *Lactococcus lactis* の一部の株によって生産されるナイシン A は世界 50 カ国以上で食品保存料として広く実用されている．日本においても，ナイシン A は 2009 年に食品添加物として指定され，今後，広く利用されていくことが予想される．

乳酸菌バクテリオシンは，一般的な抗生物質とは異なり，きわめて低濃度で抗菌活性を示すことや，瞬時に細胞膜に孔を形成して抗菌活性を示すこと，環境中で容易に分解されることから，耐性菌を生じにくいと考えられている．このような特徴から，乳酸菌バクテリオシンは食品保存料だけでなく，医療や畜水産分野における，抗生物質の代替品，消毒洗浄剤としての利用も検討されている．腸管内および環境中で容易に分解される乳酸菌バクテリオシンの利用によって，残留のない安全な微生物制御の実現が期待される．そこで，筆者らは，乳酸菌バクテリオシンの特徴を活かした微生物制御の実現を目指し，ナイシン A に続く，優れた特性を有する新奇バクテリオシンの探索を行い，それらの構造と機能について研究を行った．

1.　新奇乳酸菌バクテリオシンの探索と迅速スクリーニング法の構築

まず，多様な新奇乳酸菌バクテリオシンの獲得を目指し，迅速スクリーニング法の構築を試みた．従来は，乳酸菌の分離とバクテリオシンの精製・構造解析に多大な労力を費やしたにもかかわらず，決定した構造が既知のものと同じで，徒労に終わることが多々あった．そこで，スクリーニングの初期段階，とくに乳酸菌の培養液上清のレベルでのバクテリオシンの新奇性の判定方法の構築を試みた．新奇性の判定は，培養液上清の抗菌スペクトルの解析と LC/MS を用いた分子量決定によって行うこととした．培養液上清の抗菌スペクトルをバクテリオシン高感受性株として設定した 6～12 株の検定菌に対する抗菌活性の強度として数値化し，主成分分析等で解析することで，抗菌スペクトルのグループ化と新奇性の判定が可能となった．また，LC/MS によってナイシンを含む数種のバクテリオシンを培養液上清から検出することが可能になった．以上により，スクリーニングの初期において，既知のバクテリオシンの除外と新奇性の高いバクテリオシンの絞り込みが可能となり，結果的に新奇性の高いバクテリオシンの解析により多くの時間を割くことでき，多くの新奇乳酸菌バクテリオシンを見いだすことができた．さらに，この過程を通じて，バクテリオシン生産乳酸菌は発酵食品中のみならず環境中に広く存在しており，それらが生産するバクテリオシンの構造と特性は多様性に富んでいることが明らかとなった．

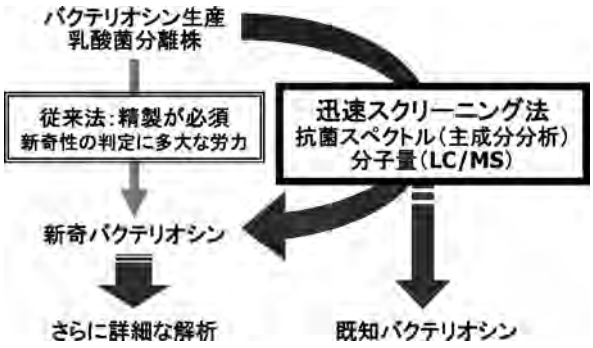

図 1　新奇乳酸菌バクテリオシンの迅速スクリーニング法
培養液上清レベルで新奇性の評価を行うことで，新奇性の高いものを重点的に解析でき，スクリーニングの迅速化が図られた．

2.　新奇乳酸菌バクテリオシンの構造と機能の解析

迅速スクリーニング法の構築によって，多くの新奇乳酸菌バクテリオシンを得ることができ，それらの構造と機能を明らかにすることができた．乳酸菌バクテリオシンは，構造などから，翻訳後修飾によって生じるランチオニンなどの異常アミノ酸を有するクラス I（ランチビオティック）と異常アミノ酸をもたないクラス II に大別され，クラス II はさらに IIa から IId の四つのサブクラスに分類されるが，さまざまなクラス・サブクラスに属する新奇バクテリオシンを見いだすことができた．その中から，代表的なものについて以下に示す．

2.1　新奇ナイシン類縁体，ナイシン Q

福岡県の河川から分離された乳酸菌 *L. lactis* 61-14 がナイシン Q と命名した第 3 のナイシン類縁体を生産することを明らかにした（図 2）．ナイシン Q はナイシン A･Z と同様に異常アミノ酸を有し，A とは 4 残基，Z とは 3 残基のアミノ酸が置換していた．さらに，その架橋構造および生合成遺伝子群の詳細を明らかにした．ナイシン A･Z とは異なり，活性に重要なヒンジ領域にメチオニン残基をもたないナイシン Q は，酸化の影響を受けにくく，食品保存料等への利用に有利と考えられる．

2.2　新奇 2 成分バクテリオシン，ラクトコッシン Q

トウモロコシより分離された乳酸菌 *L. lactis* QU 4 が，新奇の 2 成分バクテリオシン，ラクトコッシン Q を生産することを明らかにした（図 2）．ラクトコッシン Q は α と β の二つのペプチドから構成され，両ペプチドの相乗的な作用によって，*Lactococcus* 属のみに特異的な抗菌活性を示した．この成果

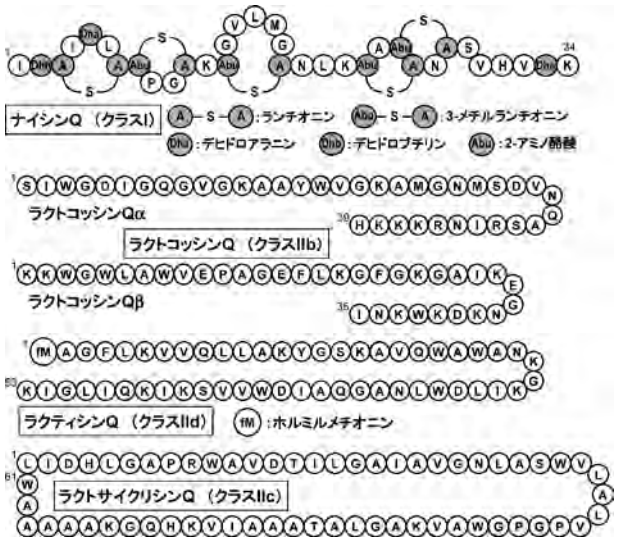

図 2　構造を決定した新奇乳酸菌バクテリオシンの例
ナイシン A はランチビオティックに分類され，翻訳後修飾によって形成される異常アミノ酸を含む．ラクトコッシン Q は二つのペプチドによって構成される．ラクティシン Q はリーダーペプチドをもたずに翻訳され，N 末端のメチオニン残基はホルミル化されている．ラクトサイクリシン Q は N 末端と C 末端がペプチド結合した環状構造を有している．

は，ある特定の菌種のみ，例えばある種の病原菌のみをピンポイントで制御できる抗菌ペプチドの創出への道を拓くものと考えられる．

2.3　新奇リーダーレスバクテリオシン，ラクティシン Q･Z

上記の *L. lactis* QU 4 と同じトウモロコシから分離された乳酸菌 *L. lactis* QU 5 が，新奇バクテリオシン，ラクティシン Q を生産することを明らかにした（図 2）．ラクティシン Q は，ナイシンと同様に広い抗菌スペクトルと高い抗菌力を有し，かつナイシンよりも迅速に抗菌作用を示した．また，ラクティシン Q はナイシンの安定性が低下する中性～弱アルカリ性領域において高い安定性を有し，とくにナイシンが不利な条件において，ナイシンに代わる食品保存料としての利用が期待できる．つづいて，作用機構を解析した結果，ラクティシン Q は特定の標的分子を必要とせずに細菌細胞膜に作用し，小さなタンパク質をも流出させる大きな孔を形成することが明らかとなり，この作用機構を「Huge Toroidal Pore Model」と命名した．さらに，馬の腸管より分離された *L. lactis* QU 14 が，ラクティシン Q から 3 残基のアミノ酸が置換されたラクティシン Z を生産することを見いだした．生合成遺伝子群の解析の結果，ラクティシン Q･Z は，他の一般的なバクテリオシンとは異なり，リーダーペプチドをもたずに合成・分泌される，リーダーレスバクテリオシンであることが明らかとなった．リーダーレスバクテリオシンは，他の一般的なバクテリオシンとは異なり，活性型として合成されるため，単純な機構で生産・分泌されると考えられ，他の微生物種による大量生産や，新奇ペプチドの分泌生産などへの生産機構の応用が期待される．

2.4　新奇環状バクテリオシン，ラクトサイクリシン Q, ロイコサイクリシン Q

チーズの製造工程より分離された乳酸菌 *Lactococcus* sp. QU 12 が，N 末端と C 末端のアミノ酸がペプチド結合した新奇の環状構造を有するバクテリオシンを生産することを明らかにし，これをラクトサイクリシン Q と命名した（図 2）．ラクトサイクリシン Q は，*Lactococcus* 属由来としては初めての環状バクテリオシンの発見例となった．また，赤カブ漬けから分離された乳酸菌 *Leuconostoc mesenteroides* TK41401 がラクトサイクリシン Q に類似の構造をもつ新奇環状バクテリオシン，ロイコサイクリシン Q を生産することを明らかにした．ロイコサイクリシン Q は *Leuconostoc* 属由来として初めての環状バクテリオシンの報告例となった．さらに，タイの発酵魚より分離された乳酸菌 *Enterococcus faecium* NKR-5-3 が新奇環状バクテリオシンを生産することを明らかとし，エンテロシン NKR-5-3B と命名した．これらの環状バクテリオシンはいずれも高い構造安定性を有しており，バクテリオシン自体の利用のみならず，環化・分泌機構および作用機構の解明とその機構を利用した新奇ペプチドの創出への展開も期待される．

2.5　多成分バクテリオシン生産乳酸菌

複数のバクテリオシンを同時に生産する乳酸菌が多数見いだされた．*E. faecium* NKR-5-3 は 5 種，*E. faecium* KU-B5，*E. durans* QU 49 と *Leu. pseudomesenteroides* QU 15 はそれぞれ 3 種，*Weissella hellenica* QU 13 と *E. faecium* WHE81 は 2 種のバクテリオシンを同時に生産していることが明らかとなった．これらの多成分バクテリオシン生産乳酸菌は，さまざまな環境に応答して，性質の異なる各バクテリオシンの生産を制御していることが明らかとなってきている．

おわりに

以上のように，さまざまな分離源から得られた乳酸菌から，多様な新奇バクテリオシンが見いだされた．また，新奇のバクテリオシンは新しい生合成機構と作用機構を有すると考えられ，それらについても精力的に研究を進めている．乳酸菌バクテリオシンをはじめとする抗菌ペプチドは，抗生物質に代わる次世代の抗菌物質としても期待される．本研究によって見いだされた多数の新奇バクテリオシンとそれらの生合成・作用機構は，さまざまな分野への乳酸菌バクテリオシンの利用の進展に寄与するものと考えられ，今後とも本研究の発展のために努力していきたい．

本研究は，九州大学大学院農学研究院生命機能科学部門微生物工学研究室にて行われたものです．本研究を行う機会を与えていただき，学生時代から終始ご指導ご鞭撻を賜りました九州大学教授・園元謙二先生に心より御礼申し上げます．同名誉教授・石崎文彬先生，同准教授・中山二郎先生には，多くの有意義なご助言，ご指導をいただきましたことを深く感謝申し上げます．また，本研究成果は，国内外の大学・企業の多くの共同研究者のご指導とご協力，および共に研究を行った多数の卒業生・在学生の多大なる努力によって成し遂げられました．本研究に携わったすべての皆様に深く感謝いたします．最後になりましたが，本奨励賞にご推薦くださいました日本農芸化学会西日本支部長の山田耕路先生，ならびにご支援賜りました諸先生方に厚く御礼申し上げます．

食品と生体の生理活性成分のスピアヘッド分析法の開発と応用

東北大学大学院農学研究科生物産業創成科学専攻　准教授　仲　川　清　隆

はじめに

従来，分析が困難であった食品の機能性成分や疾病に深く関わる生体成分について，選択性の高い分析法，迅速なスクリーニング法，定量に必須な標準化合物の合成など一連の分析技術を構築し，“特徴的な生理活性成分を有する食品素材の生産性向上”および“疾病の発現や食品による予防の機構解明”に関する研究への応用を図ってきた．以下に，これらの研究成果の概略を記す．

1. 特徴的な生理活性を有する食品成分の分析技術：スクリーニングから生産まで

イミノ糖 1-デオキシノジリマイシン（1-deoxynojirimycin; DNJ, 図 1）は，α-グルコシダーゼを強く阻害する．生化学実験で阻害剤（α-glucosidase inhibitor; αGI）として用いられるほど強力であり，HIV やゴーシェ病，とくに糖尿病の予防・治療への活用が期待されている．しかしながら，DNJ を分析しようとすると，ODS カラムを通過してしまうほど高極性で，さらに分子内に検出に有利な官能基がなく，こうした分析の困難さが本研究領域の展開の足かせとなっていた．そこで，DNJ の分離を親水性相互作用クロマトグラフィー（hydrophilic interaction chromatography; HILIC）で達成し，蒸発型光散乱検出器（ELSD）さらにはタンデム質量分析装置（MS/MS）で検出を可能にして，定量性の高い分析法を構築した．本手法は DNJ の高度利用を実現できるとして，現在，国内外で広く活用されている．

次いで筆者らは，天然に DNJ が桑やカイコに特徴的に含まれていることに着目し，構築した分析法を駆使して，DNJ を高含有する桑品種を見いだした．また，カイコへ DNJ を濃縮させる方法を提唱した．DNJ 高含有桑葉を用いて，抽出・加工条件を検討し，DNJ 量を担保した桑食品を作出した．この食品の摂取は，血糖値が高めの方の食後高血糖を良好に改善することができた．このように DNJ の確固たる αGI 作用を確証できたことから，吸収代謝の解明や安全性の検証を経て，DNJ は高血糖改善トクホや糖尿病予防食への展開がいくつかの企業により試みられている．

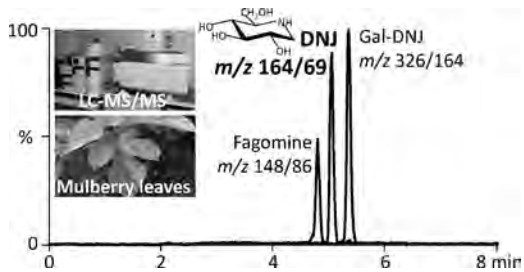

図 1　桑 DNJ の LC-MS/MS 分析

将来の大量安定供給に向けては，これを可能にする基盤知見として，枯草菌とその近縁種が DNJ を生産できることを確証し，DNJ 高生産菌をいくつか同定した．これらの高生産菌では炭素源の種類によって DNJ 前駆体（2-アミノ-2-デオキシ-D-マンニトール）の生合成量が顕著に高まり，ゆえにさらに多くの DNJ を生産させられる可能性を見いだした．

他方，社会の高齢化により癌や糖尿病性網膜症をはじめとする血管新生病が増加し，大きな社会問題となっている．そこで筆者らは，食品や農水産物，天然資源から抗血管新生活性を有する成分を探索し，不飽和ビタミン E であるトコトリエノール（tocotrienol; T3, 図 2）に薬剤に匹敵する強い活性を見いだした．抗血管新生のメカニズムとして，T3 による血管内皮細胞の PI3K-Akt シグナル伝達経路の制御および癌細胞へのアポトーシス誘発を，細胞実験や腫瘍モデルマウスなどを用いた動物実験で明らかにした．

天然界で，T3 は米の糠部に特徴的に含まれている．そこで，T3 を活かした米糠の高度利用を目的に，T3 の四つの異性体（α-, β-, γ-, or δ-T3）と通常のビタミン E（α-, β-, γ-, or δ-トコフェロール，tocopherol; Toc）をサンプル処理も含めて 20 分程度で迅速に分析できる高速液体クロマトグラフ-蛍光検出器（HPLC-FL）スクリーニング法を構築し，数百種の在来品種の米糠 T3 と Toc 量を数年間かけて調査して，Milyang23 などの T3 高生産品種を特定した．コシヒカリやハバタキなどの品種との掛け合わせを進め，T3 高生産品種（通常の 3〜4 倍の T3 生産量）の登録を来年度に計画している．

本研究の過程で，なぜ米の糠部に T3 が特徴的に分布しているのかに興味を抱き，糠をはじめとするイネのいくつかの部位の T3 や Toc 量を経時的に調べ，加えてビタミン E 生合成酵素の遺伝子発現を評価して，ホモゲンチジン酸ゲラニルゲラニル転移酵素（homogentisate geranylgeranyl transferase; HGGT）の糠部での働きがとくに重要であることを見いだした．本知見をさらに T3 を高生産できる品種の作成へとフィー

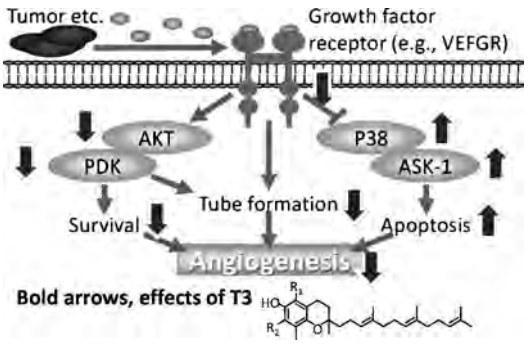

図 2　T3 による血管新生阻害

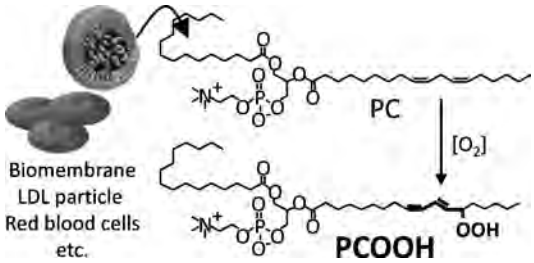

図 3　PC 過酸化による PCOOH 生成

ドバックしている．

こうした研究成果は，特徴的な生理活性を有するものの，従来技術では分析が難しく，分子機能の基盤的理解が困難であった食品成分（DNJ と T3）について，分析化学を重視しつつ，存在量と生理機能を明確にして，農芸化学・分析化学的手法で大量生産等の高度利用を可能にしようとするものであり，実生活への貢献が大きいと考えられる．

2.　疾病に深く関わる生体成分の分析技術：生体膜脂質の過酸化・糖化修飾，食品成分による制御

認知症や動脈硬化などの疾病では，これらと脂質過酸化の関係が古くから示唆されている．この証明には，生体内の過酸化脂質（脂質ヒドロペルオキシド）の正確な定量が必須である．しかし，高純度・安定なヒドロペルオキシド標準品は利用できず，長年の懸案であった．そこで筆者らは，2-メトキシプロペンなどのビニルエーテル化合物を活用し，ヒドロペルオキシド基を保護する高純度脂質ヒドロペルオキシド標準品の調製法を構築して，液体クロマトグラフ-タンデム質量分析装置（LC-MS/MS）や高速液体クロマトグラフ-化学発光検出器（CL-HPLC）による生体過酸化脂質の精密定量を可能にした．

これら LC-MS/MS と CL-HPLC 法を駆使して，アルツハイマー病患者の赤血球には過酸化リン脂質（ホスファチジルコリンヒドロペルオキシド，phosphatidylcholine hydroperoxide; PCOOH, 図 3）の顕著な蓄積があり，逆にキサントフィル（極性カロテノイドのとくにルテイン）は低値であることを見いだした．この逆相関のメカニズムには血中に漏出してくる β-アミロイドの関わりがあることを提唱し，キサントフィルの補給は赤血球過酸化の防御に有用であることを動物実験とヒト試験で明らかにした．

動脈硬化患者では，血漿で PCOOH が高く，酸化低密度リポタンパク質（OxLDL）中の PCOOH が単球の内皮細胞への接着を亢進して，および内皮細胞の血管新生を惹起して，動脈硬化を悪化させる機構を提唱した．血漿 PCOOH の抑制にはカテキンが有効であることを認めた．また，C 型肝炎における脂質過酸化を介した肝炎症機構を示すともに，皮膚の過酸化に

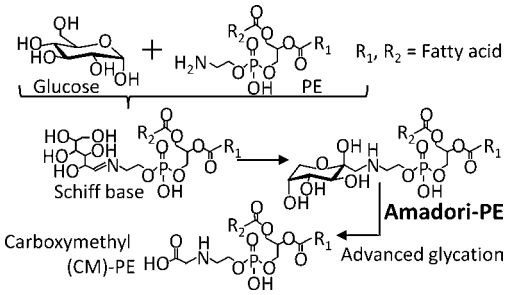

図 4　PE グリケーションによる Amadori-PE 生成

も興味を抱き，生活環境下の太陽光暴露によるヒト皮膚でのスクアレンヒドロペルオキシド（squalene hydroperoxide; SQOOH）の生成とその炎症作用を明らかにした．

過酸化脂質（PCOOH）に加え，新たな変性脂質として生体膜のホスファチジルエタノールアミン（phosphatidylethanolamine, PE）と糖のメイラード産物であるアマドリ型糖化 PE（Amadori-glycated phosphatidylethanolamine; Amadori-PE, 図 4）をヒト血中から見いだした．この Amadori-PE や後期脂質グリケーション産物の LC-MS/MS 分析法を構築し，高血糖下ではとくに Amadori-PE が増加することを明らかにした．Amadori-PE は糖尿病の初期で顕著に増えるため，新たな疾病マーカとしての期待が大きい．次いで，Amadori-PE と糖尿病進展の関わりを調べ，Amadori-PE が脂質過酸化や血管新生を誘発して，糖尿病の増悪化に関与することを提唱した．加えて，脂質のグリケーションを抑制するためには，ビタミン B6 群のピリドキサールやピリドキサールリン酸が有効であることを示した．

こうした研究成果は，過酸化脂質（PCOOH と SQOOH）や糖化脂質（Amadori-PE）による細胞障害と疾病，これら疾病の食品成分による予防についての研究の開拓と発展に貢献するものと考えられる．

本研究は，東北大学大学院農学研究科生物産業創成科学専攻機能分子解析学分野において行ったものです．本研究を行う機会を与えていただき，学生時代から温かいご指導ご鞭撻を賜りました東北大学大学院農学研究科教授　宮澤陽夫先生に心より御礼申し上げます．本研究の成果は，ともに研究を行わせていただいた大学や研究機関，産業界の研究者・技術者の皆様をはじめ，多くの関係の方々のご指導やご支援の賜物です．そして，卒業生・在学生の協力によって成し遂げたもので，この場を借りて深く感謝いたします．最後になりましたが，本奨励賞の受賞にあたり，ご支援賜りました日本農芸化学会東北支部長桑原重文先生をはじめとする諸先生に厚く御礼申し上げます．

“多細胞生物”麹菌の細胞間連絡を制御するオルガネラ Woronin body に関する研究

東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命工学専攻　助教　丸　山　潤　一

はじめに

麹菌は日本で古くから日本酒・醤油・味噌の製造に用いられるとともに，タンパク質を大量に分泌する能力を有することから酵素生産や異種タンパク質生産にも利用されている．以前の麹菌研究では酵素の性質や生育特性などが主な研究対象であり，糸状菌として細長い菌糸を伸長させながら生長する形態的特徴に着目した解析はあまり行われていなかった．筆者らは，麹菌で初めて，緑色蛍光タンパク質 GFP（Green Fluorescent Protein）を用いた細胞内可視化技術を確立し，さまざまなオルガネラやタンパク質の局在を可視化，菌糸状の形態に特有の動態を見いだした．

また，麹菌は細長い細胞が連なって菌糸を構成する多細胞生物であり，隣接する細胞は隔壁にあいた小さな穴である隔壁孔を通して細胞間連絡を行っている．この隔壁孔を介した細胞間連絡は，動物のギャップ結合（gap junction），植物の原形質連絡（plasmodesmata）のような，多細胞生物に共通する特徴として興味深い．麹菌をはじめとする糸状菌において多細胞という観点からの研究はあまり進んでおらず，筆者は麹菌での隔壁孔を介した細胞間連絡の分子メカニズムの解明に取り組んだ．

1.　低浸透圧ショックによる麹菌の菌糸先端の溶菌

麹菌を用いた酵素生産において，固体培養での生産性は液体培養と比べて優れている．筆者は，固体培養で水を添加し，酵素抽出を行う過程を模倣するという目的で，寒天培地上の麹菌のコロニーに水を添加して低浸透圧ショックを与えたところ，菌糸先端から溶菌する現象を発見した（図 1）．一方で，1 M 塩化ナトリウム溶液を添加した際や，液体培地で培養した菌体に同様の低浸透圧ショックを与えたときは，このような溶菌は起こらなかった．溶菌するということは菌糸内に残っている酵素も抽出されることであり，固体培養における高い酵素生産性を説明する一つの理由であると考えられた．

溶菌した先端細胞と隔壁孔を通じて連絡している 2 番目の細胞を観察すると，溶菌は伝播せず，細胞内容物が維持されていた．さらに培養を続けると，この 2 番目の細胞から溶菌した先端細胞内に菌糸内菌糸が形成され，新たな菌糸先端を形成する能力をもつことがわかった．以上の観察結果から，通常は，隣接する細胞どうしは隔壁孔を通じて細胞間連絡を行っているものの，菌糸損傷時には隔壁孔を閉じて溶菌の伝播を防ぐ機構がはたらいていることが推測された．

2.　糸状菌特異的なオルガネラ Woronin body の機能解析

Woronin body は，1864 年にロシアの菌学者 M. S. Woronin により発見された，糸状菌に特異的に存在するオルガネラである．Woronin body は菌糸損傷時に隔壁孔をふさぎ，隣接する細胞への溶菌の伝播を防ぐことが，透過型電子顕微鏡観察などにより示唆されてきた．しかし，約 10 年前にアカパンカビで Woronin body を構成するタンパク質が同定されるまでは，分子レベルでの解析は進んでいなかった．

筆者は，麹菌の Woronin body 構成タンパク質 AoHex1 を蛍光タンパク質と融合して発現し，このオルガネラを生きた糸状菌細胞で初めて可視化した．その結果，低浸透圧ショックにより溶菌した先端細胞に隣接する隔壁孔を，Woronin body がふさいで溶菌の伝播を防ぐ様子を観察することに成功した（図 2）．また，AoHex1 をコードする遺伝子を破壊すると Woronin body が消失し，溶菌の伝播を防ぐ機能が顕著に低下した．以上の実験により，低浸透圧ショック時に隔壁孔をふさぎ，溶菌の伝播を防ぐ機能に Woronin body が必要であることを証明した．

一方で，Woronin body 以外の細胞間連絡を制御する因子については，あまり解析が進んでいなかった．筆者らは最近，さまざまなストレス条件（高温/低温，炭素源/窒素源飢餓，高

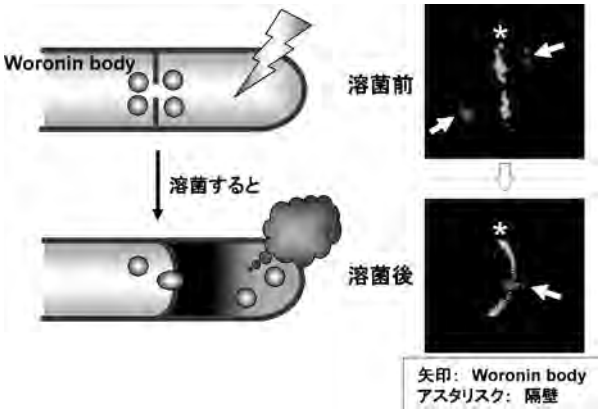

図 2　Woronin body は溶菌時に隔壁孔をふさぐ

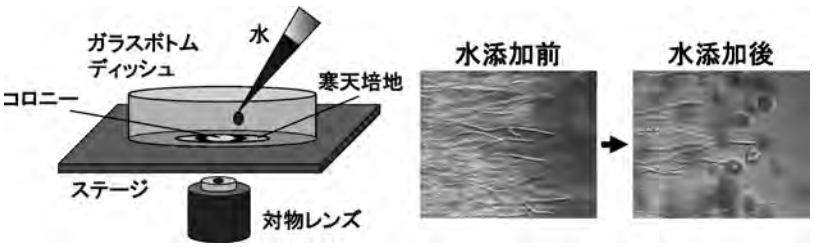

図 1　低浸透圧ショックによる麹菌の菌糸先端の溶菌

pH/低 pH, パルスレーザー処理による物理的なストレス）に応答して隔壁孔に凝集するタンパク質 AoSO を発見した．AoSO が溶菌の伝播を防ぐ機能に関与することから，このタンパク質がストレス依存的に細胞間連絡を遮断する可能性が示された．

3. Woronin body はペルオキシソームから分化する

Woronin body 構成タンパク質 AoHex1 は C 末端にペルオキシソーム移行配列 PTS1（Peroxisome Targeting Signal 1）を有することから，Woronin body がペルオキシソームから形成している可能性が考えられた．筆者らは，ペルオキシソームの分裂・増殖装置を利用して Woronin body が分化すると予想し，この過程に必要な Pex11 に着目した．麹菌には *PEX11* 遺伝子と相同性を有する遺伝子が二つ（*Aopex11-1*, *Aopex11-2*）存在するが，遺伝子破壊株の表現型から *Aopex11-1* 遺伝子がペルオキシソームの分裂・増殖に必要であることがわかった．さらに *Aopex11-1* 遺伝子破壊株では，ペルオキシソームにとどまったまま分化できない Woronin body が観察され，溶菌の伝播を防ぐ機能が低下することを観察した．以上の結果から，AoPex11-1 がペルオキシソームの分裂・増殖とともに，Woronin body の分化にも関与することを明らかにした．

図 3 には Woronin body の形成機構を示す．AoHex1 タンパク質はペルオキシソームに輸送され，重合化することで Woronin body の前駆構造を形成する．筆者らは，AoHex1 の重合化がリン酸化修飾により調節されることを明らかにした．その後，ペルオキシソームの分裂・増殖装置を利用して，Woronin body は独立し，隔壁へと運ばれる．

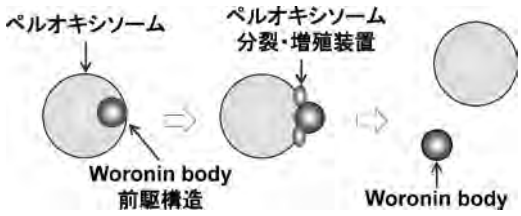

図 3　Woronin body はペルオキシソームから分化する

4. ビオチン生合成におけるペルオキシソームの関与の発見

ビタミンの一種であるビオチンは，カルボキシル基転移酵素の補酵素であり，細菌，植物，一部の菌類により生合成される．真核生物のビオチン生合成経路については植物での研究が先行していたが，ミトコンドリアでビオチンが合成されることが報告されていたのみであり，上流の経路は不明であった（図 4）．

ペルオキシソーム移行配列には PTS1 と PTS2 の 2 種類があり，それぞれの受容体である Pex5 と Pex7 により認識される．当初，筆者らは Woronin body の分化機構を詳細に解析することを目的として，麹菌のペルオキシソーム移行配列の受容体をコードする遺伝子 *Aopex5*, *Aopex7* の破壊株を作製した．これらの遺伝子破壊株は，ペルオキシソームの一般的な機能である脂肪酸の β 酸化を行うことができず，脂肪酸を炭素源とした最少培地では生育できない．ところが驚いたことに，グルコースを炭素源とした最少培地でも，これらの株は生育できなかった．一方で，栄養が豊富な培地では正常な生育が見られたことから，その成分を絞り込んだ結果，ビオチンがこれらの株の生育に必要であることを突きとめた．

さらにタンパク質配列データベースを検索した結果，ビオチン生合成経路の上流の酵素 BioF（KAPA［7-keto-8-aminopelargonic acid］synthase）がペルオキシソーム移行配列を有することを見いだし，そのペルオキシソームへの局在を示した．そして，BioF のペルオキシソームへの局在が，ビオチンの生合成に必要であることを機能的に証明した（図 4）．

以上の結果から筆者らは，ペルオキシソームがビオチンの生合成に関与することを，世界で初めて発見した．また，植物の BioF タンパク質についてもペルオキシソームに局在することを示したことで，本発見がビオチンを生合成する真核生物に普遍的な現象であることを明らかにした．

おわりに

最近筆者らは，Woronin body や AoSO 以外の隔壁孔局在タンパク質を見いだし，それらも溶菌の伝播を防ぐ機能に関与することを明らかにしている．このことは，Woronin body に限

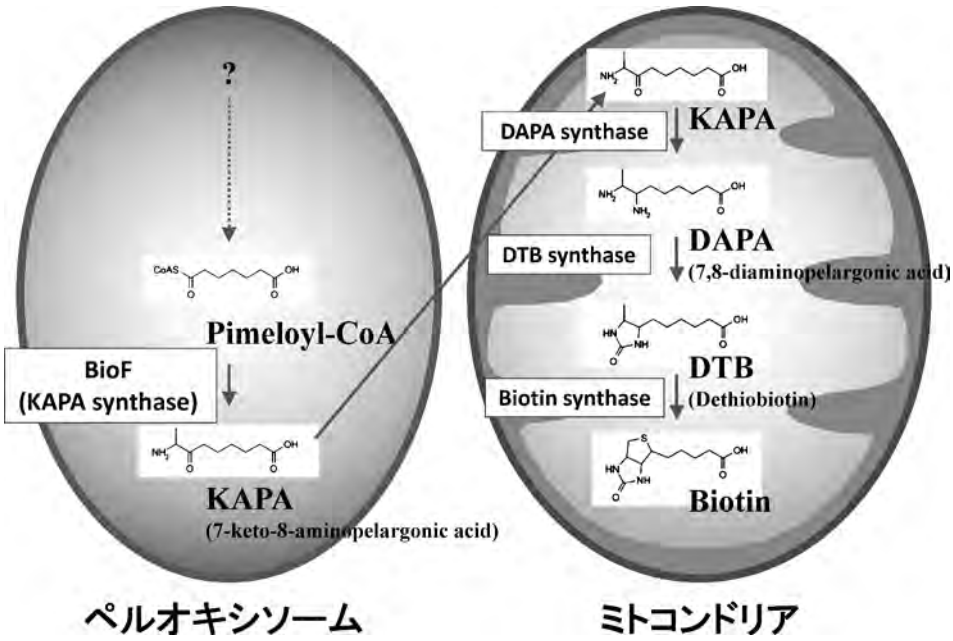

図 4　真核生物におけるビオチンの生合成経路

らず，さまざまな因子が協調することで溶菌時の細胞修復に寄与している可能性を示しており，溶菌後に新たな菌糸生長を始める「再生」も含めた分子機構の解明につながることを期待している．また，ペルオキシソームがビオチン生合成に関与することの発見は，麹菌を用いて製造した食品の機能性向上に役立つ可能性がある．今後，細胞やオルガネラという観点からの研究成果を通じて，麹菌の新機能開発に貢献できればと考えている．

本研究は，東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命工学専攻微生物学研究室で行ったものです．本研究においてご指導，ご支援を賜りました同研究室教授・北本勝ひこ先生に心より御礼申し上げます．また，有意義なご助言をいただきました同研究室准教授・有岡　学先生，本研究で多大な貢献をしてくださいましたPraveen Rao Juvvadi博士に深く感謝申し上げます．また本研究の成果は，微生物学研究室の方々や共同研究者の皆様のご協力，ならびに諸先生方のご支援によるものであり，ここに深く感謝申し上げます．最後になりましたが，本奨励賞にご推薦くださいました日本農芸化学会関東支部長・星野貴行先生に厚く御礼申し上げます．

微生物発酵法による植物アルカロイド生産とその応用

石川県立大学生物資源工学研究所　助教　南　博　道

はじめに

高等植物はアルカロイド，テルペノイド，フラボノイドなどのさまざまな有用二次代謝産物を産生する．多様な二次代謝産物のなかでも，アルカロイドは少量で顕著な生理活性を示すため，市販されている医薬品原料として非常に高い需要がある．植物の産生する約12,000種類のアルカロイドの中で，イソキノリンアルカロイド（IQA）と呼ばれるグループは，インドールアルカロイドと並んで最も大きな一群を構成しており，モルヒネやコデインをはじめ，多くの薬理学的に有用な化合物を含む（図1）．一般にアルカロイド種は含窒素複素環をもつ天然高分子で，光学活性を有し化学構造が複雑なために，化学合成による大量生産は困難であり，植物体からの抽出が主な生産法である．しかし，アルカロイドは植物体に乾燥重量の数パーセント程度しか含まれていないものも多く，さらに植物体の生育には数カ月～数年を要するため，大量に供給する方法が検討されている．

1. 微生物におけるイソキノリンアルカロイド生合成システムの構築

植物抽出に替わる生産方法として，筆者らは，植物のIQA生合成酵素と微生物由来のモノアミン酸化酵素（MAO）を大腸菌内で組み合わせ，ドーパミンを出発物質とした改変型のレチクリン生合成経路を構築し，ドーパミンからレチクリンが合成できることを明らかにした（図2(a)）．レチクリンは，IQAの中間体であるだけでなく，抗細菌剤，抗マラリア剤，抗がん剤の重要な前駆物質でもある．植物のIQA生合成においては，チロシンを出発材料とし，norcoclaurine synthase（NCS）によるドーパミンと4-hydroxyphenylacetaldehyde（4-HPAA）との縮合反応の後，レチクリンが生合成され，さらにさまざまなIQAが生合成される（図2(b)）．筆者らが構築した改変型経路では，簡単な基質であるドーパミンのみを材料とし，そのMAOによる反応産物である3,4-dihydroxyphenylacetaldehyde（3,4-DHPAA）をNCS反応の基質とすることで，小胞体局在酵素であるCYP80B（水酸化反応）を省略した生合成が可能となった．

培地に基質を添加する*in vivo*での生産では，20時間で5 mMのドーパミンから培地中に11 mg/Lの（*R*,*S*)-レチクリンが生産された．NCSは（*S*）特異的な反応を行うが，改変された大腸菌中でラセミ体のレチクリンが合成された要因としては，植物ではNCS反応の基質となるドーパミンは液胞内に蓄積され，その反応が酵素的に制御されているのに対し，大腸菌内においては，ドーパミンと3,4-DHPAAとの非酵素的な縮合が起こったものと考えられた．一方，粗酵素液を用いた*in vitro*での合成では，1時間の反応で5 mMのドーパミンから55 mg/Lの（*S*)-レチクリンが生産された．化学合成では不斉合成が生産の課題となることが多いが，*in vitro*での酵素合成法を用いることで，生物活性において極めて重要な光学活性体を短時間に効率よく生産できることが示された．

さらに，CYP80G2とCNMT酵素を導入した酵母との共培養系を用いることにより，抗HIV作用およびアテローム動脈硬化症の進行抑制効果が期待されるアポルフィン型アルカロイド（マグノフロリン）を，ドーパミンを基質として72時間の培養で培地中に7.2 mg/L合成することにも成功した（図2(a)）．一方，プロトベルベリン型アルカロイド（スコウレリン）を，スコウレリン生合成酵素（BBE）を導入した酵母との共培養により，48時間の培養で培地中に8.3 mg/L合成することにも成功している（図2(a)）．共培養法の利点は，大腸菌では発現が困難な生合成酵素を酵母で発現させることで，これらの生合成系の発現が容易となること，また共培養する酵母を任意に変えることで，多様なIQAの生産が可能になることがあ

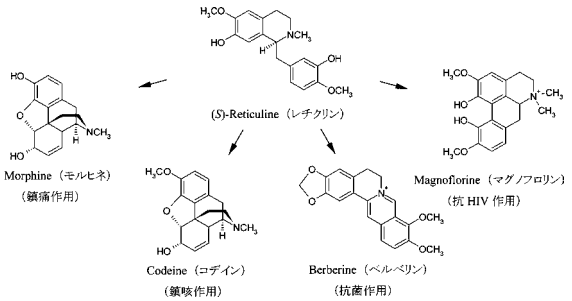

図1　植物の産生する有用イソキノリンアルカロイド

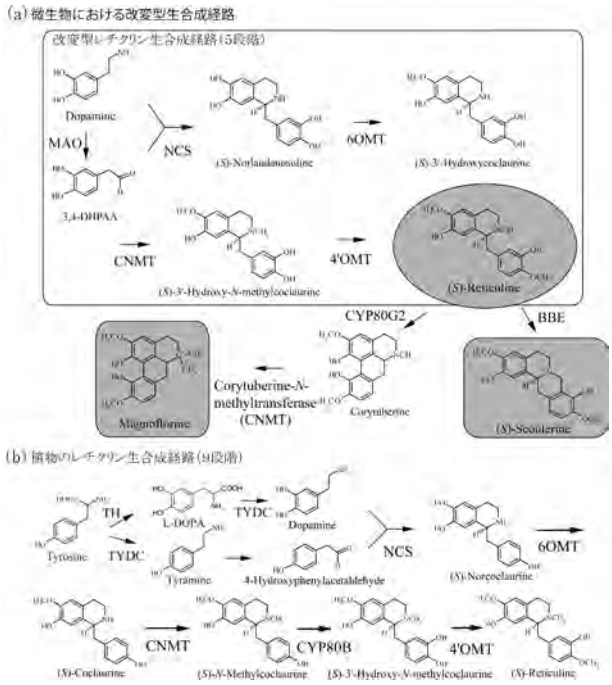

図2　微生物における改変型生合成経路（a）と植物のレチクリン生合成経路（b）

る．

2. 微生物発酵法によるイソキノリンアルカロイド生産

微生物においてもアルカロイド合成が可能であることが示されたが，実用生産には，より安価な基質の利用が不可欠と考えられた．そこで，安価で入手しやすい基質であるグルコースからのレチクリン生産，すなわち微生物発酵法による生産システムの構築を行った．具体的には，i）チロシン生産大腸菌の作製，ii）チロシンからドーパミンまでの人工生合成経路の作製を行い，すでに確立済みであるドーパミンからのアルカロイド生産システムに付加することで，生産システムを構築した（図3）．

大腸菌におけるチロシン生産については，多数の試みがなされている．例えば，大腸菌の芳香族アミノ酸代謝に関わる遺伝子群全般の発現を制御するDNA結合型の転写調節因子（*tyrR*遺伝子）を欠損させることで，チロシン生産菌が得られる．さらに，シキミ酸生合成経路において，フィードバック阻害耐性（fbr）の3-deoxy-D-arabino-heptulosonate-7-phosphate（DAHP）synthase（fbr-DAHPS: $aroG^{fbr}$）とmutase/prephenate dehydrogenase（fbr-CM/PDH: $tyrA^{fbr}$），およびphosphoenolpyruvate（PEP）synthetase（PEPS: *ppsA*）とtransketolase（TKT: *tktA*）を大量発現させることで，チロシン生産量が増加する．これらの方法を利用して構築したチロシン高生産大腸菌では，チロシンが培地中に4.17 g/L生産された．

植物のIQA生合成経路では，チロシンからアミンとアルデヒドが合成され，NCSによる縮合反応によりイソキノリン骨格が形成される（図2(b)）．この生合成経路において，チロシンからドーパへの反応を触媒するチロシン水酸化酵素（TH）はテトラヒドロビオプテリンを補酵素として必要とする．しかし，大腸菌にはその生合成酵素が存在しないため，新たにその生合成経路を構築する必要があった．また，アルカロイド生合成経路におけるチロシン・ドーパ脱炭酸酵素（TYDC）はドーパだけでなく，チロシンに対しても活性を有しており，ドーパからのドーパミン生産だけでなく，チロシンからチラミンへと生合成経路が流れてしまう可能性があった．そこで，チロシンからドーパミンまでの生合成経路を微生物由来のチロシナーゼ（TYR）とドーパ脱炭酸酵素（DODC）で構築した（図3）．TYRによりチロシンからドーパが，DODCによりドーパからドーパミンが生合成される．TYRはドーパへの変換を触媒するだけでなく，さらにドーパをドーパキノンへと変換するためドーパ生産には適さないが，DODCを組み合わせることでドーパミンへの変換に成功した．チロシン生産大腸菌に，*Streptomyces castaneoglobisporus*由来TYRおよび*Pseudomonas putida* strain KT2440由来DODCを導入することで，ドーパミンが培地中に260 mg/L生産された．

上記のドーパミン生産大腸菌に，ドーパミンからのレチクリン生合成遺伝子（MAO, NCS, 6OMT, CNMT, 4OMT）を導入することで，微生物発酵法によるレチクリン生産システムを確立した．80時間の培養で，培地中のグルコースから2.2 mg/Lの(*S*)-レチクリンが生産された（図4）．野生型大腸菌では0.5 mg/Lの生産量であり，チロシンを高生産することにより効率的にレチクリンが生産されることが示された．炭素源としてグリセロールを含む培地を用いて培養した場合には，80時間における(*S*)-レチクリンの収量は6.2 mg/Lに増大し，これはグルコースを用いた生産量よりも約3倍高かった．さらに，この生産システムに，ドーパからドーパキノンへの酸化活性の低い*Ralstonia solanacearum*由来TYRを導入することで，15 g/Lのグリセロールからのレチクリン合成活性を大幅に向上（46 mg/L）することにも成功している．

ドーパミンからの*in vivo*生産システムではレチクリンがラセミ体として生産されたのに対し，微生物発酵法によるシステムでは，(*S*)-レチクリンのみが生産された．また，培養中，中間体としてチロシンが蓄積したが，ドーパおよびドーパミンの蓄積は観察されなかった．ドーパミンが蓄積しないことにより，ドーパミンと3,4-DHPAAとが非酵素的に縮合反応を起こすことなく，NCSの触媒作用により(*S*)-体特異的なノルラウダノソリンが生成された結果，(*S*)-レチクリンのみが得られるものと考えられた．微生物発酵法によるレチクリン生産は，光学的に活性な(*S*)-レチクリンを，植物培養細胞の培養または遺伝子組換え植物による生産（通常，数カ月から数年程度の期間を要する）よりも速く（2〜3日），生産することが可能である．また，炭素源として用いるグルコースやグリセロールは，ドーパミンなど比較して格段に安価で入手が容易である．微生物発酵法の確立により，(*S*)-レチクリンの生産が工業的に実用

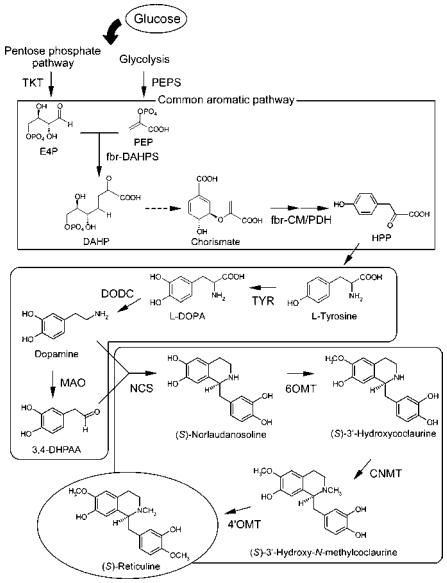

図3 大腸菌におけるグルコースからのレチクリン生合成経路

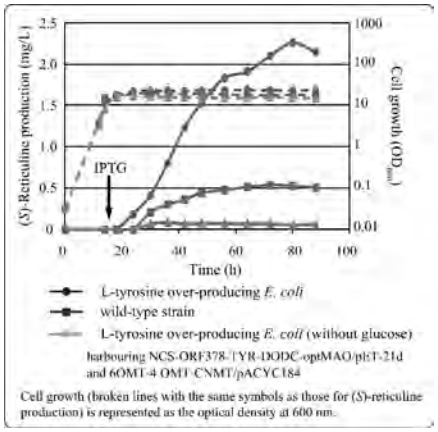

図4 微生物発酵法によるグルコースからのレチクリン生産

可能なものとなったと考えている．

おわりに

芳香族アミノ酸を出発材料として多様な植物二次代謝産物が合成されていることを考えると，今回開発した微生物発酵プラットフォームは，植物アルカロイドのみならず，多様な有用物質生産にも応用可能である．効率化された微生物発酵法による有用物質生産は，新たな生物産業の創出に向けた生物機能利用技術開発の基本的なストラテジーとして重要である．特に，医薬的に重要なアルカロイドの微生物発酵法の確立は，需要の高まる医薬品への安定した供給方法になるだけでなく，創薬研究における新たな展開に貢献できるものと期待される．

本研究は，石川県立大学生物資源工学研究所応用微生物工学研究室において実施したものです．本研究を行う機会を与えていただき，学生時代からご指導ご鞭撻を賜りました熊谷英彦先生（現 石川県立大学特任教授）に心より御礼申し上げます．また，京都大学において，博士研究員として在籍の機会をいただき，その後も共同研究者としてご指導いただきました京都大学大学院生命科学研究科教授・佐藤文彦先生に深く感謝いたします．学生時代から長年にわたり数々の激励と暖かいご助言を賜りました山本憲二先生（現 石川県立大学教授），鈴木秀之先生（現 京都工芸繊維大学教授），玉置尚徳先生（現 鹿児島大学准教授），片山高嶺先生（現 石川県立大学准教授）に感謝いたします．本研究を遂行するにあたっては，中川　明博士（石川県立大学）をはじめ，多くの共同研究者ならびに研究室のメンバー，卒業生の皆様のご協力によって成り立っています．この場を借りて，深く感謝いたします．最後になりましたが，本奨励賞にご推薦くださいました山本憲二先生ならびにご支援賜りました学会の諸先生方に厚く御礼申し上げます．

日本農芸化学会
鈴　木　賞

日本農学会扱

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名
1	昭和 14 年（1939）	海水の工業化学的新利用法	鈴木　寛
2	昭和 15 年（1940）	アミノ酸カナバニンの研究	北川松之助
3	昭和 16 年（1941）	微生物によるフラビンの生成	山崎　何恵
4	昭和 17 年（1942）	軍食糧食に関する研究	川島　四郎
5	昭和 18 年（1943）	馬の骨軟症に関する研究	宮本三七郎
6	昭和 19 年（1944）	畜産物に関する理化学的研究	斉藤　道雄
7	昭和 20 年（1945）	東亜醗酵化学論考	山崎　百治
8	昭和 21 年（1946）	ビタミンＬに関する研究	中原　和郎
9	昭和 22 年（1947）	麦角菌に関する研究	阿部　又三
10	昭和 23 年（1948）	醗酵の研究及び実施の応用	松本　憲次
11	昭和 24 年（1949）	酒類に関する研究およびその応用	山田　正一
12（イ）	昭和 24 年（1949）	乳酸菌の醗酵化学的研究とその応用	片桐　英郎
（ロ）			北原　覚雄
13	昭和 25 年（1950）	糸状菌の生産せる色素の化学的研究	西川英次郎
14（イ）	昭和 26 年（1951）	合成清酒生産の工業化に関する研究	加藤　正二
（ロ）			鈴木　正策
（ハ）			飯田　茂次
15	昭和 27 年（1952）	抗生物質に関する研究	住木　諭介
16（イ）	昭和 28 年（1953）	アミロ法の基礎的研究並にその工業化に関する研究	武田　義人
（ロ）			佐藤　喜吉

本　会　扱

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名
1	昭和 29 年（1954）	アセトンブタノール醗酵に関する基礎的研究とその工業化	六所　文三
2	昭和 30 年（1955）	大豆より化学調味料を製造する研究とその工業化	堀　信一
3	昭和 31 年（1956）	食糧化学に関する研究	尾崎　準一
4	昭和 32 年（1957）	甘蔗糖の製造に関する研究	浜口栄次郎
5	昭和 33 年（1958）	熱帯農産物の化学とその利用加工に関する研究	山本　亮
6（イ）	昭和 34 年（1959）	わが国の農薬の発達に対する化学技術的貢献	尾上哲之助
（ロ）			村川　重郎
（ハ）			深見　利一
7	昭和 35 年（1960）	牛乳及び乳製品に関する基礎的並びに実際的研究	佐々木林治郎
8	昭和 36 年（1961）	ビタミンの摂取と供給に関する基礎的並びに実際的研究	有山　恒
9	昭和 37 年（1962）	食品に関する研究	桜井　芳人
10	昭和 38 年（1963）	澱粉食品に関する研究	木原芳治郎
11	昭和 39 年（1964）	竹その他草本性パルプに関する基礎的研究，産業への寄与	大野　一月
12	昭和 40 年（1965）	繊維原料の発酵精錬に関する基礎的研究とその工業化	中浜　敏雄
13	昭和 41 年（1966）	醗酵微生物の菌学的研究および応用	住江　金之
14	昭和 42 年（1967）	微生物の栄養生理ならびに生態に関する研究とその応用	植村定治郎
15	昭和 43 年（1968）	茶のフラボノイドおよびトロポノイド色素に関する研究	滝野　慶則
16	昭和 43 年（1968）	ブタノール菌およびそのファージに関する研究	本江　元吉
17	昭和 44 年（1969）	日本人の食物に関する栄養学的研究	小柳　達男
18	昭和 44 年（1969）	醗酵生産物の開発と工業化のための基礎的研究	山田　浩一
19	昭和 45 年（1970）	二，三の生物化学工業反応の基礎的研究とそれによる生物化学工学教育	小林　達吉
20	昭和 45 年（1970）	酵母の分類学に関する研究と微生物株保存事業の育成	長谷川武治
21	昭和 46 年（1971）	ムコ多糖類および核酸関連物質の高次構造と生化学的意義に関する研究	小野寺幸之進
22	昭和 46 年（1971）	麹菌の分類に関する研究と醸造学的知見	村上　英也
23	昭和 47 年（1972）	雑穀の化学とその利用開発に関する研究	小原哲二郎
24	昭和 47 年（1972）	アミノ酸およびタンパク質の生合成に関する研究	志村　憲助
25	昭和 48 年（1973）	糸状菌の代謝産物に関する研究	初田　勇一
26	昭和 48 年（1973）	農薬的生理活性天然物に関する研究	宗像　桂
27	昭和 49 年（1974）	薄荷属植物およびその各種種間雑種の精油成分に関する研究	清水　純夫
28	昭和 49 年（1974）	微生物の生産するビタミン類に関する研究	福井　三郎
29	昭和 50 年（1975）	畜産物の成分とその利用に関する研究	中西　武雄
30	昭和 50 年（1975）	茶の香気に関する研究	山西　貞
31	昭和 51 年（1976）	微生物の新しい機能の開発に関する研究	有馬　啓
32	昭和 51 年（1976）	微生物による酵素生成とその制御に関する研究	丸尾　文治
33	昭和 52 年（1977）	食品に関連する有機化合物構造解析の基礎的研究	辻村　克良
34	昭和 52 年（1977）	植物酵素・蛋白質の構造と機能に関する研究	森田　雄平
35	昭和 53 年（1978）	火落菌発育因子 Hiochic Acid の発見および関連諸研究	田村　学造
36	昭和 53 年（1978）	生理活性天然物の合成に関する研究	松井　正直
37	昭和 54 年（1979）	特異な微生物の能力とその開発	原田　篤也
38	昭和 54 年（1979）	抗生物質の農業利用―基礎と応用研究	米原　弘
39	昭和 55 年（1980）	微生物遺伝・育種の基礎的研究	池田庸之助
40	昭和 55 年（1980）	蛋白質・酵素の機能特性の解析と応用に関する研究	千葉　英雄
41	昭和 56 年（1981）	ヌクレアーゼ S1 の発見と核酸分解酵素の研究	安藤　忠彦
42	昭和 56 年（1981）	微生物の生産する酵素および生理活性物質に関する研究	村尾　澤夫
43	昭和 57 年（1982）	微生物細胞系の物理化学的研究	古賀　正三
44	昭和 57 年（1982）	細菌の生理化学的研究	高橋　甫
45	昭和 58 年（1983）	微生物による高分子物質の分解と生産に関する研究	上田誠之助
46	昭和 58 年（1983）	有用微生物の分子育種の基礎的研究	齋藤　日向
47	昭和 59 年（1984）	オリゴ糖および多糖の生化学的研究	松田　和雄
48	昭和 59 年（1984）	細菌細胞の複製とその阻害に関する研究―双頭酵素の発見と β-ラクタム系抗生物質の作用機作	松橋　通生
49	昭和 60 年（1985）	微生物の有用機能の開発ならびに異種微生物の関連による転換発酵に関する研究	高尾　彰一
50	昭和 60 年（1985）	食品成分間反応に関する研究	並木　満夫

日本農芸化学会賞

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
1	昭和 61 年（1986）	微生物機能の解析と応用に関する研究	別府　輝彦	東大農
2	昭和 61 年（1986）	微物酵素の機能開発の新展開	山田　秀明	京大農
3	昭和 62 年（1987）	蛋白質高生産菌の発見と応用に関する研究	鵜高　重三	名大農
4	昭和 62 年（1987）	植物培養細胞の機能分化と物質生産に関する基盤的研究	山田　康之	京大農
5	昭和 63 年（1988）	昆虫脳神経ペプチドに関する生物有機化学的研究	鈴木　昭憲	東大農
6	昭和 63 年（1988）	細菌細胞表層に関する研究	水島　昭二	東大応微研・名大農
7	平成元年　（1989）	好アルカリ性微生物とアルカリ酵素の研究	掘越　弘毅	東工大工
8	平成元年　（1989）	微生物生活環制御物質に関する生物有機化学的研究	丸茂　晋吾	名大農
9	平成 2 年　（1990）	細胞増殖・分化の制御に関与する天然生理活性物質の有機化学的研究	小清水弘一	京大農
10	平成 2 年　（1990）	酵母菌の性分化シグナルに関する研究	福井　作蔵	福山大工
11	平成 3 年　（1991）	植物細胞オルガネラの動的性状の生化学的・分子生物学的研究	旭　正	名大農
12	平成 3 年　（1991）	遺伝子の高次構造と機能発現に関する分子生物学的研究	駒野　徹	京大農
13	平成 4 年　（1992）	アミノ酸代謝関連酵素の新しい機能と応用面の開発	左右田健次	京大化研
14	平成 4 年　（1992）	海洋生物毒の化学および動態に関する研究	安元　健	東北大農
15	平成 5 年　（1993）	葉緑体での活性酸素の生成と消去の分子機構	浅田　浩二	京大食研
16	平成 5 年　（1993）	生体膜リン脂質の多機能性に関する生化学的研究	鬼頭　誠	京大食研
17	平成 6 年　（1994）	食品の多用な機能の解析と設計に関する酵素学的・分子生物学的研究	荒井　綜一	東大農
18	平成 6 年　（1994）	細菌胞子の発芽と形成に関する分子生物学的研究	小林　泰夫	東農工大農
19	平成 7 年　（1995）	ゼニゴケ葉緑体およびミトコンドリアゲノムの全構造の解明	大山　莞爾	京大農
20	平成 7 年　（1995）	複合糖質に関する合成研究	小川　智也	東大院農・理研
21	平成 8 年　（1996）	アブラナ科植物の自家不和合性に関する生物有機化学的及び分子生物学研究	磯貝　彰	奈良先端大
22	平成 8 年　（1996）	合成化学を機軸とした生理活性天然物研究と新展開	市原　耿民	北大農
23	平成 9 年　（1997）	酵母細胞の分子育種に関する遺伝生化学的研究	木村　光	京大食研
24	平成 9 年　（1997）	C-P 結合形成の分子機構の解明―生物有機化学と分子生物学の接点	瀬戸　治男	東大分生研
25	平成 10 年（1998）	分子遺伝学的手法にもとづく生物生産の増強に関する基盤研究	魚住　武司	東大院農生科
26	平成 10 年（1998）	赤血球造血因子（エリスロポエチン）の新しい生理作用の発見と生合成の調節機構に関する研究	佐々木隆造	京大院農
27	平成 11 年（1999）	黄色ブドウ球菌の細胞崩壊毒素の遺伝子，構造及び作用機構の解明	神尾　好是	東北大農
28	平成 11 年（1999）	微生物遺伝子の発現制御に関する基礎および応用研究	塚越　規弘	名大院生農
29	平成 12 年（2000）	生物の信号伝達に関する生物有機化学的研究	磯部　稔	名大院生農
30	平成 12 年（2000）	食品アレルギーの誘導・抑制に関与する腸管免疫の特性に関する研究	上野川修一	東大院農生科
31	平成 13 年（2001）	微生物機能タンパク質の分子細胞学的研究	熊谷　英彦	京大院生科
32	平成 13 年（2001）	光に応答する植物遺伝子に関する応用分子生物学的研究	佐々木幸子	名大院生農
33	平成 14 年（2002）	酸化ストレス制御を中心とする食品機能因子の化学と作用機構に関する研究	大澤　俊彦	名大院生農
34	平成 14 年（2002）	生理活性シアロ糖鎖の構造と機能に関する化学生物学的研究	木曽　真	岐阜大農
35	平成 15 年（2003）	ペプチド性新植物細胞増殖因子ファイトスルフォカインに関する研究	坂神　洋次	名大院生農
36	平成 15 年（2003）	有用物質生産のための微生物プロセスの開発に関する基盤的研究	清水　昌	京大院農
37	平成 16 年（2004）	微生物の新規窒素代謝の発見とその解明	祥雲　弘文	東大院農生科
38	平成 16 年（2004）	His-Asp リン酸リレー情報伝達機構の普遍性と多様性の体系的理解	水野　猛	名大院生農
39	平成 17 年（2005）	微生物二次代謝の動的精密分子解析と新機能酵素の開拓	柿沼　勝己	東工大院理工
40	平成 17 年（2005）	酵母 Ca^{2+} シグナルの機能に関する分子生物学的研究	宮川　都吉	広島大院先端物質
41	平成 18 年（2006）	細菌における蛋白質局在化機構の研究	徳田　元	東大分生研
42	平成 18 年（2006）	放線菌の二次代謝、形態分化の制御機構の解明	堀之内末治	東大院農生科
43	平成 19 年（2007）	味覚に関する分子生物学的・食品科学的研究	阿部　啓子	東大院農生科
44	平成 19 年（2007）	微生物「超チャネル」に関する分子生物学的・構造生物学的研究	村田　幸作	京大院農
45	平成 20 年（2008）	新しい酵素機能の開拓と産業利用に関する研究	浅野　泰久	富山県大工
46	平成 20 年（2008）	産業利用を目指したタンパク質構造解析	田之倉　優	東大院農生科
47	平成 21 年（2009）	微生物二次代謝産物に関するケミカルバイオロジー	長田　裕之	理研
48	平成 21 年（2009）	ガ類性フェロモン産生の分子機構に関する生物有機化学的研究	松本　正吾	理研
49	平成 22 年（2010）	ヒト ABC タンパク質の生理的役割と分子メカニズムの解明	植田　和光	京大院農
50	平成 22 年（2010）	脂溶性ビタミン類の作用機構に関する研究	加藤　茂明	東大分生研
51	平成 23 年（2011）	特性を持つ高等植物培養細胞を用いた機能の解析と再構築	佐藤　文彦	京大院生命
52	平成 23 年（2011）	分子遺伝学を基盤とした天然生理活性物質の化学生物学的研究	吉田　稔	理研基幹研

日本農芸化学会功績賞

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
1	昭和 61 年（1986）	微生物資源の分類と菌株保存	飯塚　廣	東京理大
2	昭和 61 年（1986）	乳及び卵蛋白質の構造と機能に関する生化学的ならびに物理化学的研究	山内　邦男	東大農
3	昭和 62 年（1987）	抗生物質研究における生物有機化学的展開	大岳　望	東大応微研
4	昭和 62 年（1987）	デンプン科学における物理化学的手法の展開	小野宗三郎	前阪府大
5	昭和 63 年（1988）	酢酸菌の生化学的研究	飴山　實	山口大農
6	昭和 63 年（1988）	微生物の化学分類に関する研究	駒形　和男	東大応微研
7	平成元年　（1989）	ユーグレナの細胞機能の解析と新規資源生物としての利用	北岡正三郎	阪府大農
8	平成元年　（1989）	生理活性物質の構造活性相関と分子設計に関する研究	藤田　稔夫	京大農
9	平成 2 年　（1990）	微生物の好気条件における応答機能の解明と分子育種に関する研究	矢野　圭司	東大農
10	平成 2 年　（1990）	生体異物による代謝変動と制御に関する栄養学的研究	吉田　昭	名大農
11	平成 3 年　（1991）	生物活性物質を生産する微生物とその応用に関する研究	岡見　吉郎	微化研
12	平成 3 年　（1991）	食品・生体系におけるアミノカルボニル反応に関する研究	加藤　博通	東大農
13	平成 4 年　（1992）	酵素反応の速度論的解析の展開	廣海啓太郎	福山大工
14	平成 4 年　（1992）	植物起源の生理活性蛋白質の構造と機能に関する研究	船津　軍喜	九大農
15	平成 5 年　（1993）	抗菌性物質の生産，作用，耐性に関する研究	伊崎　和夫	東北大農
16	平成 5 年　（1993）	微生物プロテアーゼに関する研究―構造・活性相関―	鶴　大典	長崎大薬
17	平成 6 年　（1994）	健康・栄養に関与する細胞機能の生化学的研究	杉本　悦郎	京大農

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
18	平成 6 年（1994）	食品の物性，加工操作，フラクタル構造等に関する基礎工学的研究	矢野　俊正	横浜国大工
19	平成 7 年（1995）	糖鎖生物機能の分子的解析と生命科学への応用	長谷川　明	岐阜大農
20	平成 7 年（1995）	生物間相互作用に関わる植物二次代謝産物の化学的研究	水谷　純也	北大農
21	平成 8 年（1996）	生体触媒の機能解析と応用に関する研究	小田　順一	京大化研
22	平成 8 年（1996）	微生物機能の資源・環境問題への利用に関する基礎的研究	児玉　　徹	東大院農生科
23	平成 9 年（1997）	産業酵素の機能開発に関する分子論的研究と応用	一島　英治	東北大農
24	平成 9 年（1997）	コレステロール並びに脂肪酸代謝の制御に関する食品栄養学的研究	菅野　道廣	九大農
25	平成 10 年（1998）	動物の遺伝子，クロマチン，染色体の分子細胞生物学的研究	水野　重樹	東北大農
26	平成 10 年（1998）	生理活性タンパク質の構造と機能に関する研究	山﨑　信行	九大農
27	平成 11 年（1999）	グリコシダーゼの分子機構に関する研究	千葉　誠哉	北大農
28	平成 11 年（1999）	X 線結晶解析とタンパク質工学による酵素の構造と機能に関する研究	松澤　　洋	東大院農生科
29	平成 12 年（2000）	生理活性物質を用いた免疫系および骨代謝系細胞の分化と機能発現機構の解明	永井　和夫	東工大生命理工
30	平成 12 年（2000）	枯草菌における有用菌体外酵素の生産制御・分泌経路およびゲノムの解析と応用	山根　國男	筑波大生科
31	平成 13 年（2001）	新規微生物現象の解明と応用に関する研究	緒方　靖哉	九大院農
32	平成 13 年（2001）	複合ゲノム系における基本遺伝システムの解析	高橋　秀夫	東大分生研
33	平成 14 年（2002）	海産無脊椎動物の初期発生に関する化学生物学的研究	池上　　晋	広島大生物生産
34	平成 14 年（2002）	生理活性物質の探索とその利用	冨田　房男	北大院農
35	平成 15 年（2003）	有用微生物酵素に関する基礎と応用	荒井　基夫	阪府大院農生
36	平成 15 年（2003）	糖蛋白質の合成及び細胞内輸送の阻害剤の発見と作用機構の研究	高月　　昭	理研
37	平成 16 年（2004）	微生物の新規な代謝機能の解明とその応用に関する研究	加藤　暢夫	京大院農
38	平成 16 年（2004）	古細菌新規エーテル型リン脂質に関する進化的，分類学的，生態学的研究	古賀　洋介	産医大医
39	平成 17 年（2005）	微生物の形態分化・二次代謝の遺伝生理学的解析と応用研究	越智　幸三	食総研
40	平成 17 年（2005）	環境分野における微生物の新規な代謝機能の開発と分子基盤	古川　謙介	九大院農
41	平成 18 年（2006）	フラボノイドの生態生物化学に関する研究	田原　哲士	北大院農
42	平成 18 年（2006）	ジベレリンの生理作用の多様性解明に関する研究	山口五十麿	東大院農生科
43	平成 19 年（2007）	酵母の糖鎖生物学および糖鎖工学に関する研究	地神　芳文	産総研
44	平成 19 年（2007）	枯草菌代謝ネットワークのカタボライト制御の分子機作	藤田泰太郎	福山大生命工
45	平成 20 年（2008）	微生物による合成高分子の分解・代謝に関する生化学的・分子生物学的研究	河合富佐子	岡山大資生研
46	平成 20 年（2008）	食品機能分子と腸管系の相互作用の解析	清水　　誠	東大院農生科
47	平成 21 年（2009）	枯草菌の遺伝・育種に関する先導的研究	河村富士夫	立教大理
48	平成 21 年（2009）	菌類の生理活性二次代謝産物に関する生物有機化学的研究	佐々　武史	山形大名誉教授
49	平成 22 年（2010）	食品成分に関する脂質栄養学的研究	今泉　勝己	九大院農
50	平成 22 年（2010）	好熱菌由来の極限酵素の機能開発	大島　敏久	九大院農
51	平成 23 年（2011）	麹菌の細胞生物学的解析と応用に関する研究	北本勝ひこ	東大院農生科
52	平成 23 年（2011）	微生物によるヘテロオリゴ糖代謝の分子細胞学的解析と複合糖質工学の新展開	山本　憲二	石川県大資源研

農芸化学技術賞

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
1（イ）	昭和 43 年（1968）	清酒製造法の機械化	安藤　智雄	大蔵酒造
（ロ）			栗山　一秀	大蔵酒造
（ハ）			今安　　聰	大蔵酒造
2（イ）	昭和 43 年（1968）	新型屋外醗酵貯蔵タンクの開発と実用化	高柳　　正	朝日麦酒
（ロ）			原田　恒夫	朝日麦酒
3（イ）	昭和 44 年（1969）	イミドメチル菊酸エステルの創製に関する研究	加藤　武明	住友化学工業
（ロ）			植田　賢三	住友化学工業
4（イ）	昭和 44 年（1969）	黒麹菌の耐酸性プロテアーゼの研究並びにその工業化	吉田　文彦	キッコーマン醤油
（ロ）			一島　英治	キッコーマン醤油
5（イ）	昭和 45 年（1970）	洗剤配合用アルカリ・プロテアーゼの研究ならびに工業生産	草井　　清	長瀬産業
（ロ）			小巻　利章	長瀬産業
6	昭和 45 年（1970）	デキストランの工業的製造法の確立	篠田　　晃	名糖産業
7	昭和 46 年（1971）	発酵工程の自動化についての貢献	七字　三郎	微工研
8（イ）	昭和 46 年（1971）	注射用無水結晶ブドウ糖（α-D-型およびβ-D-型）	山下　一男	東海産業
（ロ）			服部　圭助	東海産業
（ハ）			伊藤　芳直	東海産業
9	昭和 47 年（1972）	活性スラッジ法による産業排水の処理	小野　英男	住友重機械工業
10	昭和 48 年（1973）	コラーゲンの新しい応用	宮田　暉夫	日本皮革
11（イ）	昭和 49 年（1974）	清酒泡なし酵母の造成およびその実用化	大内　弘造	醸試
（ロ）			布川弥太郎	醸試
（ハ）			熊谷知栄子	醸試
（ニ）			秋山　裕一	国税庁鑑定企画
12（イ）	昭和 49 年（1974）	甜菜糖製造におけるメリピアーゼ応用新技術の開発とその工業化	鈴木　英雄	微工研
（ロ）			上林　　明	微工研
（ハ）			小原　潤一	北海道糖業
13	昭和 50 年（1975）	ジベレリンを利用する無発芽麦芽製造法の開発	田原　早苗	朝日麦酒
14（イ）	昭和 51 年（1976）	発酵排液を活用した有機入り化成肥料の製造法	河盛　好昭	協和発酵工業
（ロ）			平野　欣也	協和発酵工業
15（イ）	昭和 51 年（1976）	微生物加水分解酵素の応用開発	辻阪　好夫	阪市工研
（ロ）			岡田　茂孝	阪市工研
16	昭和 52 年（1977）	配合飼料生産技術の改良	麻生　和衛	日本農産工業
17（イ）	昭和 52 年（1977）	ポリビニルアルコールの微生物分解とその含有排水処理への応用	鈴木　智雄	微工研
（ロ）			太宰　宙朗	微工研
（ハ）			福永　和二	クラレ
18	昭和 53 年（1978）	高強度コンクリート用高性能減水剤の研究開発	服部　健一	花王石鹸
19（イ）	昭和 53 年（1978）	醸造酢の新生産技術と利用法の開発	正井　博之	中埜酢店
（ロ）			川村　吉也	中埜酢店
（ハ）			山田　弘毅	中埜酢店
20	昭和 54 年（1979）	ビール製造技術に関する化学的並びに微生物学的研究	天羽　幹夫	朝日麦酒
21（イ）	昭和 55 年（1980）	酵素法による L-リジン製造法の開発	福村　　隆	阪市大理
（ロ）			加藤　嵩一	東レ

No.		受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
22	（イ）	昭和 55 年（1980）	サリノマイシンの発見と発酵生産技術の開発	宮崎　幸雄	科研化学
	（ロ）			原　正幸	科研化学
23	（イ）	昭和 56 年（1981）	新ステロイド醗酵の開発	今田　幸男	三菱化成
	（ロ）			石川　八郎	三菱化成
	（ハ）			西川大吉郎	三菱化成
24		昭和 56 年（1981）	酵母を用いる食品工業排水新処理法の開発	吉沢　淑	醸試
25	（イ）	昭和 57 年（1982）	セラチオペプチダーゼの工業生産とその医薬への利用	友田　勝巳	武田薬品工業
	（ロ）			宮田　孝一	武田薬品工業
	（ハ）			磯野　正雄	元武田薬品工業
	（ニ）			大村栄之助	武田薬品工業
26	（イ）	昭和 58 年（1983）	3-フェノキシベンジル系合成ピレスロイドの発明・開発	板谷　信重	住友化学工業
	（ロ）			松尾　憲忠	住友化学工業
	（ハ）			奥野　吉俊	住友化学工業
	（ニ）			吉岡　宏輔	住友化学工業
27	（イ）	昭和 58 年（1983）	有用キラーワイン酵母によるワイン純粋醸造法の開発と産膜病の防止	原　昌道	醸試
	（ロ）			飯村　穣	醸試
	（ハ）			大塚　謙一	元醸試
28	（イ）	昭和 59 年（1984）	穀類原料の無蒸煮アルコール醗酵技術の開発	松元　信也	サントリー
	（ロ）			吉栖　肇	サントリー
	（ハ）			宮田　進	サントリー
	（ニ）			井上　繁	サントリー
29	（イ）	昭和 59 年（1984）	微生物によるリパーゼの工業生産とその利用	町田　晴夫	名糖産業
	（ロ）			東　俊彦	名糖産業
	（ハ）			国生　純孝	名糖産業
30	（イ）	昭和 60 年（1985）	L-システインの新製造法の開発と工業化	佐野孝之輔	味の素
	（ロ）			山本　泰	味の素
	（ハ）			楠本　勇夫	味の素
	（ニ）			横関　健三	味の素
31	（イ）	昭和 61 年（1986）	植物細胞培養によるシコニン系化合物の生産	藤田　泰宏	三井石油化学工業
	（ロ）			菅　忠三	三井石油化学工業
	（ハ）			原　康弘	三井石油化学工業
	（ニ）			松原　浩一	三井石油化学工業
32	（イ）	昭和 61 年（1986）	酵素法によるヒト・インシュリンの半合成	森原　和之	東宝薬品工業
	（ロ）			岡　達	塩野義製薬
	（ハ）			続木　博茂	塩野義製薬
33	（イ）	昭和 62 年（1987）	ライトビールの創成～香味品質の設計技法の開発と応用	木村　良臣	キリンビール
	（ロ）			橋本　直樹	キリンビール
	（ハ）			長島　義明	キリンビール
	（ニ）			吉岡　和夫	キリンビール
34	（イ）	昭和 62 年（1987）	フラクトオリゴ糖の工業生産とその利用開発	日高　秀昌	明治製菓
	（ロ）			栄田　利章	明治製菓
	（ハ）			足立　堯	明治製菓
	（ニ）			齋藤　安弘	明治製菓
35	（イ）	昭和 63 年（1988）	微生物によるアクリルアミド製造法の開発と工業化	中井　公忠	日東化学工業
	（ロ）			渡辺　一郎	日東化学工業
	（ハ）			佐藤　好昭	日東化学工業
	（ニ）			榎本　兼彦	三菱レイヨン
36	（イ）	昭和 63 年（1988）	家畜用抗生物質チオペプチン・ピコザマイシンの発見と開発	三好　歳雄	藤沢薬品工業
	（ロ）			青木　初夫	藤沢薬品工業
	（ハ）			向阪　正信	藤沢薬品工業
	（ニ）			許斐　聡雄	藤沢薬品工業
37	（イ）	平成元年　（1989）	酵素法による 7-アミノセファロスポラン酸（7ACA）製造技術の研究	都築　勝昭	旭化成工業
	（ロ）			渋谷　友三	東洋醸造
	（ハ）			小松　謙一	旭化成工業
	（ニ）			市川　茂彰	旭化成工業
38	（イ）	平成元年　（1989）	アミノ配糖体抗生物質アストロミシンの開発	奈良　高	協和発酵工業
	（ロ）			岡地　諒	協和発酵工業
	（ハ）			手柴　貞夫	協和発酵工業
	（ニ）			倉都　祥行	協和発酵工業
39	（イ）	平成 2 年　（1990）	シアル酸及び関連酵素の発酵生産と臨床検査薬の開発	塚田　陽二	マルキン醤油
	（ロ）			太田　泰弘	マルキン醤油
	（ハ）			杉森　恒武	マルキン醤油
40	（イ）	平成 2 年　（1990）	洗剤用アルカリセルラーゼの開発	伊藤　進	花王
	（ロ）			川合　修次	花王
	（ハ）			岡本暉公彦	花王
41	（イ）	平成 3 年　（1991）	圧力をプロセスに用いる果実加工食品の開発	堀江　雄	明治屋
	（ロ）			木村　邦男	明治屋
	（ハ）			堀　恵一	三菱重工業
42	（イ）	平成 3 年　（1991）	工業生産用ファージベクターの開発とそれによる診断用酵素の生産	中野　衛一	キッコーマン
	（ロ）			小山　泰二	キッコーマン
	（ハ）			鈴木　勝	キッコーマン
	（ニ）			増田　力	野田産研
43	（イ）	平成 4 年　（1992）	性フェロモンによる害虫防除	小川　欽也	信越化学工業
	（ロ）			山本　昭	信越化学工業
	（ハ）			手塚　晴也	信越化学工業
	（ニ）			福本　毅彦	信越化学工業
44	（イ）	平成 4 年　（1992）	実用的な ATP 再生系の構築とヌクレオチド類生産への応用	藤尾　達郎	協和発酵工業
	（ロ）			丸山　明彦	協和発酵工業
	（ハ）			杉山　喜好	協和発酵工業
	（ニ）			古屋　晃	協和発酵工業
45	（イ）	平成 5 年　（1993）	アサヒスーパードライの開発	薄葉　久	アサヒビール
	（ロ）			中川　正人	アサヒビール
	（ハ）			江藤　正和	アサヒビール
46	（イ）	平成 5 年　（1993）	家庭・防疫用ピレスロイド―エトック® ―の開発	梅村　武明	住友化学工業
	（ロ）			広原日出男	住友化学工業
	（ハ）			矢野　俊彦	住友化学工業

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
47（イ）	平成 6 年（1994）	フェロモンを利用したトラップの開発	小野　幹夫	富士フレーバー
（ロ）			森　正隆	日本たばこ産業
（ハ）			Leal, Walter Soares	蚕糸・昆虫農技研
48（イ）	平成 6 年（1994）	鶏卵抗体の大量生産および産業利用技術の開発	八田　一	太陽化学
（ロ）			赤地　重光	太陽化学
（ハ）			金　武祚	太陽化学
49（イ）	平成 7 年（1995）	免疫抑制剤 FK506（タクロリムス）の発見と開発	木野　亨	藤沢薬品工業
（ロ）			後藤　俊男	藤沢薬品工業
（ハ）			細田　純而	藤沢薬品工業
（ニ）			奥原　正国	藤沢薬品工業
50（イ）	平成 7 年（1995）	トランスグルタミナーゼの有用性研究とその実用化	本木　正雄	味の素
（ロ）			添田　孝彦	味の素
（ハ）			安藤　裕康	天野製薬
（ニ）			松浦　明	天野製薬
51（イ）	平成 8 年（1996）	タンパク質誘導体新薬「ノイアップ」の開発	伊藤　菁我	協和発酵工業
（ロ）			久我　哲郎	協和発酵工業
（ハ）			岡部　正実	協和発酵工業
（ニ）			横尾　義春	協和発酵工業
52（イ）	平成 8 年（1996）	遺伝子組換え法による pre-S2 含有 B 型肝炎ワクチン製造法の開発	藤沢　幸夫	武田薬品工業
（ロ）			黒田　俊一	神戸大バイオ研
（ハ）			小林　真	武田薬品工業
（ニ）			垣沼　淳司	名大農
53（イ）	平成 9 年（1997）	耐熱性酵素の工業的生産と利用	中島　宏	ユニチカ
（ロ）			永田　和彦	ユニチカ
（ハ）			影山　雅夫	ユニチカ
（ニ）			近藤　仁司	ユニチカ
54（イ）	平成 9 年（1997）	Coryneform bacteria MJ-233 株の分子育種法の確立とその菌学的特徴を利用した新規バイオプロセスの開発	湯川　英明	三菱化学
（ロ）			寺沢　真人	三菱化学
（ハ）			小林　幹	三菱化学
（ニ）			内田　康一	三菱化学
55（イ）	平成 10 年（1998）	新規酵素による澱粉からのトレハロース製造法の開発	杉本　利行	林原
（ロ）			久保田倫夫	林原生物化学研究所
（ハ）			仲田　哲也	林原生物化学研究所
（ニ）			津崎　桂二	林原生物化学研究所
56（イ）	平成 10 年（1998）	バクテリアセルロースの生産，物性の特徴とその利用	山中　茂	味の素
（ロ）			渡部乙比古	味の素
（ハ）			井口　正俊	物質工学研
（ニ）			西　美緒	ソニー
57（イ）	平成 11 年（1999）	プロアントシアニジンの機能性解明と開発	有賀　敏明	キッコーマン
（ロ）			細山　浩	キッコーマン
（ハ）			徳武　昌一	キッコーマン
（ニ）			山越　純	キッコーマン
58（イ）	平成 11 年（1999）	*Bacillus brevis* による上皮細胞増殖因子の工業的製造法の確立	高木　広明	ヒゲタ醤油
（ロ）			東條　敬	ヒゲタ醤油
（ハ）			恵比須省吾	ヒゲタ醤油
（ニ）			宮内　明	ヒゲタ醤油
59（イ）	平成 12 年（2000）	抗酸化製造法の展開―ビール品質劣化の理論的解明からその応用まで―	山岸　信久	サッポロビール
（ロ）			篠塚　健	サッポロビール
（ハ）			高塩　仁愛	サッポロビール
（ニ）			金田　弘拳	サッポロビール
60（イ）	平成 12 年（2000）	D-アミノ酸生産用バイオリアクターの開発	高橋　里美	鐘淵化学工業
（ロ）			池中　康裕	鐘淵化学工業
（ハ）			難波　弘憲	鐘淵化学工業
（ニ）			矢島　麗嘉	鐘淵化学工業
61（イ）	平成 13 年（2001）	クレアチニン分解酵素群の開発および改良―クレアチニン測定検査薬の高性能化を目指して―	西矢　芳昭	東洋紡績
（ロ）			山本　和巳	東洋紡績
（ハ）			川村　良久	東洋紡績
（ニ）			愛水　重典	東洋紡績
62（イ）	平成 14 年（2002）	花色デザイン技術と花卉新品種の開発	久住　高章	サントリー
（ロ）			田中　良和	サントリー
（ハ）			鈴木　賢一	サントリー
（ニ）			勝元　幸久	サントリー
63（イ）	平成 14 年（2002）	新規機能性を付加した加工米の開発研究	森山　信雄	アルファー食品
（ロ）			篠崎　隆	アルファー食品
（ハ）			金山　功	アルファー食品
（ニ）			矢冨　伸治	アルファー食品
64（イ）	平成 15 年（2003）	新規昆虫成長制御剤ピリプロキシフェンの開発	波多腰　信	住友化学工業
（ロ）			西田寿美雄	住友化学工業
（ハ）			岸田　博	シンク・ケミカル
（ニ）			大内　晴	イージーエス
65（イ）	平成 15 年（2003）	*Helicobacter pylori* 抑制効果に優れたプロバイオティクスヨーグルトの開発	古賀　泰裕	東海大医
（ロ）			木村　勝紀	明治乳業
（ハ）			福井　宗徳	明治乳業
（ニ）			新井　秀武	明治乳業
66（イ）	平成 16 年（2004）	ホタルルシフェラーゼの応用開発	村上　成治	キッコーマン
（ロ）			辰巳　宏樹	キッコーマン
（ハ）			梶山　直樹	キッコーマン
（ニ）			榊原　達哉	キッコーマン
67（イ）	平成 16 年（2004）	抗真菌剤 Micafungin（FK463）の発見と開発	橋本　正治	藤沢薬品工業
（ロ）			岩元　俊朗	藤沢薬品工業
（ハ）			鶴海　泰久	藤沢薬品工業
（ニ）			橋本　道真	藤沢薬品工業
68（イ）	平成 18 年（2006）	高効率バイオ不斉還元システムの開発と工業化	八十原良彦	カネカ
（ロ）			木崎　憲之	カネカ
（ハ）			川野　茂	カネカ
（ニ）			長谷川淳三	カネカ

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
69（イ）	平成 18 年（2006）	γ-アミノ酪酸含有乳製品乳酸菌飲料の開発	早川　和仁	ヤクルト
（ロ）			木村　雅行	ヤクルト
（ハ）			三沢　　宏	ヤクルト
（ニ）			赤星　良一	ヤクルト
70（イ）	平成 19 年（2007）	食酢の健康機能とおいしさの解明に基づく新飲用黒酢の開発	大島　芳文	ミツカン
（ロ）			多山　賢二	鈴峯女短大
（ハ）			赤野　裕文	ミツカン
（ニ）			岸　　幹也	ミツカン
71（イ）	平成 19 年（2007）	核酸系うま味調味料新製法の開発と工業化	三原　康博	味の素
（ロ）			城下　欣也	味の素
（ハ）			横山　正人	味の素
72（イ）	平成 20 年（2008）	胡麻に含まれるセサミンの機能解明と健康食品の開発	秋元　健吾	サントリー
（ロ）			新免　芳史	サントリー
（ハ）			沖田　定喜	サントリー
（ニ）			小野　佳子	サントリー
73（イ）	平成 20 年（2008）	新規ネオニコチノイド系殺虫剤クロチアニジンの開発	采女　英樹	住友化学
（ロ）			高延　雅人	住友化学
（ハ）			横田　篤宜	住友化学
（ニ）			赤山　敦夫	住友化学
74（イ）	平成 21 年（2009）	L-テアニンの工業的生産技術の確立と機能性食品としての研究開発	ジュネジャ レカ ラジュ	太陽化学
（ロ）			朱　　政治	太陽化学
（ハ）			大久保　勉	太陽化学
（ニ）			小関　　誠	太陽化学
75（イ）	平成 22 年（2010）	*Corynebacterium glutamicum* を用いたタンパク質分泌生産系の開発	菊池　慶実	味の素
（ロ）			萬年　輝久	味の素
（ハ）			竹中　康浩	味の素
（ニ）			小島淳一郎	味の素
76（イ）	平成 22 年（2010）	新奇蛋白質修飾酵素プロテイングルタミナーゼの発見と食品加工用酵素としての開発	山口庄太郎	天野エンザイム
（ロ）			松原　寛敬	天野エンザイム
（ハ）			佐藤　公彦	天野エンザイム
（ニ）			天野　　仁	天野エンザイム
77（イ）	平成 23 年（2011）	ビール製造における微生物品質保証技術開発について～食の安心・安全を守るために～	佐見　　学	アサヒビール
（ロ）			坂本　幹太	アサヒビール
（ハ）			鈴木　康司	アサヒビール
（ニ）			飯島　和丸	アサヒビール
78（イ）	平成 23 年（2011）	FAD グルコース脱水素酵素の発見と，それを応用した新規血糖値センサの開発	中南　貴裕	パナソニックヘルスケア
（ロ）			中山　潤子	パナソニックヘルスケア
（ハ）			小村　啓悟	池田糖化工業
（ニ）			眞田　浩一	池田糖化工業

農芸化学賞および農芸化学奨励賞

農芸化学賞（日本農学会扱）

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
1	昭和 26 年（1951）	パイロシンに関する研究	松井　正直	
2	昭和 26 年（1951）	醤油香気成分に関する研究	横塚　　保	

農芸化学賞（本会扱）

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
1	昭和 27 年（1952）	結晶性カタラーゼに関する研究	白川　正治	福岡女大
2（イ）	昭和 27 年（1952）	イソアミラーゼに関する研究	丸尾　文治	東大農
（ロ）			小林　恒夫	東大農
3	昭和 28 年（1953）	酵母のグルタチオンに関する研究	黒岩　芳朗	キリン麦酒
4	昭和 28 年（1953）	鎖状高分子分裂の動力学及びその関連研究	千手　諒一	九大農
5	昭和 28 年（1953）	ペニシリン分解酵素に関する研究	村尾　沢夫	鳥取大農
6	昭和 29 年（1954）	牛のビタミンB_{12}欠乏とその代謝機構に関する研究	岩本　喜一	滋賀県立農短大
7	昭和 29 年（1954）	生体内における蛋白質の合成機作に関する研究	志村　憲助	東北大農
8	昭和 29 年（1954）	菌核菌の生化学的研究	里村　幸男	阪市大理工
9	昭和 30 年（1955）	稲熱病菌の代謝生産物に関する研究	玉利勤治郎	新潟大農
10	昭和 30 年（1955）	油脂の酸化防止に関する研究	田村　三郎	東大農
11	昭和 30 年（1955）	黒斑病甘薯の病理化学的研究	瓜谷　郁三	名大農
12（イ）	昭和 31 年（1956）	酸化細菌による麹酸及び γ-パイロン誘導体の生成に関する研究	池田庸之助	東大応微研
（ロ）			相田　　浩	東大応微研
13	昭和 31 年（1955）	*Asp. versicoler* の代謝産物に関する研究。新色素 Sterigmatocystin 及び Versicolorin の構造決定	初田　勇一	鳥取大農
14	昭和 31 年（1955）	過沃素酸酸化による生理的活性蛋白質の研究	前川　一之	愛媛大農
15	昭和 32 年（1957）	乳製品のアミノカルボニル反応に関する研究	足立　　達	東北大農
16	昭和 32 年（1955）	糸状菌のアミラーゼに関する研究	岡崎　　浩	三共
17	昭和 32 年（1955）	微生物のクエン酸分解ら関する研究	高橋　　甫	東大応微研
18	昭和 33 年（1958）	*Mentha rotundifolia* 精油の新テルペンケトン rotundifolone の研究	清水　純夫	信州大農
19	昭和 33 年（1958）	脂質のクロマトグラフ的研究	野田万次郎	京府大農
20	昭和 33 年（1958）	微生物の Phenolsulphatase について	原田　篤也	阪大産研
21	昭和 34 年（1959）	第二菊酸の完全合成並びにピレトリン類の絶対配置の決定	井上　雄三	京大化研
22	昭和 34 年（1959）	火落菌の新生育因子 Hiochic acid に関する研究	田村　学造	東大農
23	昭和 34 年（1959）	複合脂質に関する研究	藤野　安彦	帯畜大酪農
24（イ）	昭和 35 年（1960）	黒麹菌の澱粉分解酵素系に関する研究	上田誠之助	九大農
（ロ）			林田　晋作	九大農
25	昭和 35 年（1960）	酵母リボ核酸関連化合物の酵素的分解並びに呈味作用に関する研究	国中　　明	ヤマサ醤油
26	昭和 35 年（1960）	*Penicillium islanditoxin* の生産する毒性物質 Islanditoxin の化学構造に関する研究	丸茂　晋吾	理研
27	昭和 36 年（1961）	抗滲透圧性酵母の研究	大西　　博	野田産研

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
28	昭和 36 年（1961）	Phosphoglycerin acid mutase に関する研究	千葉　英雄	京大農
29	昭和 36 年（1961）	*Streptomyces griseus* の生産する新プロテアーゼに関する研究	野本　正雄	理研
30	昭和 36 年（1961）	Fungisporin に関する研究	宮尾　興平	エーザイ
31	昭和 36 年（1961）	植物過酸化酵素に関する研究	森田　雄平	京大食研
32	昭和 36 年（1961）	細菌アミラーゼの酵素化学的性質に関する研究	山本　武彦	阪市大理工
33	昭和 37 年（1962）	テルペン類代謝を中心とした罹病甘藷の生化学的研究	赤沢　　堯	名大農
34（イ）	昭和 37 年（1962）	『はなひりのき』の有効成分“Grayanoxin”の構造に関する研究	岩佐　順吉	岡山大農
（ロ）			熊沢善三郎	京大農
35	昭和 37 年（1962）	微生物のケト酸代謝に関する研究	栃倉辰六郎	京大農
36	昭和 37 年（1962）	フラボノイド色素の化学的研究	中村　敏郎	静岡大農
37	昭和 37 年（1962）	醗酵菌類によるペントザンならびにペントース代謝の研究	福井　作蔵	東大応微研
38	昭和 37 年（1962）	ロテノンおよび関連化合物の完全合成	宮野　真光	東大農
39	昭和 38 年（1963）	サリゲニン環状燐酸エステルの研究	江藤　守総	九大農
40	昭和 38 年（1963）	微生物法による絹糸蛋白質の特性と合成ポリアラニン繊維に関する研究	桐村　二郎	味の素中研
41	昭和 38 年（1963）	パパインの酵素作用に関する研究	副島　正美	東北大農
42	昭和 38 年（1963）	有機燐殺虫剤の研究	西沢　吉彦	住友化学
43	昭和 38 年（1963）	X 線ディフラクトメーターによる澱粉の研究	檜山　　進	阪大産研
44	昭和 38 年（1963）	乳酸菌のイソメラーゼに関する研究	山中　　啓	香川大農
45	昭和 39 年（1964）	植物による硫酸からの含硫アミノ酸合成の生化学的研究	旭　　正	名大農
46	昭和 39 年（1964）	アントシアニンとその褐色酵素に関する研究	坂村　貞雄	北大農
47	昭和 39 年（1964）	放線菌の生産する殺虫成分 Piericidin A に関する研究	高橋　信孝	東大農
48	昭和 39 年（1964）	グルタミン酸醗酵におけるビオチンの作用に関する研究	田中　勝宣	協和発酵
49	昭和 39 年（1964）	麦類赤黴病菌の色素 Rubrofusarin の化学構造	田中　　博	名大農
50	昭和 39 年（1964）	糸状菌の耐酸性 α-アミラーゼに関する研究	蓑田　泰治	東大農
51	昭和 40 年（1965）	蚕黒きょう病菌の生産する毒素 destruxin B の化学構造	久山　真平	東大農
52	昭和 40 年（1965）	テアニンの生合成に関する研究	佐々岡　啓	京大食研
53	昭和 40 年（1965）	麹菌の α-アミラーゼの生成に関する研究	外村　健三	醗酵研
54	昭和 40 年（1965）	鶏卵卵白の泡立ちに関する研究	中村　　良	名大農
55	昭和 40 年（1965）	Ciliatine の生化学的研究	堀口　雅昭	東大農
56	昭和 40 年（1965）	ジベレリン関連諸物質の合成に関する研究	森　　謙治	東大農
57	昭和 41 年（1966）	合成薄荷に関する研究	上田　博夫	阪府大農
58	昭和 41 年（1966）	糸状菌のペクチン質分解酵素に関する研究	遠藤　　章	三共
59	昭和 41 年（1966）	新植物生長調節物質 abscisin II に関する化学的研究	大熊　和彦	理研
60	昭和 41 年（1966）	Blasticidin S の化学構造の決定	大岳　　望	東大応微研
61	昭和 41 年（1966）	微生物に対する表面活性剤り作用とその応用	大林　　晃	鹿児島大農
62	昭和 41 年（1966）	天然フェノール化合物の合成に関する研究	深海　　浩	京大農
63	昭和 41 年（1966）	筋肉蛋白質の代謝回転	船引　龍平	岩手大農
64	昭和 41 年（1966）	糸状菌溶解酵素および糸状菌細胞表層の研究	掘越　弘毅	理研
65	昭和 41 年（1966）	微生物プロテアーゼのエラスターゼ活性と特異性に関する研究	森原　和之	塩野義製薬
66	昭和 41 年（1966）	結晶アミン酸化酵素に関する研究	山田　秀明	京大食研
67	昭和 42 年（1967）	微生物によるビオチンの生合成に関する研究	岩原象二郎	香川大農
68	昭和 42 年（1966）	細菌のグルタミン酸生合成系における代謝制御	大石　邦夫	東大応微研
69	昭和 42 年（1966）	食品の非酵素的褐変に関する研究	加藤　博道	東大農
70	昭和 42 年（1966）	タバコアルカロイドの立体特異的分解および生合成機構に関する研究	木佐木卓郎	専売中研
71	昭和 42 年（1966）	コムギ斑点病菌の生産する新植物生長調整物質ヘルミントスポロールとその関連物質に関する研究	桜井　　成	東大農
72	昭和 42 年（1966）	微生物による炭水化物の利用に関する研究	高橋　穣二	東京教育大農
73	昭和 42 年（1966）	生理活性と化学構造との相関性の解析に関する研究	藤田　稔夫	京大農
74	昭和 42 年（1966）	タバコモザイクウイルス蛋白質の化学構造に関する研究	船津　軍喜	九大農
75	昭和 42 年（1966）	家蚕幼虫の核酸消化酵素に関する研究	向井純一郎	九大農

農芸化学奨励賞

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
76	昭和 43 年（1968）	ルービン未熟種子に含まれる植物生長調整物質に関する研究	小清水弘一	京大農
77	昭和 43 年（1968）	枯草菌プロテアーゼに関する研究	鶴　　大典	阪市大理
78	昭和 43 年（1968）	シリル法によるヌクレオシドの合成	西村　卓三	三共中研
79	昭和 43 年（1968）	青葉アルコール反応に関する研究	畑中　顯和	京大化研
80	昭和 43 年（1968）	大豆蛋白質に関する研究	福島　男児	キッコーマン中研
81（イ）	昭和 43 年（1968）	病、傷害植物におけるポリフェノールの生成と酸化に関与する酵素類の生化学的研究	南川　隆雄	都立大理
（ロ）			兵藤　　宏	名大農
82	昭和 43 年（1968）	*p*-hydroxybenzoate hydroxylase に関する研究	矢野　圭司	東大農
83	昭和 43 年（1968）	ニコチン、ピレスリン殺虫剤の毒理学的研究	山本　　出	東農大農
84	昭和 44 年（1969）	ポリオキシンの化学構造の研究	磯野　　清	理研
85	昭和 44 年（1969）	新抗生物質ピロールニトリンに関する研究	今中　　宏	藤沢薬品
86（イ）	昭和 44 年（1969）	微生物の生産する凝乳酵素に関する研究	岩崎慎二郎	名糖産業
（ロ）			柳　　洲鉉	東大農
87	昭和 44 年（1969）	L-グルタミン酸生産菌のバクテリオファージに関する研究	沖　　俊一	三楽オーシャン
88	昭和 44 年（1969）	細菌におけるリジン代謝の酵素化学的研究	左右田健次	京大化研
89（イ）	昭和 44 年（1969）	カナマイシンの全合成	長谷川　明	京大農
（ロ）			栗原　紀夫	京大農
90	昭和 44 年（1969）	米穀の脂質と貯蔵時の品質変化に関する研究	安松　克治	武田薬品工業
91	昭和 44 年（1969）	昆虫の摂食阻害性植物成分の研究	和田弘次郎	名大農
92	昭和 45 年（1970）	生体膜の複合脂質に関する生化学的研究	渋谷　　勲	東大応微研
93	昭和 45 年（1970）	鶏卵ふ化時の生化学的研究	島林　幸英	三重大農
94	昭和 45 年（1970）	血漿コレステロールエステルの代謝に関する研究	菅野　道廣	九大農
95	昭和 45 年（1970）	セリン生合成系と解糖系の代謝分岐に関係する酵素類の構造と機能	杉本　悦郎	京大農
96	昭和 45 年（1970）	微生物糖イソメラーゼに関する研究	高崎　義幸	微工研
97	昭和 45 年（1970）	*Candida utilis* によるアルドペントースよりケトペントースへの変換酵素とその制御機構に関する研究	堀津　浩章	岐阜大農
98（イ）	昭和 45 年（1970）	高等植物に含まれる新ジベレリンおよびジベレリングルコシドの単利と構造解明	室伏　　旭	東大農
（ロ）			横田　孝雄	東大農

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
99	昭和 45 年（1970）	Protoplast bursting facter に関する研究	山口　務	東洋醸造研
100（イ）	昭和 46 年（1971）	大豆蛋白質の酵素分解―プラステイン合成に関する研究	荒井　綜一	東大農
（ロ）			山下　道子	東大農
101	昭和 46 年（1971）	牛乳カゼインの非酵素的凝固現象に関する研究	伊藤　敞敏	東北大農
102	昭和 46 年（1971）	枯草菌の生産する新界面活性ペプチドリピド“サーファクチン”に関する研究	垣沼　淳司	武田薬品工業
103	昭和 46 年（1971）	青かびの生産するプロテアーゼ・インヒビターに関する研究	嶋田　協	三重大農
104	昭和 46 年（1971）	ビタミン類の糖化合物に関する研究	鈴木　幸雄	岡山大農生研
105	昭和 46 年（1971）	微生物によるコレステロール側鎖の切断に関する研究	長沢道太郎	野田産研
106	昭和 46 年（1971）	植物細胞培養による脱分化・更分化の生化学的研究	山田　康之	京大農
107	昭和 46 年（1971）	グルコン酸菌の糖および糖アルコールの酸化還元酵素系に関する研究	山田　雄三	静岡大農
108	昭和 47 年（1972）	ヒマ種子有毒タンパク質リシンに関する研究	石黒　正恒	九大農
109	昭和 47 年（1972）	殺魚性リグナン justicidin 類に関する研究	太田　啓一	静岡大農
110	昭和 47 年（1972）	魚毒植物の活性成分に関する研究	河津　一儀	岡山大農
111	昭和 47 年（1972）	大腸菌におけるリン脂質生合成の調節機構に関する研究	鬼頭　誠	京大食研
112	昭和 47 年（1972）	微生物による Ribonucleotide 関連物質の代謝と利用に関する研究	坂井　拓夫	阪府大農
113	昭和 47 年（1972）	蚕黒きょう病に関する化学的研究	鈴木　昭憲	東大農
114	昭和 47 年（1972）	コリシンの作用機作に関する研究	別府　輝彦	東大農
115	昭和 47 年（1972）	アルギニンラセマーゼに関する研究	寄藤　高光	信州大農
116	昭和 48 年（1973）	ヒトデの排卵・卵成熟分裂機構に関する化学的研究	池上　晋	東大農
117	昭和 48 年（1973）	リゾチームの活性中心構造に関する化学的ならびに物理化学的研究	井本　泰治	山口大農
118	昭和 48 年（1973）	Φx174DNA の合成とそれにおよぼす宿主機能に関する研究	駒野　徹	京大農
119	昭和 48 年（1973）	細菌による L-グルタミン酸の菌体外透過蓄積機構に関する研究	渋川　満	旭化成工業
120	昭和 48 年（1973）	Phytohemagglutinin（植物性赤血球凝集素）の生化学的研究	高橋　孝雄	三重大農
121	昭和 48 年（1973）	蝿毒草殺虫成分の研究	谷口　栄二	九大農
122（イ）	昭和 48 年（1973）	マロラクチック発酵と同発酵細菌増殖促進―新化合物“グルコシル・パントテン酸”	吉栖　肇	サントリー
（ロ）		に関する研究	天知　輝夫	サントリー
123	昭和 48 年（1973）	牛肉の加熱香気に関する化学的研究	渡辺　乾ニ	名大農
124	昭和 49 年（1974）	葉緑体における酸素の発生と還元	浅田　浩ニ	京大食研
125	昭和 49 年（1974）	アプサイシン酸およびキサントキシン関連化合物の化学的研究	折谷　隆之	東北大農
126（イ）	昭和 49 年（1974）	アジト糖を用いる生理活性物質の合成化学的研究ポリオキシン J の全合成など	葛原　弘美	理研
（ロ）			大類　洋	理研
127	昭和 49 年（1974）	酵母の有機酸代謝に関する研究	斉　敏行	朝日麦酒
128	昭和 49 年（1974）	食品香気成分の合成的研究	中谷　陽一	お茶大
129	昭和 49 年（1974）	酵母のカルボキシペプチダーゼに関する研究	林　力丸	京大食研
130	昭和 49 年（1974）	タンク培養における酸素と炭酸ガスの生理的役割とその制御	廣瀬　義夫	味の素
131	昭和 49 年（1974）	高温性放線菌と耐熱性酵素	水沢　清	キッコーマン醤油
132	昭和 50 年（1975）	エポキシドンならびに関連化合物の合成・生合成研究	市原　耿民	北大農
133	昭和 50 年（1975）	細胞内産生の溶菌酵素によるクロストリジウム属細菌の溶菌	緒方　靖哉	九大農
134	昭和 50 年（1975）	澱粉の構造と利用に関する研究	貝沼　圭二	食総研
135	昭和 50 年（1975）	新しい膜透過変異株の誘導とその応用に関する研究	菊池　正和	武田薬品
136	昭和 50 年（1975）	Ezomycin 群抗生物質に関する化学的研究	坂田　完三	理研
137	昭和 50 年（1975）	微生物の生産する植物生長物質に関する研究	佐々　武史	山形大農
138	昭和 50 年（1975）	芳香族アミノ酸の醗酵生産に関する研究	萩野　浩志	協和発酵
139	昭和 50 年（1975）	ATP 阻害リボヌクレアーゼに関する研究	山崎　真狩	東大農
140	昭和 51 年（1976）	栄養条件による脂肪肝の生成機構とその制御	青山　頼孝	名大農
141	昭和 51 年（1976）	Altemaria 属植物病原菌の宿主選択に関する化学的研究	上野　民夫	京大農
142	昭和 51 年（1976）	微生物における生理活性脂質関連物質の生化学的研究	木村　光	京大農
143	昭和 51 年（1976）	L-アスコルビン酸の関与する褐変および紅変の反応機構	倉田　忠男	東大農
144	昭和 51 年（1976）	代謝調節変異株による L-リジンの生産とそのメカニズム	佐野孝之輔	味の素
145	昭和 51 年（1976）	^{13}C–^{13}C カップリングを利用した天然物の構造および生合成研究	瀬戸　治男	東大応微研
146	昭和 51 年（1976）	家蚕ウイルスの増殖に関する生化学的研究	姫野　道夫	京大農
147	昭和 51 年（1976）	牛成長ホルモンの活性フラグメントに関する研究	山崎　信行	愛媛大農
148	昭和 52 年（1977）	薬用植物に含まれる昆虫生理活性物質に関する化学的研究	磯貝　彰	東大農
149	昭和 52 年（1977）	シイタケにおけるフレーバー発生の酵素化学的研究	岩見　公和	京大農
150	昭和 52 年（1977）	抗サイトカイニンによる植物の化学調節機構の研究	岩村　俶	京大農
151	昭和 52 年（1977）	麹菌の自己消化に関する研究	魚住　武司	東大農
152	昭和 52 年（1977）	ジメチルスルホキシド-五酸化リンを用いる糖質の新酸化法とその生物化学的応用	柏村　直樹	京大農
153	昭和 52 年（1977）	多面的生理作用をもつジホスホグリセリン酸の多機能酵素による新代謝調節	佐々木隆造	京大農
154	昭和 52 年（1977）	哺乳動物におけるシリアチン（2-アミノエチルスルホン酸）の代謝機構に関する研究	玉利　正人	東大農
155	昭和 52 年（1977）	イソニトリル化合物を用いたアミノ酸ならびに関連化合物の合成的研究	松本　和男	田辺製薬
156	昭和 53 年（1978）	光学活性有機リン化合物の生理作用と代謝に関する研究	大川　秀郎	住友化学
157	昭和 53 年（1978）	高等植物における D-アミノ酸の生化学的研究	小川　正	徳島大医
158	昭和 53 年（1978）	スズやケイ素を用いる糖及びヌクレオシド系化合物の合成	小川　智也	理研
159	昭和 53 年（1978）	多糖類ビリドキサール酵素の反応機構とアミノ酸合成への応用に関する研究	熊谷　英彦	京大農
160	昭和 53 年（1978）	昆虫のフェロモンに関する研究	桑原　保正	筑波大
161	昭和 53 年（1978）	C_3 および C_4 光合成炭酸固定の酵素化学的研究	杉山　達夫	静岡大農
162	昭和 53 年（1978）	Tunicamycin の発見とその作用機作に関する研究	高月　昭	東大農
163	昭和 53 年（1978）	代謝制御因子としての栄養素の機能に関する研究	中野紀和男	名大農
164	昭和 54 年（1979）	酢酸菌の糖質代謝系酵素に関する研究	足立　収生	山口大農
165	昭和 54 年（1979）	長鎖ジカルボン酸の発酵生産に関する研究	内尾　良輔	味の素
166	昭和 54 年（1979）	真核細胞のポリペプチド鎖延長機構に関する研究	江尻慎一郎	岩手大農
167	昭和 54 年（1979）	酵素法によるペニシリン、セファロスポリン類の生産に関する研究	岡地　諒	協和発酵東京研
168	昭和 54 年（1979）	クジラ、魚類の脳下垂体ホルモンの単離と化学構造に関する研究	川内　浩司	北里大水産
169	昭和 54 年（1979）	ビタミン B_6 の生合成に関する研究	谷　吉樹	京大農
170（イ）	昭和 54 年（1979）	バーレー葉たばこ香気成分の化学的研究	藤森　嶺	専売中研
（ロ）			金子　肇	専売中研
171	昭和 54 年（1979）	大豆グリシニンの生合成に関する研究	森　友彦	京大食研
172	昭和 55 年（1980）	複雑な生物活性天然物の立体特異的全合成	磯部　稔	名大農
173	昭和 55 年（1980）	微生物のメタノール代謝に関する酵素化学的研究	加藤　暢夫	鳥取大農
174（イ）	昭和 55 年（1980）	異担子菌酵母における接合管形成誘導物質に関する化学的研究	神谷　勇治	理研
（ロ）			坂神　洋次	東大農

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
175	昭和 55 年（1980）	生体膜の構造と機能における脂質の役割	塚越　規弘	名大農
176	昭和 55 年（1980）	昆虫に対してフェロモン作用を持つ物質に関する研究	西野　親生	三菱化成生命研
177	昭和 55 年（1980）	種子に含まれる植物生理活性成分に関する研究	福井　宏至	京大薬
178	昭和 55 年（1980）	枯草菌菌体外酵素特に α-アミラーゼの生産制御とそのクローニング	山根　國男	東大応微研
179	昭和 55 年（1980）	電子伝達系阻害物質ピエリシジン類に関する生物有機化学的研究	吉田　茂男	東大農
180	昭和 56 年（1981）	罹病植物におけるファイトアレキシン生成・蓄積機構の酵素学的研究	大羽　和子	名大農
181	昭和 56 年（1981）	物理化学的方法論による微生物有機化学の新展開	柿沼　勝己	東工大理
182	昭和 56 年（1981）	偏性嫌気性細菌 *Selenomonas ruminantium* の表層膜の構造に関する研究	神尾　好是	信州大医
183	昭和 56 年（1981）	生物活性を有する脂環式化合物の合成研究	北原　　武	東大農
184	昭和 56 年（1981）	固定化酵素の利用に関する理論的ならびに実験的研究	小林　　猛	名大農
185	昭和 56 年（1981）	食品の脂質系におけるアミノ・カルボニル反応に関する研究	須山　享三	東北大農
186	昭和 56 年（1981）	ポリオーマウイルスの全遺伝子構造の決定と発癌遺伝子の同定	添田　栄一	国立遺伝研
187	昭和 56 年（1981）	米のタンパク質顆粒およびアリューロン顆粒に関する研究	田中　國介	京大食研
188	昭和 56 年（1981）	微生物の生産する糸状細胞壁溶解酵素に関する研究	富永　嘉男	阪市工研
189（イ）	昭和 56 年（1981）	植物の成長制御に関与する内生生理活性物質の生物有機化学的研究	山口五十麿	東大農
（ロ）			山根　久和	東大農
190	昭和 57 年（1982）	鱗翅目昆虫性フェロモンに関する生物有機化学的研究	安藤　　哲	カリフォルニア大
191	昭和 57 年（1982）	サガミシンおよび関連アミノ配糖体抗生物質の生合成と発酵	加瀬　　広	協和発酵東京研
192	昭和 57 年（1982）	植物防御反応に関する細胞内高、低分子性物質の生物化学的研究	小島　峯雄	名大農
193	昭和 57 年（1982）	DNA 関連酵素の特性とその応用に関する研究	宍戸　和夫	理研
194	昭和 57 年（1982）	枯草菌プラスミドを使った枯草菌遺伝子操作系の開発	田中　暉夫	三菱化成生命研
195	昭和 57 年（1982）	真菌細胞壁多糖の構造と生合成に関する研究	中島　　佑	東北大農
196	昭和 57 年（1982）	特異な環構造を有する生理活性天然物の合成研究	中原　義昭	理研
197	昭和 57 年（1982）	タンパク食品の開発に対するペプチド化学的研究	的場　輝佳	京大食研
198	昭和 57 年（1982）	レダクトン類による細胞内 DNA 鎖の切断に関する研究	村上　浩紀	九大農
199	昭和 57 年（1982）	細菌の新しい酵素合成調節機構の解明と *in vivo* 遺伝子操作系の開発	室岡　義勝	広島大工
200	昭和 58 年（1983）	免疫調節活性を有する細菌細胞表層複合糖質成分の有機合成化学的研究	木曾　　真	岐阜大農
201	昭和 58 年（1983）	生体高分子の水和現象に関する物理化学的研究	月向　邦彦	名大農
202	昭和 58 年（1983）	DNA に働く酵素およびタンパク質の遺伝生化学的研究	柴田　武彦	理研
203	昭和 58 年（1983）	細菌におけるグルタミン–グルタミン酸生合成系の機能解析と応用	立木　　隆	京大農
204	昭和 58 年（1983）	大腸菌における抗生物質高感受性変異の機構	玉城　成夫	東大応微研
205	昭和 58 年（1983）	カイコ脳ホルモンの精製と単離	長澤　寛道	東大農
206	昭和 58 年（1983）	酸化型アスコルビン酸とアミノ酸の反応による新しい遊離基化合物の生成と褐変化反応	林　　建樹	名大農
207	昭和 58 年（1983）	*Bacillus subtilis* の変異株によるグアノシンの生産に関する研究	松井　　裕	味の素中研
208	昭和 58 年（1983）	メチオニン、スレオニンによる体タンパク質節約作用に関する研究	横越　英彦	名大農
209	昭和 58 年（1983）	カゼインの特殊構造と特性に関する解析とその応用	吉川　正明	京大農
210	昭和 59 年（1984）	微生物におけるビオチンの代謝機構とその制御に関する研究	和泉　好計	京大農
211	昭和 59 年（1984）	DNA 傷害突然変異に関する生化学的研究	井上　　正	国立遺伝研
212（イ）	昭和 59 年（1984）	トウモロコシ病害における宿主特異性の化学	河野　芳樹	理研
（ロ）			鈴木　義勝	理研
213	昭和 59 年（1984）	生物活性を有する複素環天然有機化合物の合成研究	榊原　和征	東大農
214	昭和 59 年（1984）	植物性抗菌物質および関連化合物の生物有機化学的研究	田原　哲士	北大農
215	昭和 59 年（1984）	タバコシバンムシの性フェロモン・セリコルニンの化学的研究	中馬　達二	専売中研
216	昭和 59 年（1984）	ニカメイチュウ幼虫表皮の組織培養系を用いた昆虫成育制御物質の作用機構の研究	西岡　孝明	京大農
217	昭和 59 年（1984）	植物オルガネラに関する細胞生化学的研究	西村　幹夫	名大農
218	昭和 59 年（1984）	機能性高分子物質特に核酸の菌代外生産とその遺伝情報に関する研究	原　　敏夫	九大農
219	昭和 59 年（1984）	プロリン特異性ペプチダーゼとそのインヒビターに関する研究	芳本　　忠	長崎大薬
220	昭和 60 年（1985）	数種の酵素・タンパク質の X 線結晶構造解析ら関する研究	相原　茂夫	京大食研
221	昭和 60 年（1985）	肝臓ミトコンドリアに存在するアミノ酸代謝酵素の生合成と局在化の制御機構	北川　泰雄	名大農
222	昭和 60 年（1985）	大豆タンパク質の生化学的ならびに遺伝生化学的研究	喜多村啓介	岩手大農
223	昭和 60 年（1985）	微生物酵素を用いる補酵素類り合成とその利用	清水　　昌	京大農
224	昭和 60 年（1985）	高等植物の茎葉器官分化と緑葉における香気成分生成に関する研究	関谷　次郎	山口大農
225	昭和 60 年（1985）	RuBP カルボキシラーゼ/オキシゲナーゼの分子進化に関する研究	高倍　鉄子	名大農
226	昭和 60 年（1985）	植物フレーバー成分の化学ならびに生物活性に関する研究	西村　弘行	北大農
227	昭和 60 年（1985）	ウシプロキモシン遺伝子のクローン化と微生物における形質発現に関する研究	西森　克彦	東大応微研
228	昭和 60 年（1985）	アワヨトウ幼虫の体色黒化ホルモン（MRCH）の単離と構造解析	松本　正吾	東大農
229（イ）	昭和 60 年（1985）	異担子菌酵母の性分化とその引き金反応	宮川　都吉	広島大工
（ロ）			阿部　恵子	東大応微研
230	昭和 61 年（1986）	水素ガス資化性微生物ら関する研究	五十嵐泰夫	東大農
231	昭和 61 年（1986）	「食品の安全性」に関する生物有機化学的研究	大澤　俊彦	名大農
232	昭和 61 年（1986）	生体膜リン脂質の生合成と機能に関する分子生物学的研究	太田　明徳	埼玉大理
233	昭和 61 年（1986）	スエヒロタケの子実体形成誘導物質に関する研究	川合源四郎	野田産研
234	昭和 61 年（1986）	ウニ胚の初期発生解析に基づく細胞分裂阻害物質の検索と化学的研究	小林　昭雄	岡山大農
235	昭和 61 年（1986）	デキストランの生合成および分解に関する酵素化学的研究	小林　幹彦	東北大農
236	昭和 61 年（1986）	好塩細菌における Na^+ 駆動型呼吸鎖の発見ならびにその生化学的研究	徳田　　元	千葉大生物活性研
237	昭和 61 年（1986）	微生物の新しいアミノ酸代謝酵素の特性とその応用	長沢　　透	京大農
238	昭和 61 年（1986）	有用物質生産のためのバイオリアクターに関する基礎的研究とその応用	中西　一弘	京大農
239	昭和 61 年（1986）	A ファクターによる放線菌の二次代謝及び分化調節機構の分子遺伝学的研究	堀之内末治	東大農
240	昭和 62 年（1987）	生体膜リン脂質に対する環境因子の影響に関する研究	石永　正隆	広島女大家政
241	昭和 62 年（1987）	枯草菌ファージベクター系の開発とその利用	河村富士夫	東大応微研
242	昭和 62 年（1987）	植物病原菌の毒素の化学	菅原二三男	理研
243	昭和 62 年（1987）	特異な生物活性を有する光学活性天然物の有機化学的研究	杉山　長美	東北大農
244	昭和 62 年（1987）	プロテアーゼ阻害剤を用いた枯草菌胞子形成機構に関する研究	西野　豊和	倉紡技術研
245（イ）	昭和 62 年（1987）	新規補酵素 PQQ の機能に関する生化学的研究	松下　一信	山口大農
（ロ）			品川恵美子	山口大農
246	昭和 62 年（1987）	酵素電極―フローインジェクション分析法の開発に関する研究	松本　　清	九大農
247	昭和 62 年（1987）	グラム陰性細菌外膜の構造・機能及び生合成に関する研究	水野　　猛	名大農
248	昭和 62 年（1987）	動物培養細胞の増殖及び分化機能発現の調節に関する研究	山田　耕路	九大農
249	昭和 62 年（1987）	微生物による複合糖質代謝関連物質の生産と応用	山本　憲二	京大農
250	昭和 63 年（1988）	タンパク質修飾酵素トランスグルタミナーゼの活用に関する研究	伊倉　宏司	京大農

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
251	昭和 63 年（1988）	新規抗生物質の化学的研究	生方　信	理研
252	昭和 63 年（1988）	好アルカリ性細菌遺伝子による大腸菌からの蛋白質の菌体外分泌に関する研究	工藤　俊章	理研
253	昭和 63 年（1988）	イモの形成と貯蔵タンパク質遺伝子の発現制御	中村　研三	名大農
254	昭和 63 年（1988）	新しい視点に基づく抗腫瘍抗生物質の探索と構造および活性の研究	早川　洋一	キリンビール
255	昭和 63 年（1988）	生体内脂質の過酸化により生じる極微弱化学発光の解析と応用に関する研究	宮澤　陽夫	東北大農
256	昭和 63 年（1988）	微生物細胞機能の遺伝子工学的改変と有用物質の生産	村田　幸作	京大食研
257	昭和 63 年（1988）	活性酸素による遺伝子核酸損傷機構	森田　潤司	同志社女大家政
258	昭和 63 年（1988）	分泌酵素遺伝子の導入による酵母 *Saccharomyces cerevisiae* の育種	山下　一郎	広島大工
259	昭和 63 年（1988）	大腸菌 *phoA* 遺伝子を用いた有用蛋白の分泌生産	依田　幸司	東大農
260	平成元年　（1989）	大腸菌の細胞分裂酵素の研究	石野　史敏	東大応微研
261	平成元年　（1989）	種子タンパク質の高品質化に関する食品化学的並びに遺伝子工学的研究	内海　成	京大食研
262	平成元年　（1989）	細菌の含硫，含セレンアミノ酸代謝関連酵素の新しい機能と応用	江崎　信芳	京大化研
263	平成元年　（1989）	植物細胞壁多糖キシログルカンに関する研究	加藤　陽治	弘前大教育
264	平成元年　（1989）	植物培養細胞における炭酸固定機能に関する研究	佐藤　文彦	京大農
265	平成元年　（1989）	昆虫–植物間相互作用に関与する化学因子	西田　律夫	京大農
266	平成元年　（1989）	特異な生理活性を有する微生物生産物の検索とその化学的研究	林　英雄	阪府大農
267	平成元年　（1989）	微生物が生産するカルモデュリン依存性ホスホジエステラーゼの阻害剤に関する研究	松田　譲	協和発酵
268	平成元年　（1989）	対称性構造を有する化合物の不斉分子変換に関する研究	山本　行男	京大教養
269	平成元年　（1989）	光合成 CO_2 固定酵素 RuBisCO の *in vivo* 機能形態と光呼吸の機構	横田　明穂	阪府大農
270	平成 2 年　（1990）	cAMP による大腸菌細胞増殖制御機構	内海龍太郎	近畿大農
271	平成 2 年　（1990）	昆虫の脱皮、変態に関与する神経ペプチド類の単離、構造解析	片岡　宏誌	東大農
272	平成 2 年　（1990）	食品タンパク質の変性と機能特性の発現	北畠　直文	京大食研
273	平成 2 年　（1990）	新しい蛋白質修飾酵素，Peptidylarginine deiminase の機能と応用に関する研究	高原　英成	茨城大農
274	平成 2 年　（1990）	酵母菌における増殖・分化の調節機構に関する研究	土屋　英子	広島大工
275	平成 2 年　（1990）	食品・生体における脂質過酸化物の生成と作用機構に関する研究	寺尾　純二	食総研
276	平成 2 年　（1990）	サイトカイニン活性物質の構造—活性相関に関する研究	西川　司朗	三重大生資
277	平成 2 年　（1990）	食品に内在する膵酵素分泌情報の解明と動物消化管における情報認識機構	伏木　亨	京大農
278	平成 2 年　（1990）	酸性 α-グルコシダーゼの活性部位に関する反応速度論的研究	松井　博和	北大農
279	平成 2 年　（1990）	植物生理機能の化学調節に関する研究	米山　弘一	宇都宮大農
280	平成 3 年　（1991）	新規微生物酵素を用いる有用アミドおよびアミノ酸の合成に関する研究	浅野　泰久	富山県大工
281	平成 3 年　（1991）	カラム液体クロマトグラフィーの連続化に関する基礎的研究とそのバイオリアクターへの応用	安達　修二	京大農
282	平成 3 年　（1991）	ステロールの吸収機構に関する研究	池田　郁男	九大農
283	平成 3 年　（1991）	細胞毒性を持つ海産天然物の立体選択的合成研究	市川　善康	三重大教育
284	平成 3 年　（1991）	動物細胞の増殖分化を制御する微生物二次代謝産物に関する化学的生物学的研究	長田　裕之	理研
285	平成 3 年　（1991）	無血清培養法による動物細胞の代謝調節に関する研究	白畑　実隆	九大院農
286	平成 3 年　（1991）	植物培養組織を用いたトロパンアルカロイド生合成の解析	橋本　隆	京大農
287	平成 3 年　（1991）	魚介類食中毒の原因となるポリエーテル化合物の化学構造	村田　道雄	東北大農
288	平成 3 年　（1991）	メタロセン型有機金属化合物の酵素的不斉変換	山崎　幸苗	工技院微工研
289	平成 3 年　（1991）	G1・G2 期に特異的な新しい阻害剤の発見と真核細胞増殖制御機構の解析	吉田　稔	東大農
290	平成 4 年　（1992）	DNA 複製と遺伝子発現制御における DNA 反復配列の機能に関する研究	伊藤　義文	食総研
291	平成 4 年　（1992）	癌の多剤耐性に関するヒト P-糖蛋白質の機能の解析	植田　和光	京大農
292	平成 4 年　（1992）	多量体構造を有する植物由来抗菌性中分子の精密構造解析	川端　潤	北大農
293	平成 4 年　（1992）	耐熱性および好塩性細菌リボゾーム蛋白質の構造と進化に関する研究	木村　誠	九大農
294	平成 4 年　（1992）	活性酸素代謝の分子的機作の解明	重岡　成	近畿大農
295	平成 4 年　（1992）	免疫系蛋白質（TNF および IgG）の構造と機能に関する研究	中村　聡	東工大生命理工
296	平成 4 年　（1992）	海洋生物の生物活性天然物に関する研究	中村　英士	北大理
297	平成 4 年　（1992）	植物細胞表層糖鎖の細胞生物学的研究	林　隆久	京大木研
298	平成 4 年　（1992）	アレルゲン糖タンパク質の抗原構造と免疫系による認識に関する研究	松田　幹	名大農
299	平成 4 年　（1992）	枯草菌の胞子形成と蛋白質分泌遺伝子の機能に関する研究	吉川　博文	東大応微研
300	平成 5 年　（1993）	複合糖質糖鎖の合成化学的および酵素化学的研究	伊藤　幸成	理研
301	平成 5 年　（1993）	動物細胞オルガネラに特異的なタンパク質および脂質代謝に関する研究	裏出　令子	京大食研
302	平成 5 年　（1993）	阻害剤を活用した Diels–Alder 型微生物代謝産物の生合成研究	及川　英秋	北大農
303	平成 5 年　（1993）	ヒトセントロメア蛋白質機能の分子機構	杉本　憲治	阪府大農
304	平成 5 年　（1993）	レニン・アンジオテンシン系の生物化学的研究	鈴木　文昭	岐阜大農
305	平成 5 年　（1993）	部位特異的変異による有用酵素・蛋白の改良と構造—機能相関の解析	西山　真	東大農
306	平成 5 年　（1993）	炭素—リン共有結合の生成機構に関する研究	日高　智美	東大応微研
307	平成 5 年　（1993）	昆虫神経活性物質と生育・挙動制御に関する研究	平島　明法	九大農
308	平成 5 年　（1993）	高等植物生体膜エネルギー変換酵素の生化学的，細胞生物学的研究	前島　正義	北大低温研
309	平成 5 年　（1993）	大腸菌のタンパク質膜透過装置に関する生化学的研究	松山　伸一	東大応微研
310	平成 6 年　（1994）	枯草菌ゲノム工学の確立に向けた基礎的研究	板谷　光泰	三菱化成生命研
311	平成 6 年　（1994）	発癌プロモーター・テレオシジンの作用機構に関する有機化学的研究	入江　一浩	京大農
312	平成 6 年　（1994）	生理活性蛋白質の機能発現における膜–蛋白質相互作用の解析	内海　俊彦	山口大農
313	平成 6 年　（1994）	核内脂溶性リガンド受容体による遺伝子転写調節機構の解析	加藤　茂明	東農大農
314	平成 6 年　（1994）	グルタチオン合成酵素の X 線結晶構造解析	加藤　博章	京大化研
315	平成 6 年　（1994）	キノコ由来の細胞機能調節物質の生物有機化学的・生化学的研究	河岸　洋和	静岡大農
316	平成 6 年　（1994）	キチナーゼ阻害物質に関する研究	作田　庄平	阪大工
317	平成 6 年　（1994）	生体触媒を用いる不斉合成に関する研究および有用物質生産への応用	須貝　威	慶応大理工
318	平成 6 年　（1994）	二酸化炭素固定における炭酸脱水酵素の機能と遺伝子発現調節	福澤　秀哉	京大農
319	平成 6 年　（1994）	X 線結晶構造解析による β-アミラーゼの構造と機能に関する研究	三上　文三	京大食研
320	平成 7 年　（1995）	ハロゲン化ペルオキシダーゼ酵素の解析とその応用に関する研究	伊藤　伸哉	福井大工
321	平成 7 年　（1995）	細胞内情報伝達系を阻害する物質の発見と細胞応答の解析	井本　正哉	慶応大理工
322	平成 7 年　（1995）	糖類を出発原料とする光学活性有用化合物の合成研究	惠畑　隆	日本たばこ
323	平成 7 年　（1995）	合成的アプローチによる生理活性タンパク質の活性部位の研究	丹尾　式希	味の素
324	平成 7 年　（1995）	有機分析化学的アプローチによる糖の立体配座、立体配置解析法の開発研究	西田　芳弘	東北大農
325	平成 7 年　（1995）	種子成熟過程におけるアブシジン酸応答性転写制御機構に関する研究	服部　束穂	三重大遺伝実施
326	平成 7 年　（1995）	ジャガイモ Y ウイルスの増殖過程の解析とその阻害剤の開発	日高　真誠	東大院農生科
327	平成 7 年　（1995）	遺伝子レベルでのカロチノイド生合成経路の解明並びにその代謝工学的研究	三沢　典彦	キリンビール
328	平成 7 年　（1995）	花色発現における分子会合機構の解明に関する研究	吉田　久美	椙山女大生科
329	平成 7 年　（1995）	細胞の D-アミノ酸代謝関連酵素の構造と機能の特性	吉村　徹	京大化研

No.	受賞年度		業績論文表題	氏名	所属（当時）
330	平成 8 年	(1996)	微生物の環境応答におけるタンパク質リン酸化反応を介した情報伝達機構の発見	饗場　浩文	名大農
331	平成 8 年	(1996)	好酸性細菌の機能開発と利用に関する研究	稲垣　賢二	岡山大農
332	平成 8 年	(1996)	蛋白質修飾因子をプローブとした酸化ストレス障害の解析に関する研究	内田　浩二	名大農
333	平成 8 年	(1996)	動物ゲノムの構造と複製に関する分子細胞遺伝学的研究	奥村　克純	三重大生資
334	平成 8 年	(1996)	生物間の相互作用に関わる機能性物質の合成化学的研究	桑原　重文	茨城大農
335	平成 8 年	(1996)	天然高分子から形成されるゲルの工学的諸特性の解析	崎山　高明	岡山大工
336	平成 8 年	(1996)	澱粉生合成の分子機構に関する研究	馬場　　忠	筑波大応生化
337	平成 8 年	(1996)	エネルギー代謝変異による有用微生物の育種に関する研究	横田　　篤	北大農
338	平成 8 年	(1996)	必須脂肪酸代謝及び細胞応答に関する分子細胞生物学的研究	横田　一成	島根大生資
339	平成 8 年	(1996)	プロリン残基に着目したタンパク質耐熱化に関する研究	渡部　邦彦	京府大農
340	平成 9 年	(1997)	IGF-I の活性発現機構に関する分子生物学的研究	加藤　久典	宇都宮大農
341	平成 9 年	(1997)	ニトリル変換酵素の物質生産への機能開発	小林　達彦	京大農
342	平成 9 年	(1997)	グルタチオン代謝の細胞生理の酵素分子生物学的解明と代謝酵素の構造と機能に関する研究	鈴木　秀之	京大農
343	平成 9 年	(1997)	蛋白質工学的手法による枯草菌プロテアーゼ・サチライシンの機能変換に関する研究	高木　博史	福井県大生資
344	平成 9 年	(1997)	生物発光・化学発光の励起分子形成機構に関する有機化学的研究	寺西　克倫	三重大生資
345	平成 9 年	(1997)	*N*-アシルアミノ酸ラセマーゼの機能と応用に関する研究	徳山　真治	静岡大農
346	平成 9 年	(1997)	酸素による遺伝子発現制御現象の解明とその動物細胞工学への応用に関する研究	永尾　雅哉	京大農
347	平成 9 年	(1997)	放線菌の気菌糸誘導に関する生物有機化学的研究	夏目　雅裕	東農工大農
348	平成 9 年	(1997)	海産無脊椎動物レクチンの構造と機能に関する研究	畠山　智充	長崎大工
349	平成 9 年	(1997)	消化酵素分泌細胞における開口分泌機構の研究	福岡　伸一	京大食研
350	平成 10 年	(1998)	好熱好気性・絶対独立栄養性水素細菌 *Hydrogenobacter thermophilus* TK-6 株の CO_2・エネルギー代謝に関する研究	石井　正治	東大院農生科
351	平成 10 年	(1998)	セレクチンブロッカーを中心とする生理活性複合糖質の分子設計と合成に関する研究	石田　秀治	岐阜大農
352	平成 10 年	(1998)	植物糖蛋白質糖鎖の構造と機能及び植物細胞由来の *N*-グリカン遊離酵素に関する研究	木村　吉伸	岡山大農
353	平成 10 年	(1998)	メタノール資化性酵母における細胞機能制御の分子機構と応用開発に関する研究	阪井　康能	京大院農
354	平成 10 年	(1998)	ヒト抗体の機能発現とその多面的制御に関する研究	立花　宏文	九大農
355	平成 10 年	(1998)	ブドウ球菌ロイコシジン及び γ ヘモリジンの構造と血球崩壊機構に関する研究	成谷　宏文	東北大農
356	平成 10 年	(1998)	軸性キラル試薬を用いる NMR 構造解析法の開発とその応用	福士　幸治	北大農
357	平成 10 年	(1998)	呼吸鎖電子伝達系キノン・コネクションの生物有機化学的研究	三芳　秀人	京大院農
358	平成 10 年	(1998)	細菌胞子における発芽の分子論的解明	森山　龍一	名大農
359	平成 10 年	(1998)	植物病害虫に関わる生物活性物質の合成研究	渡邉　秀典	東大院農生科
360	平成 11 年	(1999)	植物特異的生理現象の解明に向けた機能プローブの創製研究	浅見　忠男	理研
361	平成 11 年	(1999)	*Saccharomyces cerevisiae* のストレス応答におけるグルタチオン代謝の遺伝生化学的研究	井上　善晴	京大食研
362	平成 11 年	(1999)	分裂酵母の分化を制御する情報伝達系の解析	川向　　誠	島根大生資
363	平成 11 年	(1999)	組織培養によるコケ植物の二次代謝産物の生合成研究	田崎　弘之	帯畜大畜産
364	平成 11 年	(1999)	腸球菌の性フェロモンシグナリングに関する生物有機化学的・分子生物学的研究	中山　二郎	東大院農生科
365	平成 11 年	(1999)	酵母の細胞増殖に必須な機能分子に関する研究	平田　　大	広島大院先端
366	平成 11 年	(1999)	有機合成化学的手法を用いた生体触媒の機能解析と応用に関する研究	平竹　　潤	京大化研
367	平成 11 年	(1999)	イネ種子発芽制御の分子メカニズム	三ツ井敏明	新潟大院自然科学
368	平成 11 年	(1999)	新規微弱発光系による活性酸素消去能に関する研究	吉城由美子	東北大院農
369	平成 11 年	(1999)	ビタミン B_{12} の細胞内代謝に関する比較生化学的研究	渡辺　文雄	高知女大生科
370	平成 12 年	(2000)	立体選択性を示す生体触媒の機能解析と光学活性化合物生産への応用	片岡　道彦	京大院農
371	平成 12 年	(2000)	ヒト型ハイブリドーマの抗体産生促進機構に関する研究	菅原　卓也	愛媛大農
372	平成 12 年	(2000)	ユニークな反応を触媒する抗生物質生合成酵素・遺伝子群の解析	大利　　徹	富山県大工
373	平成 12 年	(2000)	糖質をキラルプールとして用いた酵素阻害活性天然物の合成化学的研究	高橋　俊哉	理研
374	平成 12 年	(2000)	糖タンパク質糖鎖の機能解析とそのリモデリングに関する基礎及び応用研究	竹川　　薫	香川大農
375	平成 12 年	(2000)	植物の病害および生理機能に関与する生理活性物質の合成研究	戸嶋　浩明	北大院農
376	平成 12 年	(2000)	環境を汚染する有機塩素系農薬 γ-HCH の微生物代謝系の解明	永田　裕二	東大院農生科
377	平成 12 年	(2000)	植物生理活性短鎖アルデヒド生合成系の生理・生化学的研究	松井　健二	山口大農
378	平成 12 年	(2000)	テトロドトキシンに関する生物化学的研究	山下　まり	東北大院農
379	平成 12 年	(2000)	大腸菌の新規 RNA 分解酵素 RNase G の発見とその機能解析	和地　正明	東工大生命理工
380	平成 13 年	(2001)	微生物由来脱窒遺伝子群の発現調節に関する研究	新井　博之	東大院農生科
381	平成 13 年	(2001)	培養肝細胞の機能維持に関する細胞生物学的・分子栄養学的研究	小田　裕昭	名大院生農
382	平成 13 年	(2001)	黄色ブドウ球菌の 2 成分性細胞崩壊毒素のファージ変換及び標的細胞との作用に関する研究	金子　　淳	東北大院農
383	平成 13 年	(2001)	新規イソペンテニル 2 リン酸生合成経路、「非メバロン酸経路」に関する研究	葛山　智久	東大分生研
384	平成 13 年	(2001)	プロテインキナーゼ C 結合タンパク質を介する新しい細胞内シグナル伝達機構	黒田　俊一	阪大産研
385	平成 13 年	(2001)	海洋生物毒の精密構造解析と起源生物の追求に関する研究	佐竹　真幸	東北大院農
386	平成 13 年	(2001)	プロトン情報の生物学的エネルギー変換に関する研究	三本木至宏	阪大産研
387	平成 13 年	(2001)	エリスロポエチンの組織特異的発現調節の発見と応用生化学的研究	増田　誠司	京大院農
388	平成 13 年	(2001)	ペプチド性植物細胞増殖因子に関する研究	松林　嘉克	名大院生農
389	平成 13 年	(2001)	食品成分による発がん予防に関する基礎的研究	村上　　明	近畿大生物理工
390	平成 14 年	(2002)	かびの生産する抗酸化物質 Bisorbicillinoid 類に関する生物有機化学的研究	阿部　尚樹	静岡県大食栄
391	平成 14 年	(2002)	細胞の生死を抑制する天然有機化合物を利用した化学生物学的研究	掛谷　秀昭	理研
392	平成 14 年	(2002)	T 細胞による細胞殺傷機能発現の制御機構に関する研究	片岡　孝夫	東工大生実セ
393	平成 14 年	(2002)	葉緑体機能発現と光制御の分子機構に関する研究	河内　孝之	奈良先端大バイオ
394	平成 14 年	(2002)	新しい NMR 構造解析法の開発と微生物の生産する新規生物活性物質の精密構造解析に関する研究	越野　広雪	理研
395	平成 14 年	(2002)	耐塩性酵母 *Pichia farinosa* のキラートキシン SMKT の構造と作用機構に関する研究	鈴木　チセ	食総研
396	平成 14 年	(2002)	真正細菌における主要シグマ因子の多型性に関する研究	田中　　寛	東大分生研
397	平成 14 年	(2002)	真正細菌 SRP RNA の蛋白質分泌・翻訳過程における多機能性についての研究	中村　幸治	筑波大生科
398	平成 14 年	(2002)	皮膚表皮に存在するカルシウム依存性蛋白質架橋酵素の発現と活性調節機構に関する研究	人見　清隆	名大院生農
399	平成 14 年	(2002)	ゲノム情報に基づく枯草菌の逆遺伝学的研究	吉田　健一	福山大工
400	平成 15 年	(2003)	シロアリ—微生物共生系の分子生態学的研究	大熊　盛也	理研
401	平成 15 年	(2003)	放線菌の二次代謝・形態分化に関する分子遺伝学的研究	大西　康夫	東大院農生科
402	平成 15 年	(2003)	麹菌 CCAAT-box 結合複合体のアセンブリと転写促進能に関する研究	加藤　雅士	名大院生農
403	平成 15 年	(2003)	細胞増殖シグナルの足場依存性に関与する新規細胞骨格蛋白質に関する研究	木岡　紀幸	京大院農
404	平成 15 年	(2003)	生物活性解明と応用を指向した微量天然有機化合物の合成化学的研究	清田　洋正	東北大院農
405	平成 15 年	(2003)	硫酸転移酵素の多様な機能に関する研究	榊原　陽一	宮崎大農

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
406	平成 15 年（2003）	新たな分子標的機序を有する特異的な生理活性物質による生命現象解明研究	新家　一男	東大分生研
407	平成 15 年（2003）	二次代謝産物を介した高等植物と着生微生物の相互作用研究	橋床　泰之	北大院農
408	平成 15 年（2003）	細菌の形態形成制御と高分子物質の輸送・分解機構に関する構造生物学的研究	橋本　　渉	京大院農
409	平成 15 年（2003）	アリジゴクの殺虫性蛋白質および関連物質の分子構造と作用機構に関する研究	松田　一彦	近畿大農
410	平成 16 年（2004）	光合成微生物の光誘導性遺伝子発現調節機構：転写・後転写に関与するシス配列とトランス因子	朝山　宗彦	茨城大農
411	平成 16 年（2004）	核酸および脂質の代謝に関与する新規微生物反応の探索と開発	小川　　順	京大院農
412	平成 16 年（2004）	細胞老化を規定する分子機構の解明とその応用に関する研究	片倉　喜範	九大院農
413	平成 16 年（2004）	糸状菌と植物におけるジベレリン生合成酵素の構造と機能に関する研究	川出　　洋	東農工大農
414	平成 16 年（2004）	有機ハロゲン化合物の微生物酵素変換：精密反応解析による新しい分子論展開と応用	栗原　達夫	京大化研
415	平成 16 年（2004）	微生物のポリリン酸研究の新展開	黒田　章夫	広島大院先端物質
416	平成 16 年（2004）	有用な生物活性および特異な構造を有する天然有機化合物の合成研究	滝川　浩郷	神戸大農
417	平成 16 年（2004）	天然有機化合物の構造解析のための NMR 法の開発研究とその応用	福士　江里	北大院農
418	平成 16 年（2004）	食品膜利用プロセスの工学的基盤研究	藤井　智幸	新潟薬大応生科
419	平成 16 年（2004）	蛋白質分解シグナルとしての糖鎖機能の発見	吉田　雪子	東京都医学研究機構
420	平成 17 年（2005）	乳腺上皮細胞の機能発現制御に関わる新しい分子機構の解明	青木　直人	三重大学生資
421	平成 17 年（2005）	微生物の増殖と分化に関わる共生的相互作用と環境因子群との応答に関する分子生物学的研究	上田　賢志	日大生資科
422	平成 17 年（2005）	細胞骨格を標的とした低分子化合物の作用機構解析	臼井　健郎	理研
423	平成 17 年（2005）	ハナショウガ主成分等を利用した高選択的反応の開発と有用生理活性物質合成に関する研究	北山　　隆	近畿大農
424	平成 17 年（2005）	重要穀類に感染する多犯性病原糸状菌に関する研究	木村　　真	理研
425	平成 17 年（2005）	カビの嫌気的エネルギー獲得機構の多様性	高谷　直樹	筑波大院生環
426	平成 17 年（2005）	アレルギー初期応答の分子機構と免疫担当細胞の分化に関する研究	西山　千春	順天堂大院医
427	平成 17 年（2005）	バクテリアによるリグニン由来化合物代謝系の解明	政井　英司	長岡技科大工
428	平成 17 年（2005）	糖鎖ライブラリーを活用した分子認識プローブの構築に関する研究	村田　健臣	静岡大農
429	平成 17 年（2005）	動物の新規酵素の探索とホスホジエステラーゼ類に関する基盤的研究	矢中　規之	広島大院生圏
430	平成 18 年（2006）	アーバスキュラー菌根共生における共生制御物質に関する研究	秋山　康紀	阪府大院生命
431	平成 18 年（2006）	圧力生理学から見た高水圧による酵母生理機能の活性化	阿部　文快	海洋研究開発機構
432	平成 18 年（2006）	麹菌酵素の O-結合型糖鎖機能と糖鎖合成機構	後藤　正利	九大院農
433	平成 18 年（2006）	アブラナ科植物の自家不和合性における花粉因子の研究	柴　　博史	奈良先端大バイオ
434	平成 18 年（2006）	抗体産生を制御する機能分子に関する研究	高橋　宜聖	国立感染症研
435	平成 18 年（2006）	核内レセプターリガンドの生理作用発現機構に関する研究	武山　健一	東大分生研
436	平成 18 年（2006）	食物アレルゲン構造の解析とそのアレルギー対応食品開発への応用	田辺　創一	広島大院生圏
437	平成 18 年（2006）	新規な二原子酸素添加反応を含むダイオキシン関連化合物生分解系の構造生物学的・分子遺伝学的研究	野尻　秀昭	東大生工研セ
438	平成 18 年（2006）	呼吸鎖電子伝達系を阻害するバンレイシ科アセトゲニンの有機化学的研究	真壁　秀文	信州大院農
439	平成 18 年（2006）	Ca^{2+} 信号伝達経路による細胞周期制御の発見及びその分子機構に関する研究	水沼　正樹	広島大院先端物質
440	平成 19 年（2007）	光合成生物におけるアスコルビン酸ペルオキシダーゼの発現調節機構と生理機能の解明	石川　孝博	島根大生資科
441	平成 19 年（2007）	X 線結晶構造解析による酵素反応の分子機構に関する研究	角田　佳充	九大院農
442	平成 19 年（2007）	微生物 NAD キナーゼの構造と機能に関する研究	河井　重幸	京大院農
443	平成 19 年（2007）	有用糖質関連酵素遺伝子の構造と機能に関する研究	高島　　晶	理研
444	平成 19 年（2007）	ゲノム安定化維持に必要な DNA 複製チェックポイント機構に関する研究	田中　克典	関西学院大理工
445	平成 19 年（2007）	高等植物と糸状菌におけるジテルペン生合成・環化酵素遺伝子に関する研究	豊増　知伸	山形大農
446	平成 19 年（2007）	発生・分化に関わるペプチド・タンパク質の立体構造解析と構造―機能相関	永田　宏次	東大院農生科
447	平成 19 年（2007）	求電子性食品成分の機能性/安全性に関する化学生物学的研究	中村　宜督	岡山大院自然科学
448	平成 19 年（2007）	糖タンパク質糖鎖の機能解明に向けた化学的アプローチ	松尾　一郎	理研
449	平成 19 年（2007）	微生物による C_1 化合物代謝とその生理機能に関する分子細胞生物学的研究	由里本博也	京大院農
450	平成 20 年（2008）	酵母のストレス応答における mRNA 代謝機構に関する研究	井沢　真吾	京大院農
451	平成 20 年（2008）	複素環を中心とする生理活性天然環式化合物の合成研究	石神　　健	東大院農生科
452	平成 20 年（2008）	DNA 修復や複製に関係する蛋白質のテロメアにおける機能の解明	上野　　勝	広島大院先端物質
453	平成 20 年（2008）	放線菌由来ヘテロ環含有抗生物質の生合成に関する分子生物学的研究	尾仲　宏康	富山県大工
454	平成 20 年（2008）	微生物の多様な環境応答とその分子機構	金丸　京子	名大院生農
455	平成 20 年（2008）	酵母における脂質の代謝と膜輸送に関する研究	福田　良一	東大院農生科
456	平成 20 年（2008）	糖質分解酵素と特殊環境で働く酵素の構造生物学的研究	伏信　進矢	東大院農生科
457	平成 20 年（2008）	糖と脂質の恒常性維持に関与する ABC タンパク質の研究	松尾　道憲	京大院農
458	平成 20 年（2008）	DNA 合成酵素の分子種選択的阻害剤の探索研究	水品　善之	神戸学院大栄養
459	平成 20 年（2008）	生合成機能の高度異種発現に基づく次世代物質生産	渡辺　賢二	南カリフォルニア大薬
460	平成 21 年（2009）	細胞内輸送を介した植物の多様な環境応答機構に関する研究	稲葉　丈人	岩手大 21 世紀 COE
461	平成 21 年（2009）	抗酸化食品因子の生体内標的部位と酸化ストレス制御機構に関する研究	河合　慶親	徳島大院ヘルスバイオ
462	平成 21 年（2009）	油糧微生物の代謝工学と機能性脂質生産への応用に関する研究	櫻谷　英治	京大院農
463	平成 21 年（2009）	腸管免疫系におけるアレルギー反応機構とその腸内共生菌による制御に関する分子生物学的研究	高橋　恭子	日大生資科
464	平成 21 年（2009）	レクチンの構造・機能解析と糖鎖生物学への応用	舘野　浩章	産総研
465	平成 21 年（2009）	ゲノム解析によるシロアリ腸内共生難培養性細菌の機能解明	本郷　裕一	理研
466	平成 21 年（2009）	味覚シグナル伝導路の解明	松本　一朗	東大院農生科
467	平成 21 年（2009）	種子タンパク質に関する食糧科学・細胞生物学的研究と食源性疾患を予防する作物への展開	丸山　伸之	京大院農
468	平成 21 年（2009）	テルペノイド植物ホルモンの生合成と生理機能に関する研究	山口信次郎	理研
469	平成 21 年（2009）	高等植物における二成分制御系関連分子の体系的解析	山篠　貴史	名大院生農
470	平成 22 年（2010）	枯草菌の二次代謝制御機構に関する研究	稲岡　隆史	食総研
471	平成 22 年（2010）	植物のイソプレノイド生合成酵素遺伝子の機能と発現制御機構に関する研究	岡田　憲典	東大生物工学セ
472	平成 22 年（2010）	枯草菌のクオラムセンシングフェロモンに見られる新規翻訳後修飾の解明	岡田　正弘	東北大院理
473	平成 22 年（2010）	α-グリコシダーゼの機能と構造に関する研究	奥山　正幸	北大院農
474	平成 22 年（2010）	分子遺伝学的手法を用いた亜鉛トランスポーターの機能に関する研究	神戸　大朋	京大院生命
475	平成 22 年（2010）	グラム陰性細菌の細胞表層形成に関与する ABC トランスポーターの研究	成田新一郎	東大分生研
476	平成 22 年（2010）	ホモポリアミノ酸の生合成に関する研究	濱野　吉十	福井県大生資
477	平成 22 年（2010）	植物多糖に作用する糖質分解酵素の構造生物学的研究	藤本　　瑞	農生資研
478	平成 22 年（2010）	味覚受容・応答の分子生物学的解析とヒト甘味感覚計測細胞系の開発	三坂　　巧	東大院農生科
479	平成 22 年（2010）	立体化学の解明を指向した天然有機化合物の合成とその生物有機化学への展開	矢島　　新	東農大応生

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
480	平成 23 年（2011）	免疫系における T 細胞抗原認識および免疫制御機構の分子生物学的解明	伊勢　　渉	ワシントン大医
481	平成 23 年（2011）	光合成電子伝達鎖を制御する葉緑体酸素発生系タンパク質の分子機能に関する研究	伊福健太郎	京大院生命
482	平成 23 年（2011）	腸内細菌における新規な代謝機能の発見と解析およびその高度利用	片山　高嶺	石川県大資源研
483	平成 23 年（2011）	天然物を範とした疾患関連蛋白質阻害剤の創成研究	今野　博行	山形大院理工
484	平成 23 年（2011）	細胞内物流システムを制御するカルシウム結合タンパク質に関する研究	柴田　秀樹	名大院生農
485	平成 23 年（2011）	化学生態学と免疫学に関連する生体機能分子の合成	田代　卓哉	理研
486	平成 23 年（2011）	光合成炭素代謝の制御機構に関する研究	田茂井政宏	近畿大農
487	平成 23 年（2011）	天然発がんプロモーター研究の新展開	中川　　優	理研基幹研
488	平成 23 年（2011）	昆虫の摂食行動に関する生物有機化学的研究	永田　晋治	東大院農生科
489	平成 23 年（2011）	時間軸に注目した昆虫と線虫の発育調節機構の解明	丹羽　隆介	筑波大院生環

2012 年度学会賞等受賞者紹介（敬称略）

○日本農芸化学会賞（2 件）（50 音順）

伊藤　幸成（いとう　ゆきしげ）
1954 年生まれ／1982 年東京大学大学院薬学系研究科製薬化学専門課程修了，薬学博士／現在，(独)理化学研究所基幹研究所・主任研究員および(独)科学技術振興機構 ERATO プロジェクト研究総括

河野　憲二（こうの　けんじ）
1951 年生まれ／1980 年東京大学大学院農学系研究科農芸化学専門課程博士課程修了，農学博士／現在，奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科・教授

○日本農芸化学会功績賞（2 件）（50 音順）

山根　久和（やまね　ひさかず）
1947 年生まれ／1974 年東京大学大学院農学系研究科農芸化学専攻博士課程中退，農学博士／現在，東京大学生物生産工学研究センター・教授

依田　幸司（よだ　こうじ）
1949 年生まれ／1979 年東京大学大学院農学系研究科農芸化学専門課程博士課程修了，農学博士／現在，東京大学大学院農学生命科学研究科・教授

○農芸化学技術賞（2 件）（順不同）

善本　裕之（よしもと　ひろゆき）
1965 年生まれ／ 1992 年広島大学大学院工学研究科工業化学専攻博士課程修了，工学博士／現在，キリンビール(株)酒類技術開発センター・主査

吉田　聡（よしだ　さとし）
1965 年生まれ／ 1993 年東京大学大学院理学系研究科植物学専攻博士課程修了，理学博士／現在，キリンホールディングス(株)フロンティア技術研究所・主任研究員

金井　圭子（かない　けいこ）
1968 年生まれ／1992 年東京薬科大学薬学部薬学科卒業／現在，キリンビール(株)酒類技術開発センター・チーフアナリスト

小林　統（こばやし　おさむ）
1962 年生まれ／1988 年東京大学大学院農学系研究科農業生物学専攻修士課程修了，農学博士／現在，キリンビール(株)酒類技術開発センター・主務

杉山　圭吉（すぎやま　けいきち）
1947 年生まれ／1973 年京都大学大学院農学研究科食品工学専攻修士課程修了，農学博士／現在，ライオン(株)常務取締役

村越　倫明（むらこし　みちあき）
1959 年生まれ／1985 年山梨大学大学院医学工学総合研究部発酵生産学専攻修士課程修了，医学博士／現在，ライオン(株)生命科学研究所・所長

小野　知二（おの　ともじ）
1973 年生まれ／1998 年東京大学大学院工学系研究科化学生命工学専攻修士課程修了／現在，ライオン(株)生命科学研究所・主任研究員

星野達雄（ほしの　たつお）
1948 年生まれ／1973 年東京大学大学院農学系研究科農芸化学専攻修士課程修了，農学博士／現在，玉川大学学術研究所・教授および(株)NRL ファーマ取締役研究開発本部長

○農芸化学奨励賞（10 件）（50 音順）

安藤　弘宗（あんどう　ひろむね）
1971 年生まれ／1999 年岐阜大学大学院連合農学研究科生物資源化学専攻博士課程修了，農学博士／現在，岐阜大学応用生物科学部応用生命科学課程および京都大学物質―細胞統合システム拠点・准教授

石丸　喜朗（いしまる　よしろう）
1975 年生まれ／2003 年東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻博士課程修了，農学博士／現在，東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻・特任助教

倉持　幸司（くらもち　こうじ）
1975 年生まれ／2002 年東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻博士課程修了，農学博士／現在，京都府立大学大学院生命環境科学研究科・准教授

齊藤安貴子（さいとう　あきこ）
1972 年生まれ／2000 年東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻博士課程修了，学術博士／現在，大阪電気通信大学大学院工学研究科・講師

薩　秀夫（さつ　ひでお）
1971 年生まれ／1999 年東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻博士課程修了，農学博士／現在，東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻・助教

佐藤　努（さとう　つとむ）
1972 年生まれ／新潟大学大学院自然科学研究科生物圏科学専攻博士課程修了，農学博士／現在，新潟大学大学院自然科学研究科生命・食料科学専攻・准教授

善藤　威史（ぜんどう　たけし）
1973 年生まれ／2004 年九州大学大学院生物資源環境科学府生物機能科学専攻博士課程修了，農学博士／現在，九州大学大学院農学研究院生命機能科学部門・助教

仲川　清隆（なかがわ　きよたか）
1971 年生まれ／1999 年東北大学大学院農学研究科食糧化学専攻博士課程修了，農学博士／現在，東北大学大学院農学研究科生物産業創成科学専攻・准教授

丸山　潤一（まるやま　じゅんいち）
1973 年生まれ／2001 年東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命工学専攻博士課程修了，農学博士／現在，東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命工学専攻・助教

南　博道（みなみ　ひろみち）
1973 年生まれ／2003 年京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻博士課程修了，農学博士／現在，石川県立大学生物資源工学研究所・助教

【2012 年度学会賞等副賞ご寄付会社名】

2012 年度日本農芸化学会賞および日本農学会功績賞の副賞は鈴木奨学金藪田基金から，農芸化学技術賞および農芸化学奨励賞の副賞は下記各社（50 音順，敬称略，13 社）のご芳志により授与されております．

◇ アサヒグループホールディングス 株式会社
◇ 味の素 株式会社
◇ アステラス製薬 株式会社
◇ キッコーマン 株式会社
◇ 協和発酵キリン 株式会社
◇ キリンホールディングス 株式会社
◇ サッポロビール 株式会社
◇ サントリーホールディングス 株式会社
◇ 第一三共 株式会社
◇ 日本コカ・コーラ 株式会社
◇ 日本たばこ産業 株式会社
◇ 株式会社 明治
◇ 株式会社 ヤクルト本社

本書の内容の一部または全部を無断で複写複製（コピー）及び転載することは、法律で認められた場合を除き、権利の侵害となりますので、あらかじめ本会あて許諾を求めてください。
©2012 Japan Society For Bioscience, Biotechnology, and Agrochemistry Printed in Japan

日本農芸化学会2012年度受賞講演要旨集
2012年3月22日発行　非売品

発行者　公益社団法人日本農芸化学会　113–0032　東京都文京区弥生2–4–16　学会センタービル内
電話03（3811）8789 http://www.jsbba.or.jp/ soumu@jsbba.or.jp
印刷者　株式会社国際文献印刷社　169–0075　東京都新宿区高田馬場3–8–8　電話03 (3362) 9741