

ISSN 2186-1315

日本農芸化学会 受賞講演要旨集

2016 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/>

2016 年度学会賞・功績賞・技術賞・奨励賞 受賞者一覧 (敬称略)

【日本農芸化学会賞】(2 件, 50 音順)

河田 照雄 (京都大学大学院農学研究科) 「メタボリック症候群調節因子の栄養生化学的研究」	1
佐藤 隆一郎 (東京大学大学院農学生命科学研究科) 「コレステロール代謝制御の分子細胞生物学研究」	3

【日本農芸化学会功績賞】(2 件, 50 音順)

福田 雅夫 (長岡技術科学大学工学部) 「微生物による芳香族化合物分解システムの生化学的・分子生物学的解明」	5
山田 耕路 (崇城大学生物生命学部) 「食品成分の体調調節機能に関する統合的研究」	7

【農芸化学技術賞】(4 件, 企業名 50 音順)

山本 万里 (農業・食品産業技術総合研究機構 食品総合研究所)・立花 宏文 (九州大学大学院農学研究院) 酒瀬川 洋児 (JA かごしま茶業株式会社)・岡本 武久 (アサヒ飲料株式会社) 「健康機能を有する緑茶「べにふうき」の効果、作用機序、茶葉特性の解明ならびに飲食品の開発」	9
上田 恭義・植田 尚宏・久保 博司・北野 光昭 (株式会社カネカ) 「還元型コエンザイム Q10 の実生産および商品化に向けた技術研究開発」	11
キッコーマン株式会社 (賛助会員) 「醸造技術の革新による血圧降下ペプチド高含有醤油の開発」	13
藤原 大介 (キリン株式会社)・城内 健太 (小岩井乳業株式会社)・杉村 哲 (キリン株式会社)・藤井 敏雄 (キリン株式会社) 「ウイルス感染防御機能を持つ <i>Lactococcus lactis</i> JCM5805の発見と事業応用」	15

【農芸化学奨励賞】(10 件, 50 音順)

浅水 俊平 (東京大学大学院農学生命科学研究科) 「放線菌由来窒素含有天然生物活性物質の生合成に関する研究」	17
大池 秀明 (農業・食品産業技術総合研究機構 食品総合研究所) 「食品・栄養成分と生体概日リズムの相互作用に関する研究」	19
岸野 重信 (京都大学大学院農学研究科) 「嫌気性細菌における特異な脂肪酸代謝の解明と応用」	21
近藤 竜彦 (名古屋大学大学院生命農学研究科) 「植物ペプチドホルモンに関する生物有機化学的研究」	23
志水 元亨 (名城大学農学部) 「糸状菌のユニークな代謝系を支える新規酵素の発見と多様な代謝を制御する細胞内レドックス恒常性維持機構の解明」	25
新谷 政己 (静岡大学大学院総合科学技術研究科) 「環境細菌における可動性遺伝因子の挙動に関する研究」	27
富田 武郎 (東京大学生物生産工学研究センター) 「アミノ酸代謝に関わる酵素に関する構造生物学的研究」	29
野村 泰治 (富山県立大学工学部) 「有用植物二次代謝産物の生合成機構に関する生化学および分子細胞遺伝学的研究」	31
鰯 信学 (静岡県立大学食品栄養科学部) 「芳香族ポリケタノイドの生合成研究と物質生産への応用」	33
渡辺 大輔 (奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科) 「酵母における環境応答と代謝調節に関する分子遺伝学的研究とその応用」	35

歴代受賞者一覧	37
日本農芸化学会鈴木賞（日本農学会扱）	37
日本農芸化学会鈴木賞（本会扱）	37
日本農芸化学会賞	38
日本農芸化学会功績賞	38
農芸化学技術賞	39
農芸化学賞（日本農学会扱）	43
農芸化学賞（本会扱）	43
農芸化学奨励賞	44
2016年度学会賞等受賞者紹介	51
2016年度学会賞等副賞御寄附会社名	52



メタボリック症候群調節因子の栄養生化学的研究

京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻 教授 河田照雄

1. はじめに

現在世界には21億人にも上る肥満者と過体重者がおり、生活習慣病の発症やメタボリック症候群の問題が生じている。肥満は数多くの病気を引き起こす要因と考えられ、そのような状態を「肥満症」と呼んで医学的な治療対象となる。このような疾患に対して薬物療法や運動療法、食事療法が用いられている。さらに、穏やかに生体機能を調節しうる食品の機能性の利用は、個人の食生活が密接に関連する生活習慣病やメタボリック症候群の予防・改善策として有効性の高い戦略となりうる。演者は、肥満や生活習慣病に対してそのようなスタンスで長年研究を行ってきた。本講演では、脂肪組織を中心としたメタボリック症候群の調節因子の栄養生化学的研究を紹介したい。

2. 肥満・脂質代謝に及ぼす辛味成分摂取の影響に関する研究

肥満はメタボリック症候群の主要因であり、現在我が国においてもその対策が、社会的、医療経済的にも重要な課題となっている。演者は、欧米人の肥満が社会的問題になり始めた1980年代初頭から肥満と食品成分の関わりについて研究を開始した。まず、代表的な食品成分として香辛料の辛味成分、とりわけトウガラシ辛味成分、カプサイシンに着目した。高脂肪食誘導性肥満ラットを用いてカプサイシンの肥満、脂質代謝への影響を検討したところ、体脂肪の蓄積抑制作用および血中中性脂肪低下作用を見出した。さらに、その作用機序として、辛味成分が交感神経を活性化し、副腎からの穏やかなアドレナリン分泌を介するエネルギー代謝の亢進によるものであることを明らかにした(図1)。また、他の香辛料辛味成分でも同様な作用機序をもつことを明らかにした。現在、このようなカプサイシンの抗肥満効果の原理は、機能性食品開発にも応用展開されている。

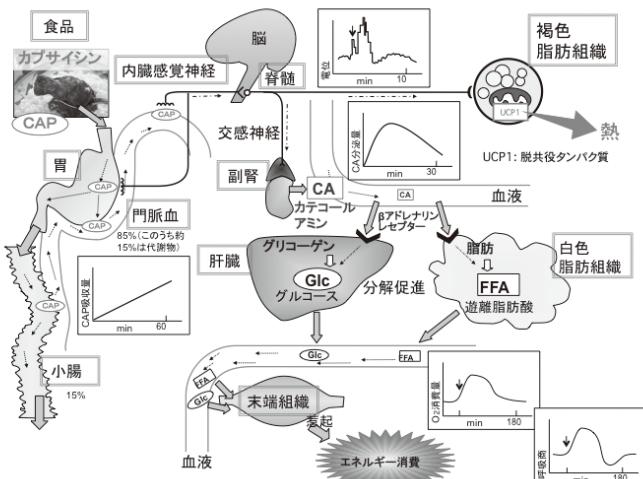


図1 トウガラシ辛味成分のエネルギー代謝促進作用機序

3. 脂肪組織の機能制御に関する研究

肥満は白色脂肪細胞の過剰な発達と肥大化によるインスリン抵抗性や炎症の惹起、さらには悪性アディポサイトカインの異常分泌が問題となる。まず、白色脂肪細胞の分化および機能調節のマスター・レギュレーターである核内受容体、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 γ (PPAR γ)に焦点を当て、それに関する内因性および外因性因子を探索した。その結果、内因性因子としてメバロン酸経路のファルネシルピロリン酸を見出し、脂肪細胞内で生成され、分化を制御するとともに細胞機能を改善することを示した(図2)。また、外因性因子を探索するための評価系を構築し、柑橘由来成分であるオーラブテンや β -クリプトキサンチン、ハーブ由来のイソプレノイドなど多くの食品由来成分を同定するとともに、動物実験により血中中性脂肪値の低下作用、脂肪肝の改善、さらには血糖値の低下作用などを発揮することを示した。

4. メタボリック症候群を惹起する脂肪組織の炎症反応とその食品による抑制に関する研究

近年、脂質代謝異常や耐糖能異常、インスリン抵抗性などのメタボリック症候群の発症基盤は、肥満状態で生じる白色脂肪

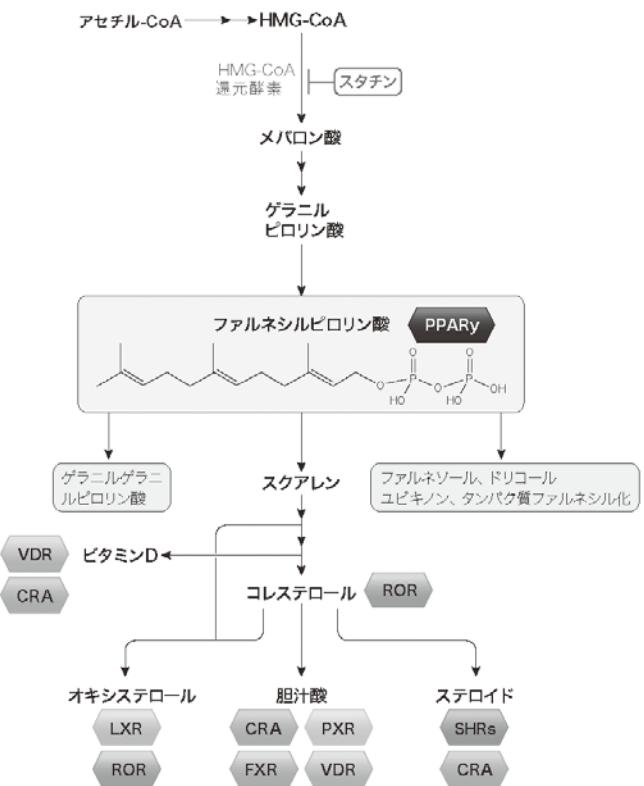


図2 イソプレノイド生合成経路代謝物と核内受容体との関係

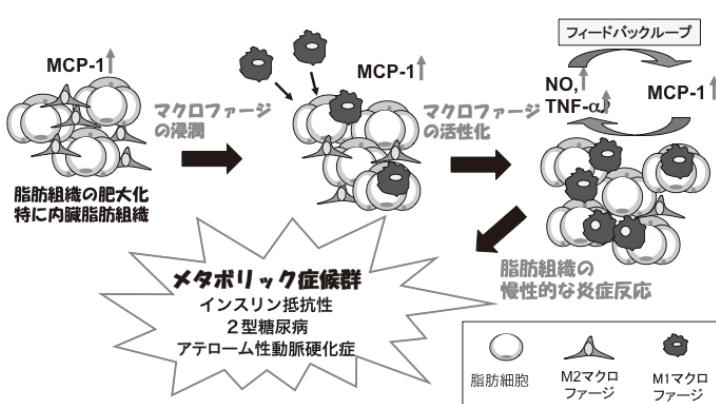


図3 脂肪組織におけるマクロファージと炎症反応の概念図

組織に存在するマクロファージ(MΦ)による炎症反応であることが明らかとなってきた。すなわち、肥満状態では、常在型の抗炎症性M2 MΦが減少する一方、浸潤してきた炎症性M1 MΦが肥大化脂肪細胞と相互に刺激し合い、慢性的な炎症が引き起こされる。その際に分泌された炎症性物質は脂肪組織だけでなく血管や様々な臓器で炎症を引き起こし、メタボリック症候群を発症させる(図3)。従って、このような脂肪組織におけるMΦの表現型を制御できれば、生活習慣病や肥満・メタボリック症候群の新たな改善策を見いだせると考えた。そこで、種々の食品成分について検討したところ、とりわけ魚介類に多く含まれるタウリンが、M1 MΦの浸潤抑制とM2 MΦの発現増加をもたらすとともに、肥満やメタボリック症候群を改善することを見出した。また、食事脂質(α -リノレン酸)の腸内細菌(乳酸菌)代謝産物が、単球から抗炎症性M2 MΦへの分化を促進することを見出し、肥満状態の白色脂肪組織の抗炎症への応用の可能性を示した。

5. 脂質代謝・エネルギー代謝改善の基礎研究と食品への応用に関する研究

メタボリック症候群の発症基盤の主要因は、脂質代謝、エネルギー代謝の異常であり、初期病変として「脂肪肝」が発症する。そこで肝臓の脂質代謝に着目し、そこでの脂肪酸酸化系や脂肪酸合成系に関与する食品成分を探索した。その結果、 β 酸化系遺伝子発現を制御するPPAR α のアゴニストとなるトマト由来の新規成分や脂肪酸合成系遺伝子を制御する肝臓X受容体(LXR) α のアンタゴニストとなる香辛料成分などを見出した。これらの知見は今後、食品開発への応用展開が期待される。

また、最近ヒト成人でエネルギー消費器官として重要な役割を果たすことが立証された、褐色脂肪(BAT)(熱産生分子、脱共役タンパク質1(UCP1))についても演者は長年研究を行ってきた(図4)。魚油やポリフェノールなどの食品成分が、感覚受容器・交感神経活動を介してBATの増殖や機能を亢進させること、また、それらは肥満に伴う糖・脂質代謝の改善をもたらすことを動物実験で明らかにし、食品への応用の可能性を示した。さらに、BAT、とりわけ第3の脂肪細胞であるベージュ細胞(褐色様脂肪細胞)はヒトでは中年期以降に減少(退縮)する場合が多い。その結果、エネルギー代謝・消費が低下し、数年単位の長期間での肥満、すなわち「中年太り」を来すこと

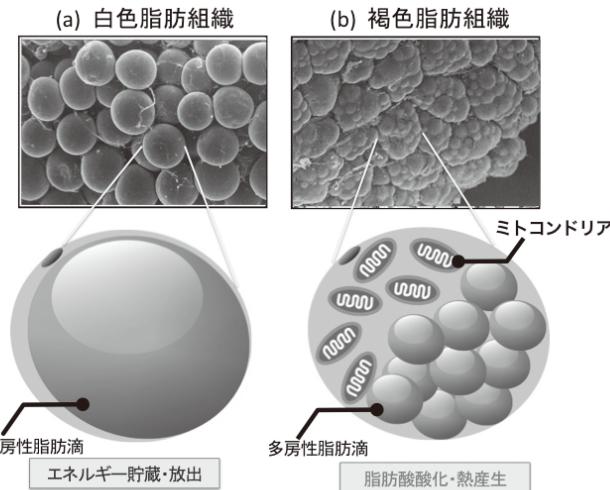


図4 白色脂肪細胞と褐色脂肪細胞の形態と役割の相違

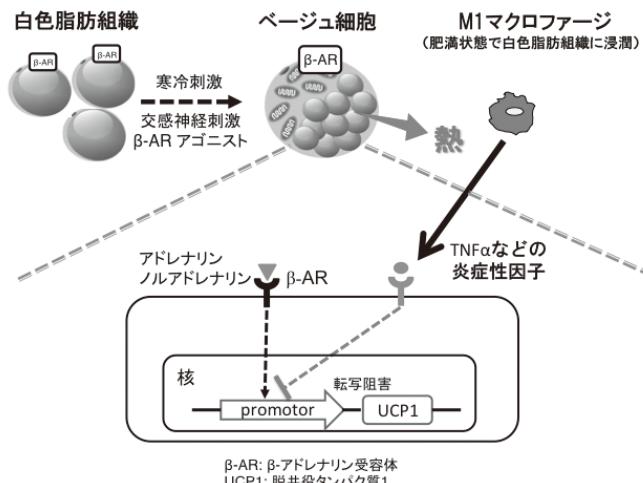


図5 肥満状態の炎症反応によるベージュ細胞UCP1遺伝子転写抑制機構

が知られている。演者は、そのBATの退縮現象に着目し、その要因を検討したところ、肥満状態の脂肪組織の炎症反応が関与すること、その分子機序は共存する炎症性M1 MΦに由来する TNF- α やIL-1などの炎症性サイトカインが、extracellular signal-related kinase (ERK) の活性化を介して、cAMP-CREBによるUCP1遺伝子転写活性化経路を抑制し、その結果、UCP1の発現誘導を抑制することを明らかにした(図5)。さらに、そのようなM1 MΦによる炎症反応を人為的に抑制することで、BATの退縮を予防・改善できることを明らかにした。これらの知見は、今後の肥満・メタボリック症候群の予防・改善策の具体的指針となりうる。

謝 辞 今回の受賞対象の研究は、長年にわたりご指導いただいた農芸化学をはじめとする多岐にわたる分野の先生方、共同研究をしていた卒業生、アカデミアや企業の方々、ならびに、京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻および応用生命科学専攻の先生方、京都大学宇治地区農学研究科の先生方、在学生の方々のご支援によるものであり、ここに深謝いたします。また、受賞に際しご推薦いただいた関西支部の支部長はじめ役員の方々に感謝いたします。



コレステロール代謝制御の分子細胞生物学研究

東京大学大学院農学生命科学研究科 応用生命化学専攻 教授 佐 藤 隆一郎

1. はじめに

東京大学大学院において栄養化学研究で学位をいただいた。その後、帝京大学薬学部の故高野達哉教授のもとで、動脈硬化発症の基盤となるコレステロール代謝調節の研究に従事する機会をいただいた。当時の高野研は、弱小私立大学にもかかわらず、科学技術庁の大型プロジェクトの分担研究を遂行しており、企業研究者が7-8名常駐しており、活況を呈していた。クリーンベンチの予定表は深夜2時3時まで埋まり、UVランプが点灯するのは深夜数時間という日が続いていた。その中で、細胞生物学的研究のイロハから学ぶ機会を得る事ができた。弁当を2食分持参して深夜までの実験に従事した。4年の助手生活の後に、大学の職を辞して、留学先のテキサスへと飛び立った。何のコネもない中、コレステロール代謝研究でノーベル生理学・医学賞を受賞されていたGoldstein/Brown両博士のもとに自身の研究内容を売り込み、留学の機会を懇願した所、運良く拾っていただくこととなった。かくして、コレステロール研究を開始してわずか4年数ヶ月で、その研究領域の世界的総本山とも言える研究室で研究する幸運に巡り会うこととなった。かくして本受章の課題は、高野-Goldstein/Brown先生からの薰陶の賜物であり、その後、阪大薬学研究科、さらに母校へ戻ってからの約20年間のスタッフ、院生らの協力によりなされたものである。本講演では多くの方々への感謝の念を込めて、代表してそれらの一部を紹介させていただく。

2. 肝臓におけるコレステロール分泌の分子制御

高野研究室において与えられた課題は、肝臓におけるリポタンパク質合成・分泌の制御機構に関する基礎研究という漠然としたものであった。肝臓はコレステロール合成の中心臓器で、アポリポタンパク質B100(アポB100)と脂質を会合させ、リポタンパク質VLDLとして分泌する能力を持つ。興味深いことにアポB100タンパク質は、他の分泌タンパク質と異なり、単独では分泌されることはなく、脂質と会合し、リポタンパク質の形状で初めて分泌される。アポB100は約4500アミノ酸からなる超巨大タンパク質で、合成途上で小胞体内腔においてコレステロールを含む脂質と会合し、リン脂質が取り囲むリポタンパク質粒子を形成する。アポB100の合成・分泌過程を追跡するために、ヒト肝ガングリオペプチドHepG2を³⁵S]Metを取り込み合成されたアポB100は、分泌に伴い減少し、その一方で培地中に回収される。不思議なことに何回となく実験を繰り返しても、細胞内と培地中のアポB100の総量は継続的に減少していた。コントロールとして測定したアポA-1は、細胞内量が低下すると、培地中に分泌されたアポA-1が増加し、総量は継続的に一定値を維持した。この結果は、アポB100は分泌前にその一部が細胞内で特異的に分解されていることを示唆していた。この仮説を検証するのに、当時まだ市販されていなかったBrefeldin Aを東大農芸化学の高月明先生から恵与いただき、分泌タンパク質の細胞内移行を阻害して解析を進めた。その結果、細胞内に留められたアポB100は特異的にproteasomeによる分解を受けることを証明することに成功した(Sato et al. J.B.C., 1990)。その後Brefeldin Aは細胞生物学の世界で多用され、数百から千近くの論文が出された。東大農芸化学で学んでいた頃にBrefeldin Aの話を耳にしなければ、この様なアイデアには行きつかなかつたであろう。Nature, Cellの姉妹誌など存在しない頃、JBC論文をゼロから築き上げることができたのは、何とか研究者としてやっていけるのではないかという多少の自信を与えてくれた。またこのような分泌タンパク質の細胞内分解は、当時、小胞体における品質管理という概念が提案され、小胞体分解という新たな細胞応答機構として認知されつつある頃であった。小胞体分解を解説する総説では、小胞体分解を受ける数少ないタンパク質の例として我々の論文が良く引用された。そして、この研究成果がその後の留学先へと誘う役割を果たしてくれた。

3. コレステロール合成フィードバック機構の分子制御

細胞内のコレステロール量は厳密に制御されている。すべての細胞はおよそ30段階の酵素反応を介してコレステロールを合成することができる。同時に細胞表面にLDL受容体を発現させ、細胞内にコレステロールを取り込む。この2つの経路はいずれもネガティブフィードバック機構により、コレステロール量が多くなると転写、翻訳後レベルの調節を受ける。その一つが、コレステロール合成阻害治療薬スタチンの標的酵素であるHMG CoA還元酵素(HMGCR)の活性調節であり、細胞内コレステロール量が多くなると小胞体膜タンパク質のHMGCRは分解を受け、急速に酵素活性を失う。アポB100分解と共に持つHMGCR小胞体分解機構の解析を是非ともトライしたいという手紙を送ると、1985年ノーベル賞受賞者のGoldstein/Brown両博士は快く留学の機会を与えてくれた。しかしこのプロジェクトは難解を極め、苦渋の2年間を過ごすこととなった。その後6,7年の経過を経て、INSIG(Insulin inducing gene)の出現を待たないと、この課題を解決することは不可能であった。この様な中で、我々はHMGCRのリン酸化による活性抑制機構について解析を進めることに方針変更をした。その2年前に細胞内AMPKにより活性化される新たなキナーゼAMPKが明らかにされ、その基質がHMGCRであることから、分解による活性調節とリン酸化による失活との機能相関を追跡した。その結果、AMPKによるリン酸化とコレステロール量に呼応して生じる分解は互いに独立した機構であることを明らかにすることに成功した(Sato et al. P.N.A.S., 1993)。本論文はヴォートの生化学教科書にも取り上げら

れ、紹介された。

同時に、コレステロール合成酵素群、LDL受容体遺伝子の発現を転写レベルで制御する転写因子SREBP(Sterol regulatory element-binding protein)の発見研究に従事した。我々が見出した新規転写因子は、驚いたことに小胞体膜タンパク質として合成されたのちに、細胞内のコレステロール量が低い時にのみ、N末端側が切断され活性型として核内へ移行し、転写を正に制御すると言う、これまでに例を見ない活性化様式を持つことが明らかになった。こうして発見されたSREBP-1, SREBP-2はそれぞれ脂肪酸合成、コレステロール合成を担う酵素遺伝子発現を制御しており、それぞれの生理機能について、帰国後、種々の研究を展開した(図1)。SREBPの新たな応答遺伝子を見出し、SREBP活性化機構を解析し、さらに複数の核内受容体とのクロストークについて明らかにした。その結果、コレステロール、脂肪酸合成経路を介した脂質代謝の主たる調節機構にSREBP-1/-2は関与し、その制御機構は複数の核内受容体との重層的なクロストークにより成立していることを明らかにすることに成功した。

4. コレステロール代謝調節の分子制御

小腸より吸収された脂質、肝臓で合成された脂質はそれぞれリポタンパク質の形で血液へと輸送される。この過程で脂質とアポBタンパク質を会合させる転送酵素MTP(Microsome triglyceride transfer protein)はリポタンパク質代謝の中心的役割を演じる。この遺伝子の発現制御機構、さらにその発現を抑制する食品成分を見出した。さらに、体の各組織へのコレステロール運搬を担うLDLを取り込むLDL受容体について、その発現がmRNAの安定性により調節される新たな機構を見出した。血中コレステロール濃度を調節する新たな標的としてLDL mRNAの安定性が重要視されるようになった。

コレステロールは肝臓で1日およそ1g合成されるが、我々はこれを分解することも、燃焼することもできない。体内においてコレステロールは最終的に肝臓へと輸送され胆汁酸へと異化され、やがて糞中へと排出される。こうして生成された胆汁酸は種々の機能を有する生理活性成分である事が近年の研究で明らかにされている。核内受容体FXRのリガンドとして胆汁酸がFXRを活性化し、小腸、肝臓において種々の応答遺伝子発現を調節する機構について明らかにした。また胆汁酸をリガンドとして認識するGタンパク質共役受容体TGR5について新たな知見を見出しつつある。TGR5を介して胆汁酸はインクレチンGLP-1分泌を亢進し、糖代謝改善効果を発揮する。さらに骨格筋では熱産生を上昇させ、抗肥満作用を発揮する。こうした胆汁酸の代謝改善効果を模倣する食品成分を柑橘類に見出し、TGR5アゴニストとして機能することを明らかにしている。コレステロール代謝産物の機能を模倣する機能性食品成分の発見として評価されている。さらにTGR5を骨格筋に過剰発現させたマウスを開発し、筋量増強効果を見出している。胆汁酸並びにその受容体を介した骨格筋機能維持が高齢社会におけるロコモーティブシンドローム予防に結びつくことが期待される。

コレステロールの一部は酵素反応により22, 25, 27位に水酸基

が導入された酸化コレステロールへと形を変える。これら酸化コレステロールは核内受容体LXRのリガンドとして機能し、種々の応答遺伝子発現制御に寄与する。LXR活性化を介した種々の遺伝子発現応答制御について生化学的な知見を明らかにしてきた。複数の酸化コレステロール分子種がそれぞれ固有の機能を発揮する機構について今後更なる解析が必要とされている。

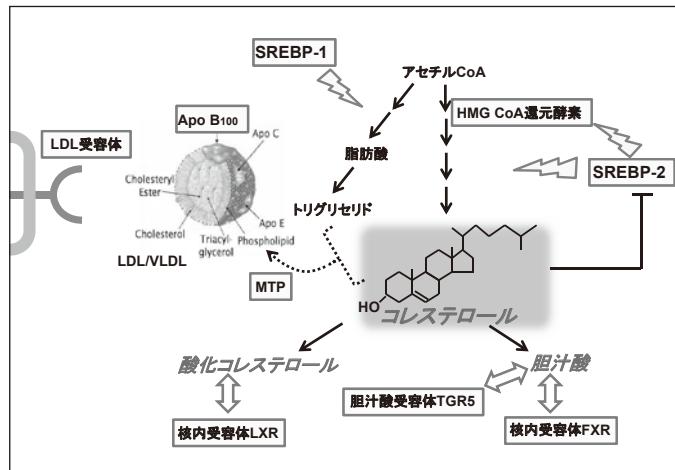


図1 コレステロール代謝制御の全容の模式図
本研究で対象にした標的遺伝子、タンパク質を四角で囲んだ。

以上、コレステロール合成系を中心に、その最終産物コレステロール、さらにその代謝産物の酸化コレステロール、胆汁酸に焦点を当て、これらステロール化合物の生理的機能の解析、さらに脂質代謝制御に関する分子細胞生物学的な研究を行ってきた。炭素数27から成る複雑な構造化合物として合成されたコレステロールは、体内で様々な代謝産物へと形を変え、多様な生理作用を発揮する生理活性物質として機能する。これらの機能の一端を明らかにした本研究知見は、代謝制御破綻に起因する種々の生活習慣病の発症機構を理解する上で重要な科学的エビデンスであるとともに、機能性食品創製、創薬の方向性を示す基盤となることが期待される。また農芸化学領域において、本研究は栄養化学、食品科学、食品機能学をカバーする研究として位置付けられるが、同時に分子細胞生物学的手法を駆使し、生体の代謝調節機構を明らかにしたことにより、医学・薬学領域研究の発展にも少なからず貢献したものと考えている。

謝 辞 東京大学大学院時代には東京大学名誉教授 内藤博先生、野口忠先生に研究の基礎をご指導いただきました。その後、帝京大学薬学部名誉教授 故高野達哉先生には、コレステロール代謝研究へと導いていただき、多くの事を学ばせていただきました。さらにテキサス大学 Goldstein博士、Brown博士には、研究の厳しさ、同時に先端研究の興奮の醍醐味を体感させていただき、感謝申し上げます。両博士との4年間の激務・奮闘努力なくして、今日の私はあり得ません。さらに帰国後、共同研究者としてご尽力いただいた先生方、院生、企業研究者の方々に深謝いたします。



微生物による芳香族化合物分解システムの 生化学的・分子生物学的解明

長岡技術科学大学技術研究院生物機能工学専攻 教授 福田 雅夫

はじめに

環境汚染物質には石油類やダイオキシン類、ポリ塩化ビフェニル(PCB)など芳香族化合物を主成分とするものが少なくない。我々は環境汚染物質の微生物による浄化(バイオレメディエーション)技術への利用を目指して、芳香族化合物を中心に好気性細菌の分解酵素系と分解メカニズムの解明を進めてきた。ここでは、最も力を注いできたロドコッカス属分解細菌の分解酵素システムに着目を絞って述べる。

ビフェニル・ポリ塩化ビフェニル分解細菌の分離

環境汚染物質として知られるPCBは電源トランス等の絶縁油や工業製品の脱脂洗浄剤、蒸留装置の熱媒体などに広く使用された難燃性の有機溶媒で、ビフェニル骨格に塩素がランダムに付加した混合物である。しかし、食用油への混入による健康被害や環境への漏出による環境汚染と生物濃縮が問題となり、1970年代に製造や使用、廃棄が禁止された。我々は環境汚染の浄化やPCB汚染物の処理への利用を目指して、PCBを標的として幅広い分解性を有する分解細菌のスクリーニングを行い、複数のPCB分解菌を選抜したが、その中でも特に強力な分解活性を示したのが東京大学の試験圃場の土壌から分離されたロドコッカス属細菌 *Rhodococcus jostii* RHA1株であった。この圃場では有機塩素系殺虫剤リンデン(γ -HCHや γ -BHCとも呼ばれる、 γ -hexachlorocyclohexane)を用いた結果、リンデンが分解されるようになり、妹尾啓史先生(東京大学)により γ -HCH分解細菌 *Pseudomonas paucimobilis*(現 *Sphingobium japonicum*)UT26株が分離された。

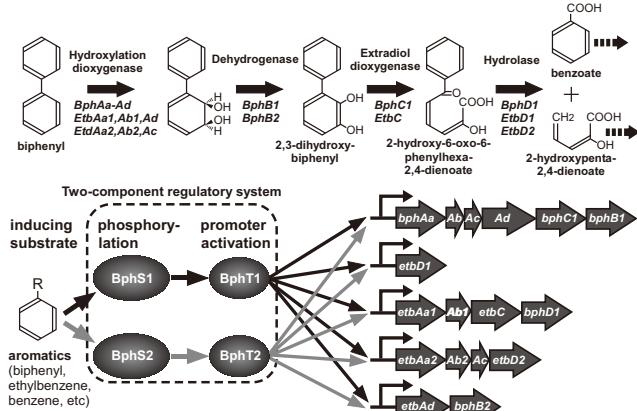


図1. ビフェニル分解酵素系(上段)と転写制御システム(下段)。

上段はビフェニル分解の上流経路と各ステップを触媒する酵素(矢印上側)と多重酵素系を構成するサブユニット(矢印下側)を示した。下段は二組の二成分制御システム(線線枠内)と誘導基質(左側)、制御を受ける酵素サブユニット遺伝子クラスターの配置(右側)を示した。センサーであるBphS1/S2が誘導基質を感じると、応答制御タンパク質BphT1/T2をリン酸化し、リン酸化されたBphT1/T2は各プロモーターからの転写を活性化する。制御を受ける酵素サブユニット遺伝子を黒矢印と白抜き文字で、プロモーターは折れ曲がり矢印で示した。尚、BphS1-T2間およびBphS2-T1間でクロストークが起こることが示唆されている。

離されていた。我々はこのUT26株の γ -HCH分解酵素システムを解明しており、分解副産物として塩化ベンゼンが蓄積することからPCB分解菌の蓄積を予想してスクリーニングに利用した。それまでに報告されたPCB分解菌の大半がグラム陰性細菌であったのに対し、RHA1株はミコール酸含有放線菌に属するグラム陽性細菌で、世界でもトップクラスのPCB分解性を有することから注目を集めた[41]。

ロドコッカス属分解細菌の分解酵素システム

RHA1株のPCB分解は誘導物質としてビフェニルを必要とし、既に知られているPCB分解菌と同様にビフェニル分解酵素系が構造の似ているPCBを分解する共代謝による分解と考えられた。そこでRHA1株のビフェニル分解酵素系の解析を進めたところ、初発水酸化酵素や芳香環開裂酵素を含む酵素ステップで複数の分解酵素アイソザイムが関与していることが示唆された。更に分解酵素遺伝子群の構造の解明と分解酵素の転写誘導を担う転写制御システムの解析を進めた結果、RHA1株のビフェニル/PCB分解酵素システムは、複数の分解酵素アイソザイムが誘導される多重酵素系が各分解ステップの分解を触媒すること、分解酵素群を転写誘導するのは2組の二成分制御系転写制御システムであること、2組の二成分制御系転写制御システムが協調して働くことが分かった(図1)。更に、分解酵素群と転写制御遺伝子が二つの巨大線状プラスミドpRHL1(1,123 kb)とpRHL2(443 kb)に五つのオペロンとして配置していることも明らかにした。2組の転写制御システムを同時に破壊したところビフェニルだけでなく、ベンゼンやエチルベンゼン、プロピルベンゼンなどの芳香族化合物における生育能が喪失し、同一の多重酵素系が多様な芳香族化合物生育能を提供する極めてユニークな分解酵素システムが明らかとなった(図2)。

また、千田俊哉先生のX線結晶構造解析グループとの共同研

Substrate	Strains						
	RHA1	$\Delta bphS1$	$\Delta bphS2$	$\Delta bphS1$ $\Delta bphS2$	$\Delta bphT1$	$\Delta bphT2$	$\Delta bphT1$ $\Delta bphT2$
ethylbenzene	+	+	+	-	+	+	-
toluene	+	+	+	-	+	+	-
benzene	+	+	+	-	+	+	-
isopropyl-benzene	+	+	+	-	+	+	-
<i>o</i> -xylene	+	+	+	-	+	+	-
biphenyl	+	-	+	-	+	+	-
<i>m</i> -xylene	-	-	-	-	-	-	-
<i>p</i> -xylene	-	-	-	-	-	-	-
terephthalate	+	+	+	+	+	+	+

図2. 二成分制御システム変異体での生育特性。

Δ は遺伝子破壊を、+は生育あり、-は生育なしを示す。 $bphS1$ と $bphS2$ を共に破壊すると上段5種類の基質で生育しなくなり、 $bphS1$ のみを破壊するとビフェニルで生育しなくなる。各変異株の結果からビフェニルでの転写誘導には $bphS1$ のみが、上段5種の基質での転写誘導には $bphS1$ と $bphS2$ が共に関与することが示唆された。また、二組の二成分制御システムの制御を受ける多重酵素系が多様な芳香族化合物の分解に関与することも示唆された。

究により、初発4段階のビフェニル(PCB)分解酵素の三次元立体構造を明らかにした。特に芳香環開裂ジオキシゲナーゼ2,3-dihydroxybiphenyl 1,2-dioxygenaseでは、世界で初めて同酵素種の三次元立体構造を解明し、反応メカニズムの解明でも世界をリードした。更に、リグニン分解酵素系の研究における芳香環開裂ジオキシゲナーゼprotocatechuate 4,5-dioxygenaseの構造解明につながり、互いに進化的起源の異なる2,3-dihydroxybiphenyl 1,2-dioxygenaseとprotocatechuate 4,5-dioxygenaseが収斂進化によりほぼ同じ活性中心を持つに至ったことが示唆された。

ロドコッカス属分解細菌のゲノム解析

RHA1株のビフェニル分解酵素システムが興味を持ったBritish Columbia大学(UBC)のグループがカナダ政府のプロジェクトとして共同研究を提案し、RHA1株のゲノム解析が進められた。我々は既に着手していた線状染色体や線状プラスミドの末端配列の解明と重複遺伝子の識別を担当し、更にアノテーションを分担した。ゲノムサイズが大きく遺伝子重複が多いため当時の技術では苦労したが、完全なゲノム配列を明らかにすることに成功した。トータルゲノムサイズは9,703kbもあり、当時では細菌最大のゲノムとして注目を集め、放線菌では*Streptomyces*に続く2例目の全ゲノムデータとして利用された。ゲノム解析の結果、RHA1株が極めて多様な分解酵素遺伝子を有していることや相同性を有する多数の分解酵素遺伝子種を有していることが明らかになり、トランスクリプトーム解析の結果から多重分解酵素系の芳香族化合物分解への関与が確かめられた。

ロドコッカス属分解細菌の多彩な分解能力

RHA1株はビフェニルやPCB以外に環境汚染物質であるテトラクロロエチレンやジクロロエチレン、殺虫剤DDTの環境分解産物DDE (1,1-dichloro-2,2-bis(4-chlorophenyl)ethylene)など、多彩な分解活性が次々と明らかになっている。特にテトラクロロエチレンでは上述のビフェニル分解酵素システムの初発水酸化ジオキシゲナーゼが分解を触媒し、しかもテトラクロロエチレン自体が二成分制御システムの誘導基質となって分解酵素を誘導することが分かり、ビフェニル分解酵素システムの間口の広さに驚いている。

オキシゲナーゼが開く多様な分解経路

ロドコッカス属ポリ塩化ビフェニル分解細菌における分解酵素システムに的を絞ったが、他の細菌における多様な分解酵素システムの解明にもかかわって来た。*Sphingobium* sp. SYK-6株における多様なリグニン化合物分解酵素系の解明、*Janibacter* sp. TYM3221株におけるDDE分解酵素系の解明、*Nocardoides* sp. DF412株におけるダイオキシン類ジベンゾフラン分解酵素系の解明、*Sphingobium japonicum* UT26株における殺虫剤γ-HCH分解酵素系の解明、*Bradyrhizobium* sp. HW13株における除草剤2,4-Dの新規分解酵素の発見、*Rhizobacter gummiphilus* NS21株における天然ゴムpoly(cis-1,4-isoprene)分解酵素の解明などであるが、いずれの分解酵素系でもオキシゲナーゼが鍵酵素となっており、オキシゲナーゼの重要性を改めて知った次第である。

おわりに

以上に述べたように、芳香族化合物を中心にオキシゲナーゼが関与する多様な分解酵素系の解明にかかわってきた。これらの成果により学術的な意味で農芸化学分野に少なからず貢献できたのではないかと考えている。一方、研究とは別に経済産業省の遺伝子組換え微生物の安全確認や微生物を用いた環境修復(バイオレメディエーション)への微生物利用における安全確認に長年にわたりかかわり、農林水産省の遺伝子組換え生物の第一種利用の安全確認にも携わっており、農芸化学分野におけるバイオテクノロジーの推進に貢献できたのではと考えている。

最後に、研究をご指導いただいた故矢野圭司先生と高木正道先生(前新潟薬科大学学長)ならびに古川謙介先生(元九州大学)、研究を支えて下さった故三井幸雄先生、故堀之内末治先生、金原和秀先生(静岡大学)、James Tiedje先生(Michigan州立大学)、鎌形洋一先生(産業技術総合研究所)、永田裕二先生(東北大学)、政井英司先生(長岡技術科学大学)、千田俊哉先生(高エネルギー加速器研究機構)、Robert van der Geize博士(元Groningen大学)、Lindsey Eltis先生(British Columbia大学)、宮内啓介先生(東北学院大学)、笠井大輔先生(長岡技術科学大学)、上村直史先生(長岡技術科学大学)など多くの皆様、功績賞に推薦して下さった太田明徳先生(中部大学)に心から御礼申し上げます。



食品成分の体調調節機能に関する統合的研究

崇城大学生物生命学部応用微生物工学科 教授 山田 耕路

1.はじめに

食品中にはさまざまな生理活性成分が存在しており、その多くは複数の疾患を予防する多機能性を示す。これらの多機能性成分を組み合わせて使用することにより、作用スペクトルの広い多機能性食品を構築することができる。多機能性食品の設計を行うためには、種々の食品成分の多様な生理活性を明らかにする必要がある。すなわち、統合的な研究が必要となる。

食品成分の生体調節機能を明らかにするためには、最終的にはヒト摂食試験が必要となる。しかし、機能性因子のスクリーニングおよび作用機作の解明にヒトを利用することはできない。したがって、生化学試験、微生物試験、動物培養細胞試験、動物実験などを駆使して研究を行う必要がある。したがって、研究の手法においても統合的な取り組みが必要となる。

ここでは、食品成分の体調調節機能の解明に利用した種々の実験系とそれを用いて得られた結果を紹介する。

2.食品成分の制がん機能に関する研究

本研究は、糖質の分解に際して生じるレダクトン類の制がん機能の解明研究に端を発する。当時、エンジオール構造を有するレダクトン類は、抗酸化活性を有するとともにDNA切断機能を有することが知られていた。また、がん細胞を移植したマウスのがん組織に注射することにより、がん組織を縮退させることができていた。しかし、*in vitro*のDNA切断試験と動物実験のみではその生理作用発現機構を解明することは不可能であった。そこで、動物培養細胞を機能検定系として導入することとした。このレダクトン類の生理機能に関する研究では、糖質の褐変中間体であるエンジオール化合物が主として用いられていた。しかし、それらの化合物は不安定であり、大量に作成して保存することが困難であった。そこで、作用機構の解明を開始する時点で芳香環を有するエンジオール化合物に研究の対象を移すこととした。

まず、副腎髓質ホルモンの制がん機能の解明を行うこととし、エピネフィリン(Ep)等のカテコールアミン類が*in vitro*と同様に細胞DNAに二重鎖切断を導入することを明らかにした。当時、細胞DNAの二重鎖切断は致死的に作用すると考えられていたが、実験に用いたラットRFL細胞は二重鎖切断の一部を保持したまま増殖を続けることができ、それに伴い分化機能の変化が誘導されることを明らかにした。

カテコールアミン類は、細胞膜表面に結合してアデニルシクラーゼを活性化し、それによって生じるcAMPをセカンドメッセンジャーとして機能を発現すると考えられていた。しかし、³H-Epを細胞に投与すると、細胞内に取り込まれ、核内に輸送され、DNAと結合して存在することが明らかとなった。Epの細胞DNA切断能は細胞の種類により異なったが、その強さはEpのDNA結合量と比例したことから、細胞外に投与したEpが細胞

DNAと結合して直接DNAを切断する新規生理活性発現機構を提唱することができた。

食品成分の動物細胞増殖制御機能に関する研究では、水溶性食物繊維の分解物の一つである酪酸がラット正常3Y1細胞の細胞周期移行をG1期とG2期の2か所で停止させること、G2で増殖を停止した2倍体細胞は速やかに4倍体G1期細胞に変化することを明らかにした。この手法を用いて8倍体細胞も作成することができたが、正常に増殖を続けることができたのは4倍体細胞までであった。また、3Y1細胞を種々のがん遺伝子で形質転換した細胞の細胞周期移行に及ぼす酪酸の影響についても検討し、がん化した細胞ではG2期の増殖制御が効かなくなり、細胞死をもたらしやすいことを明らかにした。この3Y1細胞と形質転換3Y1細胞を比較する実験系は、種々の制がん物質の機能検定に有効であった。

食品成分の制がん機構に関する研究では、遺伝子工学技術を導入し、種々の食品成分のがん細胞致死機構の解明に活用した。カテコールアミン類の制がん作用に関する研究は、茶ポリフェノールをはじめとするポリフェノール化合物の生理活性発現機構の解明に発展し、エピガロカテキンガレート(EGCg)のがん細胞致死機構を明らかにすることができた。また、同様の手法を用いてビタミンE誘導体や共役リノール酸(CLA)のがん細胞致死機構の解明を行った。

3.食品成分の免疫調節機能の解明

本研究は、ヒト型ハイブリドーマの無血清大量培養によるヒト型モノクローナル抗体(MoAb)の大量生産に関する研究が発端となった。まず、MoAbの生産能を増強する因子を検索し、種々のタンパク質が抗体産生増強作用を有することを明らかにした。この作用は抗体のクラスにより異なることが明らかとなり、以後のアレルギー研究の端緒となった。ヒト型ハイブリドーマを用いたスクリーニング系では、それぞれのクラスの抗体産生に及ぼす食品成分の影響しか見ることができない。しかし、ヒトや実験動物由来のリンパ球を用いるとすべてのクラスの抗体産生に及ぼす食品成分の効果を同時に検定することができる。また、共存するリンパ球の細胞間相互作用の解明にも有効であった。

食品成分の抗体産生調節機能をヒトで活用する場合、実験動物を用いた摂食実験の実施が不可欠となる。そこで、摂食実験に用いる動物から採取したリンパ球を用いて予備スクリーニングを行うことにより、生理活性成分のスクリーニング効率を高めることにした。実験動物由来のリンパ球を利用することにより、全身免疫系に属するリンパ球と腸管免疫系に属するリンパ球の間の応答の違いを明らかにすることも可能となった。また、摂食実験に供したラットからリンパ球を無菌的に回収して摂食記憶を確認する*ex vivo*実験系を開発し、種々の食品成分の免疫調節

機能の解明に利用した。*ex vivo*実験系は、血清中の抗体やサイトカインのレベルに影響が出ない場合でも産生能の変化を検出することができる、より高感度の実験系であった。また、全身免疫系と腸管免疫系への作用の違いを明確にするための手段を提供了した。

食品成分のアレルギー調節機能に関する研究では、アレルギー反応を促進もしくは抑制する因子について検討を行い、脂質の酸化がアレルギー応答を促進し、脂溶性抗酸化成分がその促進効果の発現を抑制することを見出した。すなわち、ラットリンパ球を不飽和脂肪酸の存在下で培養するとIgEの産生が促進され、その他の抗体の産生は抑制された。このIgE産生促進効果はビタミンE共存下では発現が抑制されたが、水溶性のビタミンCは抑制効果を示さなかった。これらの結果は、食品中にはアレルギー促進物質と抑制物質が存在しており、その量を調節することにより抗アレルギー食品を創ることが可能であることを意味している。

また、食物繊維を摂食させるとIgAの産生が強く促進され、リンパ球に摂食記憶が残ることを明らかにした。しかし、この効果は細胞実験では再現することができず、食物繊維と腸内細菌との相互作用を介して生理活性を発現している可能性が考えられた。本研究では、若齢ラットでは食物繊維の効果が強く認められるが、加齢レットでは感受性が低下することも明らかとなった。

本研究では、ケミカルメディエーター放出抑制作用に関する検討も行った。ヒスタミン放出抑制効果はトリフェノール化合物に強く認められ、ロイコトリエン(LT)放出抑制効果は抗酸化成分および多価不飽和脂肪酸(PUFA)に強く認められた。また、これらの機能性因子の間で相乗効果が存在することを明らかにすることことができた。この相乗効果を利用すると、より低用量で生理活性を誘導することが可能となり、健康志向食品の安全性の向上と製造コストの削減に大きく貢献することが期待されている。

4. 食品成分の脂質代謝調節機能に関する研究

食品成分の免疫調節機能を解明するための摂食実験では、脂質代謝調節機能の検定を同時に実施し、食品成分の多機能性の発現についても検討した。たとえば、n-3系PUFAを含むエゴマ油や魚油を摂食させると、アラキドン酸由来の4-シリーズ

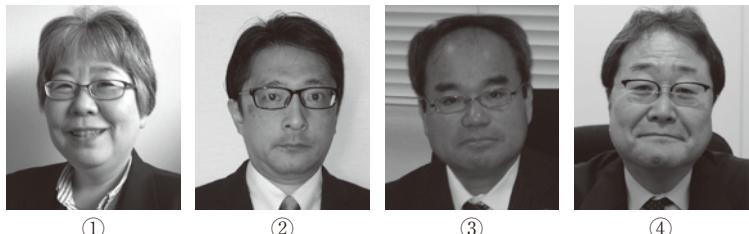
LTの産生が抑制されるとともに、血清中のコレステロールおよびトリグリセリドのレベルが低下する。このように、摂食実験系を用いると、食品成分の多機能性の発現を確認することが可能になる。

食物繊維は抗体産生調節機能と脂質代謝調節機能を同時に発現するが、これらの効果の発現がラットの週齢に依存することが明らかとなった。成長期のラットでは、水溶性食物繊維は不溶性食物繊維より強い血清脂質改善効果を示すが、加齢ラットではこの効果が全く認められなくなる。この結果は、食物繊維の脂質代謝調節機能が免疫調節機能と類似したメカニズムを通じて発現していることを示唆している。しかし、これらの活性の発現強度は水溶性食物繊維の種類や分子量により異なることが明らかになっている。たとえば、グーガムのIgA産生促進効果は高分子のグーガムでは認められるが、サイズを100分の1にした酵素分解グーガムでは効果が認められなくなる。一方、脂質代謝改善効果では酵素分解グーガムは高分子グーガムと同等の生理活性を発現する。したがって、これらの生理機能の発現調節機構は完全に同じではないものと考えられる。

5. 最後に

本研究では、上記の機能に加えて糖尿病予防効果、ホルモン調節機能等についても検討を行った。また、消化性の糖質、アミノ酸・ペプチド、ビタミン類を含む低分子生理活性物質についても検討を行った。食品中の機能性物質は単独で使われることは少なく、他の生理活性物質と同時に摂取されることが多い。そのため、体調調節因子の同時摂取について検討を行ったが、幸い相乗効果を発見することができ、健康志向食品の安全性の強化および製造コストの削減に貢献することになった。これらの体調調節因子は医薬としても利用可能であるが、食品として摂取される場合はその安全性の確保に留意する必要がある。食品は多様な体調調節因子を含んでおり、ヒトは多種の臓器から構成される複雑な生命体である。この複雑さが、食品成分の体調調節機能を解明するためには統合的取り組みが必要となる理由である。本研究の内容は多岐にわたっているため、多くの人たちの協力を得て達成された。研究にあたった学生たち、協力をいただいた多くの研究者および企業の研究開発担当者にこの場を借りて深甚な謝意を表する。

健康機能を有する緑茶「べにふうき」の効果、作用機序、茶葉特性の解明ならびに飲食品の開発



国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所
国立大学法人九州大学大学院農学研究院生命機能科学部門
JAかごしま茶業株式会社
アサヒ飲料株式会社

食品機能研究領域長 山本(前田)万里①
主幹教授 立花宏文②
代表取締役専務 酒瀬川洋児③
研究開発本部長 岡本武久④

はじめに

茶(*Camellia sinensis* L.)は、薬用として何千年も使われてきた植物であり、20-30%の水溶性成分(カテキン類、カフェイン、テアニン等のアミノ酸など)と70-80%の不溶性成分(ビタミンA,D,E、食物繊維など)を含み、不発酵茶(緑茶)、発酵茶(烏龍茶、紅茶)、後発酵茶(黒茶)が製造される。抗酸化、抗突然変異、脂質代謝改善、血圧上昇抑制、抗菌、虫歯予防、抗ウイルス、抗う蝕、消臭等の生理機能性を有することが報告されており、特に、カテキン類の機能性については数多くの研究例がある。筆者らは、抗アレルギー作用をもつ茶成分を探査し、それを利用した食品開発を行ってきた。

1. メチル化カテキンとは

筆者らは、抗アレルギー物質を探査するため、アレルギー初期で中心的な役割を果たすマスト細胞を用いた評価系で、アレルゲン特異的IgE発現量及びアレルゲン刺激時(脱顆粒時)のヒスタミン遊離量を指標に、抗アレルギー作用を持つ茶品種(茶葉熱水抽出液)の探索を行った。その結果、国内で流通する緑茶の75%占める品種である「やぶきた」ではなく、紅茶系品種「べにほまれ(茶農林1号)」や台湾系統に強いヒスタミン遊離抑制作用を見出した。抗アレルギー物質の単離・精製を進めたところ、エピガロカテキン-3-O-(3-O-メチル)ガレート(EGCG3'Me)やエピガロカテキン-3-O-(4-O-メチル)ガレート(EGCG4'Me)(メチル化カテキンと略)であることを見いだした。

メチル化カテキンは、前述の多様な機能性が報告され、茶の主要なカテキンであるエピガロカテキン-3-O-ガレート(EGCG)のガレート基の一部がメチルエーテル化された物質であり、マウスを使ったI型アレルギー反応試験(PCA)においてもEGCGに比べ有意な抗アレルギー作用を示した。さらにIV型アレルギー反応試験である、オキサゾロン誘発皮膚炎検定法により、メチルカテキンを含む各カテキンの効果を検討した。EGCG3'Meは0.13mgの耳介への塗布において、ステロイド系抗炎症剤のハイドロコルチゾンよりやや弱い程度の耳介浮腫に対する効果が認められ、4種の茶葉中主要カテキン(EGCG, ECG, EC, EGC)が効果を示さない0.05mgの塗布において、有意な抑制効果を示した。マスト細胞や好塩基球内の情報伝達系であるチロシンキナーゼ(Lyn)のリン酸化や高親和性IgEレセプター発現の抑制が認められており、特に緑茶カテキンレセプターである67kDaラミニンレセプター(67LR)への結合、MAPキナーゼであるERK1/2リン酸化抑制、ミオシン軽鎖ホスファターゼの活性調節サブユニットMYPT1の活性化、ミオシン軽鎖リン酸化阻害を経て、マスト細胞の活性化を抑え、ヒスタミンの放出を抑制すること(図1)がわかった。

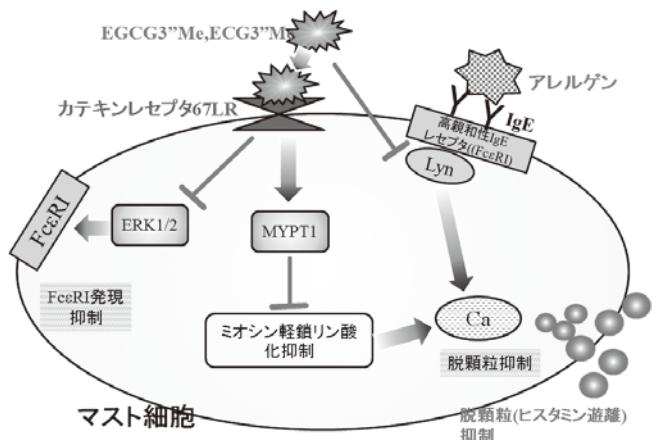


図1 メチル化カテキンの作用メカニズム

EGCG3'Meは薬物動態解析の結果から、EGCGに比べマウスやヒト血漿中での安定性が高く、吸収後の血中からの消失がEGCGに比較して緩やかであり、経口投与による吸収率も有意に高値を示した(AUCでEGCGの6.4倍)。EGCG3'Meは品種間差を調べると、「べにほまれ」とその後代(「べにふじ(茶農林22号)」「べにふうき(茶農林44号)」)に多く含まれることがわかった。

2. 「べにふうき」緑茶の特性

「べにふうき」というのは、インドで紅茶用に栽培されているアッサム種に近い品種で、「べにほまれ」と「枕Cd86」を1965年に交配した後代である。「べにふうき」は香りがとてもよく、紅茶、半発酵茶用品種として野菜茶業研究所が1993年に命名登録した。メチル化カテキンを豊富に含み、メチル化カテキンは二番茶～秋冬番茶に多く含まれ(九州以北)、紅茶にすると消失するので、緑茶に製造しないと利用できない。葉位では成熟葉に多く含まれ、茎にはほとんど含有されていないこともわかった。これらのことから、実際の生産現場では、4～5葉まで大きく伸ばした茶芽を摘採して製造を行っている。これらのことまとめた「べにふうき」栽培・加工マニュアルを作成した。「べにふうき」は多収で樹勢が強く、一番茶から秋冬番茶まで製造でき、病害(輪斑病、炭疽病)に強いので農薬を減らすことができる。

3. 「べにふうき」緑茶の効能

スギ花粉症状をもつ研究所のボランティアにメチル化カテキンを含有する「べにふうき」や「べにふじ」緑茶、プラセボとしてメチル化カテキンを含まない「やぶきた」緑茶を毎日飲んでもらい、その効果を二重盲検で試した。花粉の飛散の増加とともに、鼻の症状(くしゃみ、鼻汁、鼻づまり)、眼の症状(かゆみ、涙)、咽頭痛は悪化した。毎日の日誌で各個人の症状を日本アレルギー協会に従ってスコア化すると、「べにふうき」や「べにふじ」緑茶を飲用している群は、プラセボ緑茶を飲用している群に比べ、有意に症状スコアの改善が認められた。特に、鼻かみ回数、眼のかゆみ、咽頭痛で顕著であった。マスト細胞が脱颗粒するとヒスタミンが放出されるが、くしゃみ、鼻汁、眼のかゆみは、そのヒスタミンに依存するといわれており、この結果はそれをよく説明するものと考えられた。また、前述の *in vitro* の試験を反映するように、「べにふうき」緑茶の抗アレルギー作用がショウガエキス添加により増強されることがわかった。特に、ショウガを添加すると、対照の「やぶきた」緑茶飲用群に比べて有意に鼻かみ回数やレスキュー薬の点数を加算したSymptom Medication Scoreが低下し、抗アレルギー薬の節薬効果が認められるのが興味深い。また、「べにふうき」緑茶はダニを主抗原とする通年性アレルギー性鼻炎有症者92人の試験でも、「べにふうき」緑茶(1日あたりメチル化カテキン34mg)を12ヶ月続けて飲用すると、自覚症状におけるくしゃみ発作、鼻汁、眼のかゆみ、流涙スコアにおいて、「やぶきた」緑茶摂取群に比べ「べにふうき」緑茶摂取群が有意に軽症で推移した(図2)。その他医師による問診、血液検査、理学検査、尿検査の結果から、両被験飲料の摂取に起因すると思われる有害事象は観察されなかった。

4. 「べにふうき」緑茶の効果を利用した機能性表示食品の開発

「べにふうき」緑茶を利用した飲食品の開発を開始した当初は、「べにふうき」を栽培している茶産地がなく、産地に合った「べにふうき」の栽培法、最適製造法などを確立しつつ普及をはかり、徐々に栽培面積、生産量を増やした。また、紅茶系の品種で渋味が強い「べにふうき」緑茶をいかに摂取しやすい飲食品にするかに関する研究を行い、2006年に容器詰め飲料と菓子を上市した。さらに2015年4月から法が施行された機能性表示食品として、「べにふうき」緑茶ティーバッグ及び「めめはな茶」が受理され、メチル化カテキンを含むべにふうき緑茶はハウスダストやほこりによる目や鼻の不快感を軽減するという機能性表示で2015年秋から商品の販売を開始した。

今後の課題と展開

現在、国民が求めているのは安全で美味しく機能の高い食品である。「べにふうき」はメチル化カテキン含有量の制御が鍵となってくるので、生産現場で簡易にメチル化カテキンを測定できる装置の開発が必要となるだろう。今後は、「べにふうき」の他の機能性の解明、「べにふうき」以外の機能性を持った茶品種の開発を行い、消費者の健康寿命延伸に役立つ製品を提供すべく研究を重ねていきたい。

謝辞 本研究に関しましてご指導いただきました先生方、多大なご協力を頂きました関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。また本成果は、農林水産省生物系産業創出のための異分野融合研究支援事業異分野融合研究支援事業(2001-2005)、新需要創造フロンティア育成事業(2006-2007)などの助成により実施されました。

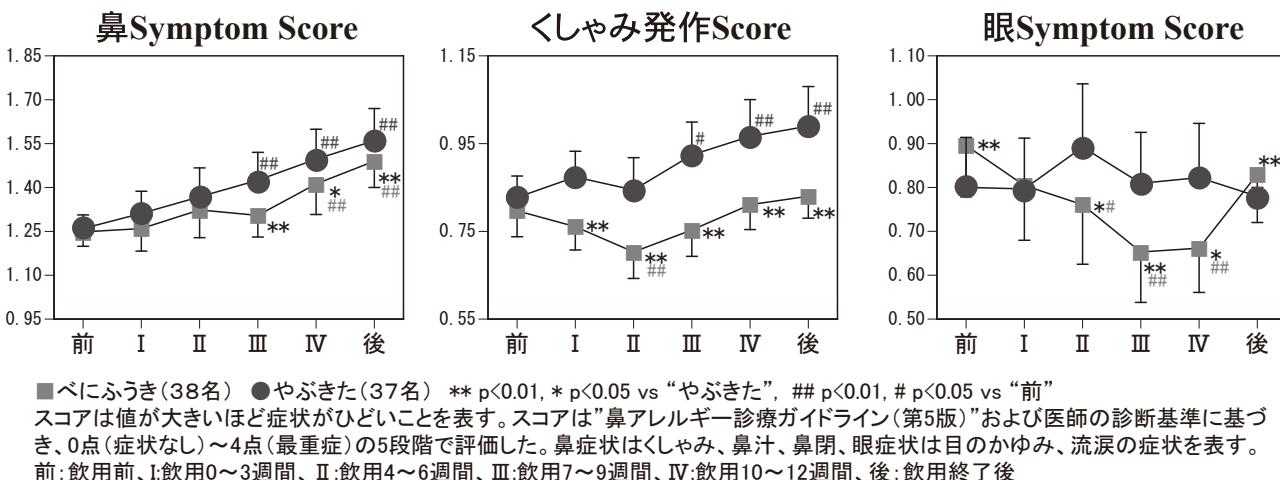


図2 ほこりやハウスダストで不快感を感じる75人を対象とした「べにふうき」緑茶の効果

還元型コエンザイムQ10の実生産および商品化に向けた技術研究開発



株式会社カネカ 執行役員 メディカルデバイス開発研究所長 上田 恭義 ①
株式会社カネカ QOL事業部技術統括部研究開発グループ 植田 尚宏 ②
株式会社カネカ バイオテクノロジー開発研究所 久保 博司 ③
株式会社カネカ バイオテクノロジー開発研究所 北野 光昭 ④

はじめに

CoエンザイムQ10(CoQ10)は、ヒトのほぼ全ての細胞(約60兆個)に存在しており、その主な働きは、①細胞内のミトコンドリアにおけるエネルギー(ATP:アデノシン三リン酸)产生と、②抗酸化作用による生体防御である。CoQ10はATP产生に不可欠な補酵素であるが、ATP产生時に発生する活性酸素を自らが消去するという優れた働きを持っている。さらに、細胞の生体膜(主にリン脂質で構成)の酸化を防止する役割も担っている。

CoQ10は体内で生合成される唯一の脂溶性抗酸化物質である。生体にとって極めて重要な物質であるからこそ生合成できるようになっていると我々は考えている。

1. 酸化型と還元型

CoQ10には酸化型と還元型が存在するが(図1)、酸化型CoQ10は、欧米では1980年代から栄養補助食品として広く使用されている。日本では1974年に心筋代謝改善薬として認可され、2001年には食薬区分見直しにより、酸化型CoQ10を含有する食品やサプリメントも市販可能となった。一方、還元型CoQ10は古くからその存在が知られていたが、容易に空気酸化され、その取り扱いが難しいことなどから、その研究データは極めて少ない状況であった。



図1. 還元型CoQ10(左)と酸化型CoQ10(右)

しかしながら、CoQ10が体内では主に還元型として存在していることに加え、特に、前述したCoQ10の主要な作用の一つである抗酸化活性は還元型のみが有するという点からも、還元型が活性型であると考えられていた。従って、還元型を直接摂取すれば酸化型よりも優れた効果が得られる期待されていた。

2. 還元型CoQ10の予備的有用性評価

還元型CoQ10を直接摂取することで、本当に酸化型よりも優れた効果を発揮するか否かを検証する第一歩として、ラットを用いて経口摂取時の吸収性(バイオアベイラビリティー)を調べた。その結果、還元型CoQ10の吸収性は、酸化型のそれと比較して明らかに高いことがわかった(約2倍)。また、同じくラットを用いた運動疲労への影響評価においても、還元型の高い抗疲労

効果の可能性が示唆された。これらの評価結果を受けて、やはり酸化型と還元型では生体反応に違いがあると考え、本格研究を開始するに至った。

3. 還元型CoQ10の実生産～空気酸化との戦い～

(3-1) 還元型CoQ10原末の大量生産技術確立

還元型CoQ10を実用化する上で最も困難な課題は原末の大量生産技術の確立であった。還元型CoQ10は容易に空気酸化されてしまうため、商業規模での製造・流通は不可能であると言われてきた。株式会社カネカは長年、微生物を用いた発酵生産により酸化型CoQ10の原末を供給してきた。このことから、是非とも活性型である還元型CoQ10も市場普及させたいと考え、不可能と言われてきた商業生産の検討に取り組んだ。商業生産を実現するためには、原末の大規模製造(酸化型CoQ10の還元)において、酸化を抑制しながら各製造工程を進める方法の開発が必須であった。この課題(還元プロセスの確立)に対し、還元型CoQ10の酸化原因となる諸因子(酸素濃度、温度、溶媒など)の影響を明確にしつつ、同時に食品用途として適切な溶媒や還元剤との組み合わせ、製造時における各工程での所要時間の最短化(酸化リスクの最小化)、および実験室スケールの検討では顕在化しにくかった課題(還元型CoQ10結晶のろ過性の改善など)についても検討を進めた。その結果、簡便さ、低コスト、高品質を兼ね備えた商業規模での製造方法を確立した。高純度の還元型CoQ10原末の大量生産技術の確立は世界初であり、還元型CoQ10の実用化における最も重要なポイントであった。

(3-2) 流通時の酸化防止(梱包および製剤)

最終製品を消費者へ届けるためには、原末の製造のみならず、原末の流通、サプリメント形態等への加工を含めた一連のサプライチェーンにおける安定化(酸化防護)も課題であった。

還元型CoQ10の原末を市場流通させるには、流通時の酸化を防止する工業的な脱酸素梱包が必要である。しかし、通常の真空包装では、減圧による包装材の収縮により、粉末である還元型CoQ10が圧縮固化する。また、多量の脱酸素剤を使用する方法は、経済的・現実的ではない。そこで、粉末を効率よく窒素置換して脱酸素状態にする梱包処方を確立し、還元型CoQ10原末の市場流通を可能にした。さらに、還元型CoQ10をサプリメント製品として末端消費者に届けるためには、商品形態(製剤形態)での安定性付与が必要であり、その検討も行なった。種々の製剤化条件で加工し、その工程や最終剤形での安定性を検討・評価した結果、ソフトカプセルとしての製剤化が好適であることを見出した。さらに、還元型CoQ10の酸化安定性や生体吸収性を高める油脂

や吸収促進剤について検討し、安定性と高吸収性を両立した製剤处方を確立し、還元型CoQ10の市場普及への道を拓いた。

4. 還元型CoQ10の研究推進に向けた取り組み

我々は、還元型CoQ10に関する知見を早期に数多く取得し、市場普及を早めることを目的として、サンプル供給だけでなく、研究をさらに加速させるための取り組みも並行して行なった。

種々の生理的機能性や安全性の評価を実施する際には、還元型CoQ10が生体内でどの程度吸収され、各臓器にどのように分布し、その後、どのように代謝・排泄されるかという体内動態を明らかにすることが重要である。そのため、血液中や臓器中の還元型CoQ10と酸化型CoQ10を精度よく分別定量するための方法を確立し、評価に活用した。また、還元型CoQ10が酸化されやすいことから当初困難であった動物試験用の還元型CoQ10含有ペレット(飼料)の調製方法も確立したこと、幅広い動物試験の実施が可能となった。このような取り組みにより、外部研究者の信頼も得ながら、多様な研究や評価を精力的に行なってきた。

5. 還元型CoQ10の優れた効果(機能性)

(5-1) ダイレクトな生体内利用および高吸収性

酸化型CoQ10を摂取すると血液中の還元型CoQ10量が上昇することから、生体は摂取した酸化型CoQ10を体内で還元型に変換して利用していると考えられる。当然ながらその変換のためにはエネルギーが使われる。従って、還元型CoQ10を摂取することは、そのままダイレクトに生体がCoQ10を利用できるというメリットにつながる。

還元型の経口摂取時の吸収性は、ラットのみならず、ヒト(健常者)でも酸化型に比べて約2倍高いことが、後の試験で確認された(図2、Langsjoenら, 2013)。

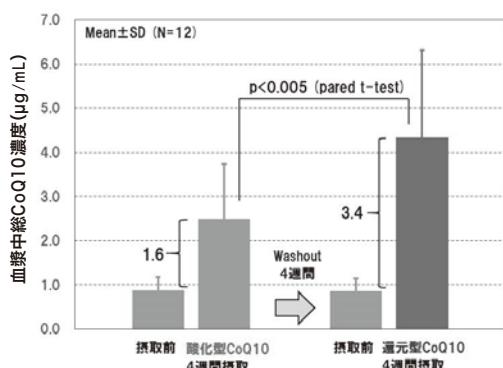


図2. 健常者における経口摂取時の吸収性の違い
(CoQ10 200mgを4週間摂取)

(5-2) 老化促進マウスでの老化遅延効果

老化促進マウスを用いた研究(老化度スコアによる評価)では、還元型CoQ10摂取群のみに老化進行の遅延効果が認められた(Yanら, 2006)。酸化型CoQ10摂取量を2倍以上に増量しても効果は発現しなかった。このことは、還元型と酸化型の吸収性の違いだけでは説明できない本質的な違いがある可能性を示唆している。

(5-3) 末期うっ血性心不全患者における症状改善

酸化型CoQ10の摂取では効果がみられなかった慢性心不全患者に還元型CoQ10を摂取してもらった結果、症状の劇的な改善がみられた(Langsjoenら, 2008)。興味深いことに、患者の血中CoQ10濃度(還元型と酸化型を含む総量)は、酸化型CoQ10摂取時の平均値(1.6 μg/mL)に対し、還元型CoQ10摂取時の平均値(6.5 μg/mL)は約4倍に上昇していた。このことから、還元型CoQ10が、患者(病気の方)に対して、より強い効果を発揮することが示唆される。以上の結果から、還元型CoQ10の効果は酸化型CoQ10よりも高い、場合によっては、酸化型では発揮できない効果を還元型であれば発揮しうると考えられる。

(5-4) その他の効果

その後のヒト試験において、慢性疲労症候群患者における症状改善、高齢者におけるQOL改善(疲労感・ゆううつ感の改善)(Deguchiら, 2008)、仕事ストレスの改善(Kawaharadaら, 2013)、スタチン誘発筋痛症の軽減(Zlatohlavekら, 2012)、小児線維筋痛症における慢性疲労症状の改善(Miyamaeら, 2013)、ドライマウス患者における唾液分泌促進(Ryoら, 2011)、アスリートの運動能力向上(Alfら, 2013)等の効果が証明されてきている。これまでに取得したデータをもとに、機能性表示食品として「日常の生活で生じる身体的な疲労感を軽減」の表示が受理されている。

6. 還元型CoQ10の安全性

還元型CoQ10に対する消費者の信頼(安心感)を高めるため、種々の安全性評価を外部機関とも連携しながら行なってきた。動物等を用いた遺伝毒性試験や反復投与毒性試験に加え、ボランティアによるヒトでの安全性評価も行ない、安全上の問題がないことを証明してきた。さらに、還元型CoQ10の食経験を証明するために、各種食材(70品目)中の還元型CoQ10含有量も測定した。これら安全性データをもとに、米国FDAによるNDI(新規食品素材)の認可やself-GRASの取得など、より安心感を高めることにも注力してきた。

おわりに

還元型CoQ10の米国での上市(2006年)以来、すでに日本国内で80ブランド以上、全世界では日米欧を中心に350ブランド以上の最終製品が販売されており、世界中の消費者に広く愛用されてきている。それに伴い、世界中の研究者によって、還元型CoQ10に関する生理学的機能やメカニズムなどの研究が幅広く実施されるようになった。

我々は、還元型CoQ10などの機能性食品の研究開発を通じて、医療費削減に向けた予防医療(先制医療)に貢献すること強く望んでいる。そのためにも、高品質でエビデンスに裏付けられた安全・安心かつ効果が確かな素材(ホンモノ素材)を開発し、市場普及(実際に役立ててもらう場面を増やすこと)に向けて努力している。

謝辞 本成果は、株式会社カネカの関係者ならびに社外機関の関係者皆様のご尽力によるものです。ここに改めて感謝申し上げます。

醸造技術の革新による血圧降下ペプチド高含有醤油の開発



kikkoman

キッコーマン株式会社

はじめに

多くの疫学研究の結果から、高血圧は脳血管障害、虚血性心疾患、腎疾患など多くの疾患の危険因子となることが示されている。日本において高血圧症有病者と正常高値血圧者の合計は5490万人にものぼり、国民の健康維持・増進の観点から、高血圧の発症予防あるいは症状改善を図ることが重要な課題となっている。

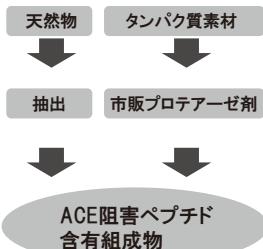
醤油はアジアの伝統的な調味料であり、塩味や旨味、香りを付与するために現在では世界中で広く用いられている。しかしながら、醤油に含まれる塩分が血圧を上昇させるイメージを持たれる場合があり、高血圧の抑制が求められる現代社会においては醤油の持つ課題のひとつとなっている。我々は、これを解決するために、おいしさを付与するという調味料としての機能はそのまままで、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害ペプチドを豊富に含有する醤油(しょうゆ加工品)を開発し、ヒト試験においてその血圧降下作用を確認した。本研究成果を応用することにより、醤油類で初の「血圧が気になる方に適する」特定保健用食品(トクホ)として実用化したので、以下に概要を紹介する。

1. 醤油中のペプチドを増加させる試み

上述のように抗高血圧作用を有する醤油の実用化は、これまで強く望まれていたが、醤油を人が通常の使用法で無理なく摂取して明確に効果を発揮させるためには、多くの技術的困難があった。例えば、(1)醤油は機能性飲料などと異なり一日あたりの摂取量が少ないため、有効成分を高濃度に含有するか、低濃度でも作用の強い成分が必要となる。(2)機能性成分の多くは苦味や異味を有するため、含有量が多いと味のバランスを崩し調味料としての品質が低下する場合がある。(3)長期にわたって常温で保管されることがあるため、成分が減衰しやすく、また、溶解度が低い成分は沈殿してしまう。などが挙げられる。

そこで我々は、従来の醤油にも発酵によって微量のペプチドが生成していることに着目した。これは醤油諸味中で大豆や小麦由来のタンパク質が麹菌プロテアーゼによる分解を受けて生

これまでの食品由来のACE阻害ペプチド研究(多数)



本研究の特徴

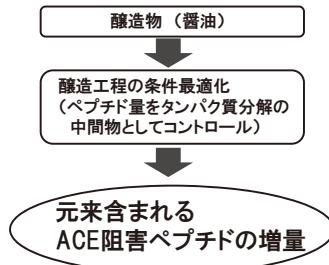


図1 ACE阻害ペプチド高含有醤油の開発

じたものであるが、一般的な醤油ではその大部分はペプチダーゼによってさらに遊離アミノ酸まで分解され、一部の分解されにくいペプチドが最終製品の醤油にまで残存することが知られていた¹⁾。一方、1990年代以降、ACE阻害作用を有する食品由來のペプチドが血圧降下作用を発揮することが報告され、イワシ、わかめ、乳等をプロテアーゼ分解して生成したACE阻害ペプチドを配合した、血圧が高めの方に適する特定保健用食品も販売されていた。そこで本研究ではこれらの知見を組み合わせて醤油の醸造条件を再検討し、醤油に含まれるACE阻害ペプチドを増加させれば、血圧降下作用を有した醤油が開発できると考えた。低分子のACE阻害ペプチドであれば少量で高い効果を発揮でき、醤油中での溶解性・安定性も高いことが多いため、上述のような課題が解決できると期待された。

従来の醤油業界においては、うま味に寄与するグルタミン酸をはじめとした遊離アミノ酸量を増加させることに主眼を置いた製法改良がなされてきたため、醤油中のペプチドに注目して增量を試みた研究例はほとんどなかった。醤油醸造におけるペプチドは、タンパク質が遊離アミノ酸に至る分解反応の中間体と捉えることができ、ペプチドを増加させるためには、中間体の量をいかに増やすかがポイントとなった(図1)。そこで我々は様々な検討の末、以下の2つの方策を採った。(1)原料配合に占める大豆の割合を増やし、ペプチドの原料となるタンパク質量を増やした。(2)諸味中のペプチダーゼ活性を適切にコントロールすることによって、ペプチドの分解を抑制した。

その結果、通常の醤油よりも多量のペプチドを含有する醤油様調味料である、大豆発酵調味液を開発した。なお、醤油諸味中に残存する麹菌酵素の活性を正確に測定することは従来困難であったが、この研究の過程で、前処理法を工夫することで正確に測定できる方法を初めて開発し²⁾、醸造研究における新たな考察を可能にすることができた。

2. 大豆発酵調味液からのACE阻害ペプチドの単離同定

大豆発酵調味液および濃口醤油のACE阻害活性を測定したところ、大豆発酵調味液は濃口醤油より強いACE阻害活性を示した。そこで、逆相分取クロマトグラフィーを用いて大豆発酵調味液を分画し、得られたフラクションのACE阻害活性を指標として、ACE阻害成分の精製を行った。各種機器分析によって精製物の構造決定を行い、複数のペプチドを同定した。続いてこれらのペプチドの定量を行ったところ、大豆発酵調味液中の含有量が顕著に多いことが明らかとなり、その含有量は濃口醤油と比較して7~33倍であった。一方、興味深いことに、これらのペプチドは濃口醤油中にも微量ながらも含まれていることから、醤油の長い歴史の中で人々がこれらの成分を摂取してきたと推測することができ、食経験が豊富な成分であることが示唆された。なお、本研究ではLC/MS/MSを用いMRM法でピークの

選択性を高めることによって、ACE阻害ペプチドの正確な定量を可能とし、醤油や醤油様調味料からACE阻害ペプチドの同定だけでなく定量までを行った初めての報告となった³⁾。

3. 血圧が高めのヒトを対象とした連続摂取試験

醤油は調味料であるため、健康に関する機能だけでなくおいしさを付与するという機能も重要である。そこで大豆発酵調味液を減塩醤油に配合し、だし等で味をえた大豆ペプチド高含有減塩醤油を開発した。これを用いて血圧が高めのヒトを被験者として、無作為化二重盲検並行群間比較法による連続摂取試験を実施したところ、大豆ペプチド高含有減塩醤油摂取群の血圧は、対照（通常の減塩醤油）群と比較して有意に低下した（図2）⁴⁾。被験食品に起因する有害事象は認められなかった。これらの結果から、大豆ペプチド高含有減塩醤油は、安全で降圧作用を有する有用な食品であることが示された。通常の醤油と置き換えて同じ摂取量、同じ使い方で血圧が高めの方の血圧が低下したのは驚くべきことであった。

一連の研究成果に関連する特許は国内外で多数出願しており、一部は国内だけでなく海外主要国でも登録されている。

4. 特定保健用食品（トクホ）としての実用化

基礎研究から実生産規模へスケールアップする際にも、多くの技術的課題があったが、数十kL規模の大型タンクでも研究段階と同様の品質を安定して得られるよう、装置改良や温度・攪拌制御の試行錯誤を繰り返し、高い技術で実生産を成功させた。

これらの成果を基に、2008年にトクホ表示許可申請を行った。審査の末、有効性と安全性が認められ、2013年に醤油類で初の「血圧が気になる方」向けのトクホ表示許可を取得し、商品を発売した（図3）。本商品は、おいしさの面でも通常の減塩醤油に匹敵する品質を実現したことにより、普段の食生活の中で通常の醤油と置き換えて無理なく用いることができる。現在のところ、血圧に有効なトクホの醤油として販売されているのは本商品が唯一であり、従来の醤油のイメージを覆すことができた。テレビ番組や新聞記事等で取り上げられることも多く、社会に与えたインパクトは非常に大きかった。

おわりに

本研究では、醤油に含まれるペプチドを増加させるという着想から、新たな醸造方法を開発した。従来の醤油業界では、アミノ化率を高めるために初期仕込温度を低く保つのが常識であったが、常識にとらわれることなく複数の方策を組み合わせたことで、血圧降下作用を有するACE阻害ペプチドを顕著に増加させることに初めて成功した。

ACE阻害ペプチドを含有する既存の食品素材は、粗精製タンパク質に市販のプロテアーゼ製剤を作用させ精製したものがほとんどであり、価格が高く、苦味を有するという課題があった。それゆえ、これらの素材を醤油等の調味料に添加するのは現実的ではなかった。それに対し、本研究では元々醤油に微量に含ま

れていた機能性ペプチドを醸造工程の工夫によって機能が発揮される量まで増やしたところに独創性があり、食経験が豊富で安全性が高いこともメリットである（図1）。

わが国においては、収縮期血圧水準が2 mmHg低下すれば、脳卒中死亡率が6.4%減少すると推計されている。高血圧はわが国だけでなく海外においても問題となっており、今後、本技術を展開することによって、世界の人々の食生活と健康増進に大きく貢献できると期待される。

引用文献

- 1) S. Oka, K. Nagata : *Agric. Biol. Chem.*, **38**, 1185-1194 (1974).
- 2) T. Nakahara, H. Yamaguchi, R. Uchida : *J. Biosci. Bioeng.*, **113**, 355-359 (2012)
- 3) T. Nakahara, A. Sano, H. Yamaguchi, K. Sugimoto, H. Chikata, E. Kinoshita, R. Uchida : *J. Agric. Food Chem.*, **58**, 821-827 (2010). Erratum in : *J. Agric. Food Chem.*, **58**, 5858 (2010)
- 4) 内田理一郎, 仲原丈晴, 花田洋一, 福原育夫, 竹原功, 矢野夕幾 : 薬理と治療, **36**, 837-850 (2008).訂正, 薬理と治療, **39**, 1063 (2011)

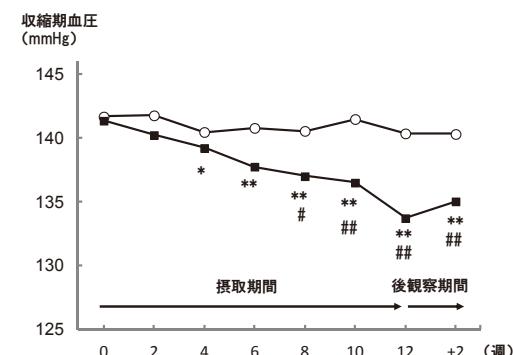


図 2 大豆ペプチド高含有減塩醤油の血圧が高めの人に対する血圧降下作用

○：対照食品（減塩醤油）摂取群、

■：大豆ペプチド高含有減塩醤油（大豆発酵調味液配合）摂取群

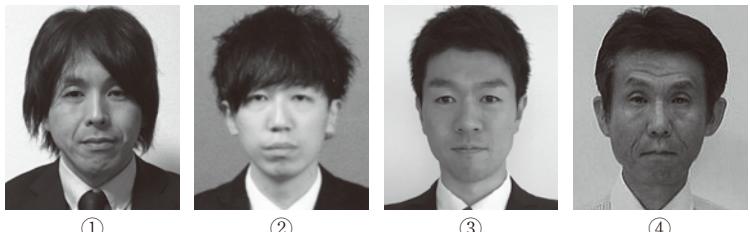
* p<0.05, ** p<0.01 (摂取開始時との比較)

p<0.05, ## p<0.01 (対照群との比較)



図 3 本研究成果を活用した商品「まめちから大豆ペプチドしょうゆ」

ウイルス感染防御機能を持つ
Lactococcus lactis JCM5805の発見と
 事業応用



(1) (2) (3) (4)

キリン株式会社	基盤技術研究所	藤原大介①
小岩井乳業株式会社	技術開発センター	城内健太②
キリン株式会社	酒類技術研究所	杉村哲③
キリン株式会社	基盤技術研究所	藤井敏雄④

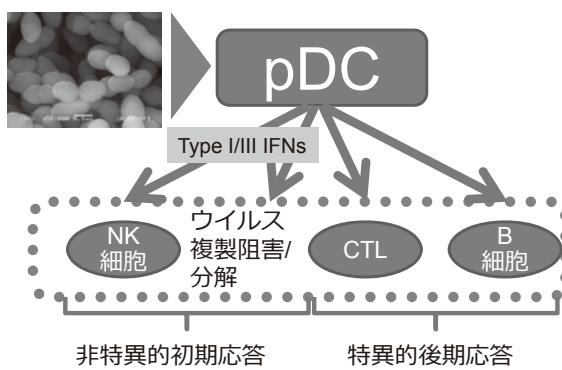
【背景】

季節性インフルエンザなどの従来のリスクに加えて、新興感染症の拡大などウイルスに関連したリスクは飛躍的に増大しつつある。また、健常人においても高度情報化社会のもたらす多種多様なストレスにより、免疫力の低下が問題となっている。

乳酸菌に関しては古くから免疫について多くの研究が行われており、マクロファージやミエロイド樹状細胞(mDC)を介した自然免疫活性化機能が明らかとなっていた。一方、近年ウイルス感染防御機能を司る制御細胞としてプラズマサイトトイド樹状細胞(pDC)が見つかり、大きな注目を集めている。pDCはヒト末梢血単核球の1%にも満たないマイナーなサブセットであるが、ウイルス核酸を認識するTLR7/9を細胞内に強発現しており、大量のtype Iインターフェロン産生を介した感染初期応答を行い、さらにウイルス抗原特異的な獲得免疫の誘発による感染後期応答まで制御する、いわばウイルス感染防御の中核を担う免疫細胞である。

【pDC活性化乳酸菌の探索】

上記のようなpDCの重要性から、それを活性化するような乳酸菌が仮に見つかれば、実効性の高いウイルス感染リスク低減技術になりうると考えた(図1)。



マウス骨髄細胞からFlt-3Lにより $in vitro$ で誘導したpDC培養系を用い、公的菌株バンクから収集した31菌種からなる計125株の乳酸菌株を添加し、pDC活性化指標であるIFN- α の定量を行った。その結果、殆どの乳酸菌株添加でIFN- α は検出されなかつたが、3株において100pg/mlを上回る量が検出された。極めて興味深いことにこれら3株は*Lactococcus lactis* subsp. *lactis*に

分類されるものであった。このうち最も安定な反応を示す*L.lactis* JCM5805を選抜し、その後の解析を行った。

【JCM5805の作用機構の解明】

まず $in vitro$ pDC培養系を用いて作用機構の解析を行った。対照乳酸菌として*Lactobacillus rhamnosus* ATCC53103を用いて解析を行ったところ、JCM5805はIFN- α に加えてIFN- β 、IFN- λ といったウイルス感染防御に関わるサイトカインを特異的に誘導することが分かった(図2)

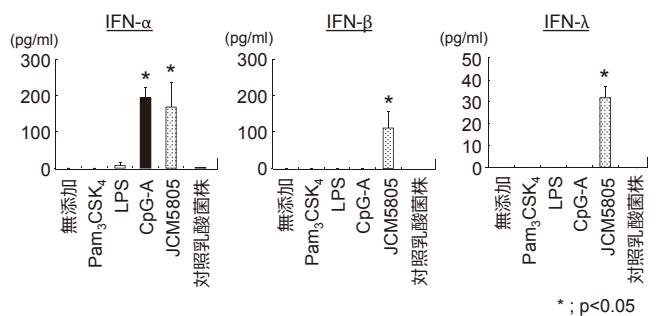


図2 乳酸菌株のpDCへの添加によるIFNs産生誘導量比較

また、この反応は生菌・死菌いずれの場合でも等しく観察された。さらに必須シグナルの探索の結果、JCM5805はTLR9/MyD88を介したpDC活性化を誘導することが示された。TLR9はエンドソームに発現する内在性レセプターであり、pDCにJCM5805が貪食され、菌体中のDNAが溶出することが必須と考えられたため、蛍光染色したJCM5805を用いた蛍光顕微鏡観察を行った。その結果、図3に示すように対照乳酸菌株はpDC外部を取り囲むように分布し、細胞内部に取り込まれないのでに対して、JCM5805はpDCの内部に取り込まれ、DNAがTLR9を介した活性化を起こすことが作用機構であることが示唆された。

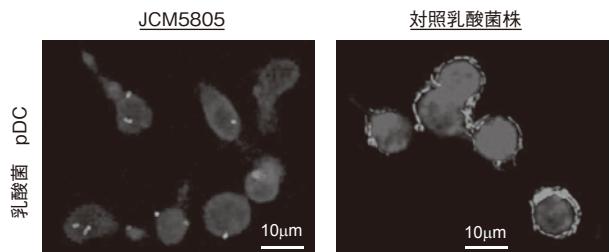


図3 乳酸菌のpDCによる取り込みの違い

JCM5805の動物感染モデルにおける効果

マウス経口摂取時の効果について、パラインフルエンザウイルス感染モデルを用いて検討した。マウスをJCM5805摂取・非摂取の2群に分け、試験食投与2週間後に致死量のウイルスを感染させた。その結果、感染から10日以内に非摂取群の全個体が死亡したのに対し、摂取群では約7割が生存するという著効が観察された(図4)。このとき非摂取群のマウスの肺では顕著な好中球の浸潤が認められ気道の閉塞が起こっていたが、JCM5805摂取群では浸潤の大幅な低下が起こっていた。さらなる解析の結果、腸管から取り込まれたJCM5805は腸管pDC活性化を介して全身の抗ウイルス機能を高めていることが示唆された。

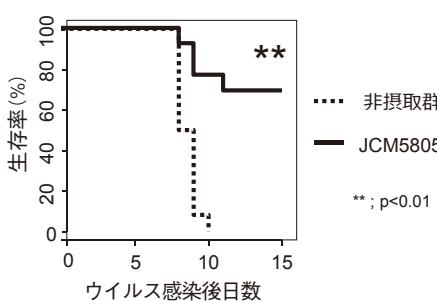


図4 マウスパラインフルエンザウイルス感染モデルにおけるJCM5805経口投与の効果

JCM5805のヒトにおける効果

動物モデルで著効を認めたため、JCM5805で製造したヨーグルト飲料(1000億cfu/本)を用いてヒトにおける効果の検証を行った。

2011年夏季に行った試験では被験者38名を無作為に19名ずつ2グループに分け、一日100mlの試験飲料を4週間飲用させた。試験開始時、終了時にそれぞれ採血を行い、末梢血単核球中のpDC活性化度を評価したところ、試験終了時にJCM5805群のpDC活性がプラセボ群より有意に高くなった(図5)。

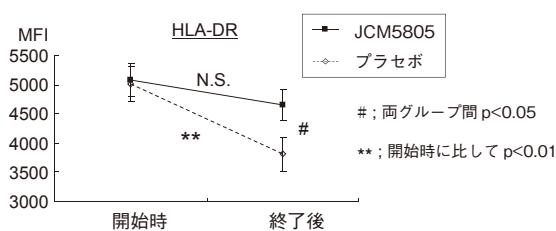


図5 JCM5805含有食品摂取のヒトpDC活性における効果

さらにヒトにおける風邪・インフルエンザ様症状に対する効果の検証のため、2013年冬季に試験を行った。被験者213名を2グループに分け、10週間ヨーグルト飲料を飲用させ、医師による診断及び自覚症状を調査した結果、風邪・インフルエンザ様症状である咳、熱っぽさの項目がプラセボ群と比してJCM5805群で有意な低下を示した(図6)。さらにPBMCを不活化ヒトインフルエンザウイルスで刺激した際の抗ウイルス因子・ISG15の発現量がJCM5805群でプラセボ群より有意に高くなかった。

さらに、工業的により広範な加工が可能な死菌粉末についても同様なヒトにおける有効性評価を行い、ポジティブな結果が得られている。

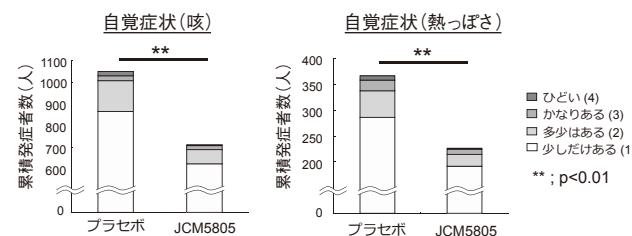


図6 風邪・インフルエンザ様自覚症状に対するJCM5805含有食品摂取の効果

まとめ

このように我々は加工特性や安全性・コスト面に優れ、現実的な有用性を持つ乳酸菌を題材に、ヒトの抗ウイルス免疫を司るpDCに着目し、ごく限られた株に活性化作用があることを発見した。さらにJCM5805を題材にin vitro実験・動物実験・ヒト試験を通して、その効果と作用機構について検証を行った。

さらにヨーグルト製品を開発し、加工特性を生かした死菌粉末の製造ラインを立ち上げ、清涼飲料製品及びサプリメントを開発した。

現在、JCM5805のpDC活性化における分子生物学的観点からのメカニズム解明や、腸管感染性ウイルスに対する効果、寿命や加齢形質に与える効果など多岐に渡る応用研究を推進している。

謝辞

本研究成果はキリングループ各社の多くの関係者の尽力によるものであり、研究・商品開発・マーケティング・製造・販売に関わった皆様に感謝いたします。また、研究コンセプトから開発研究までご助言・ご指導を賜りました先生方に厚く御礼申し上げます。

放線菌由来窒素含有天然生物活性物質の生合成に関する研究



東京大学大学院農学生命科学研究科 特任助教 浅水俊平

はじめに

放線菌をはじめとする二次代謝産物生産菌は医薬・農薬の開発につながる生物活性物質の宝庫であり、現在も特に熱帯性の病原菌・病原虫や多剤耐性菌に対抗するための抗生素の探索源として注目される有用な生物資源である。本研究ではこれら細菌が有する巧みな天然物生合成機構を様々な有用物質生産のツールとして利用するために、以下に挙げる生合成反応機構を明らかにした。本生合成研究の成果が、アナログ生産はもとより次世代の物質生産ツール開発を目指した、新たな「ものづくり」への取り組みに貢献できることを期待している。またここに挙げるビスインドール生合成研究は富山県立大学大学院工学研究科・微生物工学講座において行った研究の成果であり、C7Nシクリトール生合成研究はオレゴン州立大学薬学部・Taifo Mahmud研究室において行った研究の成果である。

1. ビスインドール化合物の生合成

放線菌 *Streptomyces* sp. TP-A0274由来staurosporineや *Lechevalieria aerocolonigenes*由来rebeccamycin、グラム陰性細菌 *Chromobacterium violaceum*由来violaceinなどはインドール環が二つあることからビスインドール化合物と称される。Staurosporineは1977年に北里大学の大村智博士らが発見し、protein kinase Cの強力な阻害剤としてのちの生化学研究に多大な貢献を果たし、また抗がん剤のリードとしても注目されていた。これらの化合物にはトリプトファン(Trp)二分子に由来する密集した六環性構造やインドール環の1,2転位など特徴的な骨格形成機構が示唆され、研究開始時にはそれら生合成遺伝子群や、クロモピロリン酸(CPA)がインドロカルバゾール(ICZ)骨格の鍵中間体であることが報告されていた。

Staurosporine 生合成におけるStaDは既知ドメインなどが存在しない機能未知蛋白質であったが、staD遺伝子破壊株がCPA

を蓄積したことからその合成酵素であることを予想し、組換え酵素の解析を行った。その結果、StaDは分子量500 kDa(四量体)を超える新規ヘム含有酵素であり、Trpの酸化によって生じるインドールピルビン酸(IPA)イミン二分子からCPAを合成する酵素であることを明らかにした。また基質アナログであるIPAを用いた反応解析から非環化カップリング産物を同定し、StaDは恐らく二回の水素引き抜きによる酸化的なC-C結合形成反応を触媒し、その後のピロール環形成は非酵素的に起こりCPAが合成されることを明らかにした(図1)。

Violacein生合成ではインドール環の1,2転位反応が同位体取り込み実験から知られていた。この反応にはvioE遺伝子の関与がオヴィエド大学(スペイン)のSalasらによる遺伝学的解析から示唆されていたが、VioEには既知蛋白質と相同性が全くなく、その反応機構はわからなかった。そこでVioEを組換え蛋白質として調製し、各種反応条件を検討した結果、StaD(またはVioB)とのタンデム反応によりインドール環の1,2転位産物が生成することを見出した。この結果から、VioEは真のStaD生成物である反応性の高いIPAイミンダイマーを基質とすることが示唆された(図1)。さらに理化学研究所・城生体金属科学研究室の城宜嗣博士、永野真吾博士らとの共同研究によりVioEの基質アナログであるフェニルピルビン酸との共X線結晶構造を明らかにし、その構造を基にしたアミノ酸残基変異解析を行った。その結果、VioEには補因子や明確な触媒残基が存在しないことが明らかになり、そのことからVioEは反応性の高いStaD生成物をその活性中心に捕え、基質の立体配座をコントロールすることによりインドール環転位反応を促進する機能を持つ蛋白質であるという興味深い性質を明らかにした。

StaDにより合成されたCPAは、P450酵素StaPが触媒するaryl-arylカップリング反応により六環性ICZ骨格に変換され、不安定なdicarboxy pyrrole中間体を生成することが永野真吾博士らとの共同研究によるX線結晶構造から強く示唆された(図1)。次の脱炭酸を伴う酸素添加反応には二種類のFAD依存型モノオキシゲナーゼホモログ(StaC及びRebC)によるそれぞれstaurosporineとrebeccamycin骨格への作り分けが示唆された。RebCの結晶構造がMIT(米国)のDrennanらにより報告されたことから、ピロール環の酸化状態を作り分ける機構を明らかにするために、活性中心のアミノ酸残基を一次配列のアラインメント情報を基に交換し、二つまたは三つのアミノ酸残基を入れ替えることでそれぞれの活性を逆転させることに成功した。

2. C7Nシクリトールの生合成

*Streptomyces hygroscopicus*が生産するC7Nシクリトール化合物validamycin Aは、trehalase拮抗阻害剤としてイネ紋枯病菌 *Rhizoctonia solani*の生育を阻害し、東アジアを中心に作物保護剤として利用されている。C7Nシクリトールはペントース-リン酸回路の中間体sedoheptulose 7-phosphate(SH7P)を前駆体とし、

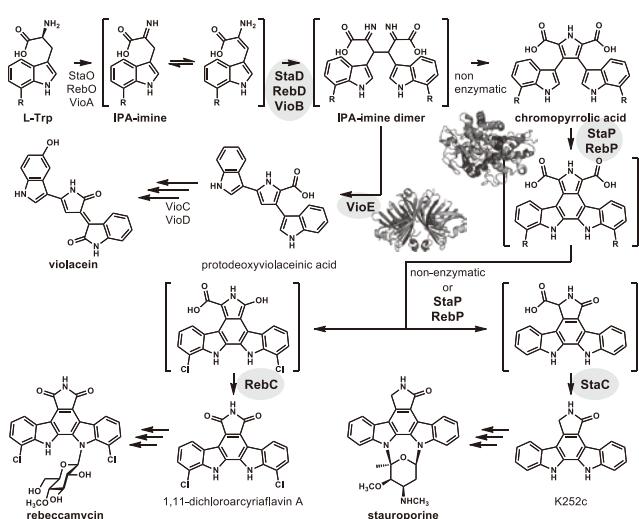


図1 ビスインドール化合物の生合成経路

validamycin Aや*Actinoplanes* sp. SE50/110由来のII型糖尿病治療薬acarboseの生合成遺伝子群などが既に報告されていたが、最も重要なシクリトールのC-N架橋構造がどのように形成されるか、わかつていなかった。

validamycin Aの生合成中間体validoxylamine Aがtrehaloseの構造ミックであったことから、trehalose 6-phosphate(T6P)生合成をミックした経路を予想し、validamycin A生合成遺伝子群に存在したT6P生合成に関連性のある酵素遺伝子vldB, vldE, vldHに注目した。VldB, VldE, VldHと有機合成により調製した推定基質を用いて生合成経路のin vitro再構成を試みた結果、GTP, valienol 1-phosphate、及びvalidamine 7-phosphateを基質としたときにvalidoxylamine Aを生産することに成功した(図2)。このことからVldEは「糖」ではなくcyclohexene母核を、結合の立体保持したまま転移反応を触媒する極めてユニークな新規酵素であることを示した。このようなpseudosugarの転移反応を触媒する酵素群をPseudoglycosyltransferase(PsGT)と命名し、将来的な新規酵素触媒として糖を模倣した化合物の生産に応用することを期待している。

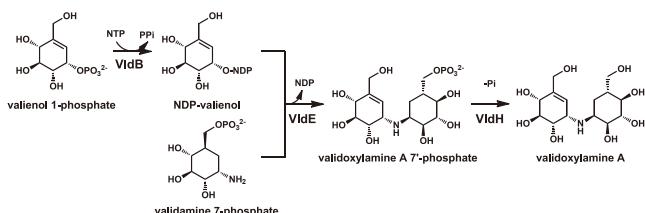


図2 PsGT(VldE)によるtrehalose生合成をミックしたvalidoxylamine Aの合成

次にVldEをプローブとしたゲノムマイニングを行ったところ、多様な細菌類にVldEホモログが存在することを見出した。その中で放線菌*Actinosynnema mirum*などに見出されたVldEホモログの近隣領域には、予想に反してシクリトール生合成初発のSH7P環化酵素である2-*epi*-5-*epi*-valiolone synthase(EEVS)がなく、よりシキミ酸経路の一次代謝酵素3-dehydroquinate synthase(DHQS)に分子系統学的に似ている遺伝子産物(Amir_2000)が存在した。そこでこの蛋白質の触媒機能を明らかにするために、大腸菌組換え蛋白質として発現しin vitroでの反応解析を行った。その結果、Amir_2000はEEVSの基質SH7Pからその生成物EEVのジアステレオマー2-*epi*-valiolone(EV)を合成する新規酵素EVSであることを発見した(図3)。また遺伝子破壊株と野生株の代謝産物の比較メタボロミクス解析から、Amir_2000が存在する遺伝子群が新規経路でvalidoxylamine Aを生合成することを明らかにした。

更にEEVSをプローブとしたゲノムマイニングを行った過程で、極めて興味深いことに脊椎動物(魚類、両生類、爬虫類、鳥類)のゲノム中にホモログ遺伝子を発見した。またその近傍領域にメチル化酵素(MT)と脱水素酵素(Ox)の二つのドメインを持つ蛋白質を発見した。Zebrafish(*Danio rerio*)由來のEEVSホモログと

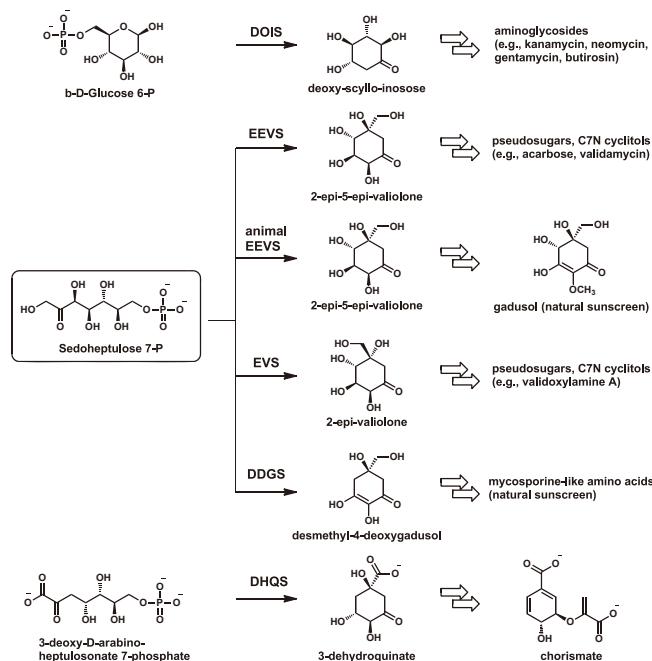


図3 リン酸化糖環化酵素群。Sedoheptulose 7-phosphateを前駆体として様々な天然物が生合成される

推定MT-Ox融合蛋白質を、合成遺伝子を用いた大腸菌組換え発現により取得し、これらの遺伝子産物がSH7Pからgadusol(天然のUV保護剤)を合成することを明らかにした(図3)。

終わりに

天然物生合成の基礎研究は、私が携わっていたほんの十数年で大きく進展しており、蓄積した知見を動員して実際の「ものづくり」への応用にギアを入れ替える段階にあると考えている。現在世界的に直面している様々な感染症などの問題に対抗するために天然抗生物質の果たす役割は疑いないと考えており、これからもこの分野の発展に少しでも貢献できたらと思う。

謝辞 現在筆者は東京大学大学院農学生命科学研究科・微生物潜在機能探索寄付講座に所属しております。学生時代から今まで多くのご指導を頂いている東京大学・尾仲宏康先生に深く感謝申し上げます。ボスドク研究においてご指導を頂きましたオレゴン州立大学・Taifo Mahmud先生に深く感謝申し上げます。また学生時代より激励を頂いている富山県立大学・古米保先生、畠田隆治先生、五十嵐康弘先生に感謝申し上げます。本研究における共同研究でお世話になりました理化学研究所の城宜嗣先生、永野真吾先生らに感謝申し上げます。ここに謝意を申し上げたい全ての方のお名前を挙げることは出来ず残念ですが、富山県立大学の先生方そして微生物工学講座の方々、オレゴン州立大学の先生方そしてMahmud研の方々、東京大学微生物潜在機能探索寄付講座、醸酵学研究室の方々、から多くのことを学び、それ無くして研究を続けることは出来ませんでした。ここに深く感謝申し上げます。

食品・栄養成分と生体概日リズムの相互作用に関する研究



国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構/食品総合研究所 主任研究員 大池秀明

はじめに

人類を含め、地球上の多くの生物は体内時計と呼ばれる内因性概日リズムを備えている。体内時計は全身の個々の細胞に存在するが、動物の場合は機能面から、活動時刻を支配する脳の中枢時計と、各組織における生理作用を支配する末梢時計に二分される。中枢時計は主に明暗サイクルに同調し、末梢時計は食事リズムに同調する。私は、食事情報により末梢時計が規定されるのであれば、食事内容や食品成分によっても体内時計が変化するのではないかと考えた。研究開始時点(2007年)において、個々の食品成分が体内時計に影響を与えるという報告は皆無に等しかった。

1. レスベラトロールによる哺乳類培養細胞の概日リズム変化

ラット由来の線維芽細胞株(Rat-1)を利用し、*in vitro*で時計遺伝子の概日発現リズムを可視化し、そこに様々な食品成分を添加してリズムに影響を与えるものを探査した。その結果、赤ワインに含まれるポリフェノールとして知られるレスベラトロールに、時計遺伝子の概日発現リズムを変化させる作用があることを見出した(Oike and Kobori 2008 BBB、時間生物学会:図1)。これは、特定の機能性食品成分が体内時計を動かすことを示した初めての報告となった。

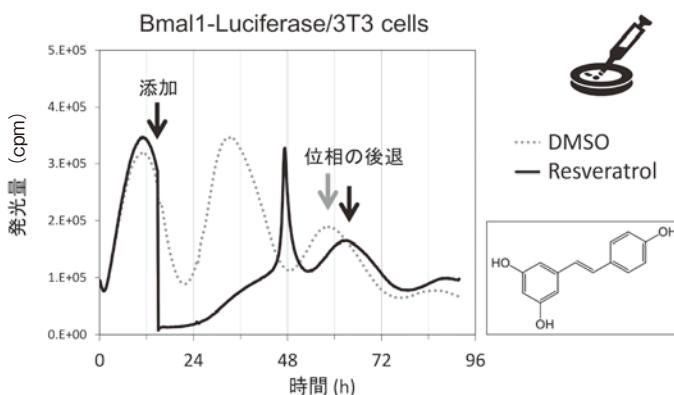


図1 レスベラトロール添加による細胞概日リズムの位相変化

2. 高食塩食による末梢体内時計の前進作用

その後、*in vivo*での解析に重点を移し、高食塩食がマウスの末梢体内時計を前進させることを見出した(Oike *et al.*, 2010 BBRC)。高食塩食を2週間以上自由摂食させておくことで、中枢時計は変化しないが、肝臓、腎臓、肺などの末梢時計が約3時間前進していた。メカニズムとして、高食塩食は通常食よりも食後血糖の上昇が急激であり、食事による末梢時計のリセットシグナルが強く入ることにより前進することが示唆された。肝臓でマイクロアレイ解析を行ったところ、各種代謝関連遺伝子の概日発現リズムもすべて3時間程度前進しており、組織の生理リズム全体が体内時計に同調して前倒しになっていると考えられ

た。高食塩食摂取による高血圧や代謝異常などの生活習慣病の発症には不明な点が多く、体内時計変化の観点から説明できるかもしれない。いずれにせよ、特定の食事成分が、動物の体内時計を変化させることを明らかにしたのは、高脂肪食に続く、世界で2例目の仕事となった。

3. カフェインによる体内時計の伸長

さらに、カフェインが*in vitro*および*in vivo*の両方で体内時計を伸長させることを見出した(Oike *et al.*, 2011 BBRC)。まず、*in vitro*の培養細胞(ヒトU2OS、マウス3T3)で濃度依存的な体内時計伸長作用が確認された。続いて*ex vivo*のマウス肝臓片および脳スライス培養でも同様の結果が得られた。最後に、マウスにカフェイン溶液を飲用させたところ、やはり濃度依存的な概日行動リズムの伸長作用が認められ、市販のインスタントコーヒーでも同様の作用が確認された(デカフェのコーヒーでは効果なし;図2)。

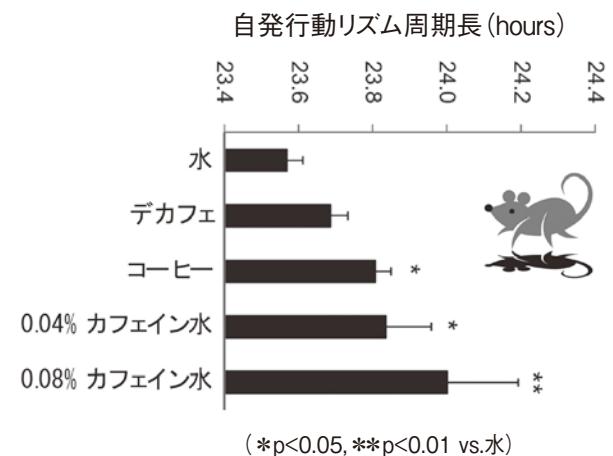


図2 カフェイン飲用によるマウス行動周期の伸長

4. 食事による末梢体内時計のリセット機構の解明

食事時刻に合わせて末梢時計がリズムを刻む機構を調べるために、まず、マウスを使って、食餌時刻が肝臓の時計に与える影響を調べた。その結果、1回の食餌時刻を変化させるだけで、マウスの肝臓時計は最大4時間ほど変化することが明らかになった(Oike *et al.*, 2011 PLoS One)。さらに、これをを利用して、体内時計の同調に必要な栄養素を検証し、糖(炭水化物)とアミノ酸(タンパク質)の混合栄養が必須であることを明らかにした。つまり、ヒトに当てはめると、朝食により体内時計をリセットする(体内時計に朝であることを知らせる)ためには、パン、ジュースなどの炭水化物ばかりでは効果が不十分である可能性が高く、卵などのタンパク質源を同時に摂取することで充分なりセット効果が期待できるものと想定される。朝食のバランスが午前中の知的作業効率や仕事量に影響を与える(おにぎりのみは、同カロリーの定食よりも仕事の効率が落ちる)という報告があり、まさに体内時計のリセットによる効果ではないかと解釈可能である。

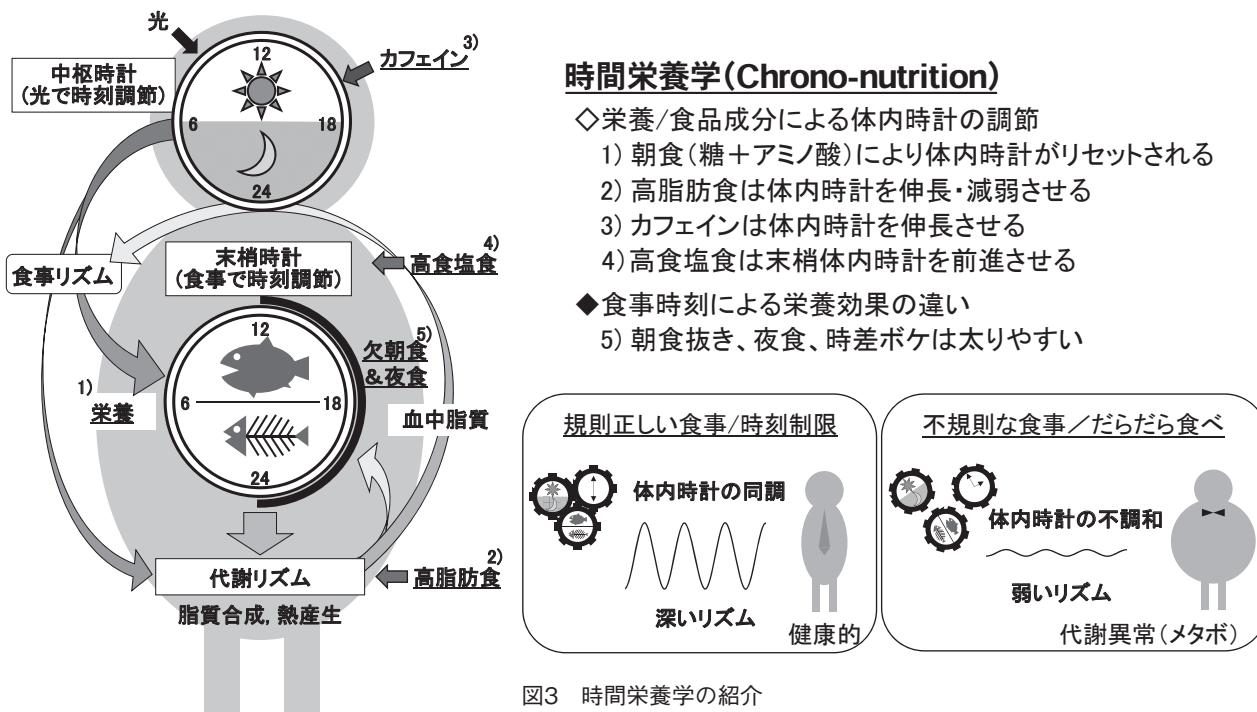


図3 時間栄養学の紹介

5. 時差ボケモデルによる肥満の誘導と食事時刻固定による予防
ヒトの疫学調査から、看護師や工場の交替勤務（シフトワーク）は肥満や代謝異常のリスクを高めることが指摘されているが、その機序については、ほとんど不明である。そこで、マウス飼育の明暗サイクルを週2回6時間ずつ前進させることのみで、簡単に肥満を誘発する時差ボケ（シフトワーク）肥満モデル実験系を構築した（Oike *et al.*, 2015 BBRC）。この実験系では、通常食を使用し、明暗サイクルを定期的に前進させるだけで、摂食量は増えずに体重が増加し、脂肪の蓄積やグルコース不耐性が認められることから、時差ボケ（シフトワーク）誘発肥満の良いモデルになると考えられる。また、明暗サイクルは時差ボケ環境のままでも、食餌時刻を固定することで肥満の誘発が抑えられたことから、肥満の原因は光そのものではなく、食餌時刻の時差ボケに起因することが明らかとなった。今後、体内時計によるエネルギー代謝制御機構を明らかにし、不規則な食生活で肥満が誘発されるメカニズムの解明を目指している。

おわりに

食品は生命を維持するためのエネルギー源という根本的な価値に加え、嗜好性や生体調節機能（健康機能）といったヒトを魅了する要素を併せ持っている。上述の通り食品・栄養成分と体内時計は相互に作用しあっており、高食塩食やカフェインなど、我々が日常的に摂取する食品成分で、実際に動物の体内時計は変化している。また、食事摂取時刻の違いにより、同じカロリーの摂取でも代謝に与える影響は異なっており、最近では、体内時計の概念を取り入れた新たな栄養学の枠組みが作られている（時間栄養学；図3）。規則正しい食習慣は、規則正しい体内リズム

ムを生み、身体が本来有する生理機能を充分に発揮して、健康で充実した生活につながると考えられる。時間栄養学は、このような食育や健康増進において非常に重要な知見を提供する学問分野であり（Oike *et al.*, 2014 Curr Nutr Rep），2014年には時間栄養科学研究会の立ち上げに至っている。現在は、新たな研究展開として、機能性食品研究に応用させ、機能性の効果がより高く現れる摂取時刻の研究に取り組んでいる。このように、時間栄養学は、食育や健康増進への科学的根拠となる学問であると共に、機能性食品や健康食品への産業応用も期待できるまさに実学であり、今後の農芸化学の発展に大きく貢献するものであると考えている。

謝辞 本研究は、農研機構/食品総合研究所において、多くの研究協力者の支援を受けて遂行されました。まず、日頃の研究生活の支えとなっている妻、両親に感謝を伝えます。そして、新しい研究課題への挑戦を支え続けていただいている小堀真珠子ユニット長、並びに、機能性評価技術ユニットのメンバーに感謝の意を表します。また、体内時計研究に関して、様々なご指導ご協力を賜っております産業技術総合研究所・生物時計グループの大石勝隆先生、石田直理雄先生、並びに、グループメンバーに感謝申し上げます。東大農学部時代より10年以上に渡りご指導・ご鞭撻を賜っております、東京大学大学院農学生命科学研究科の阿部啓子先生、並びに、生物機能開発化学研究室関係者の皆様に感謝の意を表します。最後に、農芸化学会の活動を共にしているさんわかメンバー、そして、温かいご支援を頂いております三輪清志産学官学術交流委員長・副会長、並びに、関係者の皆様に心より御礼申し上げます。

嫌気性細菌における特異な脂肪酸代謝の解明と応用



京都大学大学院農学研究科 助教 岸野重信

はじめに

近年、肥満に伴う脂質代謝異常症やメタボリックシンドromeの増加にともない、脂質の分解・吸収の主な場となる腸管内における脂質代謝に関する研究が集まっている。また、腸内細菌がヒトの健康に与える影響への関心も高まってきており、腸内細菌の脂質代謝に関する情報の収集が急務となっている。

我々は、腸内細菌による脂質、特に不飽和脂肪酸の代謝について詳細に解析を行ってきた。これまで微生物学分野における脂肪酸代謝に関する研究は主に好気性微生物に関する研究が多く、腸内細菌をはじめとする嫌気性細菌の脂肪酸代謝に関する研究はあまり行われていなかった。脂肪酸代謝能を有する嫌気性細菌の探索研究より我々は、腸内細菌の代表株である乳酸菌が食用油脂中に広く含まれているリノール酸(*cis*-9,*cis*-12-octadecadienoic acid (18:2))を機能性脂肪酸である共役リノール酸(CLA)へ変換することを見いだした。さらに、乳酸菌のリノール酸代謝を解析していく過程で、新規な不飽和脂肪酸飽和化代謝の全貌を明らかにすることに成功した。

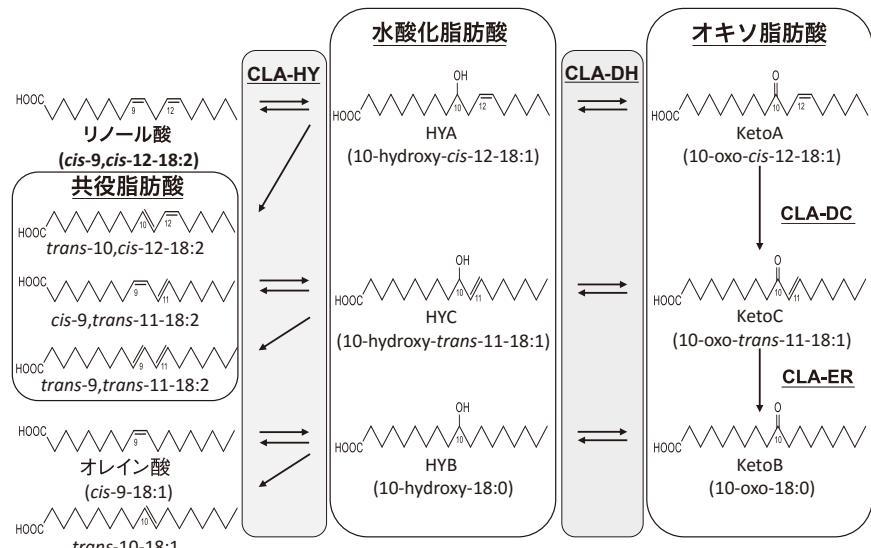
本講演では、嫌気性細菌より見いだされた新規な不飽和脂肪酸代謝についてリノール酸を例に紹介するとともに、見いだされた新規酵素群を活用することにより生産可能となった様々な修飾脂肪酸とその生理機能について紹介する。

1. 乳酸菌による脂肪酸代謝

1-1. 不飽和脂肪酸飽和化代謝

共役リノール酸(CLA)は、分子内に共役した二重結合を有するリノール酸の異性体であり、天然には反芻動物由来製品に微量含まれている。天然に主に存在するCLAは、*cis*-9,*trans*-11-18:2および*trans*-10,*cis*-12-18:2であり、抗がん作用、抗動脈硬化作用、体脂肪低減作用、抗アレルギー作用など様々な生理活性が報告されている。我々は、食経験豊かな乳酸菌を対象に、リノール酸をCLAへと変換する微生物を探査した結果、*Lactobacillus*属、*Enterococcus*属、*Pediococcus*属など様々な乳酸菌が、リノール酸をCLAへと変換することを見いだした。これらの乳酸菌が生産するCLAは、天然に存在する活性型CLAである*cis*-9,*trans*-11-18:2と*trans*-9,*trans*-11-18:2であった。そこでCLA生産能が最も高かった*Lactobacillus plantarum* AKU 1009aを選抜し、本菌におけるCLA生成酵素系の解明を試みた結果、3つのタンパク質(CLA-HY, CLA-DH, CLA-DC)が関与していることを見いだした。これらのタンパク質の機能を明らかにするために、これらのタンパク質をそれぞれ発現する形質転換大腸菌を作

製し、誘導発現させたタンパク質を精製した後、精製酵素を用いて詳細に解析した。その結果本代謝は、リノール酸の水酸化脂肪酸HYA (10-hydroxy-*cis*-12-octadecenoic acid (18:1))への水和、HYAのオキソ脂肪酸KetoA (10-oxo-*cis*-12-18:1)への酸化、KetoAの二重結合の転移によりエノン構造を有するKetoC (10-oxo-*trans*-11-18:1)の生成、それまでの反応を折り返すように進行するKetoCの水酸化脂肪酸HYC (10-hydroxy-*trans*-11-18:1)へのカルボニル還元、HYCの脱水により共役脂肪酸*cis*-9,*trans*-11-18:2および*trans*-9,*trans*-11-18:2を生じる複雑な代謝により構成されることを明らかにした(図1)。さらにHYAは、CLA-HYが触媒する脱水反応により、天然に存在する活性型CLAの一つである*trans*-10,*cis*-12-18:2へと変換されることも見いだした(図1)。またCLA生成に必須である酵素として同定したタンパク質(CLA-DH, CLA-DC)をコードする遺伝子配列(*cla-dh*, *cla-dc*)が隣接して存在し、さらに別の遺伝子(*cla-er*)と共にオペロンを形成していた。そこで、*L. plantarum* AKU 1009aの*cla-er*遺伝子をクローニングし形質転換大腸菌を作製することにより、本タンパク質(CLA-ER)の機能解析を試みた結果、CLA-HY, CLA-DH, CLA-DC, CLA-ERの4つのタンパク質の共存下において、リノール酸がオレイン酸(*cis*-9-18:1)ならびに*trans*-10-18:1へと飽和化されることを見いだした。さらに詳細に解析した結果、CLA-ERが、KetoCの共役エノン構造中の炭素-炭素二重結合を飽和化しKetoB (10-oxo-octadecanoic acid (18:0))を生成することを明らかにした。その後、KetoBは、CLA-DHによりHYB (10-hydroxy-18:0)へとカルボニル還元され、CLA-DHによりオレイン酸および*trans*-10-18:1へと脱水されることを明らかにした(図1)。

図1 乳酸菌*Lactobacillus plantarum*による不飽和脂肪酸飽和化代謝

1-2. 不飽和脂肪酸水和代謝

我々は、上記の不飽和脂肪酸飽和化代謝以外のリノール酸代謝を、乳酸菌を用いて探索したところ、乳酸菌 *Pediococcus* sp. や *Lactobacillus acidophilus* が、リノール酸を CLA-HY 産物である HYA のみならず 13-hydroxy-cis-9:18:1 および 10,13-dihydroxy-18:0 へ変換することを見いだした。さらに、*L. acidophilus* NTV001 のゲノムより、リノール酸を 13-hydroxy-cis-9:18:1 へ変換する水和酵素 (FA-HY) をコードする遺伝子配列を特定し、FA-HY を発現する形質転換大腸菌の作成にも成功した。

2. 嫌気性細菌による不飽和脂肪酸代謝

脂肪酸代謝能を有する嫌気性細菌の探索研究より *Clostridium bif fermentans* が、リノール酸のみならずアラキドン酸や魚油に含まれる EPA の二重結合を異性化し共役脂肪酸へと変換した後、さらに二重結合を飽和化することにより部分飽和脂肪酸へと変換することを見いだした。本菌は、脂肪酸の ω 6位と ω 9位 (メチル基末端側から数えて6番目と9番目の炭素原子) の二重結合を認識し、 ω 6位の二重結合を ω 7位へ異性化することにより ω 7, ω 9共役脂肪酸が生産され、さらに ω 9位の二重結合を飽和化することにより部分飽和脂肪酸が生産されることを明らかにした。本菌は、 ω 6位と ω 9位にシス型の二重結合をもつ遊離型脂肪酸を幅広く認識することから、本菌を活用することにより様々な共役脂肪酸、非メチレン型脂肪酸を生産することが可能となつた。

3. 乳酸菌由来脂肪酸代謝関連酵素を活用した修飾脂肪酸生産

天然には、化合物内に水酸基を有している“水酸化脂肪酸”や、カルボニル基を有する“オキソ脂肪酸”，二重結合と二重結合の間にメチレン基を一つも含まない共役構造を有している“共役脂肪酸”，二重結合と二重結合の間に二つ以上のメチレン基を有する“非メチレン型不飽和脂肪酸”など、特異な分子構造を有する希少脂肪酸が存在しており、様々な生理機能を示すことから注目を集めている。しかし、十分な解析が成されるほどの供給源はない。

我々が明らかにした乳酸菌の不飽和脂肪酸代謝には、これらの希少脂肪酸が存在するため、本代謝関連酵素群は、これらの希少脂肪酸を供給するための良きツールとなると考えられた。さらに、乳酸菌のこれらの不飽和脂肪酸代謝は、リノール酸のみならず、炭素数18で、 Δ 9, Δ 12位にシス型二重結合を有する脂肪酸、例えば、 α -リノレン酸、 γ -リノレン酸、ステアリドン酸などにも

適応可能であることを見いだした。そこで、これらの酵素群を活用し、様々な修飾脂肪酸の生産法ならびに精製法を確立することにより、多種多様な希少脂肪酸を生産することに成功した(図2)。

4. 乳酸菌による不飽和脂肪酸代謝産物の生理機能について

乳酸菌における新たな不飽和脂肪酸代謝の発見と関与する酵素群の機能解析に基づき生産可能となった脂肪酸代謝産物を用いて、腸管バリア機能制御、脂肪酸合成・脂質代謝制御、免疫制御、炎症抑制などの観点から生理機能評価を試みたところ、興味深い機能を見いだした。例えば、水酸化脂肪酸HYAに腸管上皮バリアの損傷を回復する機能を、また、オキソ脂肪酸KetoAにPPAR γ を介した脂質代謝制御の可能性を見いだしている。これらの結果は、乳酸菌の不飽和脂肪酸代謝に依存して腸管内に生成する脂肪酸分子種が、宿主であるヒトの健康に何らかの影響を与えている可能性を示唆している。

おわりに

近年、機能性脂肪酸が大変注目を集めているが、十分な解析がなされるほどの供給源がない。脂肪酸の微生物代謝研究を通じて取得した脂肪酸変換酵素は、幾何選択的、位置特異的な変換が可能な酵素であることから、社会ニーズ・産業ニーズに応じた多様な修飾脂肪酸合成の基盤技術となりうることが期待できる。

謝辞 本研究は、京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻発酵生理及び醸造学分野および産業微生物学講座で行われたものです。本研究のご指導、ご支援を賜りました清水昌名誉教授、横関健三前客員教授、小川順教授に心より御礼申し上げます。また、様々な面からご支援いただいた同研究室の諸先生方、研究員、スタッフ、卒業生、在学生、大学・企業の共同研究者の方々に深く感謝いたします。最後に、本賞にご推薦いただきました日本農芸化学関西支部長・安達修二先生ならびにご支援を賜りました関西支部の諸先生方に厚く御礼申し上げます。

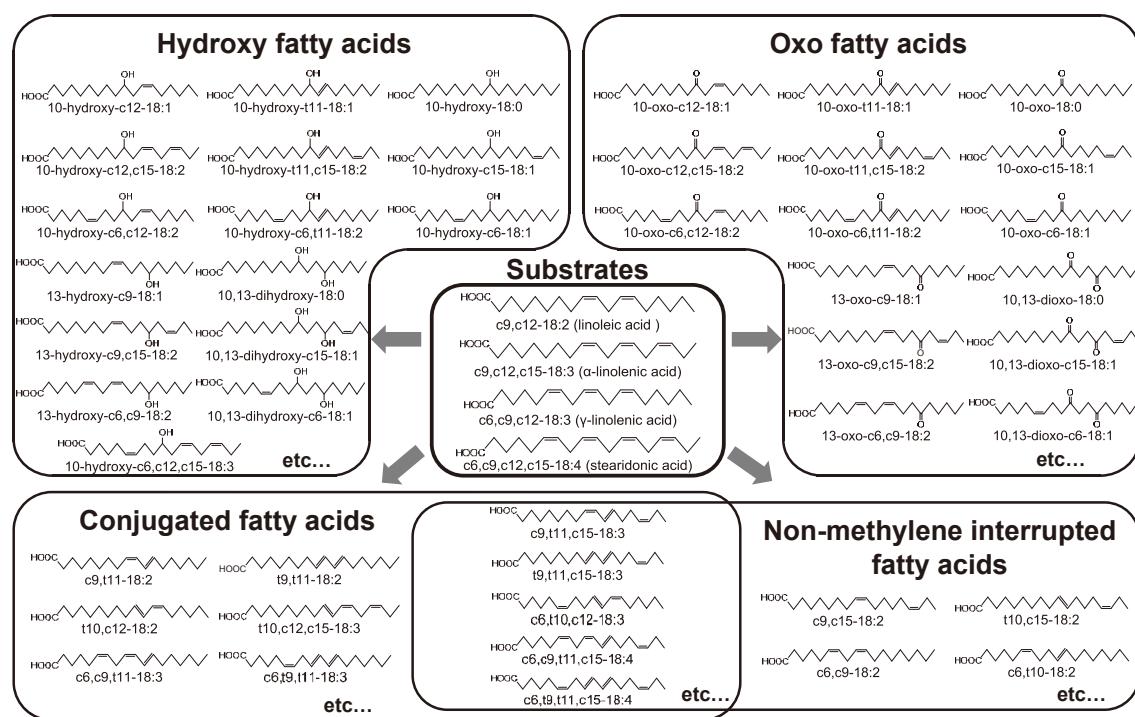


図2 脂肪酸代謝酵素を用いて生産可能な希少脂肪酸



植物ペプチドホルモンに関する生物有機化学的研究

名古屋大学大学院生命農学研究科 助教 近藤竜彦

はじめに

インスリンなどに代表される動物のペプチドホルモンの研究はその歴史も古く、分野も多岐にわたっており、現在では細胞分化、発生、器官形成から恒常性、個体行動にいたるまで様々な事象の制御にペプチドホルモンが不可欠の役割を果たしていることが知られている。一方で、植物においてはジベレリンやオーキシンなど低分子有機化合物が形態形成や生長に重要な役割を果たしていることが古くから知られ、研究も先行していた。そのため、1990年代にいくつかの先駆的な研究があるものの、植物のペプチドホルモンに関して注目している研究者は比較的少なかった。ところが、2000年のシロイスナズナのゲノム解読により、ペプチドホルモンの前駆体（N末端に分泌シグナルを持つ低分子タンパク質）をコードしている遺伝子が植物のゲノム上に数百というオーダーで存在することが明らかになるに至り、この分野は多くの研究者の注目を集めることになった。このような背景から、植物におけるペプチドホルモンの多くは、最初に前駆体遺伝子が同定され、そのアミノ酸配列が明らかにされる。その後、その遺伝子の発現解析、欠損または過剰発現体の表現型等から対応するホルモンの機能が推定されるというポストゲノム的アプローチが必然的に研究の主流となっていました。しかし、ペプチドホルモンの機能やその受容機構、情報伝達経路などを詳細に解析するためには、生理活性を示す成熟型ホルモンの同定が必須である。ペプチドホルモンを従来の方法で精製、同定しようとすると、その物性や生理活性に合わせた精製法や生物検定法を確立する必要があり、分子生物学のように一般化されたプロトコルが適用しにくい分野である。そのため、私がこの分野に関わることになった2004年頃には、この「成熟型ペプチドの同定」という段階が植物のペプチドホルモン研究のボトルネックとなっているように感じられた。そこで、様々な手法や工夫を取り入れることによって、成熟型ペプチドの同定を目的とした研究に取り組むことになった。以下にその研究概要について述べる。

1. 精製対象としての植物ペプチドホルモン

生物検定を指標とした精製によって生理活性物質を単離、同定するという天然物化学的な手法を植物ペプチドホルモンに適用した場合の、精製対象としての植物ペプチドホルモンの特徴について考える。ペプチドホルモンは動物でも同様だが一般的に低濃度で作用するために生産量が少ない。これは、特に植物体が小さいシロイスナズナを用いる場合に特に留意する必要がある。その上、分解酵素に対しても脆弱であり抽出には注意が必要である。この「量的問題」が最も響いてくるのが、試料を大量に消費する生物検定の段階である。つまり、生物検定をいかに高感度化、小スケール化できるか、または生物検定に代替する手法を導入できるかという点が最重要検討項目であると言っても過言ではない。次節以降に実際の研究例について述べるが、どちらもこ

の点に関する工夫が成熟型ホルモンの同定に至る鍵であったと考えている。

2. 植物の茎頂分裂組織の幹細胞数を制御するMCLV3

植物のペプチドホルモンを単離同定する手法について検討するため、まずモデルとして研究対象とする前駆体遺伝子を選定することにした。植物の地上部に形成される葉や花などの組織は、茎頂に存在する分裂組織の中心に存在する一群の未分化細胞（幹細胞）が分化して生じた原基が成長することによって形成される。この茎頂分裂組織中に維持されている幹細胞の数は、植物の組織数や成長速度を決める重要な因子であり、厳密な制御機構が存在すると考えられていた。茎頂分裂組織の機能に変化の生じた変異株とそれに対応する原因遺伝子が複数同定されていたが、その中でも*CLAVATA3 (CLV3)*遺伝子に関する解析が進んでいた。*CLV3*は幹細胞で特異的に発現する遺伝子で、幹細胞数を負に制御するペプチドホルモンの前駆体をコードしていると考えられていたが、成熟型構造は不明であった。そこで、この植物地上部の形態形成の根幹で機能する*CLV3*遺伝子を研究対象とすることにした。

当初、この遺伝子を過剰発現させた植物体を凍結破碎して抽出、粗精製しペプチドの検出を行うなどの予備実験を行っていたが、芳しい成果は得られていないかった。この時期に、化学と生物誌に掲載されていた「新規生理活性ペプチドの新しい探索法」という記事に出会った。この記事では、動物の内分泌器官の凍結切片に直接レーザーを照射してMALDI-TOFMSを測定することにより、その器官から分泌される成熟型ペプチドを直接検出、同定するという驚くべき手法が紹介されていた。この手法を植物に適用できれば、前段で述べた量的問題や生物検定の問題もスキップして直接成熟型ペプチドを同定できるはずである。そこで生体材料や切片の調製法、測定条件など様々な検討を行い、最終的に、*CLV3*遺伝子を過剰発現させたカルスから調整した凍結切片にレーザーを照射してMALDI-TOFMSを測定することにより、*CLV3*前駆体のC末端付近に存在する保存領域(CLEモチーフ)に由来し、2カ所のプロリン残基が水酸化された生理活性ペプチドを検出、同定することに成功し、MCLV3と命名した。化学合成したMCLV3はシロイスナズナの茎頂分裂組織や根端分裂組織に対して幹細胞数を減少させるという生理活性を示した。

さらに、カリフラワー可食部から調製した膜画分中にMCLV3と非常に特異的に結合する受容体タンパク質が存在することを明らかにし、トリチウム標識したMCLV3を利用したハイスクループットな受容体結合アッセイ系を確立することができた。そこで、MCLV3の類縁ペプチドを多数化学合成し、茎頂および根端に対する生理活性と受容体結合能を網羅的に評価する構造活性相関研究を展開した。その結果から、受容体結合に必要な残基や、ペプチドの構造保持に必要な残基を明らかにした(図1)。

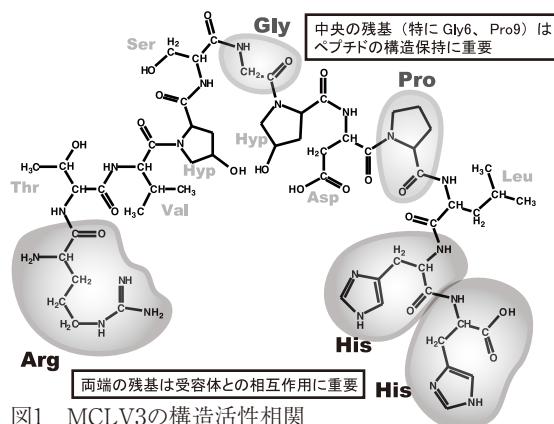


図1 MCLV3の構造活性相関

3. 植物表皮細胞の気孔分化を誘導するstomagen

植物の表皮上に存在する気孔は一対の孔辺細胞からなり、植物の光合成や呼吸、蒸散を行う際のガス交換の調節弁として機能している。気孔数や密度は、湿度や二酸化炭素濃度などの様々な環境要因によって調節されており、逆に気孔密度は植物の光合効率や乾燥耐性に大きな影響を与えることも知られている。また、気孔の形成過程には表皮系幹細胞の運命決定と機能分化、不等分裂を介した表皮のパターン形成などの複雑な過程が含まれていることから、多くの研究者の興味を集めている。

大阪大学大学院理学研究科教授の柿本先生のグループの研究から、この気孔形成過程において表皮細胞が気孔へ分化することを促進するペプチドホルモンの前駆体遺伝子が同定された。そこで、この遺伝子(STOMAGEN)に由来する成熟型ペプチドホルモンの同定を目的とした共同研究を行った。

まず、STOMAGEN遺伝子を過剰発現したシロイスナズナ植物体からアポプラスト(細胞間隙)液を効率良く抽出する方法を確立し、精製出発原料として非常に夾雜物の少ない抽出液を得ることができた。次に問題となったのが、前段で述べた生物検定である。生物検定のみを指標とする通常の生理活性物質の精製とは異なり、このSTOMAGENの研究においては前駆体のアミノ酸配列という重要な情報が先に明らかになっている。この点を最大限に活用し、配列情報をもとにして抗ペプチド抗体を作製し、生物検定の代わりにこの抗体に対する反応性を指標として成熟型ペプチドの精製を行うことにした。最終的に2段階のHPLC精製を含む3段階の精製によって、この遺伝子に由来する45アミノ酸残基からなる生理活性ペプチドstomagenを単離、同定することに成功した。また、京都大学大学院農学研究科教授の入江、村上両先生の協力をいただき、長鎖ペプチド合成によりstomagenを化学合成することができた。その後、合成ペプチドを用いた詳細な構造解析により、その構造を分子内の3対のジスルフィド結合様式も含めて明らかにした。さらに、stomagenが属するEPFファミリーの他のペプチドの合成と機能解析にも取り組み、化学合成したペプチドを用いた共同研究によりその作用機構を明らかにした。

現在は、stomagenおよびその類縁ペプチドを化学合成および組換えタンパク質として得る手法を確立し、詳細な構造活性相関について明らかにすることで、この同じペプチドファミリーに属するペプチド群がどのように特異的な受容体に認識され、

気孔への細胞分化を調節しているのか、また植物の気孔密度を調節することで農業生産性の向上が可能なのかという点に興味を持ち研究を進めている。



図2 stomagenの生理活性(上)とその構造(下)

謝 辞 本研究は、名古屋大学大学院生命農学研究科生理活性物質化学研究分野において行われたものです。この研究の機会を与えていただくとともに、日々ご指導ご鞭撻を賜りました名古屋大学大学院生命農学研究科教授であられた故・坂神洋次先生に謹んで心よりの感謝を申し上げたいと思います。また、現在同研究室でご指導いただいている小鹿一先生、中川優先生にも感謝いたします。本研究を通じて植物ペプチドホルモンという興味深い分野に飛び込んでいく機会をいただき、共同研究を通じて多くのご協力、ご助言をいただきました大阪大学大学院理学研究科教授 柿本辰男先生、同助教 高田忍先生、ペプチドの合成や取り扱いについて多くの貴重なご助言をいただき研究にも多大なご協力をいただきました京都大学大学院農学研究科教授 入江一浩先生、同准教授 村上一馬先生に深く感謝申し上げます。さらに、共同研究を通じて多くのご助言とご協力をいただきました東京大学大学院理学系研究科教授 福田裕穂先生ならびに現熊本大学大学院自然科学研究科教授 澤進一郎先生に感謝いたします。本研究の展開に際してご協力いただきました名古屋大学大学院生命農学研究科准教授 石黒澄衛先生、丹羽智子博士、同理学研究科助教 金岡雅浩先生にも心よりの感謝を申し上げます。また、本研究に参加し、多くの時間と労力を捧げてくれた名古屋大学大学院生命農学研究科生理活性物質化学研究分野の修了生、院生、そして機器分析を中心に関連する技術職員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中部支部長・堀尾文彦先生(名古屋大学大学院生命農学研究科教授)ならびにご支援を賜りました農芸化学会中部支部の諸先生方に厚く御礼申し上げます。

糸状菌のユニークな代謝系を支える新規酵素の発見と多様な代謝を 制御する細胞内レドックス恒常性維持機構の解明



名城大学農学部応用生物化学科 助教 志水元亨

はじめに

糸状菌は古くから我が国の発酵・醸造、酵素や抗生物質の生産にとって重要であり、産業上の重要性はますます高まっている。特に、糸状菌は酵素の宝庫といわれ、すでにアミラーゼをはじめ様々な酵素が産業利用されている。今後、さらに多岐にわたる分野で利用可能な糸状菌由来の新規酵素が発見される可能性を秘めている。また、発酵・醸造や酵素・物質生産など糸状菌を培養する過程では、糸状菌がしばしば高密度培養され酸素不足に陥り、低酸素状態(細胞内NAD⁺/NADHの比率が低下する環境)に曝される。一方、病原性糸状菌の感染時には、宿主が生成する活性酸素種により攻撃されることも知られている。従って、糸状菌の生育環境に応答したレドックス恒常性維持機構が理解できれば、実用上重要な糸状菌の生育制御技術の可能性が見出され多方面の応用技術開発に役立つ。

本研究では、ポストゲノム解析技術を基盤として、糸状菌のユニークな代謝系を支える新規酵素を多数発見し、さらに糸状菌の多様な代謝を制御する細胞内レドックス恒常性維持機構について解明した。以下にその概要を紹介する。

1. 新規GH 134 ファミリーに属するβ-マンナーゼ

Man134A の発見

β-マンナン(グルコマンナンおよびガラクトマンナン)は針葉樹、グアーガムやコーヒー豆などの様々な植物に含まれる多糖で自然界に多く存在するバイオマスの1つであることから、様々な産業分野での利用が期待されている。筆者は、β-マンナンを唯一の炭素源として、麹菌と近縁の糸状菌である *Aspergillus nidulans* を生育させた際に、Glycoside Hydrolase 5 (GH5) ファミリーに属するよく知られた産業利用されているマンナン分解酵素(β-マンナーゼ; 40-50 kDa, アミノ酸配列から既知のβ-マンナーゼはGH5, GH26およびGH113に分類されている)と同様に細胞外に多量に分泌される低分子量(18 kDa)の機能未知タンパク質(HP)を同定した(図1A)。このタンパク質は、既知のβ-マンナーゼを含む機能が分かっているいずれのタンパク質とも全く相同性を有しておらず、推定される機能ドメインすら含んでいなかった。筆者らは、精製したHPを用いた解析から、このタンパク質が新規のβ-マンナーゼ(Man134A)であることを生化学的に明らかにし、新しいGH134 ファミリーを創設した。β-マンナンを基質にした場合、Man134Aは反応産物としてマンノビオース(M₂)、マンノトリオース(M₃)、マンノテトラオース(M₄)を生成し、M₃が主要な反応産物であった。また、鎖長2(M₂)～鎖長6(M₆)のマンノオリゴ糖を基質にした場合、*A. nidulans* のGH5に属するMan5Cと比べて、M₆に対するMan134Aのk_{cat}/K_m値は20倍高かった。さらに、△man134A株を作製し、β-マンナンを唯一の炭素源とした培地で生育させたところ、野生株(WT)と比較して生育が抑制されたことから、Man134Aはβ-マンナン

の資化に関与していることが明らかになった(図1B)。

以上、既知のβ-マンナーゼと比べてMan134Aは、ユニークな酵素学的性質を持つことおよびβ-マンナンの資化に重要であることが明らかになった。

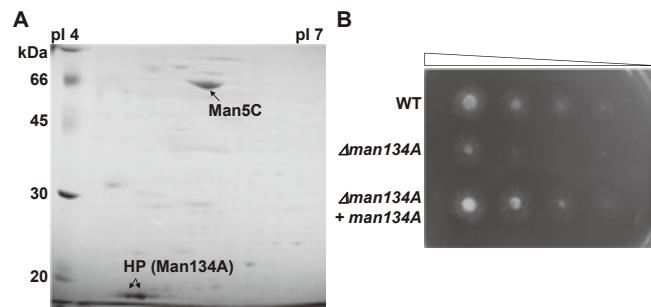


図1 新規 β-マンナーゼ Man134A の発見とその役割。(A) 細胞外タンパク質の二次元電気泳動図、(B) グルコマンナンのみを炭素源にした培地におけるWTと△man134A株の生育。

2. 糸状菌の多様な代謝系を制御する新規細胞内レドックス恒常性維持機構の発見

レドックス恒常性の破綻はエネルギー活動の停止を引き起こす。そのため、細胞内レドックスは厳密に制御されている。糸状菌において、発酵をはじめとする多様な代謝を行う上で、レドックス制御は極めて重要である。糸状菌の二次代謝、アミノ酸合成、アルコール発酵など有用物質の生合成に関与する酵素、遺伝子について数多くの研究が行われてきたが、それらの代謝経路には、NAD(P)(H)などの補酵素を必要とする酸化還元反応が多数存在することが分かっている。筆者らは、糸状菌が多様な生物機能を支える代謝系を活性化させる際に、それらの代謝反応に必要なNAD(P)(H)産生系(NAD(P)(H)の産生を伴う反応系)を同時に制御することによって、ユニークな代謝系の効率を高めていることを明らかにした(図2)。

2-1. 新規Nudix hydrolase (NdxA)による細胞内レドックス調節に依存したサーチュイン (SirA) による二次代謝物の生産制御

細胞内におけるNAD⁺とNADHの総量は、*de novo*での生合成とサルベージ経路でコントロールされていると考えられているが、NAD(H)の分解による調節機構についてはほとんど分かっていない。筆者らは、*A. nidulans*において、真核生物に広く保存されており、トランスクリプトーム解析から定常期に発現が誘導されていたNAD(H)を加水分解する新規Nudix hydrolaseであるNdxAを見出し、その生理的役割について明らかにした。△ndxA株では、定常期にNAD⁺を蓄積していたことから、NdxAはNAD⁺/NADHのホメオスタシスに関わっていることが示唆された(図2)。また、

$\Delta ndxA$ 株では、二次代謝物 (SM) であるステリグマトシスチンやペニシリングの生成量およびそれらの生合成に関わる遺伝子の発現量が減少した。さらに、NAD⁺ 依存的にヒストン H4 の 16 番目のリシン残基の脱アセチル化を行うことで遺伝子の発現を抑制する、糸状菌の新規サーキュインである SirA を発見した。 $\Delta sirA$ 株では、SM の生成量が増加した。 $\Delta ndxA$ 株では SM の生成量が減少したが、 $\Delta sirA \Delta ndxA$ 株では増加したことから、NdxA による SM 生合成の制御は、SirA を介することが示された(図2)。本研究から、真核生物に広く保存されており NAD (H) を加水分解する NdxA は、定常期における NAD⁺/NADH のバランスを調節することで、NAD⁺ を用いてヒストンの脱アセチル化を制御する SirA の働きをコントロールする新規エピジェネティック制御因子であることが明らかになった(図2)。

2-2. 低酸素条件下で活性化する分岐鎖アミノ酸発酵による NAD(P)⁺ 再生機構

プロテオーム解析から、低酸素条件下において *A. nidulans* は分岐鎖アミノ酸およびグルタミン酸の生合成を活性化させていることを見出した。そこで、培地中の代謝物を分析したところ、低酸素条件下において、エタノール、乳酸および分岐鎖アミノ酸 (BCAA)，グルタミン酸を含む種々のアミノ酸が蓄積していた。さらに、生化学および分子生物学的に検討した結果、分岐鎖アミノ酸の生合成はグルタミン酸をアミノ供与体として用いるため、分岐鎖アミノ酸の生合成とグルタミン酸の供給が協調して機能し、2つの反応(経路)を効率よく行なうことで、低酸素条件下にて蓄積した NAD(P)H を NAD(P)⁺ へと再酸化(分岐鎖アミノ酸発酵)し、生成した NAD(P)⁺ を解糖や発酵に利用していることを明らかにした(図2)。これは、糸状菌の低酸素条件への適応戦略として生理学的に重要な発見となった。

2-3. 酸化ストレス耐性化に関する新規酵素の発見

糸状菌の酸化ストレス応答は、農学だけでなく医学分野でも関心が高い。筆者らは、ポストゲノム解析を利用して、糸状菌のみに見いだされる酸化ストレスの耐性化に関わる新規グルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST) を発見した(図2)。さらに、新

規なペプチドである NO-inducible nitrosothionein (iNT) とチオレドキシン (Trx) レダクターゼが協調して一酸化窒素 (NO) を無毒化することを明らかにした(図2)。iNT 様ペプチドは生物界に広く分布することから、iNT による NO 耐性化は普遍的なものであると考えている。

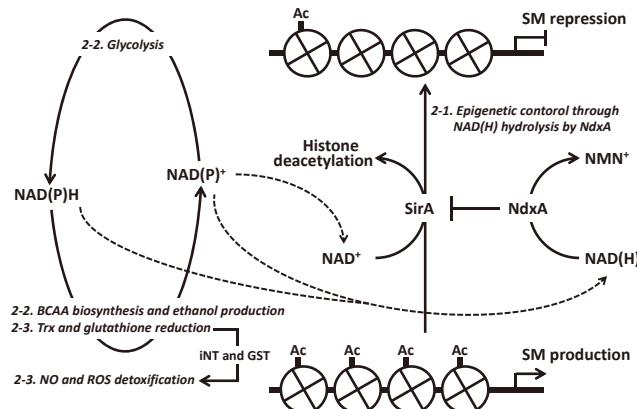


図2 糸状菌の多様な代謝系を制御する新規細胞内レドックス恒常性維持機構。

謝辞 本研究は、名城大学農学部応用生物化学科応用微生物学研究室ならびに筑波大学生命環境科学研究科負荷適応微生物学研究室において行われたものです。ポストゲノム時代に最先端の糸状菌研究を行う機会を与えていただき、終始ご指導ご鞭撻を賜りました筑波大学教授・高谷直樹先生に深甚なる感謝の意を表します。また、研究遂行において多大なるご助言とご支援を賜りました名城大学教授・加藤雅士先生、名古屋大学教授・小林哲夫先生に心より感謝申し上げます。大学院時代にポストゲノムおよび酵素研究の基礎を厳しくご指導くださった九州大学教授・割石博之先生に深く感謝申し上げます。本研究の成果は、研究室の卒業生・在学生および共同研究者すべての皆様のご協力、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、本奨励賞にご推薦くださいました日本農芸化学会中部支部長・堀尾文彦先生ならびにご支援くださいました諸先生方に厚く御礼申し上げます。



環境細菌間における可動性遺伝因子の挙動に関する研究

静岡大学 学術院 工学領域 化学バイオ工学系列 准教授 新 谷 政 己

はじめに

プラスミドやトランスポゾンといった可動性遺伝因子は、微生物の急速な進化・適応能を促し、その多様性を産み出す重要な因子である。特に、伝達性のプラスミドは、微生物細胞どうしの物理的な接触によって細胞間を移動して、薬剤耐性遺伝子や、環境中に残留する難分解性物質を代謝・分解する遺伝子を「運ぶ」ことができる。こうした可動性遺伝因子によって、遺伝子が微生物間を伝播する現象は知られていたが、どのような可動性遺伝因子が、どこで、どのように、どの程度伝播するのか、という具体的な情報については、不明な点が多くあった。本研究では、東京大学生産工学研究センターの生物制御工学部門（現・環境保全工学部門）で単離された、ダイオキシン類化合物分解微生物の分解遺伝子を「運ぶ」、プラスミドやトランスポゾンの分布調査に端を発し、その様々な環境下における動態解析を行ってきた。

1. カルバゾール分解(car)遺伝子群の水平伝播を担う遺伝因子の基本機能の解明

Pseudomonas resinovorans CA10株は、ジベンゾ-p-ダイオキシンの構造類縁体、カルバゾール（以下CAR）を唯一の炭素源・窒素源・エネルギー源として生育可能な微生物である。本菌株は、CAR分解(car)遺伝子群と、CARの代謝中間体であるアントラニル酸分解(ant)遺伝子群を、およそ200 kbのプラスミド(pCAR1と命名)上に有する。我々がpCAR1の全塩基配列を決定した当時、他に相同性の高い配列情報がなく、pCAR1は新奇性の高いプラスミドであった。そこで、pCAR1の基本機能（複製・維持・接合伝達）を、塩基配列情報に基づく分子遺伝学的手法によって調べた。その結果、pCAR1は不和合性群IncP-7群に含まれること、pCAR1の複製・維持にはrepA, oriV, par遺伝子群が必要であること、*Pseudomonas*属細菌間を接合伝達可能なことが明らかになった。またpCAR1上のcar·ant遺伝子群は、染色体等、他の複製単位に転移可能な、73 kbの大型のトランスポゾン、Tn4676に含まれる形で存在することも判明した。さらに、別の場所から単離された他のCAR分解菌からもpCAR1·Tn4676を見出したことから、これらの遺伝因子がcar·ant遺伝子の水平伝播を担うことが推定された（表）。

表. CAR分解菌の分解遺伝子群を運ぶ可動性遺伝因子

CAR分解菌	可動性遺伝因子	特徴
<i>Pseudomonas resinovorans</i> CA10	IncP-7群に属する複製・維持にrepA oriV parWASB領域が必要	
<i>P. resinovorans</i> CA06	pCAR1	<i>Pseudomonas</i> 属細菌間を接合伝達可能
<i>Pseudomonas</i> sp. K15	Tn4676	73-kbクラスII型トランスポゾン
<i>Pseudomonas</i> sp. K22		pCAR1上、その他の宿主染色体上に存在
<i>Pseudomonas</i> sp. K23		
<i>P. stutzeri</i> OM1	Tn4676株	
<i>Novosphingobium</i> sp. KA1	pCAR3	2つのタイプのcar遺伝子群をもつ

2. pCAR1のモデル環境・実環境試料中の動態解析

CA10株から見出されたcar·ant遺伝子群は、自然界の微生物間を、pCAR1やTn4676によって移動可能と考えられた。そこで、これらの因子が、実際の環境ではそのような挙動を示すのか、pCAR1とその宿主の動態解析を行った。まず、実環境を模したモデル土壤・環境水にCARを添加し、pCAR1の宿主を接種した後、宿主の生残性・CAR残存性・接合伝達性等を追跡した。その結果、土と水環境で宿主やpCAR1の挙動は大きく異なり、モデル土壤環境では接合伝達が検出されず、土の水分含量がCAR分解の成否を左右する主要な要因であった。一方、水環境では、宿主ごとに接合伝達の成否が異なり、二価の陽イオン(Mg²⁺, Ca²⁺)が接合伝達に必須なことを見出した。並行して、実環境由来の非滅菌試料を用いて動態解析を行ったところ、モデル環境試料での結果と同様、pCAR1の接合伝達は、土壤中では検出されず、河川水試料内でのみ検出された。また、得られた接合完了体の大半は、*Pseudomonas*属細菌であったが、異なる細菌目に属する*Stenotrophomonas*属細菌も含まれ、pCAR1が異目的細菌に接合伝達可能なことを初めて見出した。

3. pCAR1の異なる宿主内における挙動解析

プラスミドが種々の微生物を宿主とする際には、プラスミド上・宿主染色体上の双方の遺伝子発現が、互いに影響を受け、宿主の挙動が変化すると予測された。そこで、pCAR1の異なる宿主内における挙動の比較を試みた。まずpCAR1をもつ*Pseudomonas*属に属する各宿主の表現型の違いを比較した。その結果、pCAR1をもつ*P. fluorescens* Pf0-1株では、CAR代謝時に、必要な染色体上の酵素遺伝子群の転写が誘導されず、CAR代謝の一部が途中で停止して、効率的な分解ができないことを見出した。また本宿主は、CAR存在下で培養すると（おそらく代謝の停止に伴う毒性物質の蓄積を防ぐために）、pCAR1・染色体上のDNA領域の組換えを生じた菌株が出現しやすくなった。次にゲノム配列既知の宿主*Pseudomonas*属細菌3株(*P. putida* KT2440, *P. aeruginosa* PAO1, *P. fluorescens* Pf0-1株)について、高密度マイクロアレイを用いたトランスクリプトーム比較を行った。その結果、宿主ごとに転写変動する遺伝子数は異なったものの、3株に共通して鉄獲得に関連する遺伝子の転写量が増大しており、実際に一過的な鉄欠乏を生じることが判明した。またpCAR1をもつKT2440株では、排出ポンプの発現が強く活性化し、高濃度の抗生物質に耐性を示すことも判明した。一方、pCAR1上の遺伝子は、宿主ごとに転写量の異なる遺伝子が見出され、特に核様態タンパク質(nucleotide associated proteins, 以下NAPs)をコードする遺伝子は、pCAR1が安定に維持されるのに重要な因子であることも判明した。

4. 一細胞解析手法の確立とプラスミドの宿主域の解明

2の結果から、実験室内で、培養可能な細菌を用いて行った接合実験と、未培養・難培養性細菌を多数含む環境試料を用いた接合実験とでは、結果として接合完了体の種類(=宿主域)が変わる可能性が考えられた。そこで、pCAR1に加え、過去の研究により広範な種類の細菌に接合伝達可能なpBP136とNAH7をモデルプラスミドとして用い、それぞれを有する供与菌と、未培養・難培養性細菌を含む、土壤試料より抽出した微生物画分を受容菌群として混合した。その後、接合完了体細胞を、培養せずに一細胞ずつ検出・分離・解析し、各プラスミドの宿主域の決定を試みた。一細胞レベルの解析手法としては、プラスミドを受け取ることでGFPが発現するシステムを利用し、蛍光を示す細胞をセルソーターで一細胞ずつ検出・分離した後、各細胞から直接全ゲノムを增幅して遺伝子解析を行った。その結果、培養行程を経ない手法によって、3種類のプラスミドいずれについても、従来は得られなかつた細菌門(pBP136)や細菌網(pCAR1およびNAH7)に属する宿主を得ることに成功した(図1)。

5. プラスミドデータベースの整備

近年、微生物のゲノム解読が急速に進むにつれ、塩基配列解読済みのプラスミドの数も急増している。一方で、各プラスミドの分類や、どの宿主にどのようなプラスミドが存在しているのか、といったデータベースの整備は不十分であった。そこで、複製開始タンパク質のアミノ酸配列に基づく分類と、接合伝達を担う一連のタンパク質群のアミノ酸配列に基づく分類とを組み合わせて、公的データベースに登録済みの、約5000のプラスミドの配列に対して適用し、全プラスミドの再分類を行った。また、宿主の系統分類学的な関係と、プラスミドの特徴(サイズ、GC含量、接合伝達性の有無)とを比較して整理した。実際に、我々が塩基配列を決定したダイオキシン類化合物分解菌がもつ、新たなプラスミドについて、本データベースを利用して調べたところ、類似のプラスミドを持つ宿主グループが明らかになった。従って、本データベースによって、今後見出される新規プラスミドの分類が容易になると予想される。また、特定の遺伝子を有するプラスミドの選別時にも有効で、実際に本データベースを活用し、上述したNAPs遺伝子のプラスミド上の分布を調べたところ、伝達性を有し、サイズの大きいプラスミドほど、複数のNAPs遺伝子を有することが判明した(図2)。

①プラスミドの宿主と環境細菌集団を混合
pBP136::gfp, pCAR1::gfp, NAH7::gfp

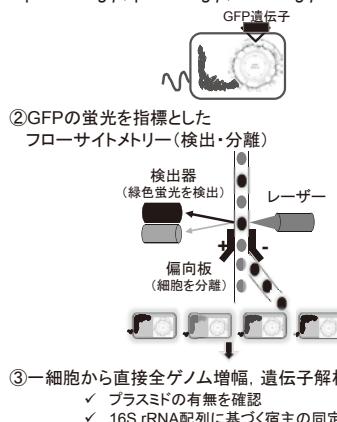


図1. 一細胞解析に基づくプラスミドの宿主域の決定

おわりに

本研究では、プラスミドを中心とした、可動性遺伝因子の異なる環境・宿主内における動態解析を行い、環境細菌間における可動性遺伝因子の挙動を左右する、重要な環境因子・宿主因子・プラスミド上の因子を発見してきた。また、既知のプラスミドであっても、従来知られていたよりも広範囲の細菌間を移動し、遺伝子の授受を行っていることが示された。現在は、本研究で用いた手法やデータベースを活用して、好気環境から、微好気・嫌気環境へと対象を広げて、新たなプラスミドを探索するとともに、その挙動について研究を行っている。

謝 辞 本研究は、東京大学生物生産工学研究センター・環境保全工学部門(旧生物制御工学部門)、理化学研究所バイオリソースセンター・微生物材料開発室と、静岡大学工学部化学バイオ工学科にて行われたものです。本研究に携わる機会を与えて頂き、ご指導を賜りました東京大学名誉教授 大森俊雄先生、同名誉教授 山根久和先生(現・帝京大学理工学部教授)に心から感謝申し上げます。特に、学生の頃から今日に至るまで、公私にわたり、いつも親身にご指導ご鞭撻を賜りました、東京大学生物生産工学研究センター教授 野尻秀昭先生に深く感謝申し上げます。また、理化学研究所で本研究を継続・発展させる機会をお与え頂き、貴重なご助言を賜りました、微生物材料開発室室長・大熊盛也先生に深く感謝申し上げます。静岡大学に異動後、日頃より温かいお言葉とご助言を頂戴しました、同教授、金原和秀先生に厚く御礼申し上げます。また、共同研究者として、貴重なご意見・ご助言を賜りました、東京大学生物生産工学研究センター准教授 岡田憲典先生、同助教 水口千穂先生、産業技術総合研究所 羽部浩先生、東北大学大学院生命科学研究科教授 津田雅孝先生、同准教授 永田裕二先生、同助教 大坪嘉行先生、富山県立大学教授 西田洋巳先生、同助教 高橋裕里香先生、宮崎大学農学部准教授 井上謙吾先生、秋田県立大学助教 宮腰昌利先生に厚く御礼申し上げます。お名前を挙げさせてせませんが、本研究にご尽力頂きました東京大学生物生産工学研究センター環境保全工学部門と、静岡大学大学院総合科学技術研究科工学専攻化学バイオ工学コース金原・新谷研究室の修了生、在学生、研究補助員の方々に感謝申し上げます。

最後になりましたが、本奨励賞にご推薦下さいました日本農芸化学会中部支部長・堀尾文彦先生(名古屋大学大学院生命農学研究科教授)に厚く御礼申し上げます。

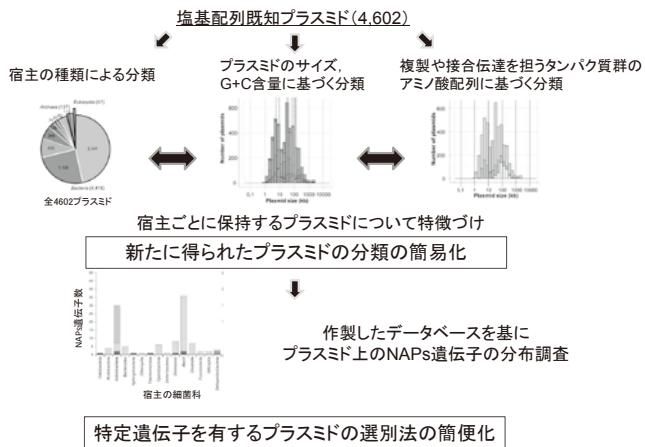


図2. プラスミドデータベースの整備と利用

アミノ酸代謝に関する酵素に関する構造生物学的研究



東京大学生物生産工学研究センター 助教 富田 武郎

はじめに

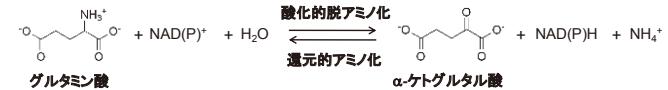
アミノ酸はタンパク質の構成成分であると同時に、近年生体調節因子としての機能も注目されている。実際、これまでグルタミン酸は食品中のうまみ成分として、リジンは家畜飼料として大量に生産され、用いられており、最近ではその他のアミノ酸も食品のサプリメントとして利用されます。その需要が高まっている。アミノ酸の生理機能や発酵生産の基盤を明らかにすることによって、さらなる有効利用へと展開されるものと考えられる。筆者は、好熱菌 *Thermus thermophilus* 由来のグルタミン酸脱水素酵素の解析を通じて、哺乳類由来酵素と共にロイシンによる機能調節機構を明らかにした。また、新規リジン合成に関わる酵素の構造生物学的研究を行い、ユニークな調節機構、寛容な基質認識機構およびキャリアタンパク質を用いる生合成機構の一端を明らかにした。

1. グルタミン酸脱水素酵素の機能調節に関する研究

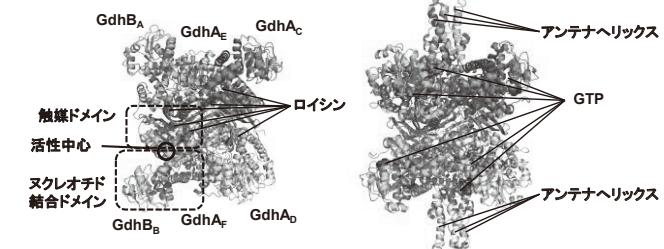
グルタミン酸脱水素酵素 (GDH) は、NAD(P)(H) を補酵素とし、 α -ケトグルタル酸とグルタミン酸との間の変換を触媒する酵素である(図1)。哺乳類由来のGDHは様々な代謝化合物による複雑な調節機構が存在しており、GTPやATP、NADHなどによる阻害を受け、ADPやNAD⁺、ロイシンなどによる活性化を受けている。多くの化合物によるアロステリック調節はアンテナヘリックスを介して起こることが示されている。ヒトGDH1においてGTPによる阻害の耐性を引き起こす変異は、毒性の高いアンモニアの過剰放出を促すと同時に、インスリン過剰分泌を促すことから、高インスリン/高アンモニア(HI/HA)血症の原因として特定されている。一方、アンテナヘリックスを持たない植物や微生物由来のGDHはアロステリック調節を受けないと考えられてきた。一般にGDHは同一サブユニットからなるホモ6量体であるが、筆者は高度好熱菌 *Thermus thermophilus* 由来のGDHが互いに相同性を有するタンパク質であるGdhAとGdhBからなるヘテロ複合体を形成することまで全く知られていないユニークな特徴を持つことに加え、哺乳類以外の生物由来のGDHとしては初めてロイシンによって強く活性化を受けることを発見した。さらに、ロイシンによる活性化機構を明らかにするために *T. thermophilus* 由来のGDHの結晶構造解析を行い、ロイシン結合型構造を決定することに成功した(図2)。結晶構造からロイシンはGDHの活性中心から離れたサブユニット間境界領域に結合していることが明らかになり、それを取り巻くアミノ酸残基により特異的に認識されていることが示された(図2)。驚くべき事に、ロイシンを認識するアミノ酸残基は他の多くの生物では保存されていないものの、ヒトやウシなど哺乳類のGDHでは保存されており(図2)、ロイシンにより特に強い活性化を受けるヒトGDH2の変異体解析によって哺乳類由来のGDHも同様な機構でロイシンによって活性化されることを直接的に示すことに成功した。以上の結果

から、微生物においてアミノ酸をシグナルとした新規な代謝調節機構が存在することが示されただけでなく、栄養シグナルとして機能するロイシンのセンシング機構の一端が明らかになった。さらには哺乳類のGDHの活性化機構についても重要な情報を与えており、GDHをターゲットとした創薬開発にもつながるものと期待される。

グルタミン酸脱水素酵素の反応



Thermus thermophilus 由来 GDH



ウシ由来 GDH

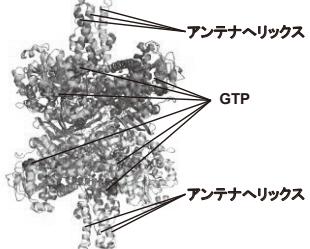


図1 グルタミン酸脱水素酵素(GDH)の反応(上段)と結晶構造(下段)

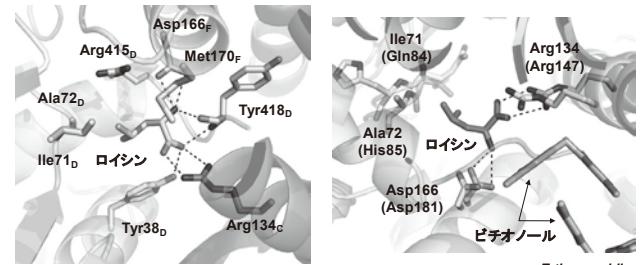
T. thermophilus 由来 GDH のロイシン結合サイト*T. thermophilus* 由来 GDH のロイシン結合サイトとウシ GDH の阻害剤結合サイトの重ね合わせ

図2 GDHのロイシン結合サイト

2. 新規リジン合成に関わる酵素の機能・構造解析

好熱菌 *T. thermophilus* から発見された新規なリジン合成経路の前半部分 (α -ケトグルタル酸から α -アミノアジピン酸への変換) はTCAサイクルの一部やロイシン合成経路と、後半部分 (α -アミノアジピン酸からリジンへの変換) はアルギニン合成経路の一部と反応および酵素が類似しており、実際にこれらの反応をも触媒できる多機能酵素が多く存在している。このことから本生合成経路が酵素の基質特異性が分化する前の原始的な特徴を残したものであり、多くの代謝経路の進化的成り立ちを解明するための鍵となる代謝系として考えられる。筆者はそのようなリジン合成経路の特徴とその分子機構の全貌を

明らかにするため、構成する酵素群の結晶構造解析を行った(図3、図4)。

初発酵素であるホモクエン酸合成酵素(HCS)はリジンによるフィードバック調節を受けることが知られている。HCSにおいては、リジンによって基質と拮抗的に活性が阻害されるため、リジンが活性中心に結合すると考えられたが、基質とは化学構造が全く異なるリジンが結合するとは考えにくく、特殊な機構が存在する可能性が示唆されていた。著者は、本酵素の基質複合体、リジン複合体の結晶構造を決定することで、酵素が活性中心構造を柔軟に変化させることにより基質ポケットに阻害剤を受け入れるという新規な阻害機構が存在することを証明した(図3)。また、リジン生合成4番目の反応を触媒するホモイソクエン酸脱水素酵素は寛容な基質特異性を有するが、本酵素を鑄型として部位特異的変異と分子進化工学的手法により生物学的活性を有する3-イソプロピルリジン酸脱水素酵素を創出し、その結晶構造を決定することにより新たな基質特異性の獲得機構を解明した。さらに、5番目の反応を触媒する α -アミノアジピン酸アミノ基転移酵素は同一活性中心において同生合成経路の中間体である α -アミノアジピン酸だけでなく分岐鎖アミノ酸や芳香族アミノ酸、グルタミン酸等の基質を幅広く反応するが、結晶構造解析により基質認識に関わる α -ヘリックスの向きと側鎖構造を柔軟に変化させることにより多様な基質認識を可能にしていることを明らかにした。6番目から10番目の反応は、ごく最近発見されたアミノ基キャリアタンパク質を用いて生合成中間体を保護しながら効率的に進行するが、この反応を担う酵素群とキャリアタンパク質との複合体の結晶構造を決定することに成功し、各酵素によるキャリアタンパク質LysWの認識機構を明らかにした(図4)。本生合成システムでは、キャリアタンパク質が各酵素の間で受け渡されていく機構が存在すると予想され、解明した立体構造情報はキャリアタンパク質を用いるシステムの全貌を解明するための基盤を提示したといえる。最近、同システムは放線菌における多種の

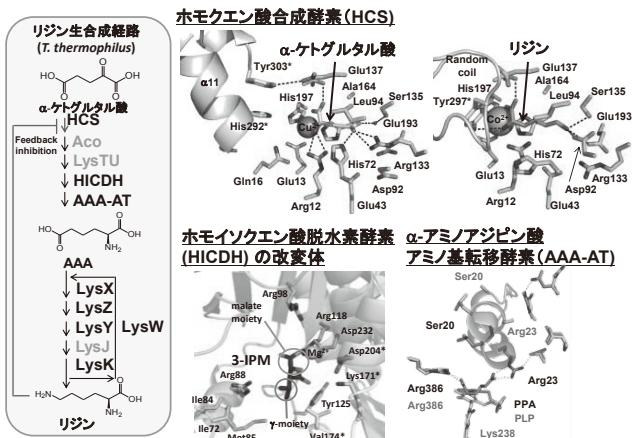


図3 新規リジン生合成経路と前半の反応を担う酵素の結晶構造

*ArgX (Sulfolobus tokodaii)
由来LysXホモログ)* **LysWとLysWの複合体** **LysKとリジンの複合体の複合体**

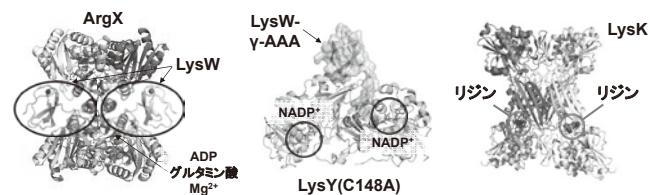


図4 リジン生合成経路後半の酵素の結晶構造

天然物の生合成にも利用されていることが明らかになりつつあり、この構造基盤がキャリアタンパク質を利用して生合成される多様な天然物の効率的合成や構造多様性の拡張を行う上で必要な情報として利用されることが期待される。

おわりに

本研究では微生物由来のアミノ酸代謝に関する酵素について結晶構造解析をベースとして機能解明を行ってきた。*T. thermophilus*由来のGDHの解析を行うことにより、バクテリアにおける新規なアミノ酸センシング機構を発見し、新たな代謝調節機構の存在を示した。さらに、複雑に調節を受けるヒトGDHにも共通したアミノ酸センシング機構が存在することを示し、未だ不明な部分が多いヒトGDHの調節機構の解明につながる重要な情報を得ることができた。一方、バクテリアの新規なリジン生合成経路を構成する酵素群の網羅的な結晶構造解析を行うことによって、本経路のユニークなフィードバック阻害機構や、原始的な酵素が有する寛容な基質特異性の構造基盤、さらには新規キャリアタンパク質を利用する生合成システムの分子機構の一端について原子レベルで明らかにすることができた。

以上の結果は、アミノ酸代謝システムの機能発現および調節の分子機構に関する精密な理解を深めただけでなく、代謝経路の人為的設計のための基礎となり、今後の微生物を利用した物質生産法の開発に寄与することが期待される。

謝 辞 本研究は、東京大学生物生産工学研究センター細胞機能工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、学生時代から今日まで多大なご指導ご鞭撻を賜りました東京大学生物生産工学研究センター教授 西山真先生に心から感謝申し上げます。細胞機能工学研究室において、多大なご指導を頂きました東京大学生物生産工学研究センター准教授 葛山智久先生に厚く御礼申し上げます。また、本研究に参加し、協力頂いた東京大学生物生産工学研究センター細胞機能工学研究室の学生、研究員諸氏に感謝致します。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東支部長・西村敏英先生(日本獣医生命科学大学応用生命科学部)に厚く御礼申し上げます。



有用植物二次代謝産物の生合成機構に関する生化学 および分子細胞遺伝学的研究

富山県立大学工学部生物工学科 講師 野 村 泰 治

はじめに

植物二次代謝産物の生理学的存在意義の1つは、病原菌や害虫に対する防御にあるものと考えられており、実際に抗菌活性や摂食阻害・殺虫活性を示す二次代謝産物が多く知られている。もう1つの重要な意義は、医薬、農薬、香粧品、食品等の種々の産業分野での利用が挙げられる。こういった生物・薬理活性を示す有用植物二次代謝産物の生合成機構を解明することは学術上重要であるだけでなく、耐病性育種や、難入手化合物の効率的生産系の開発といった応用を展望する上でも欠かせないものである。筆者はこれまで、食用作物（コムギ）、薬用植物（トコン）、園芸植物（チューリップ）といった非モデル植物における有用植物二次代謝産物を対象として、生化学および分子細胞遺伝学的なアプローチによってその生合成機構の解明に取り組んできた。

1. コムギにおけるベンゾキサジノン類の生合成研究

「ベンゾキサジノン（Bx）類」は、コムギ、ライムギ、トウモロコシを含む数種のイネ科植物にみられる耐病性二次代謝産物である。このうち、コムギ（パンコムギ）はA, B, Dの3つのサブゲノムからなる6倍体のゲノム（ゲノム式AABBDD）をもつことを特徴としている。Bx類の生合成研究はドイツのグループによるトウモロコシでの研究が先行していたが、6倍体のコムギでは2倍体であるトウモロコシにはみられない、倍数性植物特有の二次代謝生合成機構が存在していることが想定された。生化学的な解析の結果、Bx生合成経路自体はコムギとトウモロコシで共通であったが、コムギ異数体系統を用いた染色体マッピングを行ったところ、コムギでは生合成酵素遺伝子群はA, B, Dの各サブゲノムに1セットずつ計3セット存在していることが分かった。そこで、3つのサブゲノムに由来する生合成酵素遺伝子群を全て単離し、遺伝子発現量と酵素触媒能をサブゲノム間で比較する新たな系を確立した。これによって、生合成への寄与率にはサブゲノム間でバイアスがかかっており、特にBゲノムの寄与が顕著であることを明らかにした（図1）。これは、倍数性植物のサブゲノム間の性能差異を遺伝子と酵素の両面から定量的に示した最初の例であり、二次代謝以外の枠組みでも成立する普遍的機構として提示したものである。興味深いことに、トウモロコシでは生合成酵素遺伝子群は染色体上でクラスターを形成しているのに対し、コムギではクラスターの分散が起こっていた。トウモロコシでの発見を端緒として植物二次代謝の生合成酵素遺伝子クラスターの例が相次いで報告され、クラスターの形成は、生合成酵素遺伝子群の共発現を可能にする機構の1つであるとの主張が主流となっているが、クラスターが異なる染色体上に分散しているコムギにおいてもBx生合成酵素遺伝子群が共発現している事実はその反例であり、植物の二次代謝生合成酵素遺伝子クラスターの存在意義に対して一石を投じる発見である。

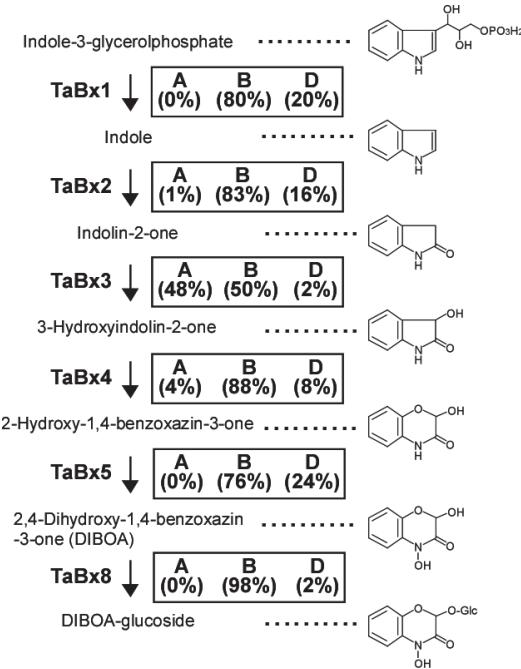


図1 各Bx生合成酵素遺伝子（*TaBx*）につき、A, B, Dのサブゲノムに由来する遺伝子（同祖遺伝子）が存在する。生合成への寄与率（カッコ内）はBゲノムが最も高い。

2. 薬用植物トコンにおけるイペカックアルカロイド類の生合成研究

生薬トコンの根には、テルペノイド-イソキノリン骨格を有する「イペカックアルカロイド類」が含まれており、催吐剤やアメバ赤痢の特効薬として古くから使われてきたが、その生合成経路は前駆物質やいくつかの中間体の構造を除いて分かっていなかった。イペカックアルカロイド類のうち、主成分である「エメチン」を高生産する *in vitro* 培養根のEST（約1,000配列）から、推定生合成反応をつかさどると予想される候補遺伝子を選抜、全長配列を単離し、組換え酵素による詳細な機能解析を行った。その結果、生合成初期の鍵酵素の一つである「Ipecac alkaloid β -glucosidase」をエメチン生合成酵素遺伝子としてはじめて同定した。この過程で、酵素反応生成物の高い反応性による自発的な反応のため、通常の酵素反応では单一の生成物が得られないという問題に直面した。NaBH₄CN存在下で酵素反応を行うことで、自発的反応経路上で生じると推定された iminium cation を還元し、单一の生成物に導くことに成功したことがブレークスルーとなり、その構造解析に基づいて、酵素反応生成物の自発的反応物のうち、この iminium cation がそれ以降の生合成反応の中間体となることを示した。さらに、2分子のドーパミンに由来するエメチン中のメトキシ基4つが、3種の「Ipecac alkaloid O-methyltransferase」による段階的な

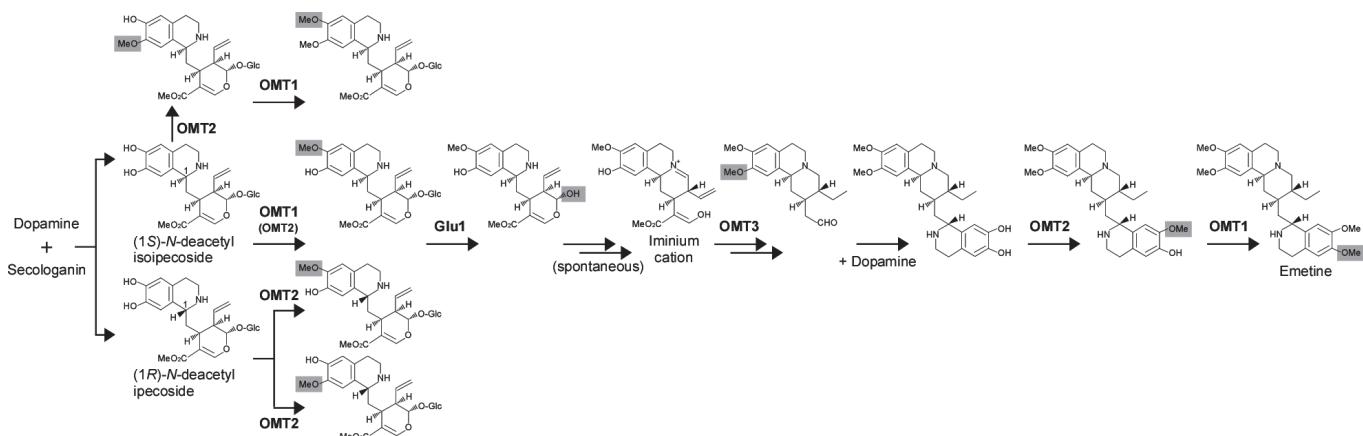


図2 イペカックアルカロイド生合成経路。Glu1は「Ipecac alkaloid β -glucosidase」、OMTは「Ipecac alkaloid O -methyltransferase」を表している。

反応によって形成されていることを、詳細な酵素学的解析によって明らかにした。これら計4種の生合成酵素遺伝子の同定によって、これまで未解明であったイペカックアルカロイド生合成経路の全体像を提倡した(図2)。

3. チューリップにおけるチューリッポシド／チューリッパリン類の生合成研究

チューリップの耐病性二次代謝産物として古くから知られているグルコースエステル「チューリッポシド(Pos)類」から、抗菌活性物質本体であるアグリコンのラクトン化体「チューリッパリン(Pa)類」への酵素変換系を解明した。この変換反応を触媒する「Pos変換酵素」の分子実体は全く分かっていなかったが、主要Pos類であるPosAおよびPosBはそれぞれ異なる酵素によって、対応するPaAおよびPaBへと変換されるとの作業仮説に基づき、PosA変換酵素およびPosB変換酵素をチューリップ組織から精製することに成功した。両酵素遺伝子の解析によって、Pos変換酵素は、グルコースエステルであるPos類の加水分解ではなく、分子内エステル転移反応によるラクトン形成を触媒する、これまでに知られていなかった新しいタイプのカルボキシルエステラーゼであることを発見した(図3)。このユニークな酵素の同定は、今では「古典的」とも称される天然酵素の精製に基づいてはじめて達成されたものであり、*in silico*での目的酵素の推測・同定が困難な場合には、酵素精製が今でもなお新規酵素を同定する上で有用であることを示している。さらに、両変換酵素にはそれぞれ複数のアイソザイムが存在しており、組織ごとに異なるアイソザイムが発現しているという分子多様性の存在を酵素、遺伝子の両面から明らかにした。同時に、Pos変換酵素が全組織で構成的に発現していることを見いだすとともに、本酵素が細胞内のプラスチドに特異的に局在していることを証明した。この発見に基づいて、健常細胞ではPos類とPos変換酵素は、液胞とプラスチドという異なるオルガネラに存在することによって不必要的酵素反応を回避し、感染や摂食による細胞破碎に伴い両者が接触すると、酵素反応によって速やかに活性物質であるPa類を生成するという、チューリップの化学防御機構を新たに提唱した。さらに、本酵素変換系を応用することで、化学合成が困難な光学活性化合物PaBの酵素法に基づく生産プロセスを構築し、かねてより種々の分野で抗菌剤としての利用が期待されてきたPaBの用途開発への端緒を開いた。

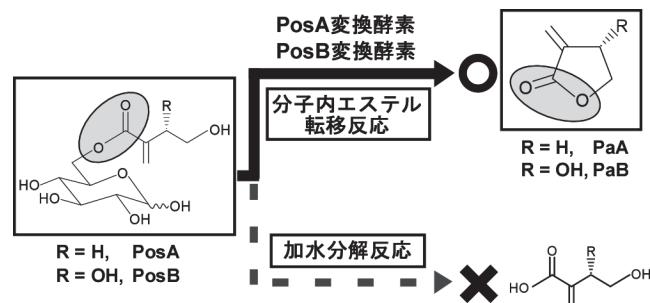


図3 Pos変換酵素はカルボキシルエステラーゼファミリー酵素であるが、分子内エステル転移反応によるラクトン形成のみを触媒する。

謝 辞 本研究は京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻生物機能制御化学分野、同応用生物科学専攻植物遺伝学分野、米国 Donald Danforth Plant Science Center, Toni M. Kutchan Laboratory、ならびに富山県立大学工学部生物工学科植物機能工学講座において行われたものです。ムギ類の二次代謝研究の機会を与えていただき、ご指導、ご鞭撻を賜りました京都大学名誉教授・岩村淑先生に衷心より感謝いたします。学生時代およびポストドク時代を通して、ご指導を賜りました京都大学名誉教授・遠藤隆先生(現龍谷大学教授)に御礼申し上げます。一大学院生であった私に実験の場をご提供いただき、多くのご指導と激励を賜りました神戸大学名誉教授・大川秀郎先生、同教授・今石浩正先生に厚く御礼申し上げます。京都大学在籍時から現在まで、終始ご指導、ご支援いただいている石原亨先生(現鳥取大学教授)に心より感謝の意を表します。トコノの二次代謝研究の機会を与えていただき、2年半の留学期間中、公私にわたってご指導を賜りました Toni M. Kutchan 博士、故 Meinhart H. Zenk 博士夫妻に厚く御礼申し上げます。チューリップの二次代謝研究の機会を与えていただき、日頃から惜しみないご指導とご協力を賜っている富山県立大学教授・加藤康夫先生に深甚なる感謝の意を表します。現所属への着任以来ご支援いただいている荻田信二郎先生(現県立広島大学教授)に深く感謝申し上げます。最後に、本奨励賞にご推薦くださいました日本農芸化学会中部支部長・堀尾文彦先生に厚く御礼申し上げます。



芳香族ポリケタイドの生合成研究と物質生産への応用

静岡県立大学食品栄養科学部食品生命科学科 准教授 鮎 信 学

はじめに

ポリケタイドは、酢酸やプロピオン酸を基本単位とする二次代謝産物の総称である。III型ポリケタイド合成酵素(III型PKS)は、伸長反応と閉環反応によってポリケタイドに構造多様性を賦与する。伸長反応とは、基質の縮合のことであり、III型PKSはこの種類および縮合回数を規定する。また、III型PKSは閉環反応において、ポリケタイド鎖の折りたたみの様式を制御する。

ゲノム情報のホモロジー検索に基づいた天然有機化合物の生合成研究を、ゲノムマイニングと呼ぶ。微生物や植物のゲノムを宝の山とみたて、それを採鉱するという意味である。現在、データベースには、ゲノム解読などによって見出された無数のIII型PKS様配列が蓄積されている。本講演では、III型PKSのゲノムマイニングの成果と、III型PKSの触媒機能を利用した芳香族ポリケタイドの微生物生産について発表する。

1. III型PKS, RppAの発見および修飾酵素群の研究

放線菌*Streptomyces griseus*のRppAは、植物に特有な酵素、カルコン合成酵素(CHS)の相同蛋白質である。私は、RppAが1,3,6,8-tetrahydroxynaphthalene(THN)を合成する新規なポリケタイド合成酵素(PKS)であることを明らかにした(図1)。RppAはMalonyl-CoAのみを伸長反応に用い、脱炭酸を伴うClaisen縮合により閉環を行う。RppAの発見により、CHS相同蛋白が微生物一般に分布するPKSであることが明らかになった。PKSはI型、II型、CHS型に分類されていたが、この発見が契機となり、現在、CHS型はIII型PKSと呼ばれている。

*S. griseus*のP-450melは、THNを酸化的にカップリングし、hexaperylenequinone(HPQ)を合成することを見出した。さらに、P-450melの遺伝子破壊株のUV感受性が上昇したことから、HPQは放線菌の新規なメラニンであることが明らかになった(図1)。この発見により、THNを介したメラニンの生合成が細菌にも分布していることが明らかになった。また、植物のIII PKSがUV防御に関与する例は知られていたが、放線菌のIII PKSも類似な機能を持つことが明らかになった。

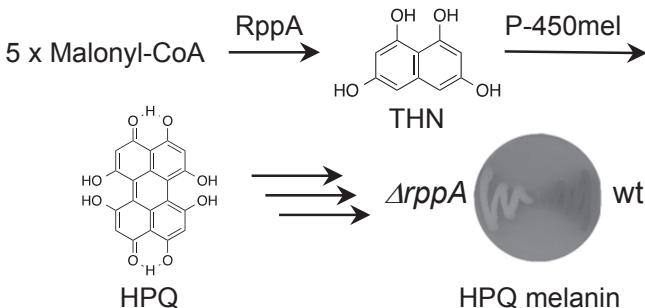


図1 RppAによるTHNの合成とHPQメラニン

rppA破壊株はアルビノ形態を示す。

2. 微生物におけるIII型PKSの生理機能の解明

窒素固定細菌*Azotobacter vinelandii*のI型ポリケタイド合成酵素ArsAD、二種のIII型PKS、ArsBおよびArsCの触媒機能を解明した(図2)。Ars酵素群は両親媒性のalkylresorsinolの合成を担う。alkylresorsinolは耐久細胞の一種である胞のうの膜成分であり、arsBの破壊株は正常な胞のうを形成できない(図2)。

また、放線菌*S. griseus*のIII型PKS・SrsA、メチル化酵素SrsB、酸化酵素SrsCの触媒機能を解明した。そして、Srs酵素群は放線菌の新規な膜成分phenolic lipidを生産すること、*srsA*遺伝子破壊株は細胞壁合成阻害剤に対する感受性が上がることを明らかにした。以上のように、微生物において、III型PKSが両親媒性のポリケタイドの合成を担い、その産物が細胞膜形成という生理的役割を有していることを明らかにした。

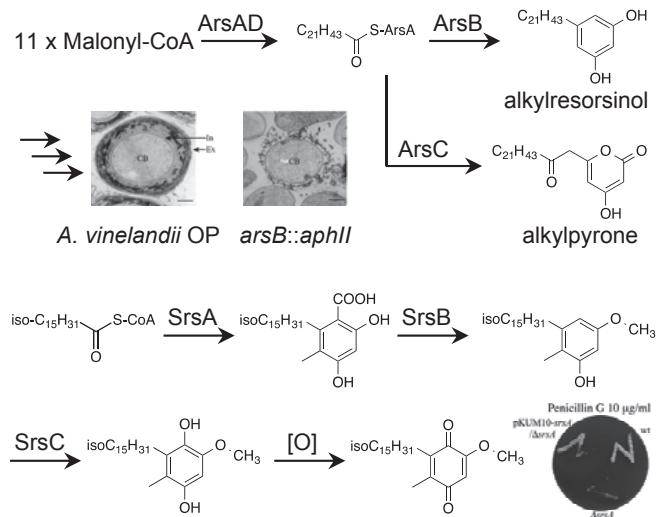


図2 III型PKSによるphenolic lipidの生合成

*A. vinelandii*におけるalkylresorsinolの生合成には、I型PKS、ArsADとIII型PKS、ArsBCが関与する。ArsADによりC₂₂の脂肪酸前駆体が合成される。ArsBCはArsAのドメインに共有結合している前駆体を直接基質とし、Malonyl-CoAを3分子縮合することでalkylresorsinolを合成する。SrsAは二種の伸長鎖基質の縮合順序が制御されている特異なIII型PKSである。*S. griseus*におけるalkylquinoneの生合成には、SrsABCが関与する。メチル化酵素SrsBは基質の脱炭酸を伴うメチル化を触媒する。酸化酵素SrsCにより生じたhydroquinoneは自然酸化を受けalkylquinoneに変換される。alkylquinoneは*S. griseus*の膜画分に存在し、*srsA*破壊株は細胞壁合成阻害剤Penicillinに對し親株より感受性になる。

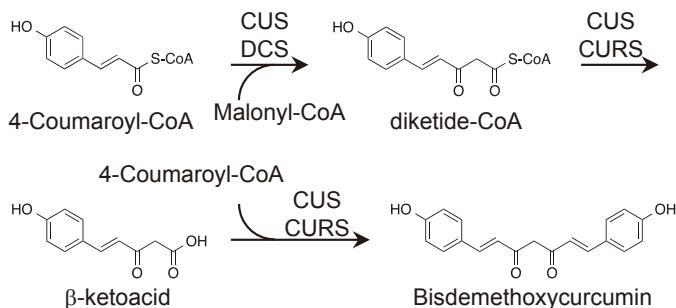


図3 クルクミノイドの合成を触媒するⅢ型PKS

CUSは図中全反応を、DCSとCURSは、diketide-CoA合成までをDCSが、それ以降をCURSが触媒する。CUSは開始基質を2分子用いる特異なⅢ型PKSである。また、CUSおよびCURSはβケト酸を伸長鎖基質にする特異なⅢ型PKSである。

3. クルクミンの合成を触媒するⅢ型PKSの発見

クルクミノイドはウコン *Curcuma longa* などに特異なポリケタイドである。私たちは、イネ *Oryza sativa* のゲノム情報からクルクミノイドの合成を触媒するⅢ型PKS, Curcuminoid synthase (CUS) を発見した(図3)。イネからクルクミノイドが単離された例はなく、イネはクルクミノイドを生産しないと考えられるが、そのゲノムにはクルクミノイドを合成する潜在能力が眠っていたことが明らかとなった。また、ウコン *C. longa* からCurcumin synthase (CURS) と Diketide synthase (DCS)を見出した(図3)。イネのCUSは単独でクルクミノイドを合成するのに対し、ウコンでは DCS が diketide-CoA を合成し、CURS がジアリルヘプタノイド骨格を形成することを明らかにした(図3)。

4. 植物ポリケタイドの微生物生産

フェニルプロパノイド経路の3酵素, CHS およびカルコンイソメラーゼ(ナリンゲニンカルコンをナリンゲニンに異性化する)を大腸菌で発現させ、芳香族アミノ酸からフラボノイドが生産したⅢ型PKSにより合成される植物ポリケタイドの多くは、4-Coumaroyl-CoAなど、フェニルプロパノイド経路の生成物を前駆体とする(図4)。そのため、Ⅲ型PKSの種類を変えることで様々な植物ポリケタイドを生産することができる。フェニルプロパノイド経路の組換え大腸菌において、CHSの代わりにスチルベン合成酵素(STS)またはCUSを共発現するとResveratrolまたはBisdemethoxycurcuminを生産できる(図4)。

5. 「非天然型」植物ポリケタイドの微生物生産

微生物を用いて植物ポリケタイドを生産するメリットは、不自然な構造をした天然有機化合物、「非天然型」天然有機化合物が生産できることにある。植物ポリケタイドは、フェニルプロパノイド経路、Ⅲ型PKSおよび修飾酵素により生合成される。私はこれらの経路の基質特異性が寛容であることを利用し、新規の植物ポリケタイドの生産に成功した(図4)。具体的には生合成経路を再構築した組換え大腸菌に基質アナログを投与することで、非天然型の植物ポリケタイドを100種類以上生産することに成功した。前駆体アナログは本来の生合成前駆体と競合する可能性があるので、フェニルプロパノイド経路を持たない大腸菌は非天然型ポリケタイドの生産に適した宿主である。

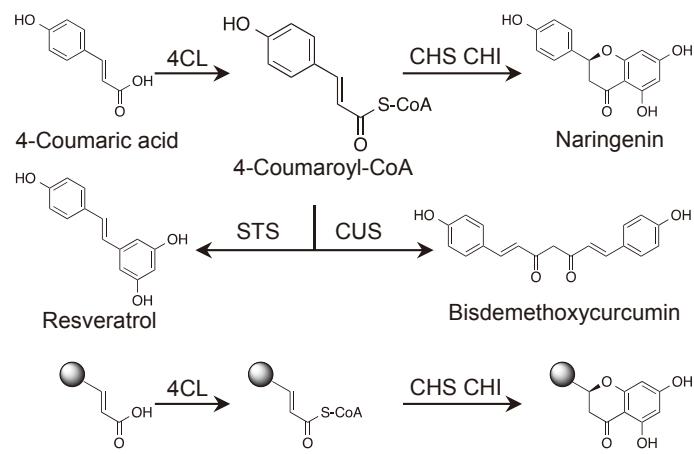


図4 植物ポリケタイドの微生物生産

4-Coumaric acidは、Phenylalanineからフェニルプロパノイド経路により生合成される。4-Coumaric acidの代わりにアナログを前駆体に用いることで、アナログの構造が反映された最終産物が生産できる。

おわりに

私は、Ⅲ型PKSの探索研究と、その機能解析を行ってきた。また、新規な化学構造を有する植物ポリケタイドの化合物コレクションの生産系を構築した。

有用遺伝子を「試薬」、微生物を「フラスコ」と見立てると、遺伝子を微生物に形質転換することは、あたかも試薬をフラスコに入れるかのようである。将来、有機合成化学のように、組換え微生物を用いて、好きな天然有機化合物やそのアナログを自由自在に生産させることができるようになると信じている。今後、試薬のより一層の充実と、より良いフラスコ造りが農芸化学の一分野として重要であると考えている。

謝辞 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、醸酵学研究室と静岡県立大学食品栄養科学部、ケミカルバイオロジー研究室で行われたものです。終始、万物をご指導頂き、私の中に大切なものを遺して頂いた醸酵学研究室故・堀之内末治教授に心から御礼申し上げます。また、学生時代より今日まで多大なご指導頂き、理化学研究所 吉田稔主任研究員、慶應義塾大学薬学部 須貝威教授、東京大学大学院農学生命科学研究科 大西康夫教授に深く御礼申し上げます。常日頃から激励と暖かいご助言をいただきました、東京大学大学院農学生命科学研究科 西山真教授、葛山智久准教授、尾仲宏康教授、筑波大学大学院生命環境科学研究科 小林達彦教授に心から御礼申し上げます。また、共同研究者として多大なご助力を頂きました、東京大学大学院薬学研究科 海老塚豊名誉教授、北里生命科学研究所 池田治生教授、ハウス食品株式会社 ソマテックセンター 喜多智子様をはじめ、皆様に御礼申し上げます。東京大学醸酵学研究室および静岡県立大学ケミカルバイオロジー研究室において、多くの先輩、同僚、後輩、学生と共に研究を行って参りました。東京大学醸酵学研究室 勝山陽平講師をはじめ、皆様に心から感謝致します。最後になりましたが、本奨励賞にご推薦くださいました理化学研究所 長田裕之主任研究員に厚く御礼申し上げます。



酵母における環境応答と代謝調節に関する分子遺伝学的研究とその応用

奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科 助教 渡辺 大輔

はじめに

細胞は、外界の栄養環境を感じし、そのシグナルに応答して遺伝子発現を制御し、代謝のリモデリングを行うことによって、自らにとって必要なエネルギーや物質を生産する。したがって、環境応答と代謝調節は、細胞の生存・生育にとって最も根幹を成し、細胞を「生命」たらしめる必須な機能の一つである。私は、真核モデル生物である出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae* を主に用いて、その全体像の解明に挑むと共に、得られた知見の産業への応用を目指している。

1. 酵母の細胞形態形成シグナル伝達経路に関するゲノムワイド解析とその応用

細胞形態は、細胞の機能を規定することに加え、細胞の生理状態を映し出す鏡でもある。出芽酵母は、細胞表層の特定の一箇所から芽と呼ばれる構造を形成し成長させ、適切なサイズに達するとそれをくびり切ることで増殖を行うが、環境やストレスに応答して芽の形成・成長を停止させる。私は、この形態形成プロセスに必須な、細胞壁の主要構成成分である1,3-β-グルカンの合成酵素Fks1pの上流因子の遺伝学的スクリーニングを行い、多機能分子スイッチとして知られる低分子量GTPase Rho1pの活性化・不活性化に関与するシグナル伝達経路の同定に携わった。さらに、形態形成の調節に関わる新規因子を明らかにするために、出芽酵母の全遺伝子破壊株ライブラリー約5,000株の細胞形態を網羅的に観察するプロジェクトに参画した。出芽酵母細胞の微細な形態の差を定量的に解析するために、顕微鏡画像から自動的に形態情報を抽出するためのCalMorphソフトウェアの開発に携わり、これを用いて全遺伝子破壊株の細胞形態に関するSCMDデータベースを構築した(図1)。これらの成果により、各遺伝子破壊株における1細胞レベルでの詳細な形態情報の記述をシステムティックに行うことが可能となり、出芽酵母の形態学的研究の精度が飛躍的に向上した。当技術は、発酵産業において用いられる実用酵母菌株にも応用可能であり、実際にCalMorphを用いた解析により発見した清酒酵母に固有の形態学的特徴が醸造特性と関連していることも見出したほか、ビール酵母の活性診断技術や薬剤のスクリーニングなどにも広く活用されるようになった。

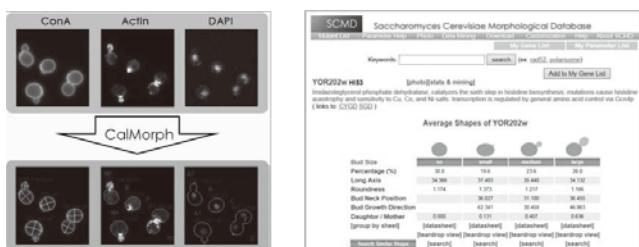


図1 CalMorphによる出芽酵母細胞形態情報の抽出の概略(左)およびそのデータに基づき構築されたSCMDデータベース(右)。

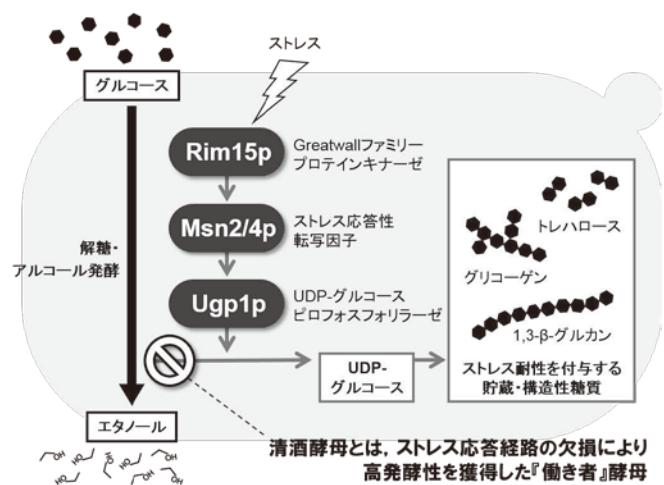


図2 清酒酵母において見出されたRim15p-Msn2/4p経路の欠損が発酵力の向上をもたらすメカニズム。

2. 酵母のアルコール発酵調節因子の同定とその応用

清酒酵母と呼ばれる菌株群は、多様な出芽酵母菌株の中でもアルコール発酵力が非常に高いことで知られているが、その原因は謎に包まれており解明が望まれていた。私は、清酒酵母と実験室酵母(生命科学研究に広く用いられるモデル菌株)の比較ゲノム・比較トランск립トーム解析に携わり、そこから得られたデータに基づいて、清酒酵母において機能が欠損している複数のシグナル伝達経路を同定し、それらが高発酵力と関連していることを明らかにした。中でも、発酵中の清酒もろみにおいて、清酒酵母はストレス応答に関連する遺伝子群の発現誘導を示しにくいこと、およびその原因として、出芽酵母の環境ストレス応答において中心的な役割を果たすGreatwallファミリー プロテインキナーゼRim15p上と、その下流で働くストレス応答性転写因子Msn2/4pのうちMsn4p上の機能欠失変異が清酒酵母において同定されたことは驚くべき発見であり、「ストレスに対応できない『働き者』酵母が高い発酵力を有する」という新しい概念を確立するに至った。発酵環境中の微生物は様々なストレスにさらされており、ストレス耐性を付与することが発酵生産力を向上させる鍵であると従来考えられてきた。ところが、本研究により得られた知見はそれとは異なり、酵母は、ストレスを感じるとRim15p-Msn2/4p経路を介してアルコール発酵を抑制し、さらなる環境の悪化(殺菌効果を有するエタノールの濃度上昇)を防ぐ、という生存戦略を有していると結論づけられた。さらに、このRim15p-Msn2/4p経路の機能欠損は、UDP-グルコース合成を介した糖質同化経路の抑制により、相対的に解糖・アルコール発酵への代謝フラックスを増大させるというメカニズムも、炭素代謝プロファイルの解析により明らかにした(図2)。

このことに加え、従来、グルコースの豊富な発酵環境では起こらないと考えられていたグルコース脱抑制（グルコース枯渇に応答してグルコース以外の炭素源の資化に関わる遺伝子の発現が誘導される現象）の要となる転写因子Adrlpの機能欠損が発酵速度の上昇につながるという新たな高発酵メカニズムも見出し、清酒酵母におけるAdrlpの機能欠失変異も同定した。このように、環境変化に応答した遺伝子発現と代謝リモデリングの中には解糖・アルコール発酵を負に調節するものが存在しており、清酒酵母はこのような環境応答メカニズムを欠損することで、グルコースからのエタノール生産に特化した性質を獲得したのだろうと推測される。

以上の研究成果は、産業上実際に用いられている実用酵母菌株の高発酵原因変異の発見に世界で初めて成功したという意義を有することに加え、微生物の代謝や有用物質生産に関する研究分野全体にも新たな洞察をもたらすものとなった。本研究において見出された高発酵メカニズムは、清酒酵母以外の実用酵母菌株の育種にも応用可能であり、現在までに、産学との共同研究を通して、バイオエタノール酵母、ビール酵母、焼酎酵母などにおける有効性を実証している。

3. 酵母ユビキチンリガーザーを介したストレス応答に関する分子基盤の解析とその応用

以上のテーマに加えて、真核生物に広く保存されたタンパク質の翻訳後修飾の一種として知られるユビキチン化に着目した研究も行っている。ヒトNedd4のオルソログであり、出芽酵母において生育に必須な唯一のHECT型ユビキチンリガーザーであるRsp5pは、様々な基質タンパク質を認識しユビキチン化することで、タンパク質の分解や活性を調節し、多様な細胞機能に関与することが知られている。私達の研究グループでは、現在までに、ストレスによる変性などによって生じる異常タンパク質をRsp5pが認識し除去するという、オルタナティブなストレス応答メカニズムの解明を目指して研究を行ってきた。その過程において、Rsp5pと、エタノールストレスにより傷害を受けた細胞膜タンパク質との相互作用を特異的に仲介するアダプタータンパク質の存在を明らかにした。このことにより、Rsp5pが、近年注目を集め、細胞膜タンパク質の品質管理と呼ばれる現象において中心的な役割を果たすことが示された（図3）。また、Rsp5pは基質タンパク質との相互作用に関わるWWドメインを3つ有し

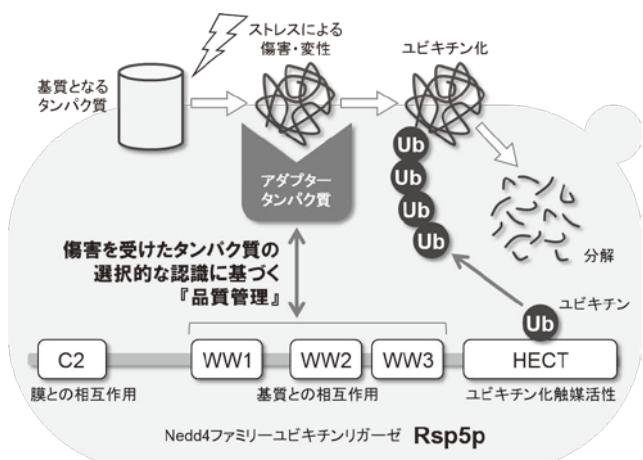


図3 酵母ユビキチンリガーザーRsp5pとアダプタータンパク質を介した細胞膜タンパク質の品質管理メカニズム

ているが、それぞれの推定上のリン酸化部位が基質認識の特異性に関与するという新たな分子メカニズムも発見した。将来的には、これらの研究成果の活用により、ストレスによって生じる異常タンパク質が酵母の生存・生育に及ぼす悪影響を効率的に除去し、酵母の発酵生产力をさらに高めることができると考えている。

さらなる応用研究の一例として、Rsp5pの機能欠損変異株が示す高いストレス感受性を指標とした薬剤スクリーニング系の構築を行い、天然物由来の新規カルシニューリン阻害剤の同定に至った。また、ヒトにおいて異常タンパク質の蓄積はパーキンソン病やアルツハイマー病などの神経変性疾患の原因となることが報告されているが、その一因として知られる天然変性タンパク質 α -シヌクレインのユビキチン化と分解を特異的に促進する変異Rsp5pの取得にも成功しており、タンパク質のユビキチン化を介したストレス応答メカニズムを基盤とする新しい創薬シーズ探索研究の発展が期待される。

おわりに

以上の研究成果を通して、酵母という生命システム、つまり、酵母細胞にどのようなインプット（環境、ストレスなど）を与えるとどのようなアウトプット（遺伝子発現、翻訳後調節、形態形成、代謝など）が得られるのか、に関する理解をより深め、酵母を用いた産業（食品（パン・酒類）、環境（バイオ燃料）、医薬（創薬シーズ）など）に応用可能な知見を得るに至った。酵母は、先史時代から人類に活用されてきた最も身近な微生物であるにも関わらず、「酵母の細胞はなぜ丸いのか?」、「酵母の発酵力を高めるにはどうすれば良いのか?」、「単細胞生物である酵母はどのように傷害を癒すのか?」といった素朴な疑問の多くが未解決のまま残されていることに気付いた。これらの疑問に対する解答を探究する中で、酵母の未知なる可能性が開拓され、酵母機能を活用した産業利用の促進・効率化に資する有用な知見に辿り着くことができたのではないかと考えている。

謝辞 本研究は、東京大学大学院新領域創成科学研究科先端生命科学専攻生命応答システム分野、独立行政法人酒類総合研究所醸造技術基盤研究部門酵母研究グループ、奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科ストレス微生物科学研究室において実施されました。学生時代から今日に至るまでたえず温かいご指導と励ましを賜り、酵母研究者として私を一から育成して下さった東京大学大学院新領域創成科学研究科教授 大矢禎一先生、研究人生の転機となった清酒酵母との出会いを与え、豊富な知識に基づき的確に研究を導いて下さった独立行政法人酒類総合研究所醸造技術基盤研究部門長 下飯仁先生（現・岩手大学）、高いアクティビティを維持し続けることの重要性を教え、基礎と応用の垣根を越えた多彩な研究テーマに携わる機会を与えて下さった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 高木博史先生をはじめ、本研究に携わり多大なるご指導、ご助力を賜りました全ての先生方、先輩方、スタッフ・学生の皆様方、共同研究者の皆様方に対し、お一人お一人のお名前を挙げることはできませんが、心より感謝申し上げます。最後になりますが、本奨励賞にご推薦下さいました日本農芸化学会関西支部長 安達修二先生および関係の先生方に厚く御礼申し上げます。

**日本農芸化学会
鈴木賞**

日本農学会報

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	斎藤 道雄
7	昭和20年 (1945)	東亜醸酵化学論考	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)	醸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) (口)	乳酸菌の醸酵化学的研究とその応用	片桐 英郎
13	昭和25年 (1950)	糸状菌の生産せる色素の化学的研究	北原 覚雄
14 (イ)	昭和26年 (1951) (口)	合成清酒生産の工業化に関する研究	西川英次郎
	(ハ)		加藤 正二
15	昭和27年 (1952)	抗生物質に関する研究	鈴木 正策
16 (イ)	昭和28年 (1953) (口)	アミロ法の基礎的研究並にその工業化に関する研究	飯田 茂次
			住木 諭介
			武田 義人
			佐藤 喜吉

本会報

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醸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)	熱帶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) (口)	わが国の農業の発達に対する化学技術的貢献	尾上哲之助
	(ハ)		尾上重郎
7	昭和35年 (1960)	牛乳及び乳製品に関する化学的研究	深見 利一
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	佐々木林治郎
9	昭和37年 (1962)	食品に関する研究	有山 恒
10	昭和38年 (1963)	澱粉食品に関する研究	桜井 芳人
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	木原芳治郎
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	大野 一月
13	昭和41年 (1966)	醸酵微生物の菌学的研究および応用	中浜 敏雄
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	住江 金之
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	植村定治郎
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	滝野 慶則
17	昭和44年 (1969)	日本人の食物に関する栄養学的研究	本江 元吉
18	昭和44年 (1969)	醸酵生産物の開発と工業化のための基礎的研究	小柳 達男
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および研究への貢献	山田 浩一
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	小林 達吉
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	長谷川武治
22	昭和46年 (1971)	麹菌の分類に関する研究と醸造学的知見	小野寺幸之進
23	昭和47年 (1972)	雑穀の化学とその利用開発に関する研究	村上 英也
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	小原哲二郎
25	昭和48年 (1973)	糸状菌の代謝産物に関する研究	志村 憲助
26	昭和48年 (1973)	農薬の生理活性天然物に関する研究	初田 勇一
27	昭和49年 (1974)	薄荷属植物およびその各種種間雜種の精油成分に関する研究	宗像 桂
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	清水 純夫
29	昭和50年 (1975)	畜産物の成分とその利用に関する研究	福井 三郎
30	昭和50年 (1975)	茶の香気に関する研究	中西 武雄
31	昭和51年 (1976)	微生物の新しい機能の開発に関する研究	山西 貞啓
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	有馬 文治
33	昭和52年 (1977)	食品に関する有機化合物構造解析の基礎的研究	丸尾 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	辻村 雄平
35	昭和53年 (1978)	火落菌発育因子Hiocich Acidの発見および関連諸研究	森田 学造
36	昭和53年 (1978)	生理活性天然物の合成に関する研究	田村 正直
37	昭和54年 (1979)	特異な微生物の能力とその開発	松井 篤也
38	昭和54年 (1979)	抗生物質の農業利用—基礎と応用研究	原田 弘
39	昭和55年 (1980)	微生物遺伝・育種の基礎的研究	米原 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)	スクレアーゼ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 泽夫
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	斎藤 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)	微生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	鶴高 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	京大農工
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 作藏	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 総一	東大農
18	平成6年 (1994)	細胞因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 莊爾	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 敦民	北大農
23	平成9年 (1997)	酵母細胞の分子育種に関する遺伝子化学的研究	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	木曾 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
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 文彥	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
53	平成24年 (2012)	糖タンパク質の機能解析をめざす複合科学的研究	伊藤 幸成	理研基幹研
54	平成24年 (2012)	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	河野 憲二	奈良先端大バイオ
55	平成25年 (2013)	光合成生物の環境ストレス応答・耐性の分子機構に関する研究	重岡 成	近畿大農
56	平成25年 (2013)	油脂の嗜好性に関する栄養生理学的研究	伏木 亨	京大院農
57	平成26年 (2014)	酸化還元酵素・電極共役系を基盤とした生物電気化学研究の展開	加納 健司	京大院農
58	平成26年 (2014)	分析化学を基盤とした食品機能性研究の先導的展開	宮澤 陽夫	東北大院農
59	平成27年 (2015)	細胞表層活用の基盤開拓	植田 充美	京大院農
60	平成27年 (2015)	微生物代謝および酵素の分子機構と機能開発	小林 達彦	筑波大院生環

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)	デンブ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)	酵酸菌の生化学的研究	鈴山 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)	ユーチュラ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 権夫	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

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
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 悅郎	京大農
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)	生物間相互作用にわた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	山崎 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析	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	富田 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)	フランコノイドの生態生物学に関する研究	田原 哲士	北大院農
42	平成18年 (2006)	ジベリンの生理作用の多様性解明に関する研究	山口五十磨	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序	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)	微生物によるヘタ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
53	平成24年 (2012)	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	山根 久和	東大生物工学セ
54	平成24年 (2012)	有用微生物の細胞機能に関する分子遺伝生化学的研究	依田 幸司	東大院農生科
55	平成25年 (2013)	バイオインフォマティクスによる生物機能開発	久原 哲	九大院農
56	平成25年 (2013)	昆虫活性物質の化学生態学的研究	西田 律夫	京大院農
57	平成26年 (2014)	食品製造における速度過程が関与する現象の工学的解析	安達 修二	京大院農
58	平成26年 (2014)	植物機能高度活用のための分子基盤開発	横田 明穂	奈良先端大バイオ
59	平成27年 (2015)	翻訳後修飾および薬物代謝における硫酸化の意義・機能に関する研究	水光 正仁	宮崎大農

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)	新型屋外醸酵貯酒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 晉夫	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

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
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	花王石鹼
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 勝一	東レ
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)	新ステロイド醸酵の開発	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
(二)			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
(二)			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 積一	醸試
(ハ)			大塚 謙一	元醸試
(二)			松元 信也	サントリー
28 (イ)	昭和59年 (1984)	穀類原料の無蒸煮・低温蒸煮アルコール醸酵技術の開発	吉橋 肇	サントリー
(ロ)			宮田 進	サントリー
(ハ)			井上 繁	サントリー
(二)			町田 晴夫	名糖産業
29 (イ)	昭和59年 (1984)	微生物によるリバーゼの工業生産とその利用	東 俊彦	名糖産業
(ロ)			国生 純孝	名糖産業
(ハ)			佐野 孝之輔	味の素
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	山本 泰	味の素
(ロ)			楠本 勇夫	味の素
(ハ)			横閑 健三	味の素
(二)			藤田 泰宏	三井石油化学工業
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	菅 忠三	三井石油化学工業
(ロ)			原 康弘	三井石油化学工業
(ハ)			松原 浩一	三井石油化学工業
(二)			森原 和之	東宝薬品工業
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	岡 達	塩野義製薬
(ロ)			統木 博茂	塩野義製薬
(ハ)			木村 良臣	キリンビール
(二)			橋本 直樹	キリンビール
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	長島 義明	キリンビール
(ロ)			吉岡 和夫	キリンビール
(ハ)			日高 秀昌	明治製菓
(二)			栄田 利章	明治製菓
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	足立 勇	明治製菓
(ロ)			齋藤 安弘	明治製菓
(ハ)			中井 公忠	日東化学工業
(二)			渡辺 一郎	日東化学工業
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	佐藤 好昭	日東化学工業
(ロ)			榎本 兼彦	三菱レイヨン
(ハ)			三好 賴雄	藤沢薬品工業
(二)			青木 初夫	藤沢薬品工業
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	向阪 正信	藤沢薬品工業
(ロ)			許斐 聰雄	藤沢薬品工業
(ハ)			都築 勝昭	旭化成工業
(二)			渋谷 友三	東洋醸造
37 (イ)	平成元年 (1989)	酵素法による7-アミノセファロスボラン酸(7ACA)製造技術の研究	小松 謙一	旭化成工業
(ロ)			市川 茂彰	旭化成工業
(ハ)			奈良 高	協和発酵工業
(二)			岡地 謙	協和発酵工業
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	手柴 貞夫	協和発酵工業
(ロ)			倉都 祥行	協和発酵工業
(ハ)			塙田 陽二	協和発酵工業
(二)			太田 泰弘	マルキン醤油
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	杉森 恒武	マルキン醤油
(ロ)			伊藤 進	マルキン醤油
(ハ)			川合 修次	花王
40 (イ)	平成2年 (1990)	洗剤用アルカリセルラーゼの開発	岡本暉公彦	花王
(ロ)				
(ハ)				

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
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 木村 邦男	明治屋 明治屋
	(ロ)		堀 恵一	三菱重工業
	(ハ)		中野 衛一	キッコーマン
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	小山 泰二 鈴木 勝 増田 力	キッコーマン キッコーマン 野田産研
	(ロ)		小川 鉄也	信越化学工業
	(ハ)		山本 昭	信越化学工業
	(ニ)		手塚 晴也	信越化学工業
43	(イ) 平成4年 (1992)	性フェロモンによる害虫防除	福本 究彦	信越化学工業
	(ロ)		藤尾 達郎	協和発酵工業
	(ハ)		丸山 明彦	協和発酵工業
	(ニ)		杉山 喜好	協和発酵工業
44	(イ) 平成4年 (1992)	実用的なATP再生系の構築とスクレオチド類生産への応用	古屋 晃 薄葉 久	協和発酵工業 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
	(ニ)		梅村 武明	住友化学工業
45	(イ) 平成5年 (1993)	アサヒスーパードライの開発	広原 日出男	住友化学工業
	(ロ)		矢野 俊彦	住友化学工業
	(ハ)		森 幹夫	富士フリーパー
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	森 正隆	日本たばこ産業
	(ロ)		Leal, Walter Soares	蚕糸・昆虫農技研
	(ハ)		八田 一	太陽化学
47	(イ) 平成6年 (1994)	フェロモンを利用したトラップの開発	赤地 重光	太陽化学
	(ロ)		金 武祚	太陽化学
	(ハ)		木野 亨	藤沢薬品工業
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	後藤 俊男	藤沢薬品工業
	(ロ)		細田 純而	藤沢薬品工業
	(ハ)		奥原 正国	藤沢薬品工業
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	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
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	伊藤 菁哉	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
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	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
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	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
53	(イ) 平成9年 (1997)	耐熱性酵素の工業的生産と利用	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
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	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
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	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
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	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
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	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
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	山岸 信久	サッポロビール
	(ロ)		篠塚 健	サッポロビール
	(ハ)		高塙 仁愛	サッポロビール
	(ニ)		金田 弘拳	サッポロビール
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—	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
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	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
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—	愛水 重典	東洋紡績

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
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)		矢富 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)	<i>Helicobacter pylori</i> 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)		柳原 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
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 駿也	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)		小閑 誠	太陽化学
75	(イ) 平成22年 (2010)	<i>Corynebacterium glutamicum</i> 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 幹大	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
79	(イ) 平成24年 (2012)	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	善本 裕之	キリンビール
	(ロ)		吉田 聰	キリンホールディングス
	(ハ)		金井(田中)圭子	キリンビール
	(ニ)		小林 統	キリンビール
80	(イ) 平成24年 (2012)	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	杉山 圭吉	ライオン
	(ロ)		村越 優明	ライオン
	(ハ)		小野 知二	ライオン
	(ニ)		星野 達雄	NRL ファーマ
81	(イ) 平成25年 (2013)	納豆菌の系統的育種による商品の差別化と品質向上	竹村 浩	ミツカングループ本社
	(ロ)		加田 茂樹	ミツカングループ本社
	(ハ)		市瀬 秀之	ミツカン
	(ニ)		山中 幸人	ミツカンフレシア

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
82 (イ) 平成25年 (2013)	高菌数、高生残性ビフィズス菌含有ヨーグルト製造方法の技術開発	清水(肖)金忠	森永乳業	
(ロ)		宮地 一裕	森永乳業	
(ハ)		小田巻 俊孝	森永乳業	
(ニ)		米澤 寿美子	森永乳業	
83 (イ) 平成26年 (2014)	乳由来血压降下ペプチド素材の開発	山本 直之	カルピス	
(ロ)		中村 康則	カルピス	
84 平成26年 (2014)	ジペプチド発酵技術の開発と工業化	協和发酵バイオ株式会社(赞助会員)		
85 (イ) 平成26年 (2014)	超好熱菌由来の新規DNAポリメラーゼの発見とその産業利用	北林 雅夫	東洋紡	
(ロ)		小松原秀介	東洋紡	
(ハ)		今中 忠行	立命館大生科	
86 (イ) 平成26年 (2014)	免疫調節多糖体を产生する乳酸菌を活用した機能性ヨーグルトの開発	牧野 聖也	明治	
(ロ)		池上 秀二	明治	
(ハ)		狩野 宏	明治	
(ニ)		伊藤 裕之	明治	
87 平成27年 (2015)	血漿中の遊離アミノ酸プロファイルを活用した新規疾病リスク評価法の開発	味の素株式会社(赞助会員)		
88 平成27年 (2015)	ビール泡品質向上への一貫した取組み	サッポロビール株式会社(赞助会員)		
89 (イ) 平成27年 (2015)	分析・合成・調香技術の総合による新規食品香料開発	南木 昂	長谷川香料	
(ロ)		黒林 淑子	長谷川香料	
(ハ)		渡辺 広幸	長谷川香料	
(ニ)		前田 知子	長谷川香料	
90 平成27年 (2015)	交流高電界殺菌法を利用した果汁製品の製造	ボッカサッポロフード&ビバレッジ株式会社(赞助会員)		

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
1	昭和26年 (1951)	パイロシンに関する研究
2	昭和26年 (1951)	醤油香気成分に関する研究

氏名	所属(当時)
松井 正直	
横塚 保	

農芸化学賞(本会扱)

No.	受賞年度	業績論文表題
1 昭和27年 (1952)	結晶性カタラーゼに関する研究	白川 正治
2 (イ) 昭和27年 (1952)	イソアミラーゼに関する研究	丸尾 文治
(ロ)		小林 恒夫
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
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 謙一
5 昭和28年 (1953)	ペニシリン分解酵素に関する研究	村尾 譲夫
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
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
8 昭和29年 (1954)	菌核菌の生化学的研究	里村 幸男
9 昭和30年 (1955)	稻穀病菌の代謝生産物に関する研究	玉利勤治郎
10 昭和30年 (1955)	油脂の酸化防止に関する研究	田村 三郎
11 昭和30年 (1955)	黒斑病甘薯の病理化学的研究	瓜谷 郁三
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
(ロ)		相田 浩
13 昭和31年 (1956)	Aspergillus versicolorの代謝生産物に関する研究。新色素Sterigmatocystin及びVersicolorinの構造決定	初田 勇一
14 昭和31年 (1956)	過沃素酸化による生理的活性蛋白質の研究	前川 一之
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
16 昭和32年 (1957)	糸状菌のアミラーゼに関する研究	岡崎 浩
17 昭和32年 (1957)	微生物のケエン酸分解に関する研究	高橋 甫
18 昭和33年 (1958)	Mentha rotundifolia精油の新テルベンケトンrotundifoloneの研究	清水 純夫
19 昭和33年 (1958)	脂質のクロマトグラフ的研究	野田万次郎
20 昭和33年 (1958)	微生物のPhenolsulphataseについて	原田 篤也
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
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
23 昭和34年 (1959)	複合脂質に関する研究	藤野 安彦
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
(ロ)		林田 晋策
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	國中 明
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
27 昭和36年 (1961)	抗滲透圧性酵母の研究	大西 博
28 昭和36年 (1961)	結晶Phosphoglycerin acid mutaseに関する研究	千葉 英雄
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
30 昭和36年 (1961)	Fungisporinに関する研究	宮尾 興平
31 昭和36年 (1961)	植物過酸化酵素に関する研究	森田 雄平
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
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 堃
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
(ロ)		熊沢善三郎
35 昭和37年 (1962)	微生物のケト酸代謝に関する研究	柳倉辰六郎
36 昭和37年 (1962)	フラボノイド色素の化学的研究	中村 敏郎
37 昭和37年 (1962)	醸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 作藏
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
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
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
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
42 昭和38年 (1963)	有機燐殺虫剤の研究	西沢 吉彦
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

氏名	所属(当時)
正治	福岡女大
文治	東大農
恒夫	東大農
芳朗	キリン麦酒
諒一	九大農
澤夫	鳥取大農
喜一	滋賀県立農短大
憲助	東北大農
幸男	阪市大理工
勤治郎	新潟大農
三郎	東大農
郁三	名大農
助	東大応微研
浩	鳥取大農
勇一	愛媛大農
達	東北大農
浩	三共
甫	東大応微研
純夫	信州大農
万次郎	京府大農
篤也	阪大産研
雄三	京大化研
学造	東大農
安彦	帝畜大酪農
之助	九大農
晋策	九大農
明	ヤマサ醤油
晋吾	理研
博	野田産研
英雄	京大農
正雄	理研
興平	エーザイ
雄平	京大食研
武彦	阪市大理工
堯	名大農
順吉	岡山大農
善三郎	京大農
辰六郎	静岡大農
敏郎	東大応微研
作藏	東大農
真光	九大農
守総	味の素中研
二郎	東北大農
正美	住友化学
吉彦	阪大産研
進	

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
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褪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)	グルタミン酸脱酰酶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)	麦類赤黒病菌の色素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	醸酵研
54	昭和40年 (1965)	鶏卵蛋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	土田 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abscisic acid 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の作用とその応用	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	岩原章二郎	香川大農
68	昭和42年 (1967)	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 (1967)	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 (1967)	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	専究中研
71	昭和42年 (1967)	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ピ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 (1967)	微生物による炭水化物の利用に関する研究	高橋 穂二	東京教育大農
73	昭和42年 (1967)	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 (1967)	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 (1967)	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)	ルーピ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	畠中 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) (口)	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
82	昭和43年 (1968)	p-hydroxybenzoate hydroxylaseに関する研究	兵藤 宏	名大農
83	昭和43年 (1968)	ニコチン、ビレスリン殺虫剤の毒理学的研究	矢野 圭司	東大農
84	昭和44年 (1969)	ポリオキシンの化学構造の研究	山本 出	東農大農
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	磯野 清	理研
86 (イ) (口)	昭和44年 (1969)	微生物の生産する凝乳酵素に関する研究	今中 宏	藤沢薬品
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	岩崎慎二郎	名糖産業
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	柳 洲鉄	東大農
89 (イ) (口)	昭和44年 (1969)	カナマイシンの全合成	沖 俊一	三楽オーシャン
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	左右田健次	京大化研
91	昭和44年 (1969)	昆虫の摂食阻害性植物成分の研究	長谷川 明	京大農
92	昭和45年 (1970)	生体膜の複合脂質に関する生化学的研究	栗原 紀夫	京大農
93	昭和45年 (1970)	鶏卵・ふ化時の生化学的研究	安松 克治	武田薬品工業
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	和田弘次郎	名大農
95	昭和45年 (1970)	セリン生合成系と解糖系の代謝分岐に関する酵素類の構造と機能	渋谷 敏	東大応微研
96	昭和45年 (1970)	微生物糖イソメラーゼに関する研究	島林 幸英	三重大農
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	菅野 道廣	九大農
98 (イ) (口)	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リングルコシドの単利と構造解明	杉本 悅郎	京大農
99	昭和45年 (1970)	Protoplast bursting factorに関する研究	高崎 義幸	微工研
100 (イ) (口)	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	堀津 浩章	岐阜大農
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	室伏 旭	東大農
102	昭和46年 (1971)	枯草菌の生産する新界面活性ペプチドリビドー“サーファクチン”に関する研究	横田 孝雄	東大農
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	山口 務	東洋醸造研
104	昭和46年 (1971)	ビタミン類の糖化合物に関する研究	荒井 総一	東大農
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	伊藤 敏	東北大農
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	垣沼 淳司	武田薬品工業
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	嶋田 協	三重大農
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	鈴木 幸雄	岡山大農生研
109	昭和47年 (1972)	殺魚性リグナンjusticidin類に関する研究	長沢道太郎	野田産研
110	昭和47年 (1972)	魚毒植物の活性成分に関する研究	山田 康之	京大農
111	昭和47年 (1972)	大腸菌におけるリン脂質合成の調節機構に関する研究	山田 雄三	静岡大農
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	石黒 正恒	九大農
113	昭和47年 (1972)	蚕黒きょう病に関する化学的研究	太田 啓一	静岡大農
			河津 一儀	岡山大農
			鬼頭 誠	京大食研
			坂井 拓夫	阪府大農
			鈴木 昭憲	東大農

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
114	昭和47年 (1972)	コリシンの作用機作に関する研究	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	別府 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	晋池上 泰治	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 徹	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 满	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 孝	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 茂	三重大農
121	昭和48年 (1973)	蠍毒殺虫成分の研究	谷口 栄二	九大農
122 (イ) (ロ)	昭和48年 (1973)	マロラクチック発酵と同発酵細菌増殖促進一新化合物“グルコシル・パントテン酸”に関する研究	吉栖 天知	サントリー
123	昭和48年 (1973)	牛肉の加熱香氣に関する化学的研究	渡辺 乾二	サントリー
124	昭和49年 (1974)	葉綠体における酸素の発生と還元	浅田 浩二	名大農
125	昭和49年 (1974)	アブ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	京大食研
126 (イ) (ロ)	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	東北大農
127	昭和49年 (1974)	酵母の有機酸代謝に関する研究	大類 敏洋	理研
128	昭和49年 (1974)	食品香氣成分の合成的研究	斎 中谷	朝日麦酒
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 廣瀬	お茶大
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	市原 義夫	京大食研
131	昭和49年 (1974)	高温性放線菌と耐熱性酵素	水沢 清	味の素
132	昭和50年 (1975)	エボキシドンならびに関連化合物の合成・生合成研究	市原 啟民	キッコーマン醤油
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	北大農
134	昭和50年 (1975)	澱粉の構造と利用に関する研究	貝沼 圭二	九大農
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	食総研
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	武田薬品
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	佐々木 武史	理研
138	昭和50年 (1975)	芳香族アミノ酸の醸酵生産に関する研究	萩野 浩志	山形大農
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	協和発酵
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 賴孝	東大農
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	名大農
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 俊	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スクレオシド系化合物の合成	小川 智也	理研
159	昭和53年 (1978)	多糖類ピ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)	昆蟲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	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)	酵素法によるベニシリン、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) (ロ)	昭和54年 (1979)	バーレー葉たばこ香氣成分の化学的研究	藤森 嶺肇	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	金子 友彦	専売中研
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	京大食研
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 嘉夫	名大農
174 (イ) (ロ)	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	鳥取大農
175	昭和55年 (1980)	生体膜の構造と機能における脂質の役割	坂神 洋次	理研
176	昭和55年 (1980)	昆蟲に対してフェロモン作用を持つ物質に関する研究	塙越 規弘	東大農
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	西野 親生	名大農
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	福井 宏至	三菱化成生命研
179	昭和55年 (1980)	電子伝達系阻害物質ペリエリシン類に関する生物有機化学的研究	山根 國男	東大応微研
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	吉田 茂男	東大農
181	昭和56年 (1981)	物理化学的方法論による微生物有機化学的新展開	大羽 和子	名大農
182	昭和56年 (1981)	偏性嫌気性細菌Selenomonas ruminantiumの表面膜の構造に関する研究	柿沼 勝己	東工大理
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	神尾 勝好	信州大医
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	北原 武	東大農
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	小林 猛	名大農
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	須山 享三	東北大農
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	添田 栄一	国立遺伝研
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	田中 國介	京大食研
189 (イ) (ロ)	昭和56年 (1981)	植物の成長制御に関する内生生理活性物質の生物有機化学的研究	富永 嘉男	阪市工研
			山口五十磨	東大農
			山根 久和	東大農

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
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	協和发酵東京研
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 峰	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 雄	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 和	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	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	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	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	岡田 義	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面複合糖質成分の有機合成化学的研究	木曾 勝	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	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	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	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	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反応	林 道	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	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 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	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) (口)	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	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	鈴木 義	理研
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	榎原 和	東大農
215	昭和59年 (1984)	タバコシンバンムシの性フェロモン・セリコルニンの化学的研究	田原 哲	北大農
216	昭和59年 (1984)	ニカマ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	中馬 達	専売中研
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	西岡 孝	京大農
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	西村 幹	名大農
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	原 敏	九大農
220	昭和60年 (1985)	数種の酵素・タンパク質のX線結晶構造解析に関する研究	芳本 忠	長崎大薬
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	相原 茂	京大食研
222	昭和60年 (1985)	大豆タンパク質の生化学的なならびに遺伝生化学的研究	北川 泰	名大農
223	昭和60年 (1985)	微生物酵素を用いる補酵素類の合成とその利用	喜多村 啓	岩手大農
224	昭和60年 (1985)	高等植物の茎葉器官分化と綠葉における香気成分生成に関する研究	清水 昌	京大農
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	関谷 次	山口大農
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	高倍 鉄	名大農
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	西村 弘	北大農
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	西森 克	東大応微研
229 (イ) (口)	昭和60年 (1985)	異担子菌酵母の性分化とその引き金反応	松本 正	東大農
230	昭和61年 (1986)	水素ガス資化性微生物らに関する研究	宮川 都	広島大工
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	阿部 恵	東大応微研
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	五十嵐 泰	東大農
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	大澤 俊	名大農
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	太田 明	埼玉大理
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学的研究	川合源 四郎	野田産研
236	昭和61年 (1986)	好塙細菌におけるNa ⁺ 駆動型呼吸鎖の発見ならびにその生化学的研究	小林 昭	岡山大農
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	小林 幹	東北大農
238	昭和61年 (1986)	有用物質生産のためのバイオリーアクターに関する基礎的研究とその応用	徳田 元	千葉大生物活性研
239	昭和61年 (1986)	Aフア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	長沢 透	京大農
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	中西 一	京大農
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	堀之内 末	東大農
242	昭和62年 (1987)	枯草菌の毒素の化学	石永 正	広島女大家政
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	河村富士夫	東大応微研
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	菅原二三男	理研
245 (イ) (口)	昭和62年 (1987)	新規補酵素PQQの機能に関する生化学的研究	杉山 長	東北大農
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	西野 豊	倉紡技術研
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	松下 一	山口大農
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	品川恵美子	山口大農
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	松本 清	九大農
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	水野 猛	名大農
251	昭和63年 (1988)	新規抗生物質の化学的研究	山田 耕	九大農
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	山本 憲	九大農
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	伊倉 宏	京大農
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	生方 信	理研
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	工藤 俊	理研
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	中村 研	名大農
257	昭和63年 (1988)	活性酸素による遺伝子核酸損傷機構	早川 洋	キリンビール
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	山田 陽	東北大農
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	山村 幸	京大食研
260	平成元年 (1989)	大腸菌の細胞分裂酵素の研究	石野 史	京大化研
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	弘前大教育
262	平成元年 (1989)	細菌の含硫アミノ酸代謝関連酵素の新しい機能と応用	江崎 信	京大農
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	京大農
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	京大農
265	平成元年 (1989)	昆蟲-植物間相互作用に関する化学因子	西田 律	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	阪府大農

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
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性の合成研究	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生性中分子の精密構造解析	川端 潤	北大農
293	平成4年 (1992)	耐熱性および好塞性細菌リボソ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)	活性酵素代謝の分子の機作の解明	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 聰	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 慶治	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-リー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)	キナ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	慶應大理工
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)	ハログン化ベ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	慶應大理工
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	恵畠 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ジン酸応答性転写調節機構に関する研究	服部 東穂	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	梶山大生科
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的特性	吉村 徹	京大化研
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	稻垣 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 忠篤	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

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
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)	放線菌の気菌系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 <i>Hydrogenobacter thermophilus</i> 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)	細胞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	渡邊 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合成研究	田崎 弘之	帶畜大畜産
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)	糖質をキラルブルー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)	微生物由来脱脳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)	新規イソベンテンニル2リン酸合成経路、「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)	プロト型情報の生物学的エネルギー変換に関する研究	三木本至宏	阪大産研
387	平成13年 (2001)	エリスロボ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 <i>Pichia farinosa</i> 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)	シロアリー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	榎原 陽一	宮崎大農
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釈のための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	新潟大院応生科
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)	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

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
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	長岡科技大工
428	平成17年 (2005)	糖鎖ライブラ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	広島大院生園
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	広島大院生園
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	東大生物工学セ
438	平成18年 (2006)	呼吸鎖電子伝達系を阻害するパ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ベン生合成・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一機能相関	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 健勝	東大院農生科
452	平成20年 (2008)	DNA修復や複製に関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	水晶 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	稻葉 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	館野 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	稻岡 隆史	食総研
471	平成22年 (2010)	植物のイソブ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	生物研
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
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
490	平成24年 (2012)	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	安藤 弘宗	岐阜大応生科・京大iCeMS
491	平成24年 (2012)	酸味受容体の発見とその味覚伝達機構の解明	石丸 喜朗	東大院農生科
492	平成24年 (2012)	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	倉持 幸司	京府大院生命環境
493	平成24年 (2012)	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	齊藤 安貴子	大阪電通大工
494	平成24年 (2012)	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	薩 秀夫	東大院農生科
495	平成24年 (2012)	セスクアテルペン(C ₂₀ テルペン)の探索と生合成に関する研究	佐藤 努	新潟大院自然科学
496	平成24年 (2012)	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	善藤 威史	九大院農
497	平成24年 (2012)	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	仲川 清隆	東北大院農

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
498	平成24年 (2012)	“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	丸山 潤一	東大院農生科
499	平成24年 (2012)	微生物発酵法による植物アルカロイド生産とその応用	南 博道	石川県大資源研
500	平成25年 (2013)	放線菌線状プラスミドにコードされた抗生物質生合成クラスターの遺伝学的・生物有機化学的解析	荒川 賢治	広島大院先端研
501	平成25年 (2013)	光合成生物における生存戦略の分子機構に関する研究	石崎 公庸	京大院生命
502	平成25年 (2013)	小型実験魚類を用いた脊椎動物味覚伝導の普遍性の解明	岡田 晋治	東大院農生科
503	平成25年 (2013)	tRNAを標的とする毒素に関する研究	小川 哲弘	東大院農生科
504	平成25年 (2013)	海洋生物由来の発光タンパク質に関する生物有機化学的研究	久世 雅樹	神戸大院農
505	平成25年 (2013)	ビフィズス菌のオリゴ糖代謝機構の解明および代謝酵素群の高度利用に関する研究	畠本 完	農研機構食総研
506	平成25年 (2013)	植物の生育促進への利用に資する、枯草菌の転写応答機構の研究	広岡 和丈	福山大生命工
507	平成25年 (2013)	酵母発現系を用いたハイスクープット構造生物学	水谷 公彦	京大院農
508	平成25年 (2013)	酸化ストレスに着目したアミロイドβペプチドの神経細胞毒性発現機構	村上 一馬	京大院農
509	平成25年 (2013)	大腸菌環境応答ネットワークに関する包括的研究	山本 兼由	法政大生命科学
510	平成26年 (2014)	食品および酸化ストレス関連因子による生体タンパク質の翻訳後修飾に関する研究	石井 剛志	静岡県大食栄
511	平成26年 (2014)	環境細菌のPCB分解能を司る遺伝因子の解析と各種ゲノム解析ソフトウェアの開発	大坪 嘉行	東北大院生命科
512	平成26年 (2014)	脂質メディエーターに関する化学生物学的研究	柴田 貴広	名大院生農
513	平成26年 (2014)	消化管のタイトジャンクション機能を制御する食品成分・生体内因子に関する基礎的研究	鈴木 卓弥	広島大院生圈
514	平成26年 (2014)	天然由来機能性脂質の食品栄養学的特性に関する研究	都築 育	東北大院農
515	平成26年 (2014)	tRNA転写後修飾メカニズムの分子の基盤解明	沼田 倫征	産総研
516	平成26年 (2014)	緑茶の機能性を捉える低分子ケミカルセンシングに関する研究	藤村 由紀	九大先端融合医療
517	平成26年 (2014)	食品関連微生物が形成するバイオフィルムの制御と利用に関する研究	古川 壮一	日大生資科
518	平成26年 (2014)	構造生物学を基盤とした糖質の認識・輸送・分解機構に関する研究	丸山 如江	京大院農
519	平成26年 (2014)	植物Nudix hydrolaseファミリーの生理機能に関する研究	吉村 和也	中部大応生
520	平成27年 (2015)	光合成CO ₂ 固定酵素RuBisCOの機能進化研究	蘆田 弘樹	神戸大院人間発達環境
521	平成27年 (2015)	立体構造に基づく糖質関連酵素の反応機構の解明とポストゲノミクスへの新展開	伊藤 貴文	福井県大生資
522	平成27年 (2015)	甲殻類ペプチドホルモンに関する生物有機化学的研究	片山 秀和	東海大工
523	平成27年 (2015)	糖質代謝酵素の分子機構の解明と有用糖質の効率合成への応用展開	佐分利 亘	北大院農
524	平成27年 (2015)	植物二次代謝生産における自己耐性と輸送の分子機構に関する研究	士反 伸和	神戸薬大薬
525	平成27年 (2015)	一般細菌が示す多様な環境応答の分子メカニズムに関する研究	高野 英晃	日大生資科
526	平成27年 (2015)	植物のストレス応答・生長制御に関する構造生物学的研究	宮川 拓也	東大院農生科
527	平成27年 (2015)	食品成分と内因性分子による生活習慣病の促進メカニズムと予防に関する生物化学分析	三好 規之	静岡県大食栄
528	平成27年 (2015)	植物における光酸化的ストレス応答のシグナル伝達に関する研究	薮田 行哲	鳥取大農
529	平成27年 (2015)	昆蟲の脂肪酸—アミノ酸縮合物(FACs)の生理・生態学的機能解析	吉永 直子	京大院農

2016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)

河田 照雄(かわだ てるお)

1953年生まれ/1983年京都大学大学院農学研究科 博士課程食品工学専攻修了, 農学博士/現在, 京都大学大学院 農学研究科・教授, 京都大学学際融合教育研究推進センター 生理化学研究ユニット・教授(兼任)

○日本農芸化学会功績賞(2件, 50音順)

福田 雅夫(ふくだ まさお)

1951年生まれ/1980年東京大学大学院農学系研究科博士課程退学, 農学博士/現在, 長岡技術科学大学大学院工学研究科・教授, 附属図書館長

○農芸化學技術賞(4件, 企業名50音順)

山本(前田) 万里 (やまもと(まえだ) まり)

1961年生まれ/1986年千葉大学大学院園芸学研究科農芸化学専攻修士課程修了, 農学博士/現在, 国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所食品機能研究領域長

立花 宏文 (たちはな ひろふみ)

1964年生まれ/1991年九州大学大学院農学研究科食糧化学工学専攻博士課程退学, 博士(農学)/現在, 国立大学法人九州大学大学院農学研究院生命機能科学部門・主幹教授

上田 恭義 (うえだ やすよし)

1958年生まれ/2001年広島大学大学院工学研究科博士課程修了, 博士(工学)/現在, 株式会社カネカ 執行役員, メディカルデバイス開発研究所・所長

植田 尚宏 (うえだ たかひろ)

1975年生まれ/2000年神戸大学大学院自然科学研究科修士課程終了, 修士(工学)/現在, 株式会社カネカ QOL事業部技術統括部研究開発グループ

キッコーマン株式会社

1917年12月7日(設立)/代表取締役社長CEO 堀切 功章

藤原 大介 (ふじわら だいすけ)

1970年生まれ/1995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修士課程修了, 博士(農学)/現在, キリンホールディングス株式会社 グループ経営戦略担当・主査

城内 健太 (じょうない けんた)

1983年生まれ/2007年日本大学生物資源科学部食品科学工学科卒業, 学士(生物資源学)/現在, 小岩井乳業株式会社 技術開発センター・開発員

○農芸化學奨励賞(10件, 50音順)

浅水 俊平 (あさみず しゅんpei)

1976年生まれ/2010年富山県立大学大学院工学研究科生物工学専攻博士後期過程修了, 博士(工学)/現在, 東京大学大学院農学生命科学研究科・特任助教

大池 秀明 (おおいけ ひであき)

1977年生まれ/2005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, 博士(農学)/現在, 国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所・主任研究員

岸野 重信 (きのの しげのぶ)

1976年生まれ/2005年京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻博士後期過程修了, 博士(農学)/現在, 京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻・助教

近藤 竜彦 (こんどう たつひこ)

1976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, 博士(農学)/現在, 名古屋大学大学院生命農学研究科・助教

志水 元亨 (しみず もとゆき)

1976年生まれ/2005年九州大学大学院生物資源環境科学府森林資源科学専攻博士課程修了, 博士(農学)/現在, 名城大学農学部応用生物化学科・助教

佐藤 隆一郎 (さとう りゅういちろう)

1956年生まれ/1985年東京大学大学院農学系研究科農芸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・教授

山田 耕路 (やまだ こうじ)

1951年生まれ/1979年九州大学 農学研究科 食糧化学工学専攻博士課程修了, 農学博士/現在, 崇城大学 応用微生物工学科・教授

酒瀬川 洋児 (さかせがわ ようじ)

1958年生まれ/1981年鹿児島大学農学部卒業/現在, JAかごしま茶業株式会社 代表取締役専務

岡本 武久 (おかもと たけひさ)

1955年生まれ/1979年九州大学法学院政治学科卒業/現在, アサヒ飲料株式会社 取締役 兼 執行役員・研究開発本部長

久保 博司 (くぼ ひろし)

1974年生まれ/2001年東京大学大学院工学系研究科修士課程修了, 修士(工学)/現在, 株式会社カネカ バイオテクノロジー開発研究所 生物研究グループ

北野 光昭 (きたの みつあき)

1965年生まれ/2000年大阪市立大学大学院医学研究科博士課程修了, 博士(医学)/現在, 株式会社カネカ バイオテクノロジー開発研究所 研究テーマ企画室・室長

杉村 哲 (すぎむら てつ)

1983年生まれ/2008年東北大大学院農学研究科応用生命科学専攻修士課程修了, 修士(農学)/現在, キリン株式会社 R&D本部 酒類技術研究所・研究員

藤井 敏雄 (ふじい としお)

1960年生まれ/1985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, 博士(農学)/現在, キリン株式会社 R&D本部 基盤技術研究所・主務

新谷 政己 (しんたに まさき)

1978年生まれ/2006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修了, 博士(農学)/現在, 静岡大学学術院工学領域化学バイオ工学系列・准教授

富田 武郎 (とみた たけお)

1977年生まれ/2006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修了, 博士(農学)/現在, 東京大学生物生産工学研究センター・助教

野村 泰治 (のむら たいじ)

1976年生まれ/2004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, 博士(農学)/現在, 富山県立大学工学部生物工学科・講師

鰯 信学 (ふな のぶたか)

1976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工学専攻修了, 博士(農学)/現在, 静岡県立大学食品栄養科学部・准教授

渡辺 大輔 (わたなべ だいすけ)

1977年生まれ/2004年東京大学大学院新領域創成科学研究科先端生命科学専攻博士課程修了, 博士(生命科学)/現在, 奈良先端科学技術大学バイオサイエンス研究科・助教

【2016年度学会賞等副賞御寄附会社名】

- ◇ 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
- ◇ キ ツ コ 一 マ ン 株式会社
- ◇ 協 和 発 酵 キ リ ン 株式会社
- ◇ キ リ ン 株式会社
- ◇ サ ッ ポ 口 ビ 一 ル 株式会社
- ◇ サントリーホールディングス 株式会社
- ◇ 日 本 コ 力 ・ コ 一 ラ 株式会社
- ◇ 株式会社 明 治
- ◇ 森 永 乳 業 株式会社
- ◇ 株式会社 ヤ ク ル ト 本 社
- ◇ ラ イ オ ン 株式会社

本書の内容の一部または全部を無断で複写複製（コピー）および転載することは、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。

©2016 Japan Society for Bioscience, Biotechnology, and Agrochemistry Printed in Japan

日本農芸化学会 2016 年度受賞講演要旨集

2016年3月18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/>

印刷者 株式会社 ウィズアス 102-0083 東京都千代田区麹町2-8 MLC麹町ビル3F
電話03(4500)4750
