

日本農芸化学会 受賞講演要旨集

2026 年度



—— 公益社団法人日本農芸化学会 ——

Japan Society for Bioscience,
Biotechnology, and Agrochemistry
<https://www.jsbba.or.jp/>

2026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）

魚住 信之（東北大学大学院工学研究科）

「環境適応と生存を支えるイオン輸送体の研究」…………… 1

田口 精一（信州大学アクア・リジェネレーション機構）

「多様な微生物代謝・生理的基盤研究に基づいた有用物質生産への展開」…………… 3

【日本農芸化学会功績賞】（2件，50音順）

神崎 浩（岡山大学学術研究院環境生命自然科学学域（農学系））

「微生物の力を活かした生物活性化合物の探索と高機能化」…………… 5

人見 清隆（名古屋大学大学院創薬科学研究科）

「多彩な細胞機能と組織構築を司るタンパク質架橋化酵素に関する研究」…………… 7

【農芸化学技術賞】（3件，50音順）

キュービー株式会社

「食品用ヒアルロン酸の生理活性を生かした機能性表示食品の研究開発と事業化」…………… 9

池本 一人（三菱ガス化学株式会社）

「新規食品素材ピロロキノリンキノジナトリウム（BioPQQ）の開発と応用展開」…………… 11

青島 央江（三菱商事ライフサイエンス株式会社），河岸 洋和（静岡大学農学部）

「フェアリー化合物AOHの化粧品原料としての実用化」…………… 13

【農芸化学奨励賞】（10件，50音順）

工藤 雄大（東北大学学際科学フロンティア研究所（兼）農学研究科）

「微量天然有機化合物の同定に基づくテトロドトキシンおよび放線菌シグナル分子の化学・生合成研究」…………… 15

河村 奈緒子（岐阜大学糖鎖生命コア研究所）

「シアル酸含有糖鎖の化学合成研究と応用」…………… 17

茂松 恵（トーマスジェファーソン大学） 【農芸化学若手女性研究者賞同時受賞】

「新規機能性低分子RNAの同定とその切断酵素の生化学的解析」…………… 19

宋和 慶盛（京都大学大学院農学研究科）

「構造生物学と生物電気化学による直接電子移動型酵素の機能解明と応用」…………… 21

恒松 雄太（名古屋大学大学院生命農学研究科）

「ケムバイオハイブリッド合成に基づく新規感染症治療薬開発の革新」…………… 23

前田 智也（北海道大学大学院農学研究院）

「進化の方向性解明に基づく微生物機能の予測的制御と応用」…………… 25

宮内 栄治（群馬大学生体調節研究所）

「腸内細菌と宿主の相互作用に関わる分子機構の解明」…………… 27

宮前 友策（筑波大学生命環境系）

「生物活性分子の多様な分子機能の解明と生体制御への応用展開に関する化学生物学的研究」…………… 29

宮本 潤基（東京農工大学大学院農学研究院）

「食と腸内細菌の相互作用を介した生体恒常性維持機構の解明」…………… 31

吉田 彩子（東京大学大学院農学生命科学研究科）

「タンパク質間相互作用を介した代謝酵素制御機構に関する研究」…………… 33

2026年度 農芸化学女性研究者賞・農芸化学若手女性研究者賞・ 農芸化学女性企業研究者賞 受賞者一覧（敬称略）

【農芸化学女性研究者賞】（2件，50音順）

KUMRUNGSEE Thanutchaporn（広島大学大学院統合生命科学研究科） 「疾病予防を目指した GABA およびジペプチド類の新規生理作用」	35
田中 沙智（信州大学農学部） 「食品由来免疫調節因子の機能解明と疾患予防への応用」	37

【農芸化学若手女性研究者賞】（2件，50音順）

茂松 恵 *農芸化学奨励賞に掲載	
中島 史恵（名古屋大学大学院生命農学研究科） 「食品由来成分の抗炎症機能に関する分子基盤の解析」	39

【農芸化学女性企業研究者賞】（2件，50音順）

實方 綾子（サッポロビール株式会社価値創造フロンティア研究所） 「ホップ品種の特有香に寄与する香気成分とその相互作用に関する研究」	41
寺本 華奈江（株式会社島津製作所分析計測事業部） 「ゲノム情報から予測した大規模タンパク質情報と MALDI-MS による微生物同定技術の実用化」	43

歴代受賞者一覧

日本農芸化学会鈴木賞（日本農学会取扱）	45
日本農芸化学会鈴木賞（本会取扱）	45
日本農芸化学会賞	46
日本農芸化学会功績賞	47
農芸化学技術賞	48
農芸化学賞（日本農学会取扱）	52
農芸化学賞（本会取扱）	52
農芸化学奨励賞	53
農芸化学女性研究者賞	61
農芸化学若手女性研究者賞	61
農芸化学女性企業研究者賞	62
2026年度学会賞等受賞者紹介	63
2026年度農芸化学女性研究者賞等受賞者紹介	64
2026年度学会賞等副賞御寄附会社名	65



環境適応と生存を支えるイオン輸送体の研究

東北大学大学院工学研究科 魚 住 信 之

はじめに

内外を隔てる生体膜にイオン輸送体が埋め込まれている。電荷をもつイオンは、内外の濃度差とそれに伴う膜電位を生む。形成された電気化学的ポテンシャルが細胞・オルガネラの環境を調節する。これまでに多くのイオン輸送体が報告されているが、 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 H^+ の輸送体には共通性が見いだされる。本研究では、全生物にわたって一般的に存在するイオン輸送体を中心に、輸送体活性を実測し、膜貫通構造を決定し、生理的役割の解明とその制御法の構築を行った。

1. 真核生物イオン輸送体の解析系の構築と機能未知の輸送体の解明

1-1. 大腸菌宿主の真核細胞輸送体の解析法

シロイヌナズナの細胞内 K^+ を取込む輸送機能をもつ膜電位依存性 K^+ チャネルは (KAT1 と AKT2)、大腸菌変異株の K^+ 要求性を相補した。これにより、細胞膜で機能発現することを見いだした。細胞膜透過装置を経て、大腸菌細胞膜に機能を保持する構造を形成することが明らかとなった。原核細胞と真核細胞の垣根はそれほど高くないと考えられる。真核生物の輸送体は酵母や動物細胞を発現宿主に用いた機能活性測定が一般的である。これに加えて植物 K^+ 輸送体が大腸菌 K^+ 要求性変異株において発現解析する方法が構築された。この発見によって下記の解析が可能となった (図1)。

- ①単細胞の大腸菌にとって細胞膜が唯一の生体膜である。真核細胞のオルガネラ膜のイオン輸送体を、外界に接する細胞膜に導くことになり、新たな輸送体の機能解明法が構築された。
- ②大腸菌を用いた膜タンパク質の構造・機能解析系が利用できる。 K^+ チャネル、 K^+ トランスポーターの膜貫通構造を大腸菌宿主を用いて決定した。
- ③大腸菌反転膜を調整して陽イオン/ H^+ アンチポーター活性測定を可能にした。

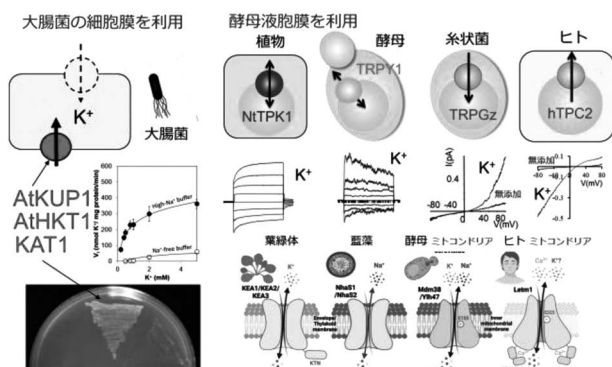


図1. 大腸菌・酵母を用いたイオン輸送活性の実測

1-2. 酵母液胞膜を用いた植物イオン輸送体の解析

真核細胞由来のイオン輸送体の機能解析に酵母変異株が頻繁に利用される。筆者らは、酵母液胞膜で機能するイオン輸送体について矢野博士が開発した微生物膜を対象にするパッチクランプにより解析を行った。タバコ K^+ チャネル、酵母 Ca^{2+} チャネル、糸状菌 K^+ チャネル、ヒト K^+ チャネルの機能と生理的役割を明らかにした。

2. 植物 K^+ チャネルの解明

K^+ チャネル必須元素 K^+ 吸収のほかに、膜電位形成などの情報伝達系の因子として役割を担う。微生物や植物において K^+ チャネルは他の元素の輸送体の調節を行うことを明らかにした。孔辺細胞、維管束系、根において重要な機能をなうシロイヌナズナの K^+ チャネルの立体構造、調節部位と調節制御の解明を行った (図2)。

動植物に広く存在するイオンチャネルの膜電位センサーの膜挿入様式の解明に取り組んだ。動物 (ShakerB)、植物 (KAT1)、古細菌 (KvAP) の膜電位依存性 K^+ チャネルの膜電位センサーは、親水性の2つの膜貫通領域の同時挿入する膜組込み機構で形成されることを明らかにした。

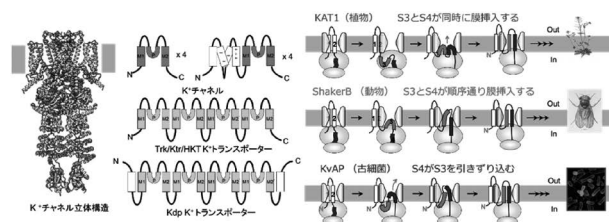
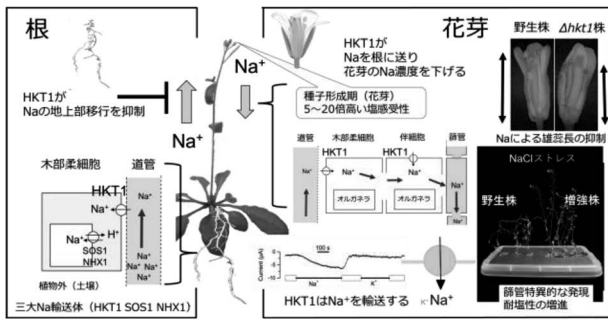


図2. K^+ チャネル構造と形成様式

3. 耐塩性に必須な Na^+ 輸送体

Na^+ は植物や多くの微生物にとって塩害の原因となる非栄養元素である。このため、植物細胞に Na^+ の排出輸送体は存在しても、 Na^+ を取込む輸送体は存在しないと考えられていた。筆者は、 Na^+ を細胞内に吸収するHKT1トランスポーター遺伝子 (Trk/Ktr/HKT系) をシロイヌナズナで同定し、HKT1は耐塩性に関わることを明らかにした。植物組織の中で生殖組織の花芽は最も塩感受性が高い。花芽を塩害から守るためにHKT1は、①根において道管の Na^+ を細胞内に取り込んで花芽への Na^+ 移行を防ぐ、②花芽に到達した Na^+ を伴細胞が取り込んで篩管を通じて根に Na^+ を下ろして花芽の Na^+ 濃度を下げる、役割を明らかにした (図3)。耐塩性に必要な三大 Na^+ 輸送体として知られている液胞膜のSOS1 (NHX7) とNHX1は Na^+ を液胞に隔離する役割をもつが、HKT1は原形質膜で上記の役割をもつ Na^+ 輸送体である。

図3. 塩害を緩和する Na⁺トランスポーター (HKT1)

植物の HKT に加えて、大腸菌、枯草菌、藍藻、トリパノソーマ原虫の Trk/Ktr/HKT 系を解析し、耐塩性や高浸透圧の適応に関与することを示した。Trk/Ktr/HKT 系の分子進化的起源は K⁺チャネルであることを明らかにした。本研究が微生物・酵母・植物に広く存在する Trk/Ktr/HKT 系トランスポーターの構造、機能、役割を明らかにした。

4. 光合成反応を調節するイオン輸送体

チラコイド膜の光合成電子伝達系においてプロトン駆動力が形成される。電子伝達系以外の H⁺輸送体の実体の情報はほとんどなく、光合成活性の調節機能の全貌は不明である。本研究では、藍藻と葉緑体の両方を対象に解析を行った(図4)。

チラコイド膜と原形質膜の両膜で機能する藍藻 Na⁺/H⁺アンチポーター (NhaS1-NhaS6) が光合成電子伝達系の H⁺駆動力形成に関与することを示した。葉緑体の K⁺/H⁺アンチポーター (KEA1-KEA6) の K⁺輸送を初めて実測した。

藍藻の水チャネル (アクアポリン AqpZ) 活性を測定し、細胞膜に存在することを明らかにした。糖代謝と浸透圧調節に関することを明らかにした。

マイクロ流路を用いた迅速な外液置換による藍藻細胞体積のモニター法により、二種類の K⁺輸送体 (Ktr・Kdp) と AqpZ が光合成反応と連携することを証明した。

機械受容性チャネル (MscL) が光合成電子伝達系を調節系として機能することを明らかにした。

概日リズムに従って発現し、生物時計の制御下で機能するイオン輸送体とその生理的機能を明らかにした(図5)。

藍藻の生育環境の悪化を感知するセンサー膜タンパク質、またバイオフィーム形成を誘導する分子を明らかにした。

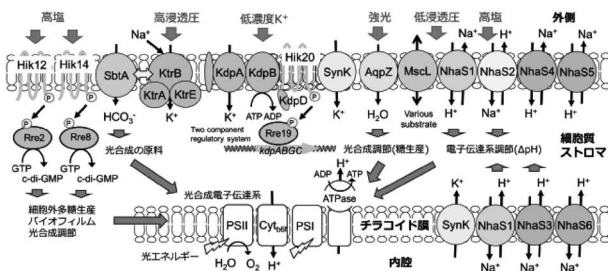


図4. 藍藻のイオン輸送体の解明

5. 植物イオン輸送体の制御と制御化合物の開発

イオン輸送体の活性を調節するリン酸化酵素 (SnRK2.6) や Ca²⁺依存性リン酸化酵素 (CPK, CBL-CIPK) の同定と機能解明を行った。これらの水溶性酵素は脂質修飾をうけて原形質膜に

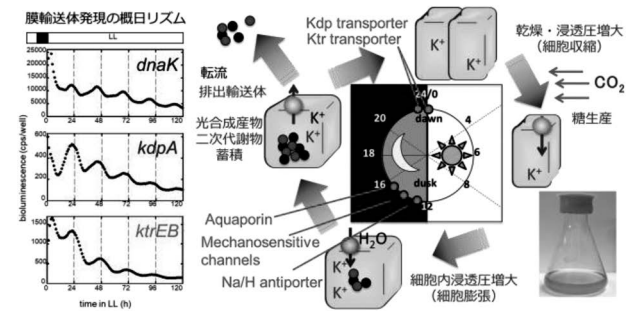


図5. イオン輸送体の概日性発現

移行しイオン輸送体と接触する。この脂質修飾様式を解析し、イオン輸送体の活性化機構を明らかにした(図6)。

孔辺細胞のイオン輸送体の調節化合物 (阻害剤・活性化剤) は情報伝達系の解析道具として有効であり、人為的な気孔開閉の調節を可能とする。数種類の K⁺チャネル阻害剤を単離した。二種類のフラボノイドが乾燥ストレスと植物病原菌侵入による気孔閉鎖シグナル伝達経路を遮断することを見いだした。

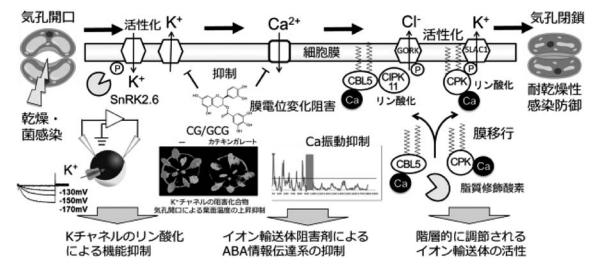


図6. イオン輸送体の調節分子と調節剤

おわりに

イオン輸送体ホモログの中で、輸送活性が実測された分子は限られている。実測されるまではホモログである。イオン濃度の変化と膜電位の変化を誘発することから多くの細胞内外の分子に影響を与える。網羅的な機能解明が難しいイオン輸送体解析を一つずつ進めることで、環境適応と生存に必要な膜輸送体の実体と役割の理解が進展する。

文献 (参考文献)

- 1) Uchiyama *et al.* *Sci Adv.* 9, eadg5495, (2023)
- 2) Tanudjaja, *et al.* *J. Biol. Chem.* 299, 102846, (2023)
- 3) Kobayashi, *et al.* *Mol. Microbiol.* 119, 599-611, (2023)
- 4) Yamanashi *et al.* *Plant Mol Biol.* 114, 35, (2024)
- 5) Tsujii, *et al.* *J. Bacteriol.* 206, e00182-24, (2024)
- 6) Tsujii *et al.* *Plant Physiol.* 197, kjae562, (2025)
- 7) Yamanashi *et al.* *PNAS* 122, e2500070122, (2025)

謝 辞 学生時代にご指導を賜りました名古屋大学鶴高重三先生、塚越規弘先生に感謝申し上げます。また、助手時代にご指導をいただきました小林猛先生、飯島信司先生に御礼申し上げます。電気生理学およびイオン輸送体研究の機会と指導を賜りました Julian Schroeder 先生 (UCSD) に感謝いたします。名古屋大学・東北大学において共に研究を推進いただいた佐藤陽子先生、浜本晋先生、七谷圭先生、解良康太先生、辻井雅先生、石丸泰寛先生に御礼申し上げます。本研究は学生、研究者、共同研究者の皆様による成果であり、心より感謝を申し上げます。本賞の推薦を賜りました中山亨先生に深謝いたします。

多様な微生物代謝・生理的基盤研究に基づいた有用物質生産への展開



信州大学 アクア・リジェネレーション機構 田 口 精 一

はじめに

筆者は、プレートの蓋を開けた時の「放線菌」の匂いが何とも好きである。放線菌が普遍的に合成するプロテアーゼとそのインヒビターを軸に「単純分化微生物の形態形成」に関する研究に着手してからの付き合いである（東大・故三浦謹一郎研究室、東理大・百瀬春生研究室）。線状ゲノムの末端に位置するインヒビター遺伝子の欠損により内在性プロテアーゼが優勢になり、微生物生理・形態に異常が生じる。この現象は、インヒビターの構造・機能相関研究から発展し、「天然の変異体」という概念が原点として刻まれた。本研究と並行して、放線菌トランスグルタミナーゼ（タンパク質間架橋酵素）の発現系確立とプロテアーゼ・インヒビター相互作用系への関与について基礎と応用の観点から展開した。また、低温適応化酵素、シトクローム P450、 β -1,3-グルカナーゼ、アゾ分解酵素、など多くの産業用酵素の進化工学的研究により、「人工の変異体」についてその創出方法論を開発した。遺伝学的トリックに基づくスマートな戦略を用いた。一方で、実験では五感鋭く対象菌株の「表情」に注目することが極めて重要であった。扱う微生物も大腸菌、枯草菌、乳酸菌、コリネ型細菌、シュードモナス属細菌と増えた。これらは、多くの産学連携として推進した。

筆者は、特に生物間相互作用に魅了され、一種の自然免疫分子である「抗菌ペプチド」の進化工学にも没頭した。高活性抗菌ペプチドは、感受性菌を宿主にしてその生育阻害を指標に候補を効果的に絞り込んだ。その際、細胞内で振舞う「天然と人工の変異体」の双方を振幅しながら、自然が選んだ進化系譜と人工歩行の配列空間の道筋を解読した（Louis Pasteur Univ.・Dr. Jules A. Hoffmann/Dr. Philippe Bulet との共同）。農芸化学的アプローチによる応用微生物学の醍醐味は、微生物と上手に付き合うとファインプレーをしてくれる点にある。図1に筆者の研究を統括したイラストを示す。

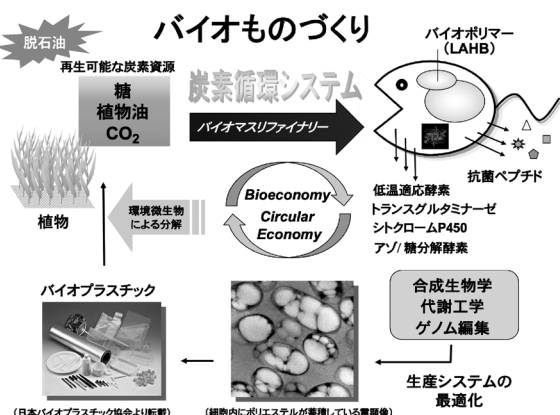


図1. 農芸化学的アプローチによるバイオものづくり

最近取り組んでいる「バイオプラスチック」研究は、理化学研究所・高分子化学研究室（元土肥義治名誉研究員主宰）入所時から開始した。研究は一貫して「進化」を駆動力に展開した。「代謝と材料」両睨みのバイオものづくりであり、微生物重合系の要「重合酵素」の進化工学により乳酸重合酵素（LPE）が誕生し、次世代型ポリ乳酸「LAHB」を創製した。また、実用への道を拓いた果実として、珈琲チェーン店のストローなどが挙げられる。バイオポリマーの微生物重合系は、生産性向上に加え、材料物性や機能の制御改変が焦点となる。本講演では、基礎から応用へ展開した研究ストーリーについて概説する。

1. 乳酸重合酵素誕生までの変遷

多くの微生物が細胞内にエネルギー貯蔵物質として合成する脂肪族ポリエステルは、ポリヒドロキシアルカン酸（PHA）と総称されている。*Cupriavidus necator*由来のPHA重合酵素は、最初に遺伝子単離され酵素学的に最もよく研究されている。活性復帰変異に基づく独自の進化プログラムにより高瀬和真博士と進め（現エーザイ）で最終的に高活性優良酵素を得た。重合反応に関与する二量化の平衡に有効な変異と推定された。

*Aeromonas caviae*由来のPHA重合酵素は、現在上市されているGreen Planet™（株）カネカ）の商用生産に実装されている親酵素である。本酵素は最近その立体構造の全容（モノマー挿入部・重合触媒中心部・重合体の出口部）が明らかにされた。筆者らは、結晶構造が解かれる20年以上も前に進化型重合酵素（通称“NSDG”）を創出していた。その二重変異は重合体の出口部に位置し、伸長ポリマーの排出に有効に作用していると今やと解釈され感動している。本プロジェクトでは、当時博士学生の吉瀬智康博士（現富士通）と柘植丈治教授（東科大）の協力があつた。そして、初期に福居俊昭教授（現東科大）により整備されていた*C. necator*の代謝経路へ実装するシナリオであった。

代表的なバイオベースのポリ乳酸は、再生可能資源から発酵生産される乳酸モノマーから多段階反応で化学合成されている。筆者は、乳酸がPHA重合系に取り込めることができれば、ポリ乳酸を微生物発酵生産できるのではないかと妄想した。自然界にない・かつ誰も作ったこともない「乳酸重合酵素」を基質特異性の低い*Pseudomonas* sp. 61-3由来PHA重合酵素（現熊本県大・松崎弘美教授が遺伝子単離）からクリエイトした。水・有機溶媒二相中でCoA体リサイクル可能なインビトロ重合系を確立していた北大棟方研の田島健次・佐藤康治両博士と連携し、トヨタ自動車（小畑充生博士ら）・豊田中研（嶋村隆博士ら）との産学連携体制で本プロジェクトを進めた。

「LPE (Lactate-Polymerizing Enzyme)」と命名した乳酸重合酵素は、通称“STQK”という二重アミノ酸置換体である。決め手は、極微量天然モノマー基質である3-ヒドロキシブタン酸

の CoA 体 (3HB-CoA) を反応プライマーとして系中に共存させておくことであった。本研究は、北大時代に苦楽を共にした松本謙一郎教授、大井俊彦准教授、当時博士学生だった山田美和教授 (現岩手大) や正瑞文博士 (現味の素) をはじめ研究室メンバーの総力戦で臨んだ。そして、LPE の誕生を契機に新規オリジナル「LAHB」の材料研究へと展開した。

2. 次世代型ポリ乳酸「LAHB」の創製から海洋生分解へ

LPE を各種微生物プラットフォームへ遺伝子導入すると、多様な LAHB が創出され、改めて微生物代謝・生理の多様性を強く実感した。初代 LAHB は大腸菌によって作り込み、コリネ型細菌そして *C. necator* へと横展開した。LAHB は、LA-CoA 体と 3HB-CoA のモノマー供給系と LPE 重合反応が連結されて合成される。酵素・代謝複合改変によって LAHB の合成生物学が展開された。合成炭素源・代謝経路・プロダクトの想定用途を基準に図2に整理して示す。

宿主	コリネ型細菌	大腸菌	水素細菌
原料	○グルコース/キシロース	○グルコース/キシロース	×グルコース/キシロース ●油脂/脂肪酸 ●CO ₂
代謝経路			
プロダクト	LA 比率 > 99 mol% Mw < 数万 エンドキシニフリー ⇒ 生体医療材料	LA 比率 20~70mol% Mw < 40 万 “守備範囲”が広い ⇒ マスク・フィルタ	LA 比率 1~20mol% Mw < 120 万 “強靱性”にアドバンテージ ⇒ 釣り糸・魚網・ゴルフティ

図2. 各種微生物代謝によって創出される LAHB の多様性

これらの検討から、LAHB は材料特性と微生物代謝の両面において、従来のポリ乳酸の限界を超える可能性を示した。ポリマー物性は、乳酸分率と分子量により制御される。解糖系からの代謝中間体アセチル CoA は、増殖と両モノマー合成ルートの三叉路に位置することから、CoA 転移酵素の選定と遺伝子発現のタイミングが鍵となる。微生物発酵で多様な LAHB を創出することで、ポリ乳酸の難点を補完する硬軟多様な透明 LAHB をラインアップできた。代謝の全く異なる *C. necator* は難攻不落であったが、乳酸分解系を突き止め遺伝子破壊することで一気に好転した。現時点で超高分子量化と 100 g/L の高効率生産を同時に達成した。本プロジェクトは、主にカネカ・佐藤俊輔所長/古舘祥博士/神田季彦博士、産総研・今井祐介博士/田中真司博士/吉田勝センター長と展開した。

最も驚いたのは、ポリ乳酸に LAHB をブレンドすることで優れた改質剤になることである。延伸効果・耐衝撃性向上・結晶化速度促進・成形加工性向上、が同時に創発した。特筆すべきは、スイッチが入ったように海洋難分解のポリ乳酸が分解した点である。Plastisphere (プラスチック表面上に生じる菌叢) に関する課題は、粕谷健一教授 (群馬大) と石井俊一博士 (JAMSTEC) との協業で明らかとなった。深海での生分解は、乳酸重合体に対する分解・輸送体・代謝に関連する微生物群がメタゲノム・メタトランスクリプトームにより特定された。ポリ乳酸では解けない課題が LAHB によって解けた意義は大きい。次の問いは、ポリ乳酸とのブレンド体でも同様に深海で生分解できるか? である。今後、LAHB が真に国際標準化 ISO 材料に認定される上で重要である。

3. 微生物工場のマネジメント

大腸菌のポリマー人工合成系において、高相晃助教 (現信州

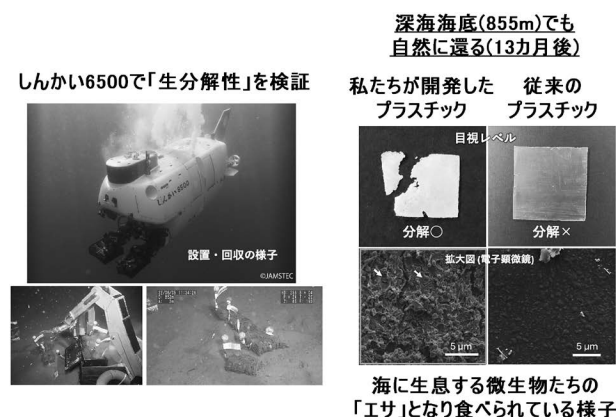


図3. LAHB の深海での生分解実証試験

大) が意図せず膜小胞発生を発見した。糖代謝・ポリマー合成・膜小胞発生の3者が化学両論的に関係づいた現象である。膜小胞発生が、ポリマー合成によって発生するストレスが原因だとすると、LAHB の微生物発酵生産においてケアすべき生理学的側面であろう。一方、PHA の天然生産菌である *C. necator* では、PHA 非生産変異を与える場合に膜小胞が発生し、機能復帰株は“真逆”の表現型を得た。以上のことから、PHA 合成が微生物代謝・生理に根源的に組込まれていることが示唆された。すなわち、微生物を用いたバイオものづくりを展開する上で忘れてはならないのは、その“生き様”に最大限の注意を向け、上手にお付き合いすることに尽きる。「農芸化学的アプローチ」の要諦は、そこにあるのではないかと自説を持っている。

4. おわりに

筆者自身の研究スタイルは、未踏の山頂を目指し“九十九折”状に登山するイメージである。登山で意識している要素は、(1) ストーリー性 (面白い!), (2) 基礎と応用の両輪 (バランスの良さ!), (3) ゲームチェンジング性 (そう来たか!) の3点である。AI 全盛の時代に、愚直に人間臭い登山をしてきた。幸運にも進化株を拾い上げるとそこからオリジナル・ストーリーが始まる。その過程で、風船型大腸菌の発見 (現眉山女学大門屋亨准教授) 乳酸オリゴマーの分泌生産や膜小胞創発の発見のような予期せぬサイド・ストーリーにも遭遇した。

今後は、(1) 海洋難分解のポリ乳酸が LAHB をブレンドすることで何故生分解が創発されるかの解明、(2) CO₂ からの LAHB 直接合成、(3) LAHB の Bio-Informatics/Materials-Informatics “BI-MI (美味)” プロジェクトの立ち上げである。

本講演では、微生物の代謝・生理に根差した研究が、進化工学を通じて有用物質生産へと展開してきた過程を概観する。次世代の農芸化学研究の一助となれば幸いである。

謝 辞 本研究は、複数の研究機関 (東京理科大学、理化学研究所、明治大学、北海道大学、東京農業大学、神戸大学、信州大学) において、多くのスタッフ、学生、博士研究員、共同研究者の協力により達成された。惜しみなく御協力・御支援頂いた方々に、この場をお借りして深謝します。特に、「幸運は準備された心に微笑む」と教わった^故三浦謹一郎先生 (東大名誉教授)、「研究管理は人生の管理に通ずる」と教わった百瀬春生先生 (味の素・東京理科大学教授)、「バイオと高分子材料化学の両刀」を教わった土肥義治先生 (理化学研究所名誉研究員) に心より感謝申し上げます。最後に、本学会賞に推薦をして頂きました高木博史教授 (奈良先端大学院) に感謝申し上げます。



微生物の力を活かした生物活性化合物の探索と高機能化

岡山大学学術研究院環境生命自然科学学域（農学系） 神 崎 浩

はじめに

筆者は、「農芸化学」の中に含まれる「芸」という文字に興味を抱き、その理解のために、大学の農芸化学科に入学した。入学後、農芸化学の幅広さに驚き、微生物の力でヒトに有益な化合物を生み出す発酵醸造過程を科学的に解析する応用微生物学の研究を試みたいと思ったが、同時に有機化合物の研究も興味深く感じていたため、卒業論文研究では、有機化合物の合成を体験し、大学院から微生物酵素によるものづくり研究を行った。その過程で有機化学と応用微生物学の知識を積み重ねたことで、幸運にも岡山大学での教育研究を40年近く続けることができ、農芸化学の「芸」の意味を自分なりに少しずつ理解できてきたように思っている。

生物が作り出す有機化合物は構造多様性に富み、様々な生物活性・機能性を示すことが知られている。植物代謝産物は世界中で伝承薬として利用され、微生物代謝産物は、抗生物質医薬として人類の延命に大きく寄与してきている。さらに最近では、化合物の構造と機能に関する様々な研究が進み、食品機能性素材や化粧品素材などとして開発・商品化されている。しかし、多様でユニークな構造を持つにもかかわらず、その機能性の低さや物性等の問題により、活用されていない天然有機化合物も多く存在している。一方、それらの構造の一部を変化させ、高機能化して実用化される事例もあり、その変換には有機合成化学的手法と微生物変換手法が用いられている。有機合成化学的手法による事例としては、ノーベル賞を受賞された大村智先生が米国メルク社と共同で開発された、放線菌代謝産物Avermectinから変換されたジヒドロ誘導体Ivermectinが知られており、微生物変換手法の代表事例としては、糸状菌代謝産物Compactinからの微生物変換により、世界初の実用的スタチン系医薬品の一つとして開発されたPravastatinがある。

以上のような背景から、生物代謝産物の構造を変換することは、ヒトにとって有用な機能性を高める可能性を秘めており、特に微生物変換は、特異的な構造変換を行える特徴を有している。筆者らはその点に着目した研究を行い、得られた知見や技術を活かして、産業化に直結する有用物質生産系を確立できた。本講演では、その成果の代表例について紹介する。

1. 新規環状ジペプチド酸化酵素CFLoxidaseによる抗がん剤リード化合物の創生 (図1)

微生物代謝産物中に抗がん剤のリード化合物をスクリーニングする過程で、ウニ胚細胞分裂阻害物質としてAlbonoursinを見出した。生産菌へのCyclo (Phe-Leu), CFLの添加培養、休止菌体反応、無細胞抽出液による反応により、CFLからAlbonoursinへの変換酵素が存在すること、Phe残基の脱水素体Cyclo (ΔPhe-Leu) とLeu残基の脱水素体Cyclo (Phe-ΔLeu) の両方アミノ酸残基の脱水素を経て本反応が進行することを明らかにした。この変換酵素はFADを補酵素とし、酸素を最終電子受容体とし

て過酸化水素を生成する酸化酵素であったため、CFL oxidaseと命名した。CFL oxidaseは、CFL以外の環状ジペプチド類 (Cyclic dipeptides, CDPs) に対して幅広い基質特異性を示し、各CDPsから相当するΔCDPsを合成する能力を有していた。現在までに60種以上のCDPsの酸化反応を触媒することを明らかにしている。酵素合成した数種のΔCDPsのウニ胚細胞分裂阻害活性を調べたところ、アミノ酸残基の片側脱水素体は活性を示さず、両側脱水素体が活性を示すこと、アミノ酸残基の違いによりその活性が変化することが明らかになったため、本酵素を用いて強力な細胞分裂阻害活性を有する化合物の調製が期待された。CDPsの文献検索により見出した、片側脱水素体でありながら細胞分裂阻害活性を示すPhenylahistin (PLH) のCFL oxidase処理により、新規化合物Dehydrophenylahistin (ΔPLH) を調製できた。このΔPLHのウニ胚細胞分裂阻害活性は強力で、PLHの約1000倍、Albonoursinの約15000倍であり、細胞分裂に必要な微小管重合に対する阻害活性を示した。その活性は既存の抗がん剤と同程度かそれ以上であったため、米国製薬企業により、そのアナログが調製され、選抜された化合物PlinabulinがPhase III臨床試験中で、薬剤開発が進められている。

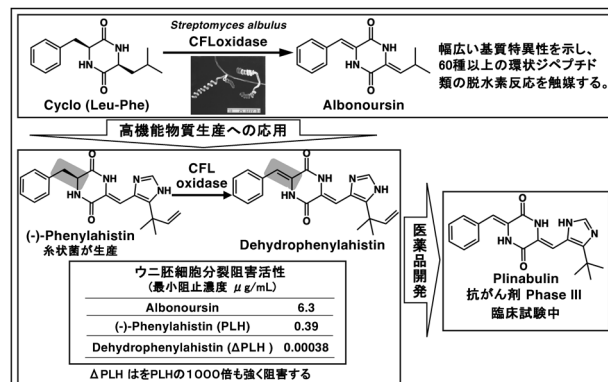


図1 CFLoxidaseによる新規抗がん剤リード化合物の創生

2. オリーブ花由来黒酵母によるオリーブ葉成分から新規抗酸化活性化合物の創生 (図2)

オリーブ果実は食用油の原料として利用されているが、オリーブ葉には抗酸化ポリフェノールが豊富に含まれているにもかかわらず、有効利用した事例はほとんど知られていない。そこで筆者らは、微生物変換によりオリーブ葉成分を構造変換し、新しい素材の開発を目指すことにした。数種の発酵微生物を使い、オリーブ葉抽出物を基質として反応を行ったところ、パン酵母処理により、オリーブ葉抽出物中の化合物Aが減少し、新たに化合物Bが増加することが明らかとなった。それらの化合物を単離し、化合物Aはセコイリドイド配糖体Oleuropeinのアグリコン、3,4-Dihydroxyphenylethanol elenolic acid (3,4-DHPEA-EA)、であること、化合物Bはそのアグリコンの

アルデヒド基がヒドロキシメチル基に還元された化合物, Reduced 3,4-DHPEA-EAであることを明らかにした。化合物Bは、2種類の抗酸化活性測定法, DPPH法, ORAC法のいずれにおいても、アスコルビン酸(ビタミンC)やTrolox(ビタミンEアナログ)より強い抗酸化活性を示した。さらに、化合物Bを含む微生物変換オリーブ葉抽出物は、シワ防止効果(ヒト試験)、美白(B16メラノーマ細胞)、抗老化(ヒト正常皮膚線維芽細胞)等、化粧品素材として有効な活性を示した。次に、本変換反応に複数のアルデヒド還元酵素が関与していること、Ald6がその一つであることを明らかにした。さらに、各種の花から酵母を中心に菌株を単離、高活性菌株をスクリーニングしたところ、オリーブ花由来黒酵母が高活性を示すことを見出し、Reduced 3,4-DHPEA-EAの工業生産条件を確立した。高い機能性を示したReduced 3,4-DHPEA-EAを『生物還元オリーブポリフェノール(Biologically reduced olive polyphenol)愛称:Bオリボール(B-Olivol)』と命名し、その素材を「アウレオバシジウムプルランス/オリーブ葉エキス発酵液」として化粧品表示名称登録し、Bオリボール含有化粧品を開発した。

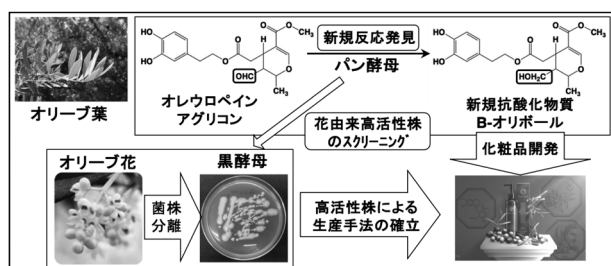


図2 オリーブ葉成分の微生物変換による化粧品素材の創生

3. 麹菌固体培養技術を活かした機能性素材の創生(図3)

清酒、味噌、醤油などの発酵食品は蒸した米、豆、麦などに麹菌を接種して固体培養する製麹工程を経て製造される。この固体培養の特徴は、液体培養と異なり多種類の酵素を同時に生産すること、固体培養特異的に発現する酵素が存在することである。筆者らも糸状菌の押し麦を用いる固体培養で固体培養特異的に生産する昆虫キチン分解酵素阻害活性物質Pochonincineを見出している。これまで麹菌固体培養は、穀物を基材とする発酵食品生産に主に利用されており、他の植物資源の変換反応に利用された例はあまりない。そこで筆者らは、二次代謝産物が豊富な植物資源を選択して麹菌固体培養を試み、機能性の変化の検討を行った。固体培養は、基材が固形物のため、制御が困難とされてきたが、麹菌固体培養のノウハウを保有している岡山県工業技術センター、種麹メーカー、製麹装置メーカーと「固体培養麹研究コンソーシアム」を構築し、固体培養による植物素材の高機能化研究を産官学が協力して行ってきた。これまでに、オリーブ葉、ワインパミス(赤ワイン搾り粕)、タイ産有色玄米、コーングルテンミールなどの、二次代謝産物が豊富な植物素材を用い、シャーレ培養法、無通風箱培養法、小型通気式固体培養装置による培養法、3種を採用して発酵醸造産業用麹菌の接種を行ったところ、いずれの植物素材でも、全ての培養法で麹菌の生育が認められ、新規植物素材由来の「麹」が調製できた。これら「麹」の抽出物を分析したところ、麹菌の生育に伴ってポリフェノール、タンパク質、糖質などの植物成分の構造変換が起こり、機能性化合物が生じることが判明し、麹菌により未利用植物から新規の機能性素材が創生できることを示せた。

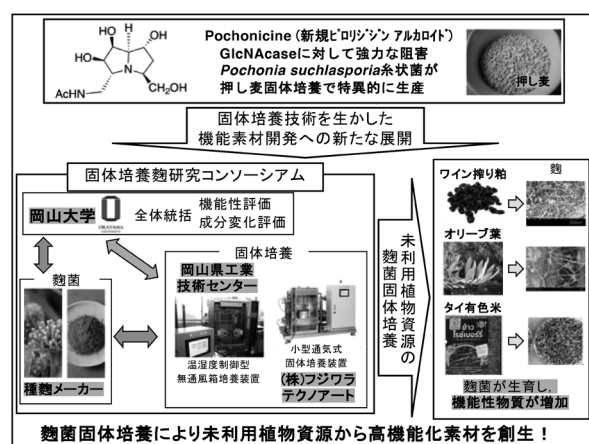


図3 固体培養麹研究コンソーシアムによる微生物変換研究

おわりに

筆者は、農芸化学という産業界との接点が多い分野で、教員に加えて多くの産業界の方と出会う機会があり、その機会から多くの研究を開始、進展させることができた。恩師、山田秀明先生から言われた「Mutual InterestではなくMutual Respectを大切に」を実践した結果、産業化につながる共同研究成果と共に、有意な人材を社会に送ることもできたと思っている。「青は藍より出でて藍より青し」という格言は、藍草から取る染料の青色が藍草よりも鮮やかであることから、努力次第で優れた成果を出せる、また師を凌駕する弟子が出るたとえに使われている。藍染は微生物変換の一例であり、筆者が微生物変換研究で研究成果とともに有意な人材を世の中に送り出したことは、この格言を地でいくような結果であると思っている。

微生物の能力は無限であるが、まだまだ筆者ら人類は活かされていないと思う。昨今の目覚ましい科学技術の発展から得られる最先端の知見に伝統的な発酵・醸造技術を組み合わせる研究を産学官連携により農芸化学的視点から実施することで、バイオエコノミー社会の実現に適した新規高機能素材の創生が可能と思われ、私も継続して貢献したいと思う。また、若い学生・研究者の方が農芸化学研究に魅力を感じ、チャレンジしていただくことを期待したい。

謝辞 本研究は、岡山大学農学部(大学院環境生命自然科学研究科)生理活性化学・微生物インダストリー研究室で、仁戸田照彦先生、学生諸君、研究員、事務員の皆様の多大な協力のもとに、実施されました。ここに深く感謝申し上げますとともに、本受賞の喜びを分かち合いたいと思います。

京都大学の卒業論文研究では、中島稔先生、藤田稔夫先生から有機化学の面白さと奥深さを教えていただき、博士論文研究では山田秀明先生、谷吉樹先生、和泉好計先生、清水昌先生、長澤透先生から微生物を利用するものづくりの重要性和発展性をご指導いただきました。さらに、岡山大学赴任時には天然物有機化学分野の研究の有用性を、河津一儀先生、小林昭雄先生より教えていただきました。これらの先生から、研究者の道を歩むきっかけを与えていただき、本受賞に至ったことに心より御礼申し上げますとともに、本受賞がこれまでのご厚情にわずかも報いる機会となっていれば幸いです。

また、本研究は産学官連携で実施されており、関係企業、公設試験研究機関の皆様は、深く感謝申し上げます。特に寄付講座微生物インダストリー講座を通じて、ご支援いただいたフジワラテクノアート株式会社に心より感謝申し上げます。



多彩な細胞機能と組織構築を司るタンパク質架橋化酵素に関する研究

名古屋大学大学院創薬科学研究科 人見 清 隆

はじめに

生物が組織構築をする際には様々なタンパク質が関与するが、細胞で作られた分子がポリマー化や異種分子との架橋接着によって、生命活動に必須な性状改変や機能変換をする場合がある。例として血液凝固、皮膚表皮のバリア強化、転写因子の不活性化など多岐に渡ってあげられる。その翻訳後修飾反応を担うのが、タンパク質架橋化酵素・トランスグルタミナーゼとよばれる酵素ファミリーである。

これまで私は動物の多彩な細胞機能の発現とその結果としての組織構築において、本酵素が「どんな」基質タンパク質を「どのように」修飾変換するか、またそれが生理機能に及ぼす役割を中心に研究を展開した。ここでは本酵素についての研究成果と皮膚表皮形成機構での展開も含めて述べてみたい。

1. タンパク質架橋化酵素について

トランスグルタミナーゼ（以下TGaseと略記）は、特定の基質タンパク質（同種または異種）のグルタミン残基とリジン残基との間で共有結合で不可逆に架橋接着させる酵素である。反応で生じる産物は、ポリマー化、あるいは立体構造の変化や機能部位の喪失により、不溶化や機能変換など性状改変に至る。TGaseは微生物から植物・動物に至るまで広く存在して、ヒトでは8種類のアイソザイム（TG1～TG7, Factor XIII）が組織と生理的意義を異にして存在し、それぞれの役割に応じて異なる基質タンパク質を架橋化する。しかしながら、「何を架橋化して何が生じるか」の理解に必要な、基質側の構造の特徴は酵素が発見されて以来不明であった。

2. 基質認識の配列傾向の解明と最小基質ペプチドの獲得

2-1. 高反応性基質配列のファージディスプレイによる探索

酵素反応中間体は酵素とグルタミン残基で形成されるため、特異性をもたらす要因は基質のグルタミン残基周辺の構造側にあると考えられた。そこでバクテリオファージに提示されるペプチドライブラリを用い、ランダムなペプチド群から好んで認

識される「高反応性」な基質配列を網羅的に探索する実験系を確立した。その結果、各々のアイソザイムが好んで認識する基質配列を得ることに成功した。配列はそれぞれ「似て非なる」ものでアイソザイム毎に一定の傾向を有した。

2-2. 最小基質ペプチドの活用と展開

得られたペプチド配列から最も反応性の高い配列を各酵素の「最小基質ペプチド」として得ることができた。これは基質としてのタンパク質でなくとも、わずか12残基のペプチドの形で各アイソザイムに特異な高い反応性を示した。さらに蛍光やビオチンで化学標識したペプチドを用いて、様々な組織内の酵素活性を可視化することに成功した他、鋭敏でアイソザイム特異的な活性測定系を確立した。

これらの最小基質ペプチドを用い、TGaseがその機能を発揮する組織でパートナーとなる基質タンパク質の同定を行った。表皮の形成における細胞内外の基質に加え、肺・肝・腎において、炎症等が原因で生じる組織の線維化（線維症）をはじめとする病態組織で架橋される基質分子の探索同定も行った。

3. タンパク質架橋化反応の生理機能や病態解析への展開

3-1. 皮膚表皮形成におけるTGaseの活性化と生理機能

本酵素は組織の構築や硬化化などの性状改変に貢献する。その代表例としては皮膚表皮形成があげられる。ここでは未分化な表皮細胞が分化と増殖を繰り返し、最外層の終末分化に至る前に、表皮細胞内の構造タンパク質群がTGaseで架橋重合され巨大なタンパク質複合体となる。これが細胞膜を裏打ちしてバリア機能を発揮する。この際のTGaseの詳細な作用機構は不明であったが、表皮アイソザイム（TG1, TG3）の特異的抗体を作製し、分化段階に伴う発現様式を示すとともに、分化後期には酵素前駆体がリソソーム酵素などによる限定的な分解を通じ活性化することを初めて示した。また上述の最小基質ペプチドを用いて、活性変動を蛍光可視化により明らかにした。

3-2. 病態におけるTGaseの活性変動解析と基質探索

TGaseは一定濃度のカルシウムイオンの存在下で初めて、

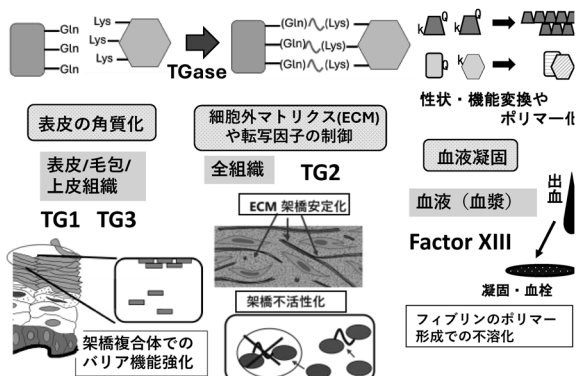


図1. TGaseの反応様式と主要アイソザイムの生理機能

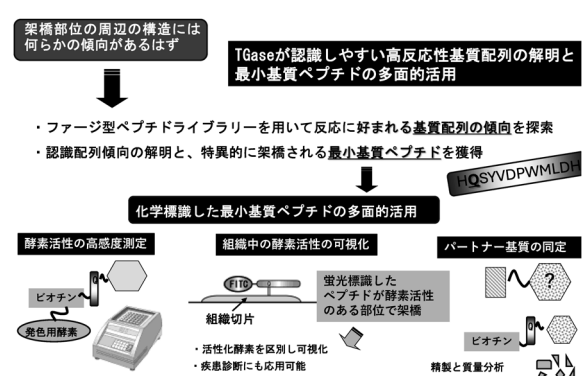


図2. 高反応な最小基質ペプチドの獲得と応用展開

活性を有する立体構造となる。そのため通常は不活性であるが環境に応じ必要な活性を発揮する。この精密なコントロールが正常な状態では行なわれているが、異所のおよび過剰な活性に至る場合、細胞内外のタンパク質が異常に架橋され疾患状態がもたらされる。逆にまた遺伝的な疾患として、活性喪失した組織では正常な構築が行われず、これまでTGaseの異常活性に起因する様々な疾患が報告されており、これらについても最小基質ペプチドを活用して、活性の異常変動を捉えることに成功している。表皮疾患の他、肺・腎・肝でみられる先述の線維症という細胞外マトリクスの過剰な架橋化による疾患を対象に解析した。マウスを用いたモデルで線維症状況を再現して、TGase活性が上昇することを示した他、化学標識した基質ペプチドやリジン残基の代替となる一級アミン化合物を用いて、先述のように架橋される基質群を探索同定した。今後これらの架橋修飾産物と疾患進行などの関連説明が求められる。

3-3. モデル生物を用いたTGaseの機能解析

TGaseが関わる病態や新たな生理機能を明らかにする目的で、モデル生物を用い遺伝子欠損変異体の作製なども進めた。

まず真粘菌（アメーバ）のTGaseについて解析した。これは単細胞で下等な生物であるにも関わらず、ヒトの酵素と構造上で高い相同性を有した。生育時の基質群を同定するとともに、活性発現が傷害修復に関わることを見出した。

魚類のメダカは、多産で飼育が容易な脊椎動物であり、ヒトの多くの機能を保持する。ヒトのTGaseに相当する遺伝子ファミリーの同定や生化学的性状を明らかにした上で、ゲノム編集で遺伝子変異個体を樹立した。これらの変異メダカは疾患状態を模倣し、新奇な機能も見出した。また、上皮組織に特異的に遺伝子欠損を行えるメダカの樹立にも成功している。

各アイソザイムの遺伝子欠損マウスは国内外ですでに作出されているが、表皮に存在するTGase (TG1) の遺伝子欠損個体は、出生後致死となる。その難点を補うべく、誘導的に遺伝子欠損できる個体の作製を行っており、表皮疾患モデルや本酵素欠損がもたらす病態について現在解析を進めている。

4. 表皮形成を中心とした組織構築に関する研究

4-1. 低酸素誘導因子による表皮分化制御機構の解析

TGaseの表皮形成における研究を進める中で、*in vitro*で表皮分化を再現できる立体培養系を用いた。これは二重培養容器の膜上に未分化な表皮細胞を分化させると、表皮様の層状構造が完成するため、再生モデルとして広く用いられている。その際に分化刺激を与える操作として細胞上層の培地を除去する、「空気暴露」が必須である。この特異な操作に興味をもち、TGaseなど分化マーカーの発現誘導を足掛かりにし、この分化刺激の機構を明らかにしようとした。空気暴露の有無での発現遺伝子の網羅的比較から、HIF（低酸素誘導因子）という転写因子の存在が表皮分化に関与することを見出した。すなわちHIFの転写誘導活性が高いと分化が阻まれ、低酸素状態が空気暴露によって解除されることで、分化関連遺伝子の発現が誘導されることがわかった。一方で分化の際にHIF自体は蓄積し、未知な転写機構で分化誘導が起ることを見出した。

HIFによる低酸素時の転写促進活性と表皮分化との関わりから、低酸素状態を脱すれば液相培養（空気暴露無し）でも表

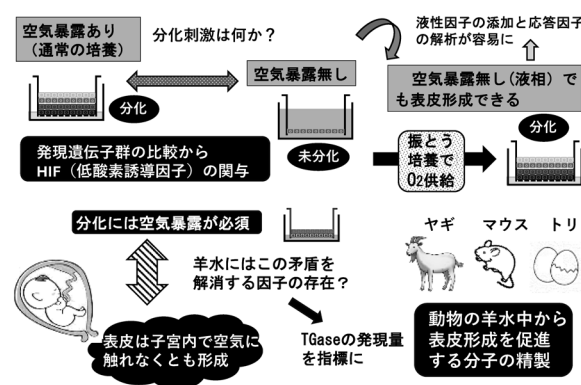


図3. 酸素による表皮分化制御と羊水由来の分化促進因子

皮形成を可能にできるのではと考えた。そこで培養時に振とうを行うことで、空気暴露を行わなくとも分化が進行し、通常の空気暴露時とほぼ同様の表皮層形成を行える系を確立した。

4-2. 羊水中に存在する表皮分化を促進する因子の探索

立体培養細胞での表皮モデルで示されるように、分化をさせる際には空気暴露が必須であるが、胎児が生育する環境としての子宮の羊水内では表皮分化が進行する。従って、羊水内にはこの矛盾を解消できる何らかの因子が存在すると考えた。そこでTGaseなど分化マーカー発現を指標として、マウス羊水が表皮分化を促進するかを調べ、活性の存在を見出した。さらに胎生日数に伴う促進活性変動や含まれるタンパク質群の網羅的な解析を行った。有効な成分を精製により明らかにすることを最終目的に、マウスやヤギの羊水から促進因子の精製を進めた。また、トリ羊水（卵由来）にも同様のヒト表皮の分化を制御する活性の存在を見出し、性状を明らかにしている。

おわりに

タンパク質架橋化反応は広範な組織・細胞に存在して多彩な機能に関わる。TGaseは単なる酵素というよりも生体調節因子として、未知な役割の発掘が期待されるが、一方で基質と産物がどのように細胞分化などの生命現象、線維化などの関連疾患に関与するのかが課題が多く残されている。

TGaseの機能が発揮される表皮培養系において、表皮形成を司るのが液性因子だけではなく、環境要素としての「酸素」が関わる解析結果は、新たなシグナル伝達系を見出す知見として貢献する。また含有物について情報の少ない羊水についても、含まれる未知な制御因子の解析が今後も期待される。

謝辞 本研究は名古屋大学大学院生命農学研究科（分子細胞制御学研究室）および名古屋大学大学院創薬科学研究科（細胞生化学研究室）での成果であり、共に実験に苦勞し努力して下さった多くの学生諸氏に感謝します。また現スタッフ（辰川英樹助教、辻徳治助教、渡邊優子博士）のご協力と、様々な分野での国内外の共同研究者のご支援にも感謝致します。在学時においてご指導を頂いた、故・千葉英雄先生、佐々木隆造先生、吉川正明先生、伊倉宏司先生、柳川伸一博士、名古屋大学着任時にご指導頂いた故・塚越規弘先生、本課題のスタートの場を与えて頂いた牧正敏先生ら諸先生方に心から感謝致します。

食品用ヒアルロン酸の生理活性を生かした機能性表示食品の研究開発と事業化



キユーピー株式会社

はじめに

ヒアルロン酸は *N*-アセチルグルコサミンと *D*-グルクロン酸の繰り返し構造を持つ直鎖状のグルコサミノグリカンであり、その分子量は大きいもので 1×10^6 Da を超える。ヒアルロン酸の最大の特徴は高い保水力であり、高分子量のものでは約1000倍の水分を保持できると言われている。また、生体内では細胞外マトリックス成分として全身に分布し、特に皮膚や関節、眼の硝子体に多く存在する。ヒアルロン酸の生理学的機能として水分保持による細胞の維持や栄養成分の移行、CD44 や TLR4 などの受容体を介した抗炎症作用などが知られている。ヒアルロン酸はその高い保水力などから、関節や眼を対象とした医薬品や保湿を目的とした化粧品などさまざまな用途に活用されており、さらに近年では、肌の保湿や膝などの関節の痛み改善を目的としたサプリメントにも幅広く利用されてきた。そこで、食品用ヒアルロン酸による肌の保湿機能に関する研究成果とその事業化について報告する [1]。

1. 食品用ヒアルロン酸の肌の保湿機能について

ヒトにおけるヒアルロン酸摂取による肌の保湿機能は、2001年に初めて報告された。肌の乾燥が気になる22名の男女を2群に分け、1日あたり240 mg のヒアルロン酸またはプラセボを6週間摂取させ、肌水分量を測定した。その結果、ヒアルロン酸摂取により、摂取前と比較して肌の水分量が有意に増加することが示された [2]。しかし、被験者数が少ないこともありプラセボとヒアルロン酸群との間に有意差は認められなかった。

ヒアルロン酸の肌の保湿機能に関して、プラセボと比較してその有効性を示したのは、佐藤らの報告である。肌の乾燥が気になる男女35名を2群に分け、1日あたり120 mg のヒアルロン酸またはプラセボを4週間摂取させ、肌の水分量を測定した結果、摂取2週目においてプラセボと比較して肌水分量が有

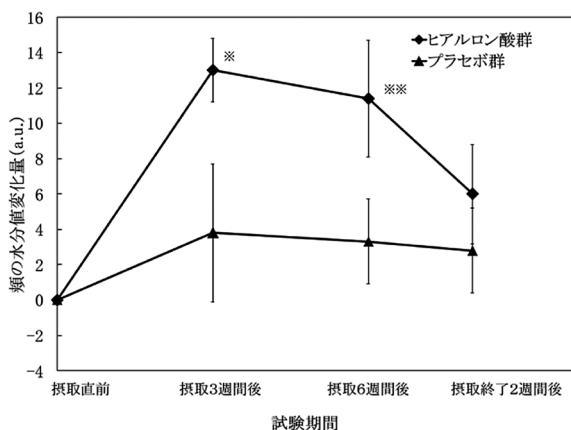


図1. ヒアルロン酸摂取による肌(頬)の水分量に及ぼす影響 (日本美容皮膚科学会より許可を得て使用)

意に高い値を示した [3]。さらに、2007年、佐藤らは乾燥肌を有する39名を対象に、ヒアルロン酸サプリメントまたはプラセボサプリメントを6週間摂取させる試験を実施した。その結果、ヒアルロン酸群では3週目および6週目でプラセボ群と比較して肌水分量が有意に増加し、肌の保湿機能が明確に示された(図1) [4]。その後、私たちのグループでは3件の研究を行い、有効性を見出している。私たちのグループ以外にも食品用ヒアルロン酸の肌の保湿機能に関する研究は行われており、3報の論文が報告されている。

2. 食品用ヒアルロン酸の消化・吸収および肌の保湿機能のメカニズム

経口摂取するサプリメントの有効性を考える上で、単にヒトでの効果を確認するだけではなく、胃や小腸での分解・吸収を考慮したうえでのメカニズムを解明することが重要である。私たちは、ヒアルロン酸の吸収・動態・皮膚関連細胞への作用に関して、種々の視点から研究を進めてきた。

放射性同位体を用いたラットでの試験では、経口摂取したヒアルロン酸は80%以上が何らかの形で吸収され、特にヒアルロン酸が多い皮膚や眼、関節等に分布し、その後代謝されて最終的には主に呼吸から排出されることを報告している(図2) [5]。

胃や小腸の消化酵素で分解されない分子量が数十万以上にも及ぶヒアルロン酸が、どのように吸収されるかということに関しても研究を展開している。ラットの盲腸内容物にヒアルロン酸を添加して反応させた試験で、2糖から10数糖までの偶数糖にヒアルロン酸が分解されることを観察し、ヒアルロン酸は腸内細菌によって分解されることを初めて確認した [6]。

次に、ラットとヒトの腸内細菌は異なるため、ヒトの腸内細菌でもヒアルロン酸が分解されるかどうかに関して試験を実施した。ヒトの糞便サンプルに平均分子量300k Da のヒアルロン酸を添加し、Kobe University Human Intestinal Microbiota Model in Bottle (KUHIMMiB) システムで培養したところ *Bacteroides fingoldii* などの複数のヒトの腸内細菌がヒアルロン酸をオリゴ糖程度まで分解することを明らかにした [7]。

さらに、盲腸、直腸、結腸を用いた試験では、2糖から10糖程度までであれば、すべての大腸部位においてヒアルロン酸が

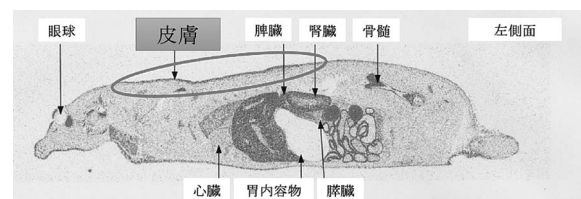


図2. ヒアルロン酸の体内動態

(Copyright©authorsの雑誌に掲載されており、著者より使用許諾を得て使用：一部改変)

透過することを確認している。また、平均分子量300 kDaのヒアルロン酸をラットに与える試験において、摂取後6時間以降の皮膚中に、体内の飽和構造とは異なる、2糖、4糖の不飽和ヒアルロン酸が検出され、少なくとも4糖までのオリゴヒアルロン酸が吸収され、皮膚を含めた全身に移行することを確認している。特に興味深いのは、2糖ヒアルロン酸は摂取後4時間以降に血中に検出されるが、4糖ヒアルロン酸は血中では検出されずに皮膚で検出されており、4糖以上のヒアルロン酸は血液ではなくリンパを介して全身に分布する可能性が示された [8]。

吸収されたオリゴヒアルロン酸の皮膚への作用に関しても研究を行っている。3次元皮膚モデルを用いて平均分子量2 kDaのヒアルロン酸を含む培地で培養したところ、皮膚のコラーゲンを分解する MMP-1 およびコラーゲン産生の指標となるプロコラーゲンの産生が共に高まり、皮膚のリモデリングが促進されていることが確認された (図3)。これらの作用により皮膚の潤いや状態が正常に保たれていると考えられた (図4) [8]。

3. 食品用ヒアルロン酸の肌の保湿機能を明確にして機能性表示へ展開と市場の形成

ヒアルロン酸は、肌訴求として化粧品用として活用されてきた歴史があるが、その効果は塗布した部分のみに限られ、しかもその持続時間は短期間にとどまっていた。ヒアルロン酸を食品として利用することは、簡便に継続して摂取できること、全身の肌の保湿効果を長期間維持できることが期待される。

しかし、ヒアルロン酸の食品としての効果・効能はほとんど

認知されていなかった。そのため、機能性表示なしでサプリメントとして販売しても、大きな売り上げにはつながらなかったが、機能性表示食品制度により、ヒアルロン酸の効果・効能を明確に商品に表示することが可能となり、肌訴求のサプリメントの市場を新しく確立することができた。

ヒアロモイスチャー240 は、肌の保湿効果を訴求する食品としては最初の機能性表示食品である。この機能性表示食品としての届出がベースとなり、2025年10月6日時点で、ヒアルロン酸を関与成分として肌の保湿効果を訴求している機能性表示食品は100品目以上にも及んでおり、今後も機能性表示食品の数はさらに増えるものと予測される。

ヒアルロン酸の研究成果を基に、ヒアルロン酸の研究をこれまで以上に発展させるため、2015年ヒアルロン酸機能性研究会を立ち上げ、これまでに8回のシンポジウムを開催しており、より広い視野からこの分野の研究の進展に貢献している。

(引用文献)

- 1) 松岡亮輔, 食品用ヒアルロン酸摂取がもたらす肌の保湿機能—皮膚への移行・作用メカニズム研究と機能性表示食品への展開—, 化学と生物, Vol. 63, pp. 493-499 (2025)
- 2) 梶本修身, 小田中亘, 坂本和加子, 吉田一也, 高橋丈夫, 乾燥肌に対するヒアルロン酸含有食品の臨床効果—顕微鏡的皮膚表面解析装置による客観的評価結果—, 新薬と臨床, Vol. 50, pp. 548-560 (2001)
- 3) 佐藤稔秀, 坂本和加子, 小田中亘, 吉田一也, 漆畑修, 乾燥肌および肌荒れに対するヒアルロン酸含有食品の臨床効果, Anesthetic Dermatology, Vol. 12, pp. 109-120 (2002).
- 4) 佐藤稔秀, 吉田拓史, 金光智行, 吉田一也, 長谷川峯夫, 漆畑修, 乾燥肌の皮膚水分値に対するヒアルロン酸含有食品の臨床効果, Anesthetic Dermatology, Vol. 17, pp. 33-39 (2007)
- 5) Oe M, Mitsugi K, Odanaka W, Yoshida H, Matsuoka R, Seino S, Kanemitsu T, Masuda Y. Dietary hyaluronic acid migrates into the skin of rats. Scientific World Journal, Vol. 2014, 378024 (2014)
- 6) Kimura M, Maeshima T, Kubota T, Kurihara H, Masuda Y, Nomura Y, Absorption of orally administrated hyaluronan, J. Med. Food, Vol. 19, pp. 1172-1179 (2016)
- 7) Akazawa H, Fukuda I, Kaneda H, Yoda S, Kimura M, Nomoto R, Ueda S, Shirai Y, Osawa R, Isolation and identification of hyaluronan degrading bacteria from Japanese fecal microbiota, PLOS ONE, Vol. 18, e0284517 (2023).
- 8) Abe Y, Seino S, Kurihara H, Kage M, Tokudome Y, 2-kDa hyaluronan ameliorates human facial wrinkles through increased dermal collagen density related to promotion of collagen remodeling, J. Cosmet. Dermatol., Vol. 22, pp. 320-327 (2023).

謝 辞 本賞にご推薦頂きました東京農工大学教授野村義宏先生に深く感謝いたします。本研究開発に際し、多大なご指導・ご鞭撻を受け賜りました九州大学・熊本県立大学名誉教授菅野道廣先生をはじめ関係する先生方に感謝致します。

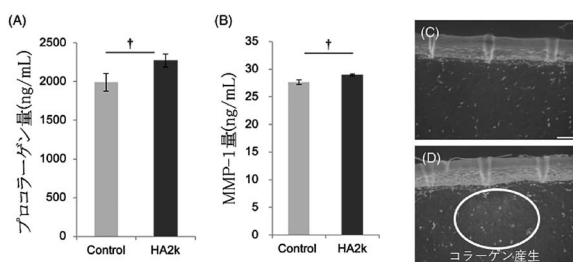


図3. 3次元皮膚モデルにおけるヒアルロン酸添加によるコラーゲン代謝への影響

(Copyright@authorsの雑誌に掲載されており、著者より使用許諾を得て使用：一部改変)

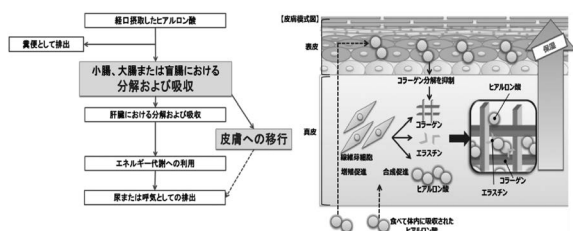


図4. ヒアルロン酸の肌の保湿機能のメカニズム

新規食品素材ピロロキノリンキノンジナトリウム (BioPQQ) の開発と応用展開



三菱ガス化学株式会社 池 本 一 人

はじめに

補酵素ピロロキノリンキノン (PQQ) は、メタノール資化性菌の脱水素酵素から発見されたキノン構造を有するトリカルボン酸であり、酸化還元機能を持つ物質である。

1989年 Killgore, J. らによる研究で、マウスにおける PQQ 欠乏症が報告され、栄養学的な注目を集めた。2003年 Kasahara, T. らは PQQ が新しいビタミンである可能性を提案し、大きな話題となった。PQQ は通常の食品にもごく微量に含まれているが、強化食品としての食経験はなかった。

機能性食品には、高齢化や肥満といった重要な社会的課題 (健康問題) の解決に寄与することが期待されている。そのため、PQQ の産業化にあたっては、生産技術の確立、物性の解明、新規食品としての承認取得、さらに機能性の科学的検証が必要であった。

三菱ガス化学株式会社 (MGC) は、40年以上にわたりバイオものづくりに取り組み、世界で初めて PQQ の商業生産に成功した。PQQ の水溶性塩である PQQ ジナトリウム (製品名 BioPQQ) は 2008 年に米国医薬品局 (FDA) により新規栄養成分 (NDI)、2015 年に日本厚生労働省の承認、2018 年には欧州食品安全機関 (EFSA) により Novel Foods として承認された。

1. PQQ ジナトリウム (BioPQQ) の製造

1-1. 発酵生産

PQQ 生産プロセスは、発酵生産、粗精製、高純度精製、結晶化工程から構成されている (図 1a)。PQQ ジナトリウムの生産は複雑な骨格を単純な物質から生物の仕組みを使って創り出すバイオものづくりを利用している。育種によって PQQ 生産性を高めたバクテリアを用いてメタノールとアンモニアから 1 段階でピリジン、ピロール、キノンとトリカルボン酸構造を有する PQQ をワンポットで作出している (図 1b)。

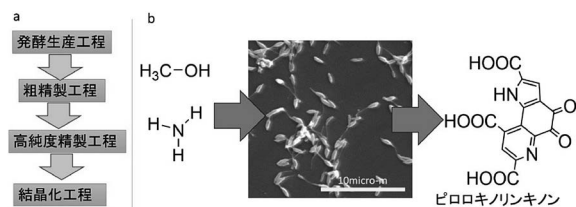


図 1. PQQ 生産プロセスと発酵過程

粗精製工程は長期間の培養によってバクテリアから生産された PQQ を含む培養液から主に PQQ を含むケーキを作製する。このケーキを高純度精製工程はカラムクロマトグラフィーで純度を上げる。この工程で HPLC 分析において PQQ のピーク面積は 99.9% 以上に向上する。この後、塩析によって PQQ トリナトリウム塩が作られる。

1-2. PQQ ジナトリウム結晶化工程

一般的には PQQ ジナトリウムは、フリー体の中和によって合成される。MGC では PQQ トリナトリウムから PQQ ジナトリウムを脱ナトリウムにより結晶化している (図 2)。この赤色の PQQ ジナトリウム三水和物は新規結晶であった¹⁾。乾燥によって含水量を減少させても湿度によって一定の水分量へ回復する。純度はほぼ 100% であり、3 年間の安定性が確認されている。

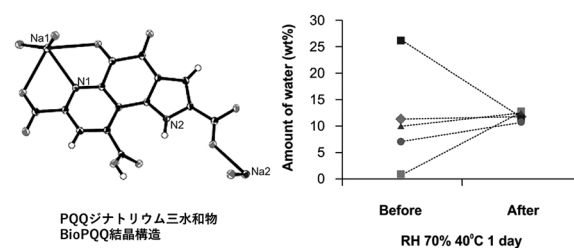


図 2. PQQ ジナトリウム結晶構造と水分量の回復

2. 化学的性質の研究

これまで知られていなかった PQQ 化学的性質についてしらべた。PQQ のナトリウム塩 Na_nPQQ ($n = 0 \sim 4$) の結晶を合成し、Na の結合部位と pKa との関連性が小さいことを明らかにした²⁾。特に Na_1PQQ においては、非解離状態のカルボン酸に Na イオンが結合するという特異な構造を見出した。また、 Na_2PQQ と Na_0PQQ の比較により、イオン性の有無が溶解性に与える影響を示した。さらに、構造解析が困難とされていた還元型 PQQ の結晶構造解析に初めて成功した³⁾。水中の PQQ (キノン型) と水付加型 PQQ (アセタール型) 平衡を反映する NMR シグナルの同定を量子化学計算により実現した⁴⁾。これらの成果は、PQQ の物性理解を大きく進展させた。

3. 分析技術開発

PQQ の分析技術は、原料、カプセル製品、微量分析と目的に応じて多岐にわたるが、いずれも製品化プロセスにおいて極めて重要である。製品 (原料としての PQQ) 分析は、米国薬局方 (USP) の規格作成に参画し、BioPQQ が基準物質として認定される成果を挙げた。カプセル製品では多くの原料が混在するため反応性の高い PQQ は、分析が困難であったが、アスコルビン酸の妨害を空気酸化によって解決した⁵⁾。本分析技術の確立は、品質管理や機能性表示食品の届出に必要不可欠であり、PQQ サプリメント製品に大きく貢献した。

さらに、夾雑物の影響を低減するために、ピロロイミダゾキノリンキノンへ変換する誘導体化分析法を確立した。この過程で、食品成分が触媒作用を示す「食品触媒現象」を新たに発見した⁶⁾。また、PQQ の酸化還元特性を活用した微量 HPLC 分析法を開発し、ヒトにおける経口摂取後の代謝動態を初めて明らかにした⁷⁾。その結果、摂取後 2 時間で血中濃度が最大に達

し、24時間以内にほぼ全量が排出されることが判明した。

4. PQQの新機能探索

PQQ ジナトリウムが食品として使用可能になり、大量に供給されることでその機能を調べるのが可能になった。

4-1. 認知機能改善

20～65歳の全世代を対象として、PQQの脳機能に及ぼす影響を検証する臨床試験を実施した⁸⁾。その結果、記憶力の改善が確認され、年齢を問わず効果があることが判明した。さらに層別解析により、若年層ではより早期に改善効果が現れることが示された。これらの結果から、PQQの脳機能改善効果は全世代に有効であることが明らかとなった。この知見は、機能的表示食品における認知機能改善の根拠として活用されている。

4-2. ウイルス感染抑制

コロナウイルス感染症 (COVID-19) 対策として、ネココロナウイルスをモデルとした感染抑制効果を評価した⁹⁾。PQQがウイルス増殖に必要なメインプロテアーゼを顕著に阻害することを見出した。さらに、PQQにアミノ酸およびアスコルビン酸を組み合わせることで、細胞内のROS産生を高め、高い抗ウイルス活性を発現させることに成功した。

4-3. 老化抑制作用

線虫を用いた実験により、PQQの投与によって平均寿命が最大30%延長することを明らかにした¹⁰⁾。また、老化モデルマウスへのPQQ投与が、加齢に伴う低栄養状態を改善し、過度な脂肪減少を抑制すること、筋力低下や外観上の劣化に対しても抑制効果を示すことを見出した¹¹⁾。さらに、老化促進モデルマウスを用いた寿命評価試験においても、寿命延長および外観劣化の抑制傾向を実証した。

4-4. 抗肥満

高脂肪食を摂取させたマウスに対するPQQの抗肥満作用を検証し、PQQが内臓脂肪の蓄積を抑制する効果を見出した¹²⁾。その作用機序として、ミトコンドリアの活性化および数の増加による代謝促進効果、ならびに脂肪吸収の抑制効果を明らかにした。加えて、この効果はミジンコにおいても確認され、30%カロリー制限と同等の生理的効果を示した。

おわりに

近年、環境負荷を低減させた発酵×化学技術の融合であるバイオものづくりが注目されている。このPQQ生産技術は環境負荷低減と資源循環型社会の実現に貢献する代表的な技術である。

PQQの多岐にわたる生理的効果が基礎研究レベルで報告されている。これらの機能が今後さらに臨床的に証明されれば、超高齢化社会における健康寿命の延伸に大きく貢献し、医療費の抑制や介護負担の軽減にもつながると考えられる。

我々は、今後もPQQジナトリウムの高品質提供と健康機能の実証により、日本だけでなく世界の健康に貢献していく。

(引用文献)

- 1) Ikemoto, K.; Sakamoto, H.; Nakano, M. Crystal structure and characterization of pyrroloquinoline quinone disodium trihydrate. *Chem Cent J* 2012, 6(1), 57.
- 2) Ikemoto, K.; Sakamoto, Y.; Tanaka, R.; Ogata, K.; Matsushita, N.; Nakamura, S. Unusual Ionic Bond and Solubility Mechanism of NanPQQ ($n = 0-4$) Crystals. *Cryst Growth Des* 2017, 17(8), 4118-4123.
- 3) Ikemoto, K.; Mori, S.; Mukai, K. Synthesis and Crystal Structure of Pyrroloquinoline Quinol (PQQH₂) and Pyrroloquinoline Quinone (PQQ). *Acta Crystallogr B Struct Sci Cryst Eng Mater* 2017, 73(3), 489-497.
- 4) 池本一人, 坂本裕紀, 堀口紅実子, 中村振一郎. 冷却ブロープを用いる重水中におけるピロロキノリンキノンの¹³C-NMR測定と量子化学計算によるスペクトル同定. *分析化学* 2018, 67(4), 195-199.
- 5) 池本一人, 伊丸岡智子, 平野龍一. HPLCによるカプセル中のピロロキノリンキノリン分析. *分析化学* 2016, 65(6), 339-342.
- 6) Ikemoto, K.; Imaruoka, S.; Ishak, N. S. M. Discovery and application of food catalysts to promote the coupling of PQQ (quinone) with amines. *Front Nutr* 2024, 11, 1391681.
- 7) Fukuda, M.; El-Maghrabey, M. H.; Kishikawa, N.; Ikemoto, K.; Kuroda, N. Ultrasensitive determination of pyrroloquinoline quinone in human plasma by HPLC with chemiluminescence detection using the redox cycle of quinone. *J Pharm Biomed Anal* 2017, 145, 814-820.
- 8) Ishak, N. S. M.; Numaguchi, T.; Ikemoto, K. Antiviral Effects of Pyrroloquinoline Quinone through Redox Catalysis To Prevent Coronavirus Infection. *ACS Omega* 2023, 8(47), 44839-44849.
- 9) Sasakura, H.; Moribe, H.; Nakano, M.; Ikemoto, K.; Takeuchi, K.; Mori, I. Lifespan extension by peroxidase and dual oxidase-mediated ROS signaling through pyrroloquinoline quinone in *C. elegans*. *J Cell Sci* 2017, 130(15), 2631-2643.
- 10) Ishak, N. S. M.; Kikuchi, M.; Ikemoto, K. Dietary pyrroloquinoline quinone hinders aging progression in male mice and D-galactose-induced cells. *Front Aging* 2024, 5, 1351860.
- 11) Ishak, N. S. M.; Ikemoto, K.; Kikuchi, M.; Ogawa, M.; Akutagawa, K.; Akagawa, M. Pyrroloquinoline Quinone Attenuates Fat Accumulation in Obese Mice Fed with a High-Fat Diet, *Daphnia magna* Supplied with a High Amount of Food, and 3T3-L1 Adipocytes. *ACS Food Sci Technol* 2021, 1(10), 1979-1989.

謝 辞 推薦いただいた赤川貢先生に深く感謝の意を表します。また、機能解明に向けて多大なるご尽力を賜りました共同研究者の諸先生方に、心より御礼申し上げます。PQQジナトリウムの産業化は、三菱ガス化学の諸先輩方が長年にわたって築き上げてきた技術的知見の賜物です。開発から社会実装に至るまで、多大な尽力をいただいた新潟研究所、ライフサイエンス部、MGCアドバンスの皆様、および全ての関係者の協力に深く感謝し、ここに謝意を表します。

フェアリー化合物 AOH の化粧品原料としての実用化



①



②

三菱商事ライフサイエンス株式会社 化粧品事業部 開発 G マネージャー/フェロー 青 島 央 江①
 静岡大学農学部 特別荣誉教授 河 岸 洋 和②

はじめに

この研究は、2003年の受賞者の一人・河岸の個人的体験から始まった。当時住んでいた大学キャンパス内の職員宿舎の芝生で、シバが弓状に色濃く繁茂し、その後そこにキノコが発生した。このキノコはコムラサキシメジであり、この不思議な現象は「フェアリーリング (fairy rings)」として知られていた(図1)。河岸は、「キノコが特別な物質を作り、シバの成長を促すのではないかと考え、妖精(シバ成長促進物質)を見つける研究を2004年に開始した。

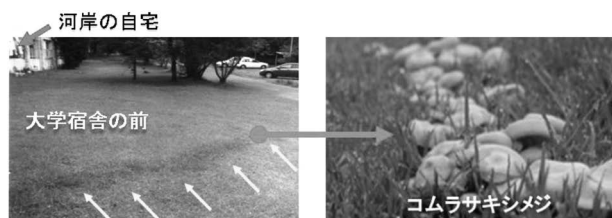


図1. 自宅前に出現したフェアリーリング(左), コムラサキシメジ(右)

その結果、フェアリーリングの形成に関与する3物質、2-azahypoxanthine (AHX), imidazole-4-carboxamide (ICA), 2-aza-8-oxohypoxanthine (AOH) を発見した。この研究を紹介した Nature 誌の題名に因んで、これらの化合物をフェアリー化合物 (fairy chemicals, FCs) と命名した(図2)。その後の研究から、フェアリー化合物は調べた全ての植物の成長も制御することが明らかになった。さらに、フェアリー化合物は、三大穀物(小麦、米、とうもろこし)を含む農作物に普遍的に内生していることも明らかになった¹⁾。

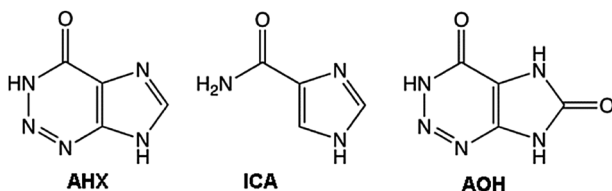


図2. FCs の構造

もう一人の受賞者・青島は、日本農芸化学会大会で FCs の存在を知り、直感的に化粧品原料になりうる素材であると感じた。FCs は、植物の成長を制御することから、皮膚に対して何らかの効果をもっている可能性があるのではないかと考え、河岸に共同研究を提案し、2018年から FCs を機能性化粧品原料として実用化するための開発研究を開始した。予備研究から、FCs の中で AOH が機能性化粧品原料として最も有望な化合物であることが判明したため、AOH に着目して研究開発を行うこととした。

1. AOH の安全性評価

動物愛護の観点から、化粧品および化粧品原料の安全性・有効性を評価するための動物実験が禁止されており、動物実験を用いて安全性を担保することはできない。また、化粧品業界において、実施すべき安全性に関する明確なルールがないため、化合物の特性を考慮して安全性試験を計画する必要があった。AOH は紫外線領域に吸収があるため、光による影響を考慮すべきと判断し、光毒性試験 (*in vitro*, ヒト試験) も実施した。

実施した全ての安全性試験において、AOH の副反応は認められず、結果は陰性であった(表1)^{2), 3)}。また、AOH は、前述のように様々な作物にも含まれており、我々が日頃摂取している食品中に存在する物質でもあることから、AOH は化粧品原料として安全に使用できると結論づけた。

表1. AOH の安全性試験結果一覧

項目	ガイドライン	結果
細胞障害性 (NHEK)	—	細胞障害性なし
変異原性 (Ames試験)	OECD TG471	変異原性なし (Max5,000 μ g/plate)
<i>in vitro</i> 皮膚刺激性	OECD TG439	無刺激性
<i>in vitro</i> 眼刺激性	OECD TG492	無刺激性
<i>in vitro</i> 光毒性 (Skinethic Skin Irritation法)	OECD TG432	光毒性なし
<i>in vitro</i> 皮膚感作性 (DPR法)	OECD TG442C	陰性
(KeratinoSens法)	OECD TG442D	陰性
(h-CLAT法)	OECD TG442E	陰性
ヒトパッチテスト*	—	安全品 (皮膚刺激指数: 3.7)
ヒト光毒性・光感作性*	—	陰性
累積刺激及び感作性試験* (RIPT**)	—	陰性

*0.1%AOH水溶液

**RIPT: Repeated Insult Patch Test

2. AOH のヒト皮膚に対する有効性評価

AOH は、正常ヒト表皮角化細胞 (Normal Human Epidermal Keratinocyte, NHEK) を増殖させる、即ち細胞賦活作用を有することが明らかになった。AOH のヒト表皮に対する効果を網羅的に解析するため、NHEK を用いて、皮膚の老化や疾患に関与する遺伝子 (177種類) を対象として DNA マイクロアレイ解析を行った。その結果、AOH の添加により、皮膚バリア機能に関与する遺伝子の発現量が全体的に増加することが明らかになった。この結果から、AOH は表皮のターンオーバーを促進し、分化・成熟を促し、古い角質の新陳代謝を促進するなど、表皮の機能に広く作用する可能性が示唆された⁴⁾。

DNA マイクロアレイの結果を検証するため、健康人を対象とした臨床試験を行った。その結果、0.1%AOH 配合化粧水を8週間塗布することにより、塗布開始前と比べて角層水分量が30%増加した。また、経皮水分蒸散量 (Trans Epidermal Water Loss, TEWL) は、試験開始前と8週後を比較すると、0.1%AOH 配合化粧水の塗布により、TEWL は統計学的有意に減少

した(図3)⁵⁾。この結果は、AOHにより皮膚バリア機能が強化・改善されたことによると考えられ、DNA マイクロアレイの結果を裏付ける臨床的証拠が得られた。以上のことから、AOHは皮膚バリア機能の調節作用や肌明度を向上させる効果を有する有望な化粧品原料になりうると判断した⁶⁾。その後実施した臨床試験では、AOHによる優れたシワ改善効果も認められた⁷⁾。

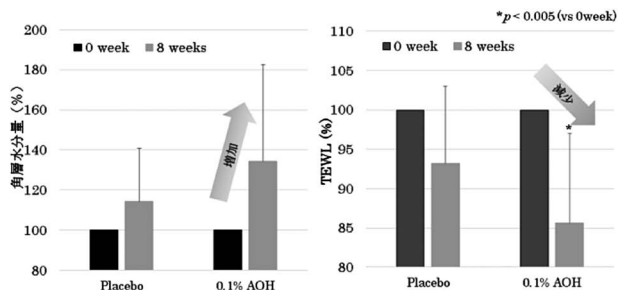


図3. 臨床試験結果(左:角層水分量, 右:TEWL)

3. 化粧品原料としての実用化・上市

AOHの製造開発を行い、99.9%以上の高純度AOHの製造方法を確立した。AOHは結晶であり、化粧品として処方する場合、粉末は扱いにくいいため、液剤化(1%AOH水溶液)して製品化することとした(図4)。製品名は、コムラサキシメジの学名 *Lepista sordida* の属名に因んで、「レピスタ®」と命名した(上市:2022年10月)。



図4. レピスタ® (1 kg/100 g)

FCsの一種であるAOHを初めて化粧品原料として実用化することに成功し、日本発・世界初の化粧品原料を誕生させることができた。消費者の化粧品に対するニーズは、「科学的根拠のある安心で機能性の高い化粧品」にシフトしつつあり、AOHは、まさに時代のニーズにマッチした化粧品原料といえる。

天然から発見された有機化合物は、多くの場合、化学修飾を経て誘導体が世に出る。そういう意味では、AOHの商品への展開は希有なことである。

4. レピスタ配合化粧品

レピスタ®配合化粧品(化粧水、美容液、クリーム等)は、既に10アイテム以上が販売されている。サロンやエステ専売品といったクローズドマーケット商品に加えて、昨年からQVC(ショッピング専用チャンネル)でも販売されている(図5)。また、インターネットでも購入可能な商品もある。今

後、ドラッグストア等の身近な店舗でレピスタ配合化粧品が発売されることが期待される。海外においても処方検討を開始している化粧品会社があり、今後は海外でレピスタ配合化粧品が販売される可能性が高い。



図5. レピスタ配合化粧品

おわりに

上述した通り、高純度なAOHの製造技術が確立できたことから、試薬会社から研究用試薬としての販売が決定しており、2026年から販売開始を見込んでいる。また、FCsの農業への実用化研究も進めている。

(引用文献)

- 1) H. Kawagishi, Are fairy chemicals a new family of plant hormones? Proc. Jpn. Acad., Ser. B, 95, 29-38(2019).
- 2) H. Aoshima, S. Hyodo, R. Ibuki, J. Wu, J-H Choi, H. Kawagishi, Safety evaluation of 2-aza-8-oxohypoxanthine based on *in vitro* and human patch tests, Fundam. Toxicol. Sci., 7, 207-214 (2020).
- 3) H. Aoshima, T. Matsumoto, R. Ibuki, H. Kawagishi, Safety evaluation of 2-aza-8-oxohypoxanthine by *in vitro* skin sensitization and human tests. Fundam. Toxicol. Sci., 8, 123-133 (2021).
- 4) H. Aoshima, M. Ito, R. Ibuki, H. Kawagishi, The potential of 2-aza-8-oxohypoxanthine as a cosmetic ingredient, Cosmetics, 8, 60(2021).
- 5) H. Aoshima, R. Ibuki, M. Ito, H. Kawagishi, Clinical evaluation of topical lotion containing 2-aza-8-oxohypoxanthine on skin barrier function against water loss, Cosmetics, 8, 83(2021).
- 6) H. Aoshima, S. Ito, R. Ibuki, H. Kawagishi, Potential of fairy chemicals as functional cosmetic ingredients: effect of 2-aza-8-oxohypoxanthine (AOH) on skin lightness, Int. J. Med. Mushr., 24, 41-47(2022).
- 7) H. Aoshima, R. Ibuki, H. Kawagishi, Improvement in wrinkles by fairy chemicals, 2-aza-8-oxohypoxanthine. Cosmetics, 12, 114(2025).

謝 辞 二人の受賞者の共同研究のきっかけを作っていただいた静岡県立大学薬学部 故 菅敏幸名誉教授に深く感謝申し上げます。

ビタミンC60バイオリサーチ株式会社(2024年4月1日~三菱商事ライフサイエンス株式会社に統合) 研究開発本部のメンバー(伊吹リン太技術顧問, 長島一男氏, 伊藤雅之氏, 兵頭小百合氏, 松本拓矩氏)には多大なる協力を頂きました。御礼申し上げます。



微量天然有機化合物の同定に基づく テトロドトキシンおよび放線菌シグナル分子の化学・生合成研究

東北大学 学際科学フロンティア研究所 兼 大学院農学研究科 工 藤 雄 大

はじめに

複雑な化学構造と選択的な生物活性を示す天然有機化合物の同定は、生物や生態系を分子レベルで理解するための基盤となる。本研究では、微量にしか存在しない天然有機化合物の構造解析を通じて、自然毒テトロドトキシンおよび放線菌シグナル分子の化学と生合成に関する知見を集積してきた。本項ではこれらの研究成果について概説する。

1. テトロドトキシンの関連する新規化合物の探索と生合成経路の推定

テトロドトキシン (tetrodotoxin; TTX, **1**) は電位依存性ナトリウムチャンネルを特異的に阻害する神経毒であり、致死性の食中毒原因物質として知られる。フグや巻貝などの海洋生物に加え、陸棲両生類であるイモリやカエルなど、多様な生物に分布する。代表的な自然毒である一方で、その生産生物は不明瞭であり、生合成経路は長年の謎となっている。生合成遺伝子や酵素、生合成の出発物質も未だ同定されていない。手がかりが乏しい状況の下、質量分析器 (高分解能LCMS) を用いて TTX に関連する新規化合物を探索し、主に陸上 TTX の生合成に関する知見を集めた。また、得られた類縁体の活性評価を行った。

1-1. テトロドトキシンの新規類縁体の探索

有毒イモリの希酢酸抽出物を対象に、高極性成分である TTX の新規類縁体を、HILIC-LCMS/MS¹⁾ で分子式とフラグメントイオンを指標として探索した。新規類縁体を単離精製後、NMR を用いて構造解析した。8-*epi*TTX およびその 1-*N*-hydroxy 体などの新規 TTX 類縁体を同定したが^{2,3)}、なかでも重要な類縁体として 10-hemiketal 型 TTX 類縁体 (**2**) を発見し

た⁴⁾。類縁体**2**は4属6種のTTX含有イモリから共通して検出され、各イモリのTTXと類縁体**2**の濃度に相関が認められたことから、生合成中間体だと推定した。類縁体**2**の骨格構造がグアニジンとC-10単位から成ることに着目し、モノテルペン geranyl guanidine を前駆体とする生合成経路を提唱した (図1)。

1-2. テトロドトキシンの推定生合成中間体・関連物の探索

次に、提唱した生合成経路に基づき、より早期段階の中間体を探索した。TTX よりも低極性な成分も含めて網羅的に解析した結果、新規環状グアニジノ化合物 (**3-9**, 図1) を同定した^{3,5,6)}。Cep-210 (**3**) は特に存在量が低く、異なる分離モードのクロマトグラフィーを組み合わせて約15 μ g を単離した。Cep-210 (**3**) と Cep-212 (**4**) は二環性環状グアニジノ化合物であり、**2**の前駆体として妥当な構造を有することが明らかとなった⁵⁾。後に共同研究者による全合成により **3** と **4** の構造が確認された⁷⁾。また、新規三環性骨格を有する Tgr-288 (**8**) の構造解析では、二次元NMR (LR-HSQMBC) による超ロングレンジのカップリング (J_{CH}) 解析や DFT 計算を駆使して構造解析した⁶⁾。化合物**5-9**は geranyl guanidine に由来すると考えられ、陸上 TTX 生合成のシャント成分と考えられた^{5,6)}。同定した化合物 (**3-9**) は有毒イモリからは共通して検出される傾向が有る一方で、無毒イモリからは一切検出されず、生合成関連化合物だと推測された。以上のように、微量新規化合物の構造解析を通じて、陸上 TTX の生合成に関する手がかりを得た (図1)⁸⁾。

1-3. テトロドトキシン類縁体の活性とイモリの毒の起源

フグ由来の 6-deoxyTTX やイモリ由来の 8-*epi*TTX などの新規 TTX 類縁体の活性評価を行い、構造活性相関の知見を得

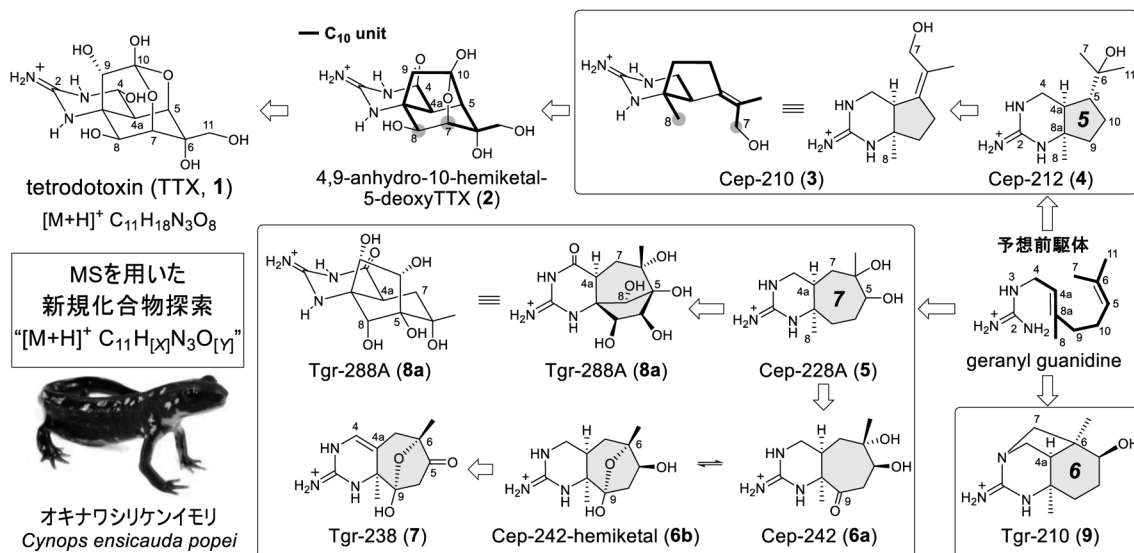


図1. テトロドトキシン (TTX) の推定生合成関連物 (**2-9**) の構造に基づく陸上 TTX の推定生合成経路

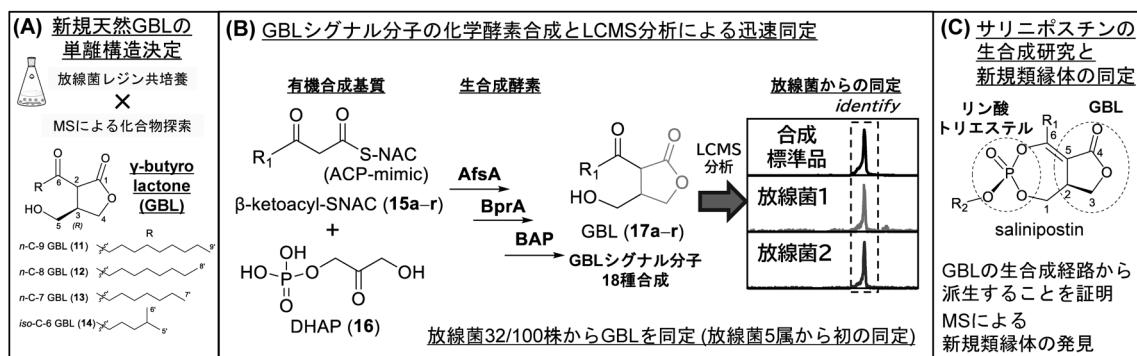


図2. 放線菌シグナル分子γ-ブチロラクトン (GBL) 化合物とサリニポスチンに関連する研究成果

た²⁹⁾。また、有毒イモリにおける TTX の起源に関する研究を行った。有毒イモリの卵を研究室内で孵化させ、毒量の推移を調査しながら飼育した。飼育イモリは TTX を保持せず、飼育環境下では TTX を生産しないことが明らかとなった。また、無毒化したイモリに TTX を経口投与すると、身体組織に蓄積された。これらの結果からイモリは TTX を自身で生産せず、外部から蓄積している可能性が示唆された¹⁰⁾。今後も得られた知見を基にテトロドトキシンの起源と生合成の解明を目指したい。

2. 放線菌シグナル分子に関連する化学・生合成研究

放線菌は抗生物質をはじめとする多様な二次代謝産物の重要な供給源であり、その生産制御には低分子シグナル分子が関与する。A-factor¹¹⁾に代表されるγ-ブチロラクトン (GBL) 型が主要シグナル分子として知られているが、各放線菌におけるシグナル分子が明確に同定されている例はごく限られている。シグナル分子の生産量は通常の培養条件下では極めて低く、定法の単離構造決定には数百リットル規模の培養液を要することが解析上のボトルネックであると考えられた。本研究では、微量シグナル分子を迅速に同定する化学分析法を確立し、放線菌シグナル分子の化学構造と分布を調査した。また、GBL に関連する放線菌二次代謝産物の研究も行った。

2-1. γ-ブチロラクトン化合物の迅速同定法の構築

放線菌と吸着樹脂 (レジン) の共培養により GBL 化合物の生産量を増強し、数リットル規模の培養液から GBL を単離、構造決定した (図2A, 11-14)。さらに、有機合成した基質 (15, 16) と生合成酵素¹²⁾と組み合わせたワンポット化学酵素合成法を構築し、合成標品 (17) との LC-MS/MS 比較による迅速同定法を開発した。本手法を用いて放線菌100株を解析した結果、*Streptomyces* 属以外の属においても GBL が生産されていることが明らかとなった。GBL 化合物の構造多様性と放線菌における広範な分布を明らかにした (図2B)¹³⁾。本法を活用して、放線菌における二次代謝制御の理解を深めていきたい。

2-2. サリニポスチンの生合成研究と新規類縁体の探索

海洋放線菌由来の抗マラリア活性化合物サリニポスチンは天然物として稀なリン酸トリエステル構造を有する¹⁴⁾。サリニポスチン生合成酵素の機能解析および Feeding 実験から、その生合成初期段階が GBL と共通することを明らかにした¹⁵⁾。また、フラグメントイオンを指標としたリン酸トリエステル化合物の MS による探索法を構築した。本法にてサリニポスチンの新規類縁体を取得し、その活性とともに報告した (図2C)¹⁶⁾。

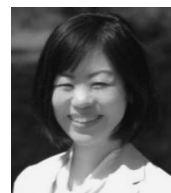
おわりに

分析有機化学を主軸とした学際的アプローチにより、自然毒および微生物二次代謝産物の化学・生合成研究を推進してきた。今後も天然有機化合物の同定を基盤として、農芸化学分野の発展に貢献していきたい。

(引用文献)

- 1) M. Yotsu-Yamashita, et al, *Mar. Drugs* **2013**, 11, 2799.
- 2) Y. Kudo and M. Yotsu-Yamashita, *J. Nat. Prod.* **2019**, 82, 1656.
- 3) Y. Kudo, M. Yotsu-Yamashita, et al. *J. Nat. Prod.* **2020**, 83, 2706.
- 4) Y. Kudo, M. Yotsu-Yamashita, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 14546.
- 5) Y. Kudo, M. Yotsu-Yamashita, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 8728.
- 6) Y. Kudo, M. Yotsu-Yamashita, et al. *Org. Lett.* **2021**, 23, 3513.
- 7) M. Adachi, T. Nishikawa, et al. *Org. Lett.* **2019**, 21, 780.
- 8) 工藤雄大, 山下まり, 陸棲イモリが有する神経毒テトロドキシンの謎, *化学と生物*, **2022**, 60(9) 440.
- 9) Y. Kudo, M. Yotsu-Yamashita, et al. *J. Nat. Prod.* **2014**, 77, 1000.
- 10) Y. Kudo, M. Yotsu-Yamashita, et al. *Toxicon* **2017**, 137, 78.
- 11) S. Horinouchi and T. Beppu, *Proc. Jpn. Acad., Ser. B* **2007**, 83, 277.
- 12) J. Kato, S. Horinouchi, et al, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, 104, 2378.
- 13) Y. Kudo, et al. *RSC Chem. Biol.* **2025**, 6, 630.
- 14) C. J. Schulze, R. G. Linington, et al., *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 1312.
- 15) Y. Kudo, B. S. Moore, et al. *ACS Chem. Biol.* **2020**, 15, 3253.
- 16) Y. Kudo, M. Yotsu-Yamashita, et al. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2022**, 86, 1333.

謝 辞 テトロドトキシンの研究は東北大学大学院農学研究科の山下まり先生の研究室で行われたものです。山下まり先生には、本賞にご推薦いただくとともに、学生の時分から自身の研究の柱となる分析有機化学の技術をご教授いただきました。また同研究室の此木敬一先生、長 由扶子先生、研究室の学生の皆様、ならびに学際科学フロンティア研究所の早瀬敏幸所長と同僚達からは数々のご助言と励ましの言葉を貰いました。放線菌に関する研究はカリフォルニア大学サンディエゴ校スクリプス海洋研究所Bradley Moore研究室で開始し、東北大学で発展させたものです。これらの研究の遂行には、安元健先生、西川俊夫先生、淡川孝義先生、Charles Hanifin先生、Dietrich Mebs先生、Paul Jensen先生をはじめとする多くの共同研究者のご協力を得ました。皆様に深く感謝申し上げます。



シアル酸含有糖鎖の化学合成研究と応用

岐阜大学糖鎖生命コア研究所 (iGCORE) 河村 奈緒子

はじめに

生物の細胞表面は、多種多様な糖鎖で覆われている。なかでも、「シアル酸」という特殊な単糖を含む糖鎖(シアル酸含有糖鎖)は、あらゆるシグナル伝達に関与する生体分子として注目されてきた。しかし、天然には微量にしか存在しないため、糖鎖試料の入手が機能研究における長年の課題であった。

我々はこれまで、化学合成による分子創製を基軸とし、「シアル酸含有糖鎖」のケミカルバイオロジー研究を開拓してきた。細胞膜の構成成分であるシアル酸含有糖脂質(ガングリオシド)は、タンパク質やコレステロールの集積した細胞膜ドメイン(脂質ラフト)を形成することで、細胞内外のシグナル伝達を担うと考えられている。しかしながら、脂質ラフトの存在状態が不明であるばかりか、その存在自体についても長らく議論が続いてきた。そこで我々は、脂質ラフトの形成機構および構造の解明を目的に、[1] 細胞膜上でのガングリオシドの観察を可能とする蛍光プローブを開発し、これにより細胞膜上の脂質ラフトの可視化に成功した¹⁾⁻⁵⁾。次に、糖鎖合成化学における50年来的課題であるシアル酸の立体選択的グリコシド化の課題に取り組んだ。架橋構造を有する二環性シアル酸供与体を用いる新たなアプローチを考案し、[2] シアル酸の完全な立体選択的グリコシド化法を初めて確立した⁶⁾。これにより、シアル酸含有糖鎖の合成を簡便化する新しい手法を構築した。さらに、この成果を発展させ、[3] 構造が複雑なシアル酸含有糖鎖の化学合成研究へと応用した⁷⁾⁻¹¹⁾。以下に研究成果の概要を述べる。

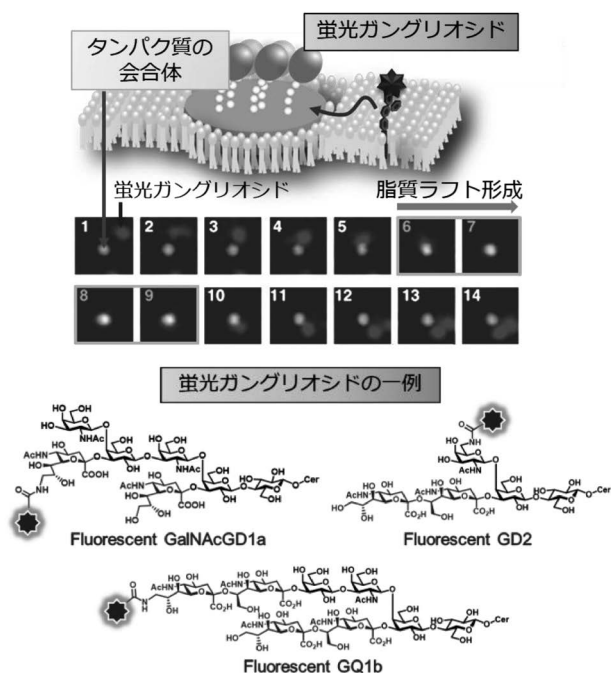


図1. 蛍光ガングリオシドを用いた脂質ラフトの観察

1. 脂質ラフトの観察のための蛍光ガングリオシドの開発

脂質ラフトの可視化を目的に、蛍光ラベル化したガングリオシドの化学合成と生細胞上での1分子イメージングに取り組んだ。タンパク質との相互作用に重要な糖鎖の官能基(カルボキシ基やアミド基)を保持するため、糖鎖のヒドロキシ基をアミノ基で置換した後、蛍光色素をアミド化により結合させる方法を考案した。これにより、天然と同様に振舞う優れた蛍光ガングリオシドプローブを開発した。続いて、沖縄科学技術大学院大学の楠見明弘先生(前京都大学iCeMS)、岐阜大学糖鎖生命コア研究所の鈴木健一先生(前京都大学iCeMS)らとの共同研究により、生細胞上での1分子イメージングを実施した結果、ガングリオシドとタンパク質会合体が頻繁に会合する様子を初めて観察することができた(図1)。これにより、脂質ラフトの存在を直接的に可視化することに成功した¹⁾。

さらに、ガングリオシドの動態を包括的に理解することを目的として、これまでに50種類以上の蛍光糖脂質プローブを新たに合成した²⁾⁻⁵⁾。近年では、GalNAcGD1aやGQ1bなど、糖鎖構造が複雑な蛍光ガングリオシドプローブの合成にも成功している(図1)。さらに、脂質ラフトの構造解析を目的として、光照射により近接分子の捕捉が可能な分子捕捉用ガングリオシドプローブの開発へと研究を展開した。ガングリオシドの糖鎖、脂質のそれぞれに対して親和性の高いタンパク質を同定するため、光架橋基(ジアジリン基)を糖鎖または脂質末端に導入したプローブを合成した¹²⁾。以上により、脂質ラフトを基盤とする膜分子間相互作用の理解に資する有用なガングリオシドプローブを創出した。

2. シアル酸の完全な立体選択的グリコシド化法の開発

天然に存在するシアル酸のほとんどは α 結合により糖鎖に結合するが、化学合成においてはこれまで、 α 結合と β 結合を完全に作り分けることが困難であった。そこで、アノマー炭素を橋頭位とする二環性シアル酸を求電子種として用いれば、 S_N1 反応のグリコシド化において一方の結合様式のみが合成が可能

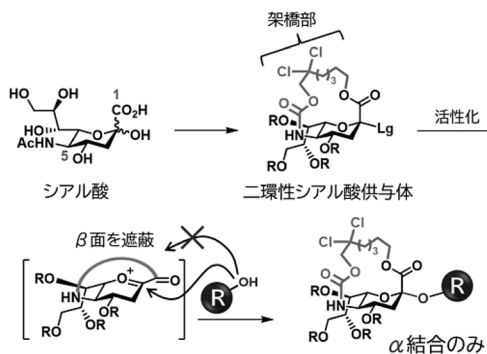


図2. 完全な α 選択的シアリル化法

と発想した。すなわち、 α 結合のシアル酸の1位カルボキシ基と5位アミノ基を β 側で架橋すれば、グリコシド化の際に β 側が架橋部により遮蔽されるため、結果として生成物は α グリコシド結合に限定されると考えた(図2)。そこで、橋頭位アノマー炭素のカチオン生成はBredt則により不利であると考えられたため、anti-Bredtなカチオン生成を許容する架橋部の鎖長を検討した。その結果、16員環を与える架橋部を有するシアル酸供与体が α 結合のみを極めて高収率にて与えることを明らかにした。さらに、架橋部末端を2,2-dichloroethoxycarbonylとすることで、二環性シアル酸供与体の反応性向上に成功した⁶⁾。種々の検証から、この反応性向上の効果は、塩素の誘起効果によりシアル酸のカーバメート部分の求核性が低下したことと起因すると結論付けた。すなわち、無置換体ではカーバメート部分に活性化剤の酸が捕捉されるため反応が進行しにくいのに対し、塩素置換体では酸の捕捉が抑制されるため、反応が速やかに進行することを明らかにした¹¹⁾。

以上より、シアル酸の α 結合のみを合成する手法を初めて開発し、シアル酸含有糖鎖の化学合成の基礎技術を構築した。

3. 複雑なシアル酸含有糖鎖の化学合成研究

シアル酸の α グリコシド化反応を糖鎖合成へと応用した。生物学的に重要なシアル酸含有糖鎖の共通構造である、シアリルガラクトース¹⁰⁾、ジシアル酸¹¹⁾の機能研究に有用な糖鎖プローブを開発した。さらに、合成難易度の高いガングリオシドやシアル酸含有多糖の合成へと研究を発展させた。

3-1. ガングリオシドの合成への応用

従来のガングリオシド合成法では、シアリル化で生じる立体異性体を確実に分離するため、合成序盤にシアリル化反応を実施していた。しかし、この合成法は煩雑であるという課題があった。そこで、合成終盤にシアル酸を糖脂質へ導入する新たな合成法を考案した(図3)。課題であった糖脂質受容体の有機溶媒への難溶性を解決するため、*p*-tert-Butylbenzoyl (TBBz)基¹³⁾により溶解性を向上させた糖脂質受容体を設計し、この受容体を用いることで合成終盤の糖脂質のシアリル化を実現した⁷⁾。さらに、架橋部はZn/AcOHにより化学選択的に開裂できるため、シアル酸のアミノ基に対する多様な修飾も容易であることを示した。さらに、供与体として9位をTFAアミド化した二環性シアル酸供与体を用いることで、蛍光ガングリオシドプローブの合成も実現し、シアル酸の構造が異なるガングリ

オシドを合成終盤に簡便に作り分け可能であることを示した^{8),9)}。

3-2. シアル酸含有多糖の合成への応用

シアル酸含有多糖は神経機能の維持に不可欠であることが知られている。一方で、細菌が有するシアル酸含有多糖は、細菌に対するワクチン開発研究や感染機構解明研究において重要な標的である。しかし、これまではシアル酸含有多糖の合成は極めて困難であった。そこでまず、神経組織に存在するシアル酸含有多糖の合成を試みた。二環性シアル酸供与体によるグリコシド化反応を繰り返すことで、シアル酸5量体の合成を達成した⁶⁾。さらに、長鎖の糖鎖を短工程で合成する新たな合成法を考案し、細菌由来多糖の合成にも成功した。

以上より、実用的で応用範囲の広いシアル酸含有糖鎖の合成法を確立した。

おわりに

糖鎖の機能・応用研究の発展は、糖鎖の合成化学の進展と密接に関わっている。我々が開発した合成法は、シアル酸含有糖鎖の合成の簡便化と迅速化を実現し、糖鎖研究の基盤拡張に貢献するものである。現在もなお、天然には化学合成が困難、あるいは未達成の重要な糖鎖が存在しており、糖鎖合成化学のさらなる革新が求められている。今後も、糖鎖合成化学を基盤として異分野融合研究を進め、新たな合成技術の創出と糖鎖機能・応用研究のさらなる発展へ貢献していく。

(引用文献)

- 1) N. Komura *et al.* *Nat. Chem. Biol.* **2016**, *12*, 402–410.
- 2) N. Komura *et al.* *Methods Enzymol.* **2017**, *597*, 239–263.
- 3) M. Koikeda *et al.* *J. Carbohydr. Chem.* **2019**, *38*, 509–527.
- 4) M. Konishi *et al.* *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 15998–16013.
- 5) E. Yamaguchi *et al.* *Glycoconjugate J.* **2023**, *40*, 247–257.
- 6) N. Komura *et al.* *Science* **2019**, *364*, 677–680.
- 7) M. Takahashi *et al.* *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 2902–2913.
- 8) M. Takahashi *et al.* *RSC Chem. Biol.* **2022**, *3*, 868–885.
- 9) M. Takahashi *et al.* *Carbohydr. Res.* **2025**, *552*, 109460.
- 10) A. Ogawa *et al.* *Biosci., Biotechnol., Biochem.* **2025**, *89*, 1545–1556.
- 11) M. Takahashi *et al.* *Org. Lett.* **2025**, *27*, 11022–11026.
- 12) N. Komura *et al.* *Trends Carbohydr. Res.* **2017**, *9*, 1–26.
- 13) S. Asano *et al.* *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4197–4200.

謝 辞 本研究は、岐阜大学応用生物科学部生理活性物質学研究室、京都大学物質—細胞統合システム拠点(iCeMS)サテライト、岐阜大学生命の鎖統合研究センター(G-CHAIN)、および岐阜大学糖鎖生命コア研究所(iGCORE)糖鎖創成化学研究室で行われたものです。本研究の遂行にあたり、終始にわたり多大なご指導とご支援を賜り、また本賞にご推薦くださいました安藤弘宗先生に心より深く感謝申し上げます。糖鎖の化学合成に携わる機会をお与えいただき、また温かくご指導いただきました木曾真先生、石田秀治先生に深く感謝申し上げます。学生の頃よりご助言とご指導を賜りました今村彰宏先生、田中秀則先生に御礼申し上げます。ラフトプローブ開発で多大なお力添えをいただきました沖縄科学技術大学院大学の楠見明弘先生(前京都大学iCeMS)、岐阜大学糖鎖生命コア研究所の鈴木健一先生(前京都大学iCeMS)、シアリル化反応の開発にご協力いただきました岐阜大学工学部の宇田川太郎先生に心より御礼申し上げます。最後に、本研究に貢献してくださいました研究員ならびに学生の皆様に感謝申し上げます。

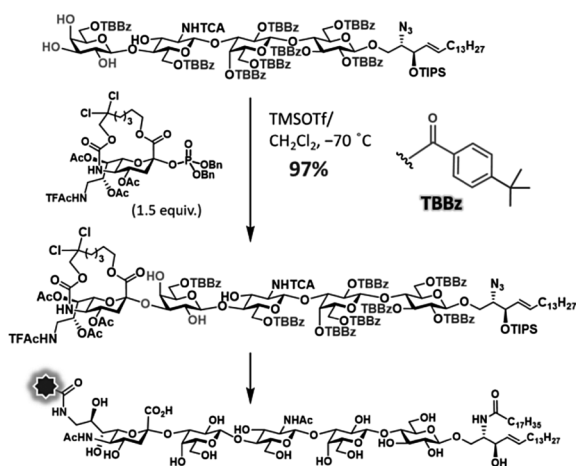


図3. ガングリオシドの合成への応用



新規機能性低分子RNAの同定とその切断酵素の生化学的解析

トーマスジェファーソン大学 茂 松 恵

はじめに

次世代シーケンサー技術の普及と、それに伴う実験及び解析の低コスト化により、RNAの網羅的発現解析は身近な解析手法の一つとなった。遺伝情報をコードせず、RNA分子として独自の機能を担うノンコーディングRNA (non-coding RNA, ncRNA) が注目されるようになって久しいが、中でも200塩基長以下のものは低分子ncRNA (short non-coding RNA, sncRNA) と区別される。sncRNAは多様な分子種を有する一方で、従来のRNAシーケンシング (RNA-seq) 法では検出できないものが多数あり、これまで多くの発現解析において見過ごされてきた。筆者らはこの技術的課題に着目し、標的とするsncRNAに応じた検出手法の開発に取り組んできた。さらにこれらの手法を活用することで、発生や疾患などに関与するsncRNAの発現プロファイルを明らかにすると同時に、sncRNAの生産に関わるRNA切断酵素を同定し、その分子機構の解明に尽力してきた。

1. sncRNAの特異的検出法の開発と実践

1-1. 既存のRNA-seq法の限界

sncRNAの理解を深めるうえで最も大きな課題の一つは、その正確な検出と定量である。構造の多様性や既知RNAからの二次的生成などの原因により、多くのsncRNAは従来のRNA-seq法では十分に捕捉できない。そのため、新規sncRNAの発現様式を明らかにするためには、新たな実験手法の確立が不可欠であった。sncRNAをシーケンスするためのライブラリ調整では、5'末端および3'末端にアダプターを連結する方法が用いられている。しかし、この方法でアダプターが結合可能なのは、5'リン酸基 (P) と3'ヒドロキシ基 (OH) を持つマイクロRNA (microRNA, miRNA) のようなsncRNAであり、その他の末端構造を有する分子は検出されない (図1)。一方、2000年代後半以降、特定の細胞や培養条件においてtRNAが切断され、生じたsncRNAがtRNAとは異なる機能性分子として

働くことが次々と明らかとなった。このようなtRNA由来機能性sncRNAの多くは2',3'環状リン酸基 (cP) 末端を有しており、従来のRNA-seq法では検出することができない。またtRNAは細胞内でrRNAに次いで豊富に存在するRNAであり、RNA-seqデータにはしばしばtRNA由来の短いリードが認められる。このような断片がもともと“5'-P/3'-OH型”として細胞内で生成されたsncRNAであるのか、或いは“cP型”由来の分解副産物であるかを区別するのは困難である。従来のRNA-seqに基づく解析ではmiRNA以外のsncRNAの発現情報を正確に捉えることができず、バイアスのかかったプロファイルを見ていると考えなければならない。

1-2. 末端構造に注目したRNA-seq法の開発

筆者らは、RNA-seqに用いるサンプルRNAに酵素的および化学的処理を施すことで、cP型sncRNAのみを特異的に増幅するライブラリ調製法であるcP-RNA-seqを、また末端構造に依存せず全てのsncRNAを検出可能なT4 PNK-seqを確立した (図1)。さらに、これらの手法を微量サンプルへ適用するための最適化や、データ解析手法の整備にも取り組んできた。RNA-seqによる網羅的な発現量解析の後には、再現性の確認や個別に注目したsncRNA分子の解析を目的とし、定量PCR (qPCR) による検出を行う。tRNA由来のsncRNAは、その元となる成熟tRNAの発現量の方が著しく高いことから、通常のqPCR原理ではプライマーのクロスリアクトによる偽陽性が生じやすい。そこで、cP末端にアダプターを連結し、tRNA配列と連結したアダプター配列の境界領域に相補的なTaqManプローブを設計することで、偽陽性の検出を防ぎ、標的sncRNAを選択的に検出可能なqPCR系を確立した。

1-3. 非miRNA型sncRNAの発現解析

以上の実験系を用いて、これまで明らかにしてきた新規sncRNAの発現プロファイルの一部を紹介する。酸化ストレスへの曝露によりtRNAが切断され、生じたsncRNAが翻訳抑制やストレス顆粒の形成促進などの機能を持つことは知られていたが、生成されるsncRNAの分子種については不明であった。そこで、酸化ストレスを誘導したHeLaおよびU2OS細胞を用いてcP-RNA-seqを行い、その全容を明らかにした¹⁾。このようなストレス誘導性sncRNAは、RNase Aスーパーファミリーに属するエンドリボヌクレアーゼであるAngiogenin (ANG) によって生産される。そこで、ストレス応答との機能的関連が高いヒト神経芽細胞腫SH-SY5Yを用い、ANGが細胞内で切断するtRNAをcP-RNA-seqにより同定した²⁾。

一方、培養細胞とは異なり、マウスの一部組織では恒常的なsncRNAの蓄積が認められた。これらについてもcP-RNA-seqにより解析を行い、tRNAのみならずrRNAやmRNAの特定領域から切り出されるsncRNAがあることを発見した³⁾。組

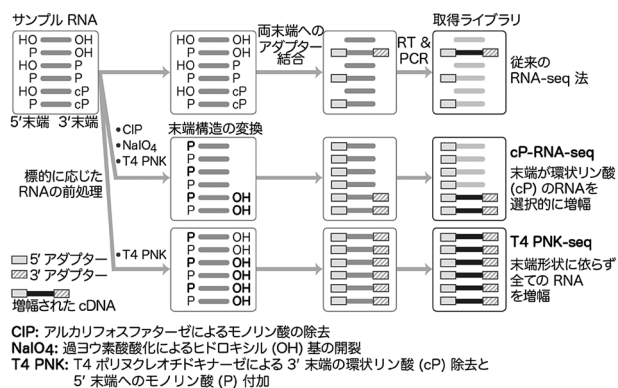


図1. sncRNAを検出するためのRNA-seq法の概略図。

組織における sncRNA 量は発生初期に高く、老化に伴い著しく減少する。また最近、統合失調症患者由来の嗅球細胞において tRNA 由来 sncRNA の発現上昇が認められることを報告した⁴⁾。

2. 初期発生に重要な piRNA の新規生成経路

筆者らは cP-RNA-seq を応用することで、piRNA (Piwi-interacting RNA) 合成における中間前駆体の同定に成功した。piRNA は動物に存在する代表的な機能性 sncRNA であり、生殖系列細胞において発生初期のゲノム完全性を厳密に維持する役割を担っている。piRNA の減少や機能破綻は妊孕性に影響を及ぼすことから、生命にとって必須の分子である。piRNA はトランスポゾンから転写される長鎖前駆体から多段階のプロセッシングを経て生成される。筆者らは cP-RNA-seq を用いて、マウス精巣およびカイコ卵巣細胞で cP 型 RNA が piRNA の中間前駆体として存在することを明らかにした⁵⁾。piRNA は Argonaute ファミリータンパク質に結合しており、その一種であるマウス Mili タンパク質に、中間前駆体であるトランスポゾン由来の“5'-P/2',3'-cP 型” RNA が結合していることを示した。さらに、カイコを用いた解析により、ミトコンドリア膜上にある RNase κ が長鎖前駆体を特異的に切断して cP 型の前駆体を作ることを明らかにした。カイコ初期胚で RNase κ をノックダウンすると piRNA 量が減少し、発生過程で piRNA によって制御される性決定において、雌の雄性化が起こることを示した。以上の結果は、筆者らが確立した独自の RNA-seq 法により、従来法で検出されなかった sncRNA の存在を明らかにし、その機能性を示した初めての例である。

3. 慢性肺炎疾患の炎症誘導性 sncRNA

もう一つの成果として、筆者らは肺炎疾患における sncRNA 解析を行った。慢性閉塞性肺炎疾患 (COPD) は、世界的に最も罹患率の高い肺炎疾患である。筆者らは、COPD 患者から得た血漿とその対照群となる健康なドナーからの血漿を用いて T4 RNA-seq を行い (図1)、循環 sncRNA の比較解析を行った。その結果、COPD 患者では tRNA^{Val}CAC 由来の sncRNA (sncRNA^{Val}) が、対照群では tRNA^{Gly}GCC 由来の sncRNA がそれぞれ最も多く存在しているという顕著な違いが見られた⁶⁾。sncRNA^{Val} は血漿中の細胞外小胞内に存在しており、これがマクロファージに取り込まれると Toll 様受容体 7 (Toll-like receptor 7, TLR7) を強く活性化し、サイトカイン放出を誘導する。筆者らの研究グループでは、このような内在性 RNA 由来の sncRNA が TLR7 の強いリガンドとして機能することを他にも報告しており、新しい炎症誘導経路として提唱している。

一方、COPD に次いで罹患率の多い喘息について、そのモデルマウスの肺において、sncRNA^{Val} を含む様々な tRNA 由来 sncRNA が高度に蓄積していることを発見し、cP-RNA-seq を用いて解析を行った。また mRNA の発現解析を通じて、数ある RNase 遺伝子の中で、eosinophil-derived neurotoxin (EDN, RNase 2) が喘息において最も発現上昇していることを突き止めた。そこで、大腸菌組換えヒト EDN を精製し、これが肺上皮細胞へ取り込まれ、それに伴って細胞内で tRNA 由来 sncRNA が蓄積することを示した (図2)⁷⁾。EDN によって最も作られる sncRNA の一つが炎症誘導機能を持つ sncRNA^{Val} であり、これが肺上皮細胞から細胞外小胞として分泌されることも明らかにした。

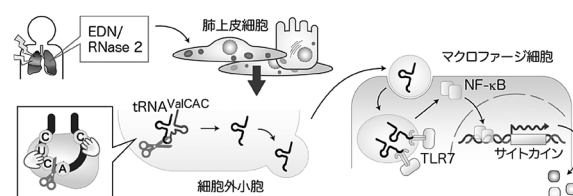


図2. EDN による tRNA から炎症誘導性 sncRNA の生成についての概略図。

EDN も ANG 同様に RNase A スーパーファミリーに属する酵素であり、長年知られている一方で、その内在性標的および基質認識機構は不明であった。筆者らは、古典的な酵素学解析と分子動力学法を組み合わせることにより、EDN が tRNA^{Val}CAC のアンチコドンループ内のリン酸骨格といくつかの保存された塩基を認識し、特定の位置を切断することを明らかにした。これらの成果は、今後疾患メカニズムの解明および新規治療標的の探索に新たな方向性を示すものであり、なおかつ全く新しい RNA 依存的な免疫制御機構である。

おわりに

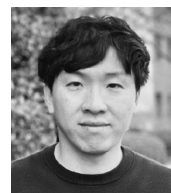
以上のように、筆者らは既存の RNA-seq 法では検出が困難であった非 miRNA 型の sncRNA に焦点を当て、独自に開発・最適化した RNA-seq 手法を用いることで、細胞や組織、臨床検体など多様なサンプルで発現解析を行ってきた。その結果、特定の細胞条件や疾患に反応して発現動態が変化する多様な sncRNA が存在することが明らかとなった。このような sncRNA は他にも存在し、その多くが未解明であると考えている。また本研究を通して、生化学的は古くから詳細に研究されてきた RNase A スーパーファミリーについて、その内在性基質と生体内における生理的機能の一端を明らかにすることができた。今後は、RNase が RNA 切断を通して果たす細胞機能や免疫応答、発生・疾患制御についてさらなる解析を進めるとともに、種を超えて存在する RNA を介した生体防御の仕組みとその生物学的意義について、体系的に明らかにしていきたい。

(引用文献)

- 1) Shigematsu, M. and Kirino, Y., *RNA Biology*, **17**(8) 1060–1069 (2020)
- 2) Shigematsu, M. et al, *Biosci Biotechnol Biochem*, **89**(3) 398–405 (2025)
- 3) Shigematsu, M. et al, *PLoS Genetics*, **15**(11) e1008469 (2019)
- 4) Gumas, J. et al, *J Clin Invest*, **136**(2) e195148 (2026)
- 5) Shigematsu, M. et al, *Nat Commun*, **12**(1) 4498 (2021)
- 6) Shigematsu, M. et al, *Mol Ther Nucleic Acids*, **35**(3) 102285 (2024)
- 7) Shigematsu, M. et al, *BioRxiv* (2025)

謝 辞 本研究は全て、トーマス・ジェファーソン大学 Computational Medicine Center にて行われたものです。本研究の遂行および発展にあたり多大なご支援を賜りました桐野陽平博士に深く感謝申し上げます。また、本賞への応募にあたり推薦人となってくださいました東京大学大学院農学生命科学研究科教授・葛山智久先生、ならびに日本農芸化学会への復帰をご提案いただきました同研究科教授・西山真先生には、心より御礼申し上げます。本研究の遂行および今後の発展にあたり、多くの方々のご支援を得られましたことを改めて深く感謝いたします。最後に、本賞の選考に携わった委員の皆様に対し、厚く御礼申し上げます。

構造生物学と生物電気化学による直接電子移動型酵素の機能解明と応用



京都大学大学院農学研究科 宋 和 慶 盛

はじめに

酸化還元酵素は、電子供与体と電子受容体を基質とする生体触媒であり、呼吸や代謝、光合成などの生命現象に深く関係している。また、一方の基質に電極材料を選択し、酵素反応と電極反応を共役させた“酵素電極反応”によって、化学エネルギーと電気エネルギーの相互変換系を構築できる。本変換系は、酵素の基礎評価や生物電気化学的应用デバイスに利用でき、特に、酵素が直接的に電子移動する“直接電子移動型酵素電極反応 (DET型反応)” (図1) は、平衡論と速度論の観点から酵素機能を理解する解析手法として有益である。さらに、DET型反応によって、優れたエネルギー変換効率と生体適合性を兼ね備えた次世代型バイオデバイス (バイオ燃料電池や第三世代型バイオセンサ、CO₂資源化バイオリアクタ) を構築することも可能である。本講演では、直接電子移動型酵素 (DET型酵素) の機能解明とその応用展開について研究概要を紹介する。

1. 構造生物電気化学による DET 型反応の機構解明

酢酸菌由来のフルクトース脱水素酵素 (FDH) は、平均の 10 倍以上の DET 型活性を有し、モデル酵素として長年研究されてきた。FDH は膜結合型ヘテロトリマーであり、L サブユニット内の FAD 活性部位でフルクトースを酸化し、その電子を C サブユニット内の 3 つの heme *c* に伝達する。heme *c* の軸配位子に着目した変異体を作製し、分光学的手法によって heme *c* の酸化還元電位を決定することで、FDH の電子移動経路が推定されてきた。しかし、FDH は膜結合型酵素であるため、X 線結晶構造解析法による立体構造解明は長年難航しており、コファクターの位置関係を考慮した解析は困難であった。そこで、クライオ電子顕微鏡観察技術によって FDH の立体構造を分解能 2.5 Å で解明することに成功した (図2) ¹⁾。本成果は、DET 型反応可能な膜結合型フラボヘモ/キノヘモ/メタロヘモタンパク質において、世界初の全体構造であることから学術的価値が極めて大きく、下記の通り、FDH の DET 型反応の機構解明に繋がった。まずは、構造解析結果から酸化還元コ

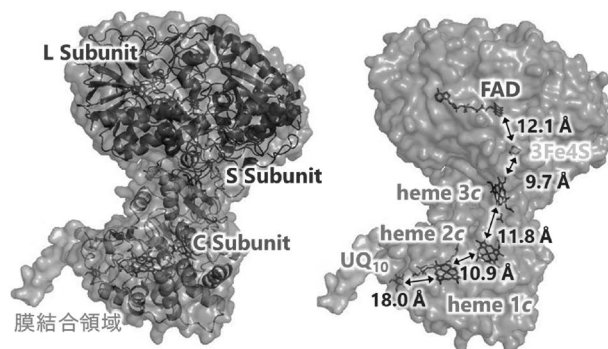


図2. FDH の立体構造

ファクター間の電子移動経路を特定し、熱力学的パラメータから Marcus 理論に基づく定量的な速度論的考察を行った。そして、静電相互作用に着目し、酵素と電極表面の静電状態を制御することで、heme 2*c* が電極反応部位であることを決定した。さらに、heme 2*c* 周辺の芳香族アミノ酸残基に着目し、酵素工学的に変異体を作製することで、Trp427 が酵素-電極間の長距離電子移動速度を 3 倍加速させていることを実証した ¹⁾。また、FDH の基質認識機構解明や C サブユニット領域欠損体による DET 型反応の実現、最小限の膜結合領域欠損による FDH の可溶化などにも取り組み、FDH の機構解明に貢献した ²⁻⁵⁾。

FDH と類似のヘテロトリマー構造を持つ酢酸菌由来の膜結合型アルコール脱水素酵素 (ADH) とアルデヒド脱水素酵素 (ALDH)、メタノール酸化性菌由来のギ酸脱水素酵素 (FoDH1) の立体構造に関しても、クライオ電子顕微鏡観察技術により構造解明し、その DET 型反応機構を考察した ^{6,7)}。ALDH に関しては、酵素内電子移動反応を自由エネルギー線形関係に基づいて解析し、C サブユニットが電子移動速度を大幅に加速させることを実証した ⁶⁾。また、CO₂/ギ酸および NAD⁺/NADH の相互変換を触媒する FoDH1 は 6 つの鉄硫黄クラスターを有しており、その内の 5 つが、触媒活性部位間の電子移動を仲介していた。表面特性の異なる電極において、2 つの基質の DET 型反応が異なる電流-電圧曲線特性を示すことを発見し、本結果を理論的に解析することで、FoDH1 内には 2 つの電極反応部位と 3 つの電子移動経路が存在することを実証した ⁸⁾。

2. 生物電気化学応用デバイスの構築 (バイオ燃料電池・バイオセンサ・CO₂資源化バイオリアクタ)

DET 型酵素を活用し、3 種類の燃料で発電する DET 型バイオ燃料電池を開発した。まずは、FDH とビリルビンオキシダーゼ (BOD) を用いたフルクトースと酸素で発電する電池を構築した。負極には FDH のサイズに適した細孔径を持つ炭素材料を用い、平均の 30 倍を超える 30 mA cm⁻² の触媒電流密度を実

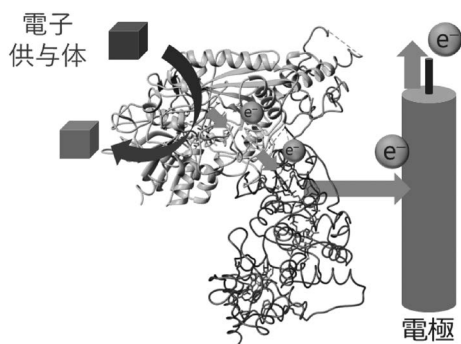


図1. DET 型反応の概略 (酸化反応を例示)

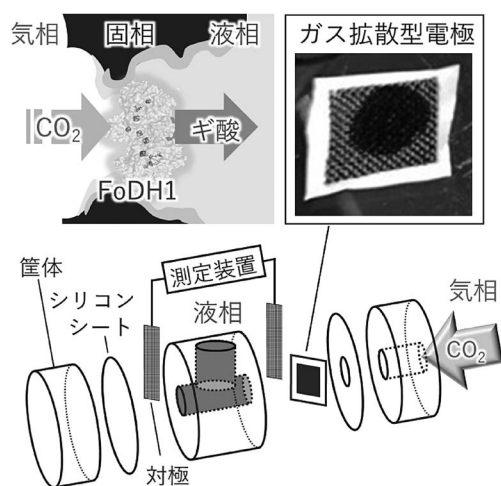


図3. ガス拡散型電極によるCO₂資源化バイオリアクタ

現した。正極には気相からの高速なガス供給が可能なガス拡散型電極にBODを修飾し、 2.6 mW cm^{-2} の出力密度を実現した⁹⁾。また、酸素耐性を有する膜結合型ヒドロゲナーゼ(MBH)を用いた水素と酸素で発電する電池も構築した。MBHは世界中で汎用されている触媒の一つであるが、高電位で酵素が失活する酸化的不活性化反応がヒドロゲナーゼに共通する課題であった。生物電気化学的検討を行い、水素濃度の増加によって、拮抗阻害による不活性化反応を回避できることを予測した¹⁰⁾。しかし、溶液系での水素の飽和濃度は小さいため、常温常圧条件での濃度向上は困難であった。そこで、ガス拡散型電極による非平衡な過飽和現象を活用するコンセプトを提案し、実際にガス拡散型電極にMBHを修飾することで、不活性化反応を抑制できることを実証した¹¹⁾。なお、本電池では、常温常圧静止条件で出力密度 8.4 mW cm^{-2} を達成し、2025年現在においても世界最高出力である¹¹⁾。さらに、エネルギー効率の向上を志向した多段階酸化可能なDET型バイオ燃料電池も構築した。ADHとALDHを共修飾したアノードを構築し、エタノールからアセトアルデヒド、酢酸への高効率なカスケード反応を実現した。両酵素によるカスケード反応を設計するため、酵素配向制御手法の開発とカスケード反応のモデル化を行った。両酵素の共吸着と電極近傍での捕捉率を考慮した数値モデルを構築し、カスケード反応を最適化した結果、エタノールから酢酸への燃料酸化をファラデー効率 $100 \pm 4\%$ で達成した⁷⁾。

また、DET型酵素を利用した第三世代型バイオセンサの開発にも取り組んだ。国際共同研究や大学発スタートアップを志向した研究を遂行し、バイオものづくりにおける培養モニタリングを目指したセンサ開発を行った。さらに、FdDH1の逆反応(CO₂からギ酸への還元)を活用し、気相中のCO₂を資源化するガス拡散型酵素機能電極を開発した。既存のCO₂資源化技術は高温高压な反応条件である一方、FdDH1によるCO₂資源化は、常温常圧中性で作動できるため、従来技術では実装できない生活環境などにおいて気相中に存在するCO₂をその場で資源化できる新規デバイスとして期待されている(図3)。

おわりに

上述の通り、呼吸や代謝、光合成などの生命現象に深く関わる酸化還元酵素に着目し、農芸化学を軸とした基礎研究と応用研究を遂行した。特に、電極と直接接合することが可能な酸化還元酵素“DET型酵素”に焦点を当て、構造生物学と生物電気

化学が融合した学際的な研究を推進した。FDHに代表されるDET型酵素群の立体構造は40年以上も構造が未解明であり、本研究成果は学術的な価値が非常に大きい。これらの酵素群の反応機構解明により、次世代型エネルギー源として期待されているバイオ燃料電池、近未来のセンシング社会を支えるバイオセンサ、地球環境問題を解決するCO₂資源化バイオリアクタの性能向上が期待でき、持続可能な社会の実現に向けた応用展開がより一層加速される。

(引用文献)

- 1) Y. Suzuki, et al., Essential Insight of Direct Electron Transfer-type Bioelectrocatalysis by Membrane-bound D-Fructose Dehydrogenase with Structural Bioelectrochemistry. *ACS Catal.*, 13, 13828–13837(2023)
- 2) T. Adachi, et al., Improved Direct Bioelectrochemical Fructose Oxidation with Surfactant-Free Heterotrimeric Fructose Dehydrogenase Variant Truncating Heme 1c and C-Terminal Hydrophobic Regions. *ACS Electrochem.*, 1, 1649–1658(2025)
- 3) Y. Suzuki, et al., Downsizing Effect on Direct Electron Transfer-Type Bioelectrocatalysis by D-Fructose Dehydrogenase with Structural Insight. *Biosci., Biotech., Biochem.*, 89, 925–933(2025)
- 4) E. Fukawa, et al., Structural and Electrochemical Elucidation of Biocatalytic Mechanisms in Direct Electron Transfer-type D-fructose Dehydrogenase. *Electrochim. Acta*, 490, 144271–144280(2024)
- 5) Y. Suzuki, et al., Enhancement of Direct Electron Transfer by Aromatic Thiol Modification with Truncated D-fructose Dehydrogenase. *Electrochim. Acta*, 502, 144804–144813(2024)
- 6) K. Ichikawa, et al., Quantitative Elucidation of Catalytic Reaction of Truncated Aldehyde Dehydrogenase Based on Linear Free Energy Relationship. *ACS Catal.*, 15, 7283–7295(2025)
- 7) T. Adachi, et al., Experimental and Theoretical Insights into Biezynatic Cascade for Mediatorless Bioelectrochemical Ethanol Oxidation with Alcohol and Aldehyde Dehydrogenases. *ACS Catal.*, 13, 7955–7965(2023)
- 8) T. Yoshikawa, et al., Multiple Electron Transfer Pathways of Tungsten-containing Formate Dehydrogenase in Direct Electron Transfer-type Bioelectrocatalysis. *Chem. Commun.*, 58, 6478–6481(2022)
- 9) K. So, et al., Improvement of a Direct Electron Transfer-type Fructose/Dioxygen Biofuel Cell with a Substrate-Modified Biocathode. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 16, 4823–4829(2014)
- 10) K. So, et al., Bioelectrochemical Analysis of Thermodynamics of the Catalytic Cycle and Kinetics of the Oxidative Inactivation of Oxygen-tolerant [NiFe]-Hydrogenase. *J. Electroanal. Chem.*, 766, 152–161(2016)
- 11) K. So, et al., Direct Electron Transfer-type Dual Gas Diffusion H₂/O₂ Biofuel Cells. *J. Mater. Chem. A*, 4, 8742–8749(2016)

謝 辞 本研究成果は、京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻生体機能化学分野において行われたものです。学生時代に本研究の端緒となる研究課題を与えて下さり、現在に至るまで常に手厚いご指導・激励を賜りました恩師であり、本奨励賞にご推薦くださいました加納健司先生(京都大学名誉教授)に心より感謝申し上げます。本研究成果は、京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻生体機能化学分野のスタッフ・修了生・在学学生を中心とした、多くの共同研究者の方々によって積み上げ、築き上げられた掛け替えのないものです。ご協力・ご支援くださいました皆様に心より御礼申し上げます。最後になりますが、日頃から温かいご支援をいただいております日本農芸化学会関西支部の先生方に厚く御礼を申し上げます。



ケムバイオハイブリッド合成に基づく新規感染症治療薬開発の革新

名古屋大学大学院生命農学研究科 恒 松 雄 太

はじめに

天然有機化合物(天然物)は医薬品開発において中心的な役割を果たしてきた。現在承認されている医薬品の中にも、天然物そのもの、あるいはその構造に着想を得て創製された低分子化合物が数多く含まれている。一方、天然物は構造が高度に複雑であるがゆえに、活性・安全性・薬物動態といった複数の医薬品特性を同時に最適化することが難しく、優れた生物活性を示しながらも臨床応用に至らない例が少なくない。そのため、製薬産業では天然物創薬から距離を置く動きも見られている。しかしながら、低分子薬は一般に安価に製造可能であり、経口投与が可能で、細胞内分子を標的とできるという点で抗体医薬などにはない利点を有する。とりわけ、衛生環境に問題がある地域で蔓延する感染症に対しては、低分子薬は今なお実質的な治療手段である。

赤痢アメーバ原虫(*Entamoeba histolytica*)感染による赤痢アメーバ症は世界で年間数千万人が感染し、重症例では致死的となる。現行治療薬であるメトロニダゾールは有効性を示す一方で、遺伝毒性などの副作用や薬剤耐性原虫の出現が問題となっており、新たな作用機序に基づく治療薬の開発が求められている。以上の背景のもと共同研究者である野崎・森らは糸状菌由来天然物フマガリン(**1**)およびオバリシン(**2**)が顕著な抗アメーバ作用を示すことを報告した。¹両化合物はメチオニンアミノペプチダーゼ2(MetAP2)を共有結合的に阻害する。MetAP2はタンパク質成熟に必須な酵素であり、その機能破綻は細胞増殖阻害へと直結することから合理的な創薬標的である。一方で、**1**の誘導体は過去にがんや肥満を対象として臨床開発が進められたが、副作用の問題により開発中止に至っていた。本研究は、このような「過去に開発が失敗した天然物」に改めて向き合い、合成生物学手法を取り入れることで、感染症治療薬として再挑戦することを目指した(図1)。

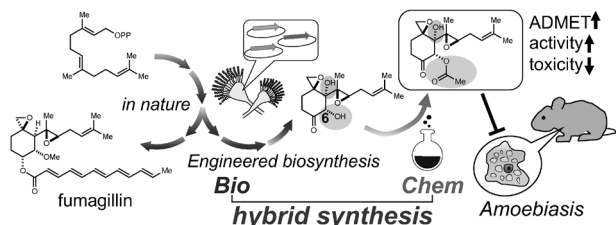


図1. ケムバイオハイブリッド合成による赤痢アメーバ治療薬開発

1. 合成生物学による非天然型フマガリン・オバリシン誘導体の創製と抗アメーバ活性評価

本研究ではまず、**1**および**2**を基盤とした化学多様性の拡張を目的として、合成生物学的アプローチを用いた非天然型誘導体の創製に取り組んだ。**1**はポリケチドとテルペンが融合した

複雑な構造を有する天然物であり、我々はこれまでに、異種宿主として酵母を用いたフマガリン生合成経路の再構築を進め、生合成中間体や生合成経路から派生して生成した代謝物の取得に成功してきた。²⁻³本研究では、特に抗赤痢アメーバ活性に優れる化合物**2**に着目し、その生合成機構の解明と異種発現による生合成系の再構築を行った。

化合物**2**は**1**と類似した骨格を持つ一方で、C5位がケトン構造であること、ならびにC7位に水酸基を有する点で異なっている。これらの構造差に着目し、我々は**2**の生合成に特異的に関与する酵素の同定を試みた。その結果、糸状菌*Metarhizium robertsii*ゲノム中に**2**の生合成遺伝子クラスターを発見し、C7位水酸化を担う酸化酵素(Ova-C7H)を同定した。本酵素遺伝子について、**1**を生合成する遺伝子と組み合わせて糸状菌*Aspergillus nidulans*に導入・発現することで、**2**および複数の非天然型類縁体の生産に成功した。

得られた一連の**1**および**2**関連化合物について、赤痢アメーバに対するin vitroでの増殖阻害活性を評価したところ、**2**類似化合物に顕著に高い活性を認めた。特に、天然型**2**構造のC6位の脱メチル体である非天然型誘導体**3**は、極めて強力な抗アメーバ活性を示し(ED₅₀ = 6.7 nM)、細胞毒性も低いことを確認した。これらの結果から、生合成工学技術によって創製した非天然型オバリシン骨格が、抗赤痢アメーバ薬開発における有望なリード構造であることが示された。

2. 開発化合物のin vivo治療効果評価とADMET解析

次に動物感染モデルを用いたin vivo治療効果の検証を行った。赤痢アメーバをハムスター肝臓に接種して肝膿瘍を形成させる感染モデルにおいて、最も強力なin vitro活性を示した化合物**3**を投与したが、皮下投与および経口投与のいずれにおいても明確な治療効果は認められなかった。この結果は、in vitroではナノモルレベルの活性を示すにもかかわらず、in vivoでは治療効果が再現されないという創薬研究における本質的な課題を示すものであった。そこで、この乖離の原因を明らかにするため、薬物動態解析を行った。その結果、化合物投与後の血中や糞便・尿からオバリシン類はほとんど検出されず、生体内で速やかに消失していることが示唆された。さらに、肝臓由来ミクロソームを用いたin vitroにおける薬物代謝試験では、これら化合物がNADPH依存的に急速に分解されること、その分解がシトクロムP450阻害剤によって抑制されること、以上より肝臓内シトクロムP450酵素による迅速な代謝分解がin vivoでの効果欠如の主要因であると結論づけられた。実際に、**3**に対してミクロソーム処理を行って得た反応混合物について、抗アメーバ活性を評価したところ増殖阻害活性が大きく低下した。以上の結果から、オバリシン型化合物は強力なMetAP2阻害活性を有する一方で、肝臓における迅速な

代謝分解という薬物動態上の致命的な弱点を抱えており、この課題を克服することが次の研究段階における中心的課題であることが明らかとなった。一方で人為的経路改変に基づき生合成させた化合物のうちのいくつかには化学修飾が可能な官能基が含まれていた。そのような官能基を足がかりとして本化合物群が示す弱点の克服が可能ではないかと考えた(図1)。

3. ケムバイオハイブリッド合成による創薬シード化合物のグラムスケール生産系確立と化学修飾による構造展開

以上の課題を克服するためには、構造改変を体系的に行い、代謝耐性と活性を両立する誘導体群を創製する必要があるが、その前提として十分量の原料化合物を安定に供給できる生産基盤が不可欠である。そこで我々は、最も強力な抗アメーバ活性を示した**3**を創薬シードと位置づけ、その大量生産系の確立に取り組んだ。糸状菌を用いた異種発現系では、培養後期において**3**が分解する現象が観察されたため、培地中に吸着樹脂を添加して産物を捕捉する手法を導入し、再現性の高い回収を可能とした。さらに、培養条件を最適化した結果、バイオリアクター培養により分解を抑制した状態で**3**を効率的に生産できる条件を確立し、最終的にグラムスケールでの供給を実現した。この生合成的に得られた**3**は、C6位に二級水酸基を有しており、従来の発酵法では取得困難であった化学修飾可能な「足がかり」として機能する。そこで、このC6水酸基を起点としてエステル化およびカルバメート化を行い、約30種に及ぶ誘導体を合成した。その結果、C5位ケトン構造を保持したままC6位に比較的小さな置換基を導入した誘導体が高い抗アメーバ活性を示すことが明らかとなった。以上のように生合成によって初めてアクセス可能となった官能基を活用することで、従来型の半合成法では到達困難であった構造多様性を創出できることを示した。

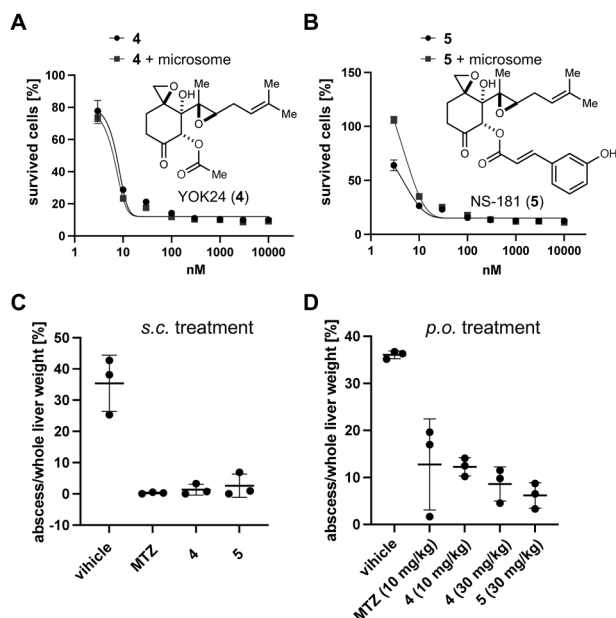


図2. 開発化合物**4**および**5**の化学構造とin vitroにおける抗アメーバ活性(AおよびB)、in vivoにおける赤痢アメーバ症治療効果(C: 皮下投与、D: 経口投与)

4. 合成したオパリシン誘導体の毒性、代謝耐性および動物モデルにおける治療効果評価

化学修飾によって得られたオパリシン誘導体の中から、in vitroでの抗アメーバ活性が高い化合物を選抜し、薬物代謝耐

性およびin vivo治療効果の評価を行った。肝ミクロソームを用いた代謝安定性試験を行ったところ、誘導体YOK24(**4**)およびNS-181(**5**)では、代謝処理後も強い抗アメーバ活性を維持していた(図2)。以上の結果を踏まえ、代謝耐性と活性の両立が確認された両化合物を用いてハムスター肝膿瘍モデルによる治療効果評価を行ったところ、皮下投与により明確な膿瘍縮小効果が認められ、さらに経口投与においても有意な治療効果が得られた。加えて、感染臓器中の病原体量および炎症指標の解析から、これらの化合物が生体内において実際に病原体の増殖を抑制し、病態を改善していることが確認された。以上のように、生合成工学と化学修飾を統合した本研究戦略「ケムバイオハイブリッド合成」が、in vitroとin vivoの乖離という創薬上の大きな障壁を克服し創薬の新たな一手法として利用できることを示すことができた。

おわりに

本研究では、過去の臨床開発失敗品である**1**および類縁化合物**2**を題材として、生合成工学と有機合成を融合したケムバイオハイブリッド合成により、感染症治療薬として再設計する戦略を提示した。オパリシン類(**2**や**3**など)は極めて強力なin vitro抗赤痢アメーバ活性を示すにもかかわらず、肝臓における迅速な代謝分解によりin vivoでの治療効果が限定的という致命的な弱点を有しており、この点が過去に医薬品開発が進まなかった理由の一つであると考えられた。本研究は、天然物が本来有する「使いにくさ」を欠点として切り捨てるのではなく、生合成経路を再設計することで創薬シードとして再生できることを示すものである。特に、生合成によって導入した官能基を化学修飾のための足がかりとして活用するという考え方は、他の複雑天然物にも適用可能であり、感染症をはじめとするさまざまな疾患領域における低分子創薬の新たな展開につながると期待される。

(引用文献)

- 森美穂子ら, 糸状菌代謝産物 ovalicin は赤痢アメーバ症肝膿瘍モデルハムスターに対して治療効果を示す, 2017年度日本農芸化学会, 3C15a08 (トビックス賞)
- Lin, H. C.; Tsunematsu, Y. *et al.*, Generation of complexity in fungal terpene biosynthesis: discovery of a multifunctional cytochrome P450 in the fumagillin pathway. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4426.
- Tsunematsu, Y. *et al.*, Generation of noncanonical fumagillin derivatives with a twisted cyclohexane conformation through engineered biosynthesis. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2025**, *89*, 1264.

謝 辞 本研究は、野崎智義先生(東大医)、森美穂子先生(農工大)、志津怜太先生(静岡県大薬)、住井裕司先生(名工大)との多分野連携共同研究にて得られた成果であります。本研究を進めるにあたり、日本医療研究開発機構(AMED)・新興再興感染症研究基盤創生事業(多分野融合研究領域)からの継続的支援を頂きましたことを感謝申し上げます。本研究成果は、その他にも多くの共同研究者ならびに研究室の学生・研究員・補助員諸氏のご協力によって達成されました。本研究に携わって頂いた皆様方に深く感謝いたします。最後に、本奨励賞にご推薦いただきました、名古屋大学大学院創薬科学研究科、饗場浩文先生に厚く御礼申し上げます。



進化の方向性解明に基づく微生物機能の予測的制御と応用

北海道大学大学院農学研究院 前田 智也

はじめに

細菌の進化は、膨大な遺伝子変異の組み合わせにより生じるため、従来は極めて複雑かつ予測困難な確率論のプロセスと考えられてきた。しかし近年、適応的実験室進化 (Adaptive Laboratory Evolution: ALE) により、環境適応に伴う形質変化には生物学的な「拘束条件」が存在することが明らかになりつつある。筆者は、微生物の進化ダイナミクスを定量的に理解し、予測・制御するための基盤技術構築と応用を目指してきた。本講演では、大規模進化実験による薬剤耐性進化の予測と、進化を加速させる分子生物学ツールの開発について紹介する。

1. 大規模実験室進化による薬剤耐性進化の予測と制御

1-1. 大腸菌の大規模薬剤耐性進化実験

従来の手作業では不可能であった規模の進化実験を可能にするため、ロボットアーム、多連分注機、インキュベーター、プレートリーダーを統合した全自動培養システムによるアクセス系を構築した¹⁾。このシステムを用いることで、大腸菌を対象に95種類の抗菌性物質に対し、576の独立系列で約280世代にわたる世界最大規模のALEを実施した²⁾。得られた進化株について、ゲノム、トランスクリプトーム、および47薬剤に対する耐性プロファイル (IC₅₀) を取得し、ランダムフォレスト回帰や主成分分析 (PCA) を用いた独自の解析方法により耐性寄与遺伝子を特定して予測モデルを構築した。その結果、進化には強い拘束条件が存在することが判明した²⁾。第一に、低次元な表現型状態への集約が観察された。細菌が取り得る遺伝子変異の組み合わせは無限に近いにもかかわらず、47種の薬剤に対する耐性獲得戦略は、わずか15程度の細胞状態 (トランスクリプトーム) のパターンに集約されることを発見した。これは、進化の道筋が極めて限定的であることを示唆している²⁾。第二に、交差感受性の網羅的に同定することができた。

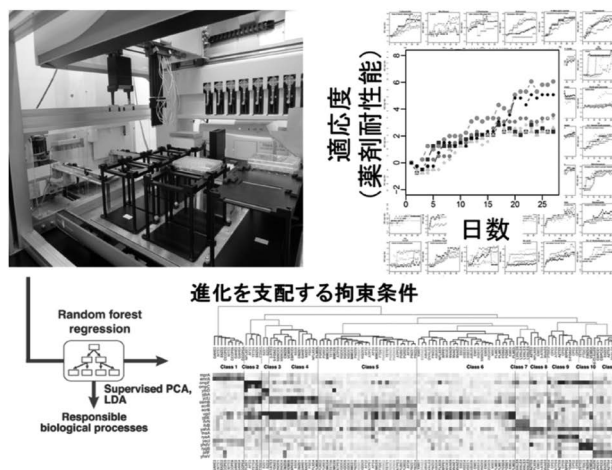


図1. 大腸菌の大規模薬剤耐性進化実験

特定の薬剤に耐性化すると別の薬剤に感受性化するペアを157組特定した。例えば、多剤排出ポンプのリプレッサーをコードする *acrR* の変異による耐性は多くの薬剤に有効である一方で、一部の代謝阻害剤に対しては感受性化するというトレードオフ関係を明らかにした²⁾。第三に、「Decelerated Evolution」の発見である²⁾。具体的には、 β -ラクタム剤に対して直接進化させるよりも、テトラサイクリンやノルフロキサシンなどの他剤の選択圧下で進化した株の方が、最終的に高い β -ラクタム耐性を獲得するという逆説的な現象を見出した。これは、直接の選択圧下では固定されにくいポーリンをコードする *ompF* などの変異が、他剤曝露下で回り道をすることで固定されるためであると考えられた。第四に、「ヘテロ耐性の普遍性」である。多くの耐性株において、全集団ではなく一部の細胞のみが高い耐性を示す「ヘテロ耐性」が獲得されており、これが進化の過程で頻繁に生じる表現型であることを示した。

1-2. 結核菌近縁種における新規薬剤耐性メカニズムの解明

本研究では、細胞が凝集しやすく従来の液体培養での進化実験が困難だった *Mycobacterium* 属に対し、新たな実験方法を確立して耐性獲得メカニズムを解明した³⁾。具体的には、薬剤の濃度勾配を形成させた寒天培地上で、生育阻止ゾーンの境界部からコロニーを継代する新規ALE法を開発し、凝集性の高い細菌の進化実験を可能にした。非病原性の *Mycobacterium smegmatis* を用いて10種類の抗結核剤に対する耐性進化実験を行い、得られた進化株37株の全ゲノムリシーケンス解析および24種類の薬剤に対する交差耐性・交差感受性プロファイルを解析した。解析の結果、結核治療に推奨され始めたカルバペネム系薬剤メロペネム (MP) に対する耐性進化において、ペニシリン結合タンパク質 (PBP) である Rv2864c (またはその上流領域) の変異が、MP耐性だけでなくリファンピシン等の主要な第一選択薬への耐性を初期段階で引き起こすというリスクを解明した³⁾。一方で、抗精神病薬としても知られるチオ

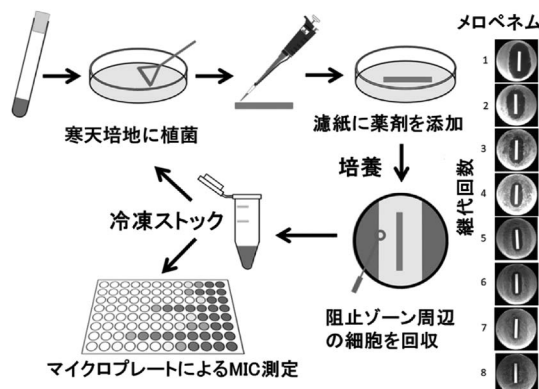


図2. *Mycobacterium* の抗結核剤耐性進化実験

リダジン (TRZ) については、長期間の曝露でも耐性株が単離されず、耐性化が極めて起きにくい有望な薬剤であることを示した³⁾。さらに、第二選択薬であるベダキリンやリネゾリドへの耐性獲得が、他の多くの薬剤に対する交差感受性を生じさせることも特定した³⁾。

2. 進化の加速と微生物改変のためのツール開発

2-1. 新規変異剤L-グルタミン酸γ-ヒドラジド (GAH) の発見とその特徴解析

新規変異原であるL-グルタミン酸γ-ヒドラジド (GAH) を発見し、その変異特性を詳細に解析した⁴⁾。変異蓄積実験において、GAH存在下の大腸菌は1世代1ゲノムあたり約0.59個という極めて高い変異率を示した⁴⁾。これはミスマッチ修復系を欠損したハイパーミューテーター $\Delta mutL$ 株 (約0.13個) の変異導入能さえも上回る。一般的な変異剤であるメタンスルホン酸エチルはほぼ100%に近い割合でG/C → A/T遷移を起こすのに対し、GAHが誘導する塩基置換は、G/C → A/T遷移 (全体の約82.2%) およびA/T → G/C遷移 (約17.4%) の2つのランジョンに強く偏っていた⁴⁾。GAHは実験室進化を加速させるためのツールとして有用であり、実際に1か月で100個を超える変異が蓄積されることが確認されている²⁾。

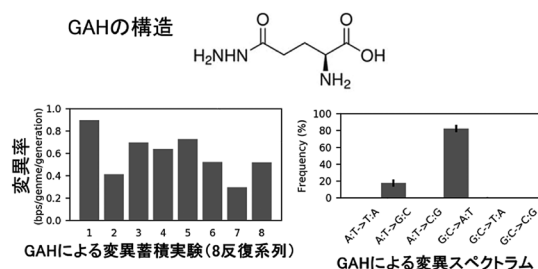


図3. L-グルタミン酸γ-ヒドラジドの変異原特性

2-2. 新規ゲノム編集法EASY-edit法の開発

大腸菌ゲノム上の特定の領域を標的として、一段階で効率的かつ精密な改変を可能にするツールEASY-edit法 (Engineered Assembly of SYnthetic operons for targeted editing) をパリ・シテ大学のLejarsらと共同開発した⁵⁾。本法は、編集用プラットフォームとCas9およびsgRNA/sacB発現系プラスミドを用い、短い相同配列 (一本鎖DNAで30nt) でも高効率 (挿入で最大98%) な編集を実現した。オフターゲット変異も1ゲノムあたり平均0.3箇所と低く抑えられている。さらに、高い回収率により、制御領域などに対するバイアスのない飽和変異ライ

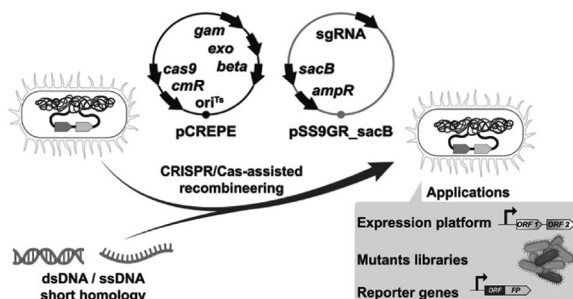


図4. EASY-edit法

ブラリを一段階で構築でき、ハイスループットスクリーニングへの即座の適用が可能である⁵⁾。

おわりに

本研究は、細菌進化における「拘束条件」を解明し、進化を予測・制御可能な科学へと近づけた。これらの成果は、医療分野における交差感受性を利用した合理的投薬サイクルの設計や、産業分野におけるALEを用いた微生物育種への応用が期待される。今後も実験室進化を強力なツールとして活用し、社会課題の解決に貢献したい。

(引用文献)

- 1) Maeda T, Horinouchi T, Sakata N, Sakai A, Furusawa C. High-throughput identification of the sensitivities of an *Escherichia coli* $\Delta recA$ mutant strain to various chemical compounds. *J. Antibiot (Tokyo)*, 72, 566–573 (2019).
- 2) Maeda T, Iwasawa J, Kotani H, Sakata N, Kawada M, Horinouchi T, Sakai A, Tanabe K, Furusawa C. High-throughput laboratory evolution reveals evolutionary constraints in *Escherichia coli*. *Nat. Commun.*, 11, 5970 (2020).
- 3) Maeda T, Kawada M, Sakata N, Kotani H, Furusawa C. Laboratory evolution of *Mycobacterium* on agar plates for analysis of resistance acquisition and drug sensitivity profiles. *Sci. Rep.*, 11, 15136 (2021).
- 4) Maeda T, Shibai A, Yokoi N, Tarusawa Y, Kawada M, Kotani H, Furusawa C. Mutational property of newly identified mutagen L-glutamic acid γ -hydrazide in *Escherichia coli*. *Mut. Res.*, 823, 111759 (2021).
- 5) Lejars M, Maeda T, Guillier M. EASY-edit: a toolbox for high-throughput single-step custom genetic editing in bacteria. *Nucleic Acids Res.*, 53, gkaf883 (2025).

謝辞 本研究は、東京工業大学生命理工学研究科 (当時)、ケルン大学、ユーリッヒ総合研究機構、地球環境産業技術研究機構 (RITE)、理化学研究所、そして北海道大学大学院農学研究院において実施されたものです。まず、学部4年生の研究室配属から博士課程修了までご指導いただき、現在に至るまで多くの成長の機会を与えてくださった恩師の東京科学大学の和地正明教授に、心より深く感謝申し上げます。また、実験進化研究を始めるきっかけを与えてくださり、現在に至るまで研究面で大きな学びと刺激をいただいている理化学研究所および東京大学の古澤力教授にも心から御礼申し上げます。さらに、これまで所属の機会をいただき、多くの学びを与えてくださったRITEの乾将行先生、田中裕也博士、ユーリッヒ総合研究機構のProf. Dr. Michael Bott、ケルン大学のProf. Dr. Reinhard Krämerに厚く感謝いたします。現所属である北海道大学の研究室においては、横田篤教授、吹谷智教授をはじめ、学生の皆様のおかげで充実した研究活動ができていくことに深く感謝しております。また、日頃から研究面・私生活の両面で親身に相談に乗ってくれる和地研同期、産業技術総合研究所の佐藤由也博士にも、心より感謝申し上げます。このほか、多くの共同研究者の皆様にも大変お世話になり、深く御礼申し上げます。最後に、本奨励賞にご推薦くださいました北海道大学大学院農学研究院の森春英教授に、厚く感謝申し上げます。



群馬大学生体調節研究所 宮内 栄治

腸内細菌と宿主の相互作用に関わる分子機構の解明

はじめに

腸内細菌は宿主と共生し、健康維持や疾患発症に深く関与する存在として注目されている。特に近年、腸内細菌叢の変化が免疫異常や代謝異常など多様な疾患と関連することが明らかとなり、腸内細菌を標的とした介入や機能性食品の開発が進められている。一方で、腸内細菌が宿主機能に影響を及ぼす際に、どのような分子機構を介して作用しているのかについては、未解明な点が多く残されている。このような背景のもと、著者は腸内細菌と宿主との相互作用に着目し、その分子機構の解明を目的として研究を進めてきた。以下にその一部を紹介する。

1. 乳酸菌による腸管バリア機能の保護

腸管は、栄養素の吸収という生理機能を担う一方で、腸内細菌や外来抗原と常に接する特殊な環境にあり、その恒常性は腸管バリア機能によって維持されている。腸管バリアは、タイトジャンクションを中心とした上皮構造により形成され、過剰な抗原侵入を防ぐことで免疫恒常性を支えている。このバリア機能の破綻は、炎症性腸疾患をはじめとする多様な疾患の発症や増悪と密接に関連する。

乳酸菌は、食品由来微生物として長年摂取されてきた。我々は、この乳酸菌が腸管バリア機能に及ぼす影響に着目し、その分子機構の解明を目的として研究を行った。複数の乳酸菌株を比較解析した結果、炎症性サイトカインや酸化ストレスによって誘導される上皮バリア機能の低下に対し、菌株特異的に保護効果を示すことが明らかになった。さらに、バリア保護能を示す乳酸菌株における活性成分を解析した結果、乳酸菌の細胞壁成分が腸管上皮に発現する Toll 様受容体2 を介して作用し、上皮細胞間接着構造の安定化を通じてバリア機能が維持されることが示された^{1,2}。

さらに、複数の乳酸菌株における腸管バリア保護能の比較と比較ゲノム解析を組み合わせることで、特定の乳酸菌株が分泌する抗菌ペプチドが、上皮細胞に対するシグナル分子として作用し、酸化ストレスによる腸管バリア機能低下を抑制することを明らかにした(図1)³。以上のように、乳酸菌による腸管バリア保護能やその活性成分は菌株によって異なり、菌株特異的な分子機構に基づいて発揮されることが明らかになった。腸管バリアの低下は、腸炎に限らず、肥満や老化、さらには自己免疫疾患や神経系疾患など多様な病態と関係することが明らかになりつつある。今後、作用機序や活性成分の異なる乳酸菌株を組み合わせることで、腸管バリア機能の維持を起点とした疾患リスク低減を目指すプロバイオティクスの提案につながる可能性がある。

2. 腸管オルガノイドを用いた菌-上皮間相互作用解析

前章で述べたように、乳酸菌などのプロバイオティクス菌や腸内常在菌は上皮細胞に直接作用し、その恒常性を制御する。しかし、従来用いられてきた培養細胞や動物モデルでは、ヒト腸管上皮の分化状態や粘液環境を十分に再現することが難しく、腸管内における菌と上皮との相互作用の詳細を解析するには限界があった。

そこで筆者らは、ヒト腸管オルガノイドと嫌気性細菌の共培養実験系を用い、腸内細菌と上皮細胞との相互作用をより生理的条件下に近い形で評価することを試みた。腸管オルガノイドは、腸管幹細胞を起点として、吸収上皮細胞やムチンを分泌する杯細胞など、実際の腸管と同様の多様な細胞リネージを有する。さらに、従来用いられてきた株化細胞とは異なり、癌化していない上皮モデルであることから、腸内細菌との相互作用をより適切に評価することが可能である。

宿主が分泌するムチンを炭素・窒素源として利用可能な腸内細菌である *Akkermansia muciniphila* は、代謝異常との関連から次世代プロバイオティクス候補として注目されている。本菌はムチン依存的に宿主との相互作用に関与する分子を発現することが示唆されてきたが、従来の検証は主にブタ胃ムチンを用いた解析に限られていた。そこで、ムチン分泌の有無が異なる腸管オルガノイドと *A. muciniphila* を共培養し、菌側の応答を解析した。その結果、*A. muciniphila* の遺伝子発現プロファイルはムチン依存的に変化し、その挙動は従来のブタ胃ムチンを用いた解析結果とは異なることが明らかとなった(図2)⁴。すなわち、菌の転写応答は宿主種に依存したムチン構造に規定される可能性が示唆された。

一方、腸管オルガノイド側においても、ムチン分泌の有無によって、*A. muciniphila* による刺激に対する上皮の遺伝子発現応答が異なることを確認しており、腸内細菌-上皮相互作用が宿主環境に依存して成立することが示唆されている。

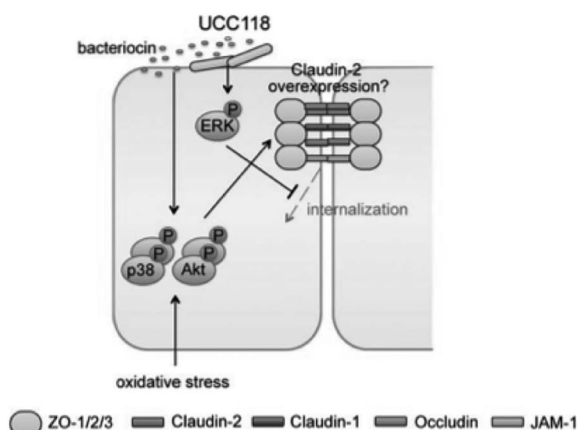


図1. 乳酸菌による腸管バリア保護
(文献3より引用)



図2. 腸管オルガノイドと腸内細菌の共培養系

3. 腸管外疾患における腸内細菌の役割

腸内細菌は腸管局所の恒常性維持にとどまらず、あらゆる疾患に影響を及ぼすことが明らかになってきた。多発性硬化症は中枢神経系を標的とする自己免疫疾患である。患者の腸内細菌叢が健常人とは異なることが報告されていることから、発症や病態進行に腸内細菌が関与する可能性が示唆されてきた。筆者らは、多発性硬化症モデルマウスである実験的自己免疫性脳脊髄炎を用い、中枢神経系炎症に関与する腸内細菌の同定と、その作用機序の解明を試みた。

その結果、作用様式の異なる二つの腸内細菌が協調的に機能し、自己応答性T細胞の活性化および増幅を促進することで、中枢神経系炎症の悪化を支持していることを明らかにした(図3)⁵。本研究の重要な点は、腸内細菌による宿主制御が単一菌株の作用として成立するとは限らず、複数菌株が協調的に作用することで病態に影響を及ぼし得ることを示した点にある。この知見は、腸内細菌-宿主相互作用を検証する際には、菌叢全体の機能的相互作用を念頭に置いた実験系の構築が不可欠であることを示唆している。さらに、腸内細菌と宿主との相互作用の理解は、多発性硬化症のような神経系疾患を含む多様な疾患の予防や治療戦略の創出につながる可能性を示すものである⁶。

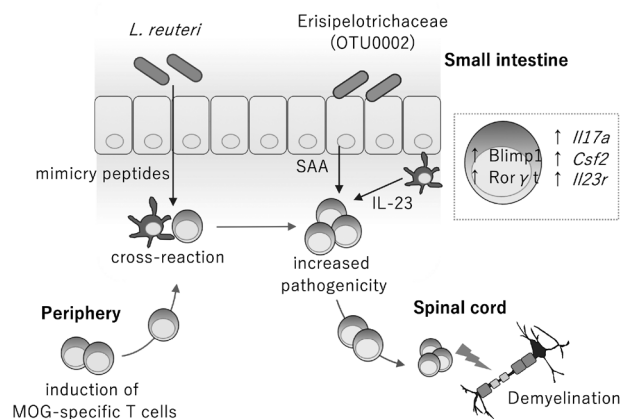


図3. 腸内細菌による中枢神経系炎症制御機構
(文献5より引用)

おわりに

本研究は、次世代シーケンサーや質量分析をはじめとする解析技術の進展を背景に、腸内細菌と宿主との相互作用を分子レベルで理解することを目指して展開させてきたものである。これらの技術を積極的に取り入れることで、腸内細菌研究を相関解析にとどめることなく、作用機序に踏み込んだ理解へと発展させてきた。

一方で、腸内細菌と宿主との相互作用は腸管内に閉じた現象ではなく、食事、喫煙、歯周病といった外的要因によって大きく修飾されることが明らかになりつつある。筆者らは、これらの外的要因が腸内細菌叢の構成や機能を変化させ、その影響が宿主の免疫や代謝状態に波及する点に着目し、研究を進めている^{7,8,9}。さらに近年では、疾患との関連にとどまらず、健常人における腸内細菌叢の役割にも注目し、社会性¹⁰や運動パフォーマンスといった宿主表現型との関連についても検討を行っている。

今後も、腸内細菌と宿主との相互作用に関する理解を深めることで、ヒトの健康維持に貢献していきたい。

(引用文献)

- 1) Miyauchi E et al., *Lett Appl Microbiol*, 46, 469–476, 2008
- 2) Miyauchi E et al., *J Dairy Sci*, 92, 2400–2408, 2009
- 3) Miyauchi E et al., *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 303, G1029–G1041, 2012
- 4) Matsuzaki M et al., *Biosci Biotechnol Biochem*, 89, 1649–1657, 2025
- 5) Miyauchi E et al., *Nature*, 585, 102–106, 2020
- 6) Miyauchi E et al., *Nat Rev Immunol*, 23, 9–23, 2023
- 7) Takeuchi T et al., *Cell Metab*, 37, 1682–1697, 2025
- 8) Miyauchi E et al., *Gut*, gutjnl-2025–334922, 2025
- 9) Miyauchi E et al., *J Oral Microbiol*, 17, 2499284, 2025
- 10) Miyauchi E et al., *iScience*, 28, 113948, 2025

謝 辞 本研究に取り組むにあたり、長年にわたって支えてくれた両親および家族に、心より感謝申し上げます。本研究成果は、広島大学、コーク大学、理化学研究所、ならびに群馬大学において実施されたものです。学生時代に研究の基礎をご指導いただいた恩師であり、本奨励賞にご推薦くださいました田辺創一先生に深く御礼申し上げます。また、コーク大学留学中に多くのご指導と刺激を与えてくださったPaul O'Toole先生に心より感謝申し上げます。ポストドク時代には、研究の視野を大きく広げる貴重な機会を与えてくださった大野博司先生に深く感謝いたします。さらに、現在所属する群馬大学において、腸管オルガノイド研究を共に進めてくださっている佐々木伸雄先生に厚く御礼申し上げます。最後に、これまで研究を共にしてきた研究室メンバー、共同研究者の先生方、ならびにテクニカルスタッフや事務スタッフの皆様をはじめ、本研究を支えてくださったすべての方々に心より感謝申し上げます。



生物活性分子の多様な分子機能の解明と生体制御への応用展開に関する化学生物学的研究

筑波大学生命環境系 宮 前 友 策

はじめに

生物活性分子とは、生体に作用を及ぼす有機化合物のことを表し、広義には自然界に存在する化合物に加えて、人為的に設計された合成化合物も含む。筆者は、これまで、生物活性分子の単離、構造決定、合成、作用機構に跨る研究を展開し多様な分子機能を明らかにしてきた。さらに、生物活性分子の機能発現には、標的受容体タンパク質との相互作用が重要な役割を果たすことに着想を得て、化合物に焦点を当てた研究とは逆の視点に立ち、受容体タンパク質を起点とした分子設計ならびに生体制御技術の構築へと展開した。その中でも代表的な業績を取り上げ、その概要を述べる。

1. 生物活性分子の探索と分子機能の解明

生物活性分子の機能解明においてその作用標的を明らかにすることは、対象とする生命現象の基本原理に関する知見が得られる点で基礎生物学的にも重要である。筆者は、細胞の自己分解システムであり、様々な生理現象と関連するオートファジー・リソソーム経路に着目し、同経路に作用を及ぼす化合物として天然由来アルカロイドであるテトランドリン (Tet) を見出すとともに¹⁾、化学プローブ分子を用いてその詳細な作用機構を明らかにした。具体的には、Tet に蛍光物質である BODIPY をリンカーで接続した標識体を化学合成し、ヒト由来子宮頸がん細胞 HeLa におけるその局在を観察したところ、リソソームに集積することを発見した。さらに、Tet が、通常、酸性環境下に保たれる細胞内リソソームの pH を一時的に塩基性に变化させた後、24 時間後に通常レベルまでに回復することを示し、これが損傷リソソームをオートファジー経路により分解するリソファジーの誘導に基づくことを明らかにした。同時に、リソソーム新生に関わる転写因子である transcription factor EB (TFEB) の脱リン酸化および核内移行を誘発することでリソソーム新生を促すことを見出した (図1)。この Tet が有する、リソソームの損傷および除去と、新生からなる二相性の細胞応答は、既存のリソソーム阻害剤には見られな

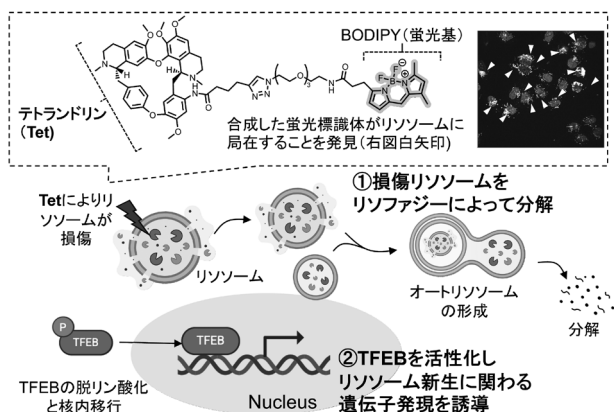


図1. テトランドリンにより誘導される二相性の細胞応答

い、新しい作用機構であることを明らかにした²⁾。

上記の研究と平行して様々な生物資源より生物活性分子の探索および機能解明を行い、チュニジア産植物からゲゼルペンである hirsein³⁾、食用植物根茎よりシクロブタン環含有フェニルプロパノイドである kaemphenolide⁴⁾ を単離し構造決定したほか、食品含有カフェ酸誘導体のアミロイド β 凝集抑制作用^{5), 6)}などを明らかにした (図2)。

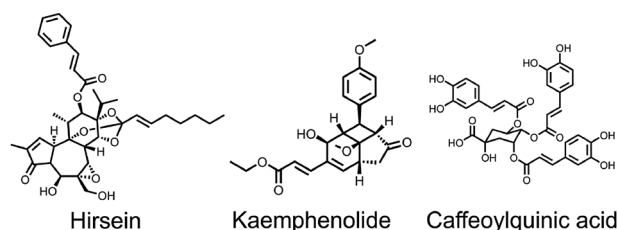


図2. 単離もしくは分子機能を明らかにした化合物の一例

2. 生物活性分子受容体の特性を利用した分子設計法の開発

生物活性分子の探索および機能解明の研究過程で、筆者は、その活性発現に重要な役割を果たす受容体タンパク質の特性に着目した分子設計法を構築した。具体的には、核内受容体スーパーファミリーの一種である peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ のリガンド結合ポケット (LBP) の空洞の大きさとユニークな特性に着想を得て、新規構造をもつ PPAR γ リガンドを効率的に創製するための方法論を考案した (図3)。本法ではまず、LBP内の競合しない部位に同時に結合して、協調的な転写活性化を導く化合物の組み合わせを同定する。その後、両者を融合した単一の化合物を設計、合成するという二段階からなる。これまで関連付けられてこなかった化合物同士の組み合わせを見出すことが出来れば、両者を融合することで、既存には見られない新たな構造を持つ化合物を創製できるのではないかと考えた。本法を用いて、不可逆的アンタゴニストである GW9662 と、食用植物由来のけい皮酸誘導体のペアが PPAR γ の転写を協調的に活性化することを見出すとともに、両者を接続した単一の構造をもつ融合化合物の合成に成功した⁷⁾。

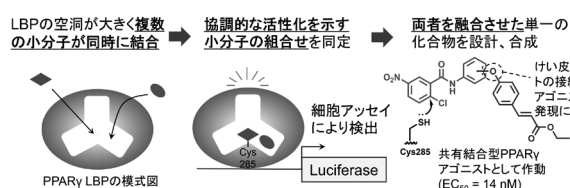


図3. PPAR γ の特性を活用したリガンド分子設計法

合成した化合物は、EC₅₀ 値 14 nM で PPAR γ の転写を活性化する共有結合型アゴニストとして機能することを明らかにした。また構造-活性相関研究により GW9662 とけい皮酸誘導体の接続の配向性がアゴニスト活性の発現に重要であることを

明らかにするとともに⁸⁾、本法を発展させ、合成化合物ライブラリーとクリックケミストリーを組み合わせた効率的なリガンド取得戦略を樹立した⁹⁾。さらに合成した化合物が、マウス由来マクロファージ様細胞RAW264において、リポポリ多糖刺激による炎症性サイトカインの産生を抑制することを見出した¹⁰⁾。これらの化合物は、PPAR γ のCys285残基への共有結合依存的に転写活性を増大させるアゴニストであり、このような機能をもつPPAR γ リガンドは、研究当時、内在的に生成される酸化型不飽和脂肪酸以外ではほとんど知られていなかった。受容体をもつ特性に立脚した独自の手法により、希少性の高い分子特性をもつ化合物の取得に成功した。

3. 生物活性分子受容体を改変したドメインに基づく生体制御技術の構築

タンパク質構造はしばしば細胞内で動的な状態にあるが、リガンド分子が結合すると安定化される。この性質を利用し、Wandlessらにより、FK506-Binding Protein 12など、生物活性分子の受容体タンパク質に変異を導入して不安定化させたドメイン (destabilizing domain: DD) が開発されている¹¹⁾。筆者は、DDのもつタンパク質分解制御能を利用し、切断リンカーとしてユビキチン (Ub) 変異体を組み合わせた、切除可能な分解誘発ドメインを構築し、細胞内標的タンパク質の発現を化合物で制御する技術の開発に成功した。具体的に、UbのC末端が細胞内で脱ユビキチン化酵素 (DUBs) により切断を受ける仕組みに着想を得て、Ub変異体を切断のためのリンカーペプチドとして利用し、これをDDとPOIの間に挿入した融合タンパク質に基づく liberation-prone degron (LIBRON) 法 (図4) を構築した¹²⁾。この融合タンパク質は哺乳類細胞内に発現させると、DDの折り畳み不能による不安定性により、全長がユビキチン・プロテアソーム系により分解される。一方、DDに結合する小分子化合物を投与した際、DDが安定化され、次いで細胞内のDUBsの切断を受けタグからPOIを遊離して出現させることができる。

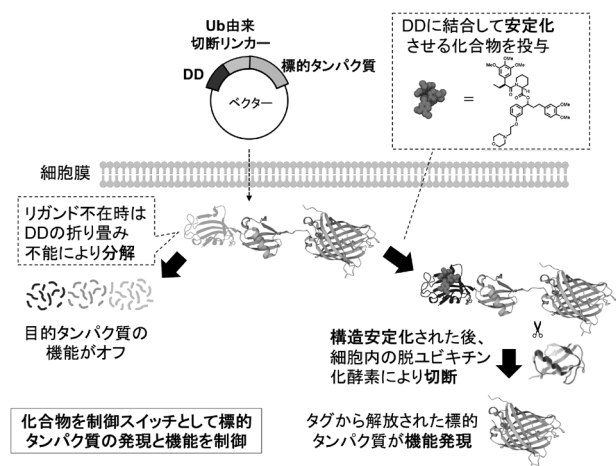


図4. LIBRON法の概念図

これまでに報告されている、タンパク質分解誘発タグを用いた発現制御技術のほとんどがタグをPOIに恒久的に付加する必要があり、POIの種類によってはその局在や機能に影響を与える懸念があった。LIBRON法は、POIの発現を、タグペプチドなどの余分なものが付加していない、ありのままの姿で制御することを可能にする。一方、LIBRON法では、細胞内DUBsの豊富な発現量と高い酵素活性を調節するため、基質側のUbのC末端G75残基に変異を導入し、敢えて被切断速度を緩やか

にしたリンカーを用いている。このUbG75変異体に替わるリンカーペプチドとして、UbのN末端構造を持たない、C末端配列のみに由来する短鎖ペプチドも見出し、これを用いた改良型LIBRON法である cleavable degron using ubiquitin-derived linkers (c-DUB) 法の構築にも成功した¹³⁾。これらの手法は、一般的な哺乳類培養細胞のみならずES細胞などの幹細胞においても作動することや、c-SrcやNefなど、N末端領域が機能発現に重要なタンパク質の制御に、特に有用であることを示した。さらに、これらの過程で得た知見に着想を得て、bump-and-hole法 (凹凸法) をDUB-Ub間の基質認識機構に適用し、細胞内の単一種DUBの酵素活性を特異的かつ定量的に測定する orthogonal deubiquitination (ODU) 法を報告した¹⁴⁾。

おわりに

本研究により生物活性分子の多様な分子機能を解明し、希少性の高い分子特性や新しい作用機序をもつ化合物の発見に至った。さらに生物活性分子を用いた生体制御技術の開発へと展開し、小分子を制御スイッチとしたタンパク質発現制御技術の構築に成功した。以上の知見は、生物有機化学から分子生物学に跨る広範な研究を包括的に展開したことにより得られた成果である。今後も生物活性分子がもつ更なる多彩な機能の解明や新しい利用法の提案を通じ、農芸化学および関連分野の発展に貢献していきたい。

(引用文献)

- 1) Miyamae Y. et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2016**, 477, 40–46.
- 2) Yang Z. et al., *ACS Chem. Biol.* **2025**, 20, 1660–1668.
- 3) Miyamae Y. et al., *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 938–941.
- 4) Mufidah S. et al., *Nat. Prod. Bioprospect.* **2025**, 15, 68.
- 5) Miyamae Y. et al., *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 5844–5849.
- 6) Kurisu M. et al., *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2013**, 77, 1329–1332.
- 7) Ohtera A. et al., *ACS Chem. Biol.* **2015**, 10, 2794–2804.
- 8) Mufidah S. et al., *Tetrahedron Lett.* **2024**, 148, 155226.
- 9) Utsugi Y. et al., *Molecules* **2019**, 24, 2019.
- 10) Miyazawa S. et al., *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2024**, 88, 1136–1143.
- 11) Banaszynski L.A. et al., *Cell* **2006**, 126, 995–1004.
- 12) Miyamae Y. et al., *Cell Chem. Biol.* **2020**, 27, 1573–1581.
- 13) Utsugi Y. et al., *ACS Chem. Biol.* **2024**, 19, 497–505.
- 14) Suzuki T. et al. *RSC Chem. Biol.* **2023**, 4, 879–883.

謝 辞 本研究は、京都大学大学院生命科学研究科生体情報応答学分野、スタンフォード大学医学部および筑波大学生命環境系において実施したものです。本研究の機会を与えていただきましたスタンフォード大学Prof. Thomas J. Wandless、京都大学永尾雅哉先生に深く感謝申し上げます。また、京都大学神戸大朋先生、増田誠司先生（現・近畿大学）には多くのご助言、ご支援をいただきました。厚く御礼申し上げます。また、京都大学入江一浩先生（現・同志社大学）には貴重なご助言、ご指導を賜りましたこと深謝申し上げます。学生時代から今日に至るまでご指導・ご鞭撻賜りました筑波大学繁森英幸先生に深く感謝申し上げます。筑波大学小林達彦先生、市川創作先生には、多大なご支援を賜りました。厚く御礼申し上げます。本研究は、京都大学および筑波大学の卒業生ならびに在学生の努力の賜物であり、また、多くの共同研究者のご協力によって成し遂げられたものです。これまでともに研究を行っていただいた皆様に心より感謝申し上げます。



食と腸内細菌の相互作用を介した生体恒常性維持機構の解明

東京農工大学大学院農学研究科 宮本 潤 基

はじめに

我が国における健康志向の高まりに伴い、機能性食品開発の市場規模は拡大の一途を辿っている。近年、我々と共生関係にある腸内細菌が、宿主の健康や疾患などの生体恒常性に密接に関与していることが、科学的根拠に基づいて明らかにされてきた。その結果、プロバイオティクスやプレバイオティクスをはじめとした、腸内環境の改善を指標とする機能性食品が、国内外でますます注目を集めている。さらに、食事を基質として産生される腸内細菌代謝物（ポストバイオティクス）が、宿主側の細胞膜上受容体を介して宿主に影響を及ぼすことも明らかになりつつある。我々は、食由来腸内細菌代謝物が宿主側の受容体を介して生体調節機能に及ぼす影響を明らかにすることを目的として研究を進めている。本研究成果により、食—腸内環境—宿主の相互連関が、生体恒常性の維持において重要な役割を果たすことが期待される。

1. 食用油由来腸内細菌代謝物

食用油を構成する脂肪酸の質的な違いは腸内環境に著しい影響を及ぼし、エネルギー代謝を含めた生体恒常性の維持において重要な役割を果たしている¹⁾。我々は食用油中に豊富に含まれる必須脂肪酸であるリノール酸が腸内細菌によって代謝され、新規の脂肪酸代謝物として生体内に存在している点に注目し、その生理的意義の解明を目的に研究を進めている。実際、食用油の構成脂肪酸を基質として腸内細菌に代謝された食用油由来腸内細菌代謝物群の受容体探索を行った結果、細胞膜上の脂肪酸受容体に対して新規リガンドとして作用することを見出した。さらに、この脂肪酸受容体に対して、一部の食用油由来腸内細菌代謝物は内因性リガンドであるリノール酸よりも高い親和性を示すことが明らかとなった。親和性の高い食用油由来腸内細菌代謝物は腸管バリア保護作用²⁾や、腸管ホルモン分泌を介して生体エネルギー代謝調節³⁾に寄与することを明らかにした。

2. 短鎖脂肪酸

近年の腸内細菌研究の発展により、第六の栄養素として注目され始めた難消化性多糖（食物繊維など）は従来、ヒトが消化・利用することの出来ない不要な栄養素として捉えられていた。しかし、腸内細菌の発酵によって生じる短鎖脂肪酸が宿主のエネルギー源としてだけでなく、細胞膜上受容体を介したシグナル分子として生体恒常性維持に重要な役割を果たしていることが明らかにされている。例えば、我々は、大麦中の β グルカンが腸内細菌によって短鎖脂肪酸に資化される結果、高脂肪食誘導性肥満の症状を緩和することを明らかにしている⁴⁾。このように、短鎖脂肪酸がエネルギー代謝を含めた生体恒常性の維持に影響を及ぼすことが示唆されており、短鎖脂肪酸を含めた食由来腸内細菌代謝物が重要な役割を果たしていると考えられる。

2-1. 母胎連関とエネルギー代謝調節

このような短鎖脂肪酸が成人期における恒常性に影響を及ぼすだけでなく、胎児期や乳児期などの発達初期の栄養状態が成人後の健康に影響を及ぼすという概念として提唱されている、DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) 仮説の観点から、母体の腸内細菌と短鎖脂肪酸が胎児の代謝に与える影響が注目されている。我々は、妊娠母体由来の短鎖脂肪酸が次世代の発達に及ぼす影響について検討した結果、妊娠期における母親の食物繊維あるいは短鎖脂肪酸の摂取が、胎児の短鎖脂肪酸受容体に作用することで、出生後の次世代の成長に伴う生体エネルギー代謝異常を制御することを明らかにした⁵⁾。

2-2. 菌体外多糖とエネルギー代謝調節

短鎖脂肪酸は、その多彩な生理機能を背景に、近年、機能性食品素材や新規治療標的としての応用が注目されている。特に、古くから発酵食品の摂取は腸内環境の改善に寄与すると考えられてきた。我々は、漬物やキムチなどのスターターに使用される乳酸菌 *Leuconostoc mesenteroides* が産生する菌体外多糖 (exopolysaccharide; EPS) の摂取が、腸内細菌によって短鎖脂肪酸へと代謝され、宿主側の短鎖脂肪酸受容体を介してエネルギー代謝調節に寄与することを明らかにした。*L. mesenteroides* は、プロバイオティクスとプレバイオティクスの両面を併せ持つシンバイオティクス乳酸菌として、機能性食品への応用が期待される⁶⁾。

昨今の食の欧米化に伴う炭水化物、特にスクロースの摂取量が増加していることに着目し、ヒト腸内常在菌もまたスクロースを基質として宿主の腸管内でEPS産生に関与している可能性が示唆された。そこで我々は、痩身者に豊富に存在する腸内細菌として *Streptococcus salivarius* を同定し、*S. salivarius* はスクロースを基質としてグルカンとフルクタンからなる独自のEPS産生に寄与することを明らかにした。さらに、*S. salivarius* 由来EPSは、腸内共生菌で資化菌である *Bacteroides* 属により短鎖脂肪酸へと代謝され、宿主の短鎖脂肪酸受容体を介して、エネルギー代謝調節に寄与することを明らかにした。一方、これらの効果は短鎖脂肪酸受容体欠損マウスでは消失することが明らかとなった (図1)⁷⁾。

2-3. 呼吸器疾患制御

近年、腸肺軸に代表されるように腸内細菌およびその代謝物が抹消臓器の恒常性に影響を及ぼすことが示唆されている。我々は、世界的に主要な死因の一つで重篤な呼吸器疾患である慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease; COPD) に着目し、喫煙に伴う腸内環境の変化がCOPDの病態に及ぼす影響に着目して検討した。その結果、喫煙が腸内細菌の構成変化と短鎖脂肪酸濃度の低下に関与することを明らかにした。特に、短鎖脂肪酸濃度の低下は呼吸機能と正の相関を示

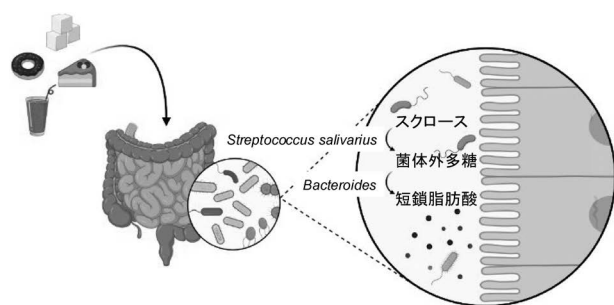


図1. 菌体外多糖EPSとエネルギー代謝調節
ヒト常在菌の *Streptococcus salivarius* が食事時のスクロースを基質として菌体外多糖EPSを産生し、*Bacteroides* 属がEPSを短鎖脂肪酸に資化することで、宿主のエネルギー代謝調節を制御する。

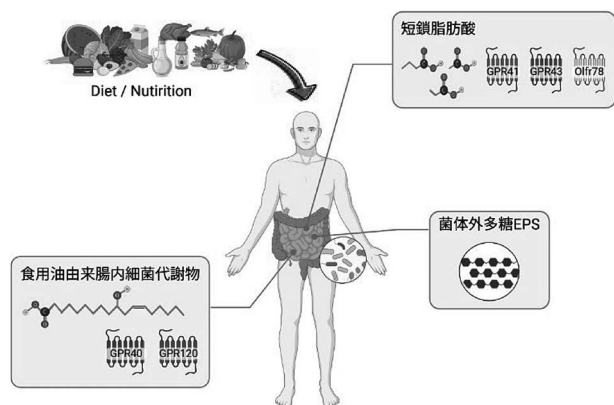


図2. 食由来腸内細菌代謝物の生体恒常性維持

しており、COPDの病態に関連していることが示唆された。さらに、難消化性多糖類などの食事介入により、生体内の短鎖脂肪酸濃度の増加を促すことで、COPDの症状が緩和された。これらの結果から、喫煙 → 腸内細菌の変化 → 短鎖脂肪酸の減少 → COPDの発症という病態関連が示された⁸⁾。

おわりに

本研究は、食事成分や栄養素が、単なる生体構成のためのエネルギー源としてだけでなく、腸内細菌との相互作用や宿主側受容体を介したシグナル分子として機能し、生体恒常性の維持に寄与するという新たな食の重要性を明らかにしたものである。近年の健康志向の高まりを背景に、我々の生活に身近な食事・栄養素が有する機能性の科学的解明が強く期待されている。医食同源の概念に象徴されるように食の重要性が再認識されている今日、科学的な根拠に基づいて食の機能性を明らかに

することは、人々の健康維持・増進に大きく寄与することが期待される。今後も、食事成分が有する新たな生体調節機能の探索を継続するとともに、基礎研究を基盤とした機能性食品の創出に取り組んでいきたい(図2)。

(引用文献)

- 1) Haneishi Y, Furuya Y, Hasegawa M et al. Polyunsaturated fatty acids-rich dietary lipid prevents high fat diet-induced obesity in mice. *Sci Rep.* 13(1), 5556(2023).
- 2) Miyamoto J, Mizukure T, Park SB et al. A gut microbial metabolite of linoleic acid, 10-hydroxy-cis-12-octadecenoic acid, ameliorates intestinal epithelial barrier impairment partially via GPR40-MEK-ERK pathway. *J Biol Chem.* 290(5), 2902-2918(2015).
- 3) Miyamoto J, Igarashi M, Watanabe K et al. Gut microbiota confers host resistance to obesity by metabolizing dietary polyunsaturated fatty acids. *Nature Commun.* 10(1), 4007(2019).
- 4) Miyamoto J, Watanabe K, Taira S et al. Barley β -glucan improves metabolic condition via short-chain fatty acids produced by gut microbial fermentation in high fat diet fed mice. *PLoS One.* 13(4), e0196579(2018).
- 5) Kimura I, Miyamoto J, Ohue-Kitano R et al. Maternal gut microbiota in pregnancy influences offspring metabolic phenotype in mice. *Science.* 367(6481), eaaw8429(2020).
- 6) Miyamoto J, Shimizu H, Hisa K et al. Host metabolic benefits of prebiotic exopolysaccharides produced by *Leuconostoc mesenteroides*. *Gut Microbes.* 15(1), 2161271(2023).
- 7) Shimizu H, Miyamoto J, Hisa K et al. Sucrose-preferring gut microbes prevent host obesity by producing exopolysaccharides. *Nature Commun.* 16(1), 1145(2025).
- 8) Otake S, Chubachi S, Miyamoto J et al. Impact of smoking on gut microbiota and short-chain fatty acids in human and mice: implications for COPD. *Mucosal Immunol.* 18(2), 353-365(2025).

謝 辞 本研究は東京農工大学大学院農学研究院代謝機能制御学研究室・食品機能学研究室において実施されました。本研究の遂行にあたり、終始、懇切丁寧な御指導を賜りました木村郁夫教授(現京都大学大学院生命科学研究科生体システム学分野)に心より厚く御礼を申し上げます。また、様々な面から御支援賜りました同研究室の諸先生方、卒業生及び在学生の皆さま、ならびにスタッフの方々に深く感謝申し上げます。さらに、研究者としての礎を築かせていただきました広島大学大学院生物圏科学研究科の田辺創一教授(研究当時)ならびに鈴木卓弥教授に、心より御礼申し上げます。加えて、本研究の発展に多大なる御支援と御指導を賜りました多くの共同研究者の先生方に深く感謝申し上げます。



タンパク質間相互作用を介した代謝酵素制御機構に関する研究

東京大学大学院農学生命科学研究科 吉田 彩子

はじめに

微生物は多様な代謝反応を組み合わせることで生育環境に適応しているが、細胞内では多数の代謝酵素が同時に働くため、その反応を代謝状態や環境条件に応じて適切に進める仕組みが不可欠である。代謝経路の構成要素は長年の研究により明らかになってきた一方で、各酵素が細胞内でどのように協調して機能し、また代謝状態に応じてどのように活性が調節されているのかという点については、分子基盤の理解はなお十分ではない。筆者は微生物の代謝酵素を対象に、タンパク質間相互作用や翻訳後修飾に着目した研究を進め、機能発現機構と活性調節機構の理解を目指してきた。本要旨では、アミノ基キャリアタンパク質を利用したアミノ酸合成機構の解析、ならびに疑似酵素 (pseudoenzyme) と翻訳後修飾が関与する代謝酵素活性調節機構の解析について、代表的成果を概説する。

1. アミノ基キャリアタンパク質を介した生合成酵素の機能構造解析

バクテリアでは従来、アスパラギン酸を初発物質としてジアミノピメリン酸 (DAP) を経由する生合成経路でリジンを生合成すると考えられていたが、高度好熱菌 *Thermus thermophilus* では、 α -アミノアジピン酸 (AAA) を経由し、アミノ基キャリアタンパク質 (AmCP) を介した新規な経路でリジンを生合成する¹⁾。本経路では、中間体の AAA の α -アミノ基が AmCP の C 末端グルタミン酸残基の側鎖カルボキシ基と酵素的にイソペプチド結合を形成して AmCP にロードされ、ロードされた中間体は複数の酵素によってリジンへと変換された後、最終的にペプチダーゼによって切り離される。筆者らは、各生合成酵素と AmCP との複合体構造解析を進め、酸性タンパク質である AmCP が静電相互作用を介して各生合成酵素にリクルートされることを明らかにした²⁻⁵⁾。最近、これまで決定できていなかった AAA 以降4番目の反応を担うアミノ基転移酵素 LysJ と AmCP との複合体構造を決

定し、AmCP を介したリジン生合成に関わる全ての酵素における AmCP との相互作用様式を明らかにしつつある (投稿準備中) (図1)。すべての生合成酵素と AmCP の複合体構造比較から、AmCP が共通して静電的に認識される一方で、少なくとも連続する酵素間では AmCP 上の相互作用領域が異なることを見出した。この結果は、AmCP が複数の生合成酵素と同時に相互作用し得ることを示唆しており、AmCP が順次酵素を呼び寄せることで効率的な基質チャネリングを実現していると考えられる。

また、筆者らは *T. thermophilus* のリジン生合成遺伝子群にコードされる機能未知タンパク質 LysV についても解析を進めた。LysV は AmCP が2つタンデムに並んだような構造をとり、AmCP と同様に酸性タンパク質であることが予測された。各生合成酵素との相互作用解析の結果、LysV が各生合成酵素と相互作用することを見出した⁶⁾。LysV は酵素間をつなぎとめる「のり」のような役割を果たすことが示唆され、AmCP や LysV を介してリジン生合成酵素が一過的または複数酵素に関わる複合体を形成し、効率的なリジン生合成を可能にしていると考えている。

AmCP を用いるリジン生合成経路は、各生合成酵素の類似性からアルギニン (オルニチン) 生合成経路と同一の進化的起源をもつと考えられ、アミノ酸生合成経路進化の研究対象としても興味深い。筆者らは、一部の古細菌が AmCP を介した生合成システムによりリジンを生合成すること、ならびに二機能性を持つリジン生合成酵素群がオルニチン生合成をも担うことを明らかにした^{4,7)}。代謝経路の進化仮説のひとつであるパッチワーク仮説では、始原生物では基質特異性が寛容な酵素群によって複数の化合物が合成され、その後の遺伝子重複と機能分化によって化合物特異的な生合成経路が成立したとされている。リジンとオルニチンが同一の酵素群で生合成されうるとは、始原生物に基質特異性が緩い酵素群で構成された生合成経路が存在していた可能性を支持する実験的な証拠となる。

一方で、*T. thermophilus* においては、AmCP 依存型のリジン生合成経路と典型的な (AmCP を用いない) アルギニン生合成経路が共存する。筆者らは、AmCP を介したリジン生合成酵素 LysZ および LysY の基質特異性の解析を行った⁸⁾。その結果、リジン生合成に特異的であると考えられていた両酵素が、AmCP 依存型のアルギニン生合成中間体に相当する、AmCP にグルタミン酸がロードされた基質をある程度認識できることを見出した。この結果は、リジン生合成酵素として機能している酵素が、アルギニン生合成反応を担っていた祖先的機能の名残を保持していることを示唆する。さらに、これら酵素の系統解析からも、AmCP を利用した生合成システムがリジンおよびアルギニン生合成における祖先的経路であるという示唆が得られ、酵素の基質特異性解析から代謝経路進化の理解へとつながる知見を提示した。

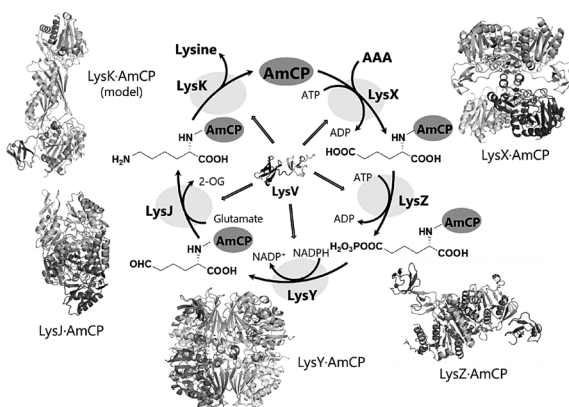


図1. AmCP を介したリジン生合成経路と AmCP-生合成酵素複合体の構造

2. 翻訳後修飾と疑似酵素とのタンパク質間相互作用を介した代謝酵素活性調節機構の解明

代謝経路や生合成反応の理解を深める上で、酵素反応機構とともに、活性調節機構の理解は不可欠である。酵素活性の調節には、遺伝子発現レベルの制御や制御ドメイン（タンパク質）を介したアロステリック調節などが知られているが、筆者らはこれまで翻訳後修飾およびタンパク質間相互作用に着目して研究を進めてきた。筆者らは高度好熱菌 *T. thermophilus* における網羅的なアセチル化タンパク質の同定を行い、ロイシン生合成経路の鍵酵素が、ロイシンによるフィードバック阻害に加えてアセチル化修飾によっても活性制御を受けることを明らかにした⁹⁾。この成果は、翻訳後修飾が代謝制御における重要な調節機構として機能し、アロステリック調節と協調して代謝酵素活性を複雑に制御し得ることを示している。

この研究の発展として、筆者らはCoA転移酵素 (CoAT) の活性調節機構に関する研究を進めた。CoATは脂肪酸分解経路の β -酸化経路の中間体である短鎖アシル CoA を基質とすることから、アシル CoA のフラックスの分岐点に存在し、脂肪酸代謝やエネルギー代謝に関与する重要な代謝酵素であるが(図2)、その活性調節機構については十分に理解されていなかった。*T. thermophilus* において高度にアセチル化されるタンパク質としてCoATに着目したが、アセチル化修飾自体はCoATの酵素活性に直接的な影響を与えなかった。一方で、CoATはアラニン脱水素酵素とアノテーションされながらも触媒活性を示さないADLP (alanine dehydrogenase-like protein) と相互作用することを見出した。

ADLPは触媒活性を失いつつも、NAD(H)の結合能は維持しており、NAD⁺を結合した状態でCoATの活性を阻害することを見出した。さらに、CoATのアセチル化修飾がADLPを介した活性制御と協調して働くことを示し、CoATが細胞内の代謝状態(アセチル CoA レベル、NAD⁺/NADH比)にตอบสนองして脂肪酸代謝やエネルギー代謝の恒常性維持に重要な役割を果たすことを明らかにした。すなわち、翻訳後修飾とタンパク質間相互作用が協調して代謝酵素活性を制御する分子機構を提示した(投稿中)¹⁰⁾。さらに、クライオ電子顕微鏡構造解析により、ADLPによるNAD⁺依存的なCoAT活性調節機構の構造基盤を明らかにした。NAD⁺結合型とリガンド非結合型の構

造から、NAD⁺結合に伴うADLPの構造変化がCoATとの相互作用を安定化し、複合体形成によりCoATの柔軟性が低下することで活性が低下することが示唆された。ADLPは酵素活性を失いながらもNAD(H)結合能を保持した疑似酵素(pseudoenzyme)であると位置づけられる。

筆者らの研究グループでは同じく *T. thermophilus* において、炭素・窒素代謝をつなぐ重要酵素であるグルタミン酸脱水素酵素が、触媒活性を持たない疑似酵素との相互作用により、ロイシンとAMPによる相乗的な活性化を受けることを見出している¹¹⁾。これらの成果は、触媒活性を持たない疑似酵素が単なる「失活酵素」ではなく、代謝物や補酵素の結合能を保持することによって代謝状態のセンサーとして機能し、標的酵素の活性制御に寄与し得ることを示唆している。したがって、疑似酵素を介した酵素活性調節機構はこれまで見逃されてきたものの、実際には広く存在する可能性があり、疑似酵素が代謝制御の新たな概念となりうると考えている。

おわりに

以上のように本研究では、アミノ基キャリアタンパク質を介したアミノ酸生合成酵素群のタンパク質性基質の認識機構とその進化的意義、ならびに翻訳後修飾と疑似酵素を介した代謝酵素活性調節機構について明らかにした。これらの研究は、代謝が個々の酵素反応の連なりとして成立するのみならず、キャリアタンパク質や疑似酵素とのタンパク質間相互作用、さらには翻訳後修飾によって統合的に制御されうること示している。今後は、これらの知見を基盤として、代謝酵素群の協働機構および代謝制御機構の理解をさらに深めるとともに、微生物が有する多様で特徴的な代謝経路とその制御機構の探求を通じて代謝システムの統合的理解を目指していきたい。

(引用文献)

- 1) Horie, A, et al., *Nat Chem Biol*, 5, 673 (2009)
- 2) Yoshida, A, et al., *J Biol Chem*, 290, 435 (2015)
- 3) Shimizu, T, et al., *J Biol Chem*, 291, 9948 (2016)
- 4) Yoshida, A, et al., *J Biol Chem*, 291, 21630 (2016)
- 5) Fujita, S, et al., *Biochem Biophys Res Commun*, 491, 409 (2017)
- 6) Morita, Y, et al., *J Gen Appl Microbiol*, 69, 91 (2023)
- 7) Ouchi, T, et al., *Nat Chem Biol*, 9, 277 (2013)
- 8) Shi, W, et al., *FEBS J*, online ahead of print
- 9) Yoshida, A, et al., *Extremophiles*, 23, 377 (2019)
- 10) Yoshida, A, et al., *bioRxiv* (2025)
- 11) Tomita, T, et al., *J Bacteriol*, 201, e00710 (2019)

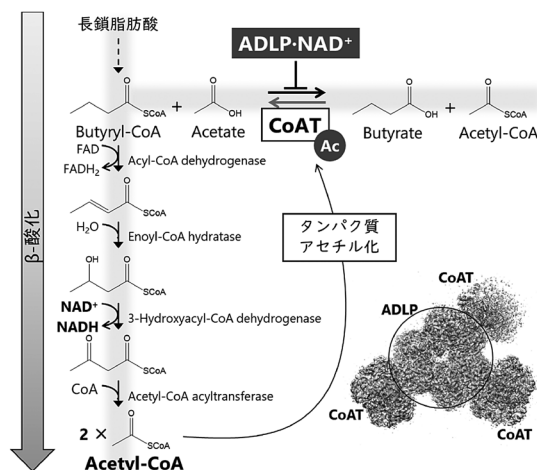


図2. 脂肪酸代謝におけるCoAT反応とCoAT-ADLPのクライオ電子顕微鏡構造(右下)

謝辞 本研究は、主に東京大学大学院農学生命科学研究科附属アグロバイオテクノロジー研究センター細胞機能工学研究室にて実施したものです。卒論配属以来、今日にいたるまで研究の機会をいただき、ご指導ご鞭撻を賜りました西山真先生に心より感謝申し上げます。新たな研究展開のきっかけをいただき、ご指導頂きました古園さおり先生に厚く御礼申し上げます。日頃よりご助言と激励を賜っております葛山智久先生に心より御礼申し上げます。本研究の遂行にあたり、ご支援ご協力を賜りました多くの先生方、ならびに本研究に携わった研究員・学生をはじめとする細胞機能工学研究室の皆様へ深く感謝申し上げます。最後に、本奨励賞にご推薦いただきました日本農芸化学会関東支部支部長、竹中麻子先生に心より御礼申し上げます。



疾病予防を目指した GABA およびジペプチド類の新規生理作用

広島大学大学院統合生命科学研究科 KUMRUNGSEE Thanutchaporn

はじめに

ペプチドおよびそれを構成するアミノ酸は生体内で多様な生理機能を有するが、その多くはまだまだ未解明であり、栄養学的役割を超えたアミノ酸の新規生理機能についても不明な点が多い。我々は、食品由来ならびに生体内在性の新規生理活性ペプチドに着目し、その機能解明を進めてきた。魚肉抽出物中から同定したジペプチド Trp-His は血圧降下作用を示し、分子機構解析により、カルモジュリン (CaM) と直接相互作用して Ca^{2+} /CaM 複合体形成を阻害する新規 CaM 阻害因子であること、ならびに CaM-KII 依存的血管収縮を抑制することを明らかにした。近年では、哺乳類脳内に高濃度で存在するにもかかわらず生理機能が長らく不明であった脳特異的ジペプチドであるホモカルノシン (GABA-His) およびその構成アミノ酸である γ -アミノ酪酸 (GABA) に着目して研究を進めている。ホモカルノシンは、多動、不安様行動、抑うつ様行動の制御に関与する可能性が示唆され、さらに GABA についても、摂食量および食欲の抑制に関わる新たな生理的役割を見出し、肥満予防に資する機能性栄養素としての可能性を明らかにした。本講演では、ホモカルノシンおよび GABA の新規生理機能に関する最新の研究成果に加え、腸および脳におけるこれらの内因性レベルを高める食品由来因子について紹介する。

1. 血圧低下を指向した新規ペプチドの単離と分子機序の解明

血管内の Ca^{2+} シグナル伝達は血管収縮における主要な経路であり、候補者は Ca^{2+} シグナリングの阻害活性を有するペプチドを探索する中で、魚肉由来の新規機能性ペプチドである Trp-His、大豆由来ペプチド His-Gly-Lys、および小麦胚芽由来 Trp-Val、および Trp-Ile を発見した¹⁻³⁾。特に Ca^{2+} シグナルに対して強力な阻害活性を示した Trp-His の分子メカニズムとして、血管収縮に関与する Ca^{2+} /カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ II (CaMK II) への阻害活性を示し、さらに His 由来のイミノプロトンが同抑制効果に重要な役割を担うことを明らかにした。Trp-His は、CaMK II 酵素タンパク質に直接結合せず、酵素の活性化因子であるカルモジュリン (CaM) に相互作用する新しいタイプの CaMKII 阻害剤であることを見出した。In silico 解析により、Trp-His は Ca^{2+} を模倣することで CaM に結合し、His のイミダゾール環の H^+ 結合型の N 分子がペプチド-CaM 相互作用に不可欠であることを明らかにした¹⁾。Trp-His が Ca^{2+} -CaM 複合体形成の阻害に基づく新しい分子機序を有する CaM 阻害剤であることから、CaM が発症に関与する様々な疾患をターゲットとして新規薬剤の開発への利用が期待される。

2. 脳特異的ジペプチドであるホモカルノシン、およびその構成アミノ酸 (GABA) の新規機能の発見

2-1. ホモカルノシンの脳機能、および行動における生理的役割の解明

ホモカルノシンは、脳内に高濃度で存在する代表的なジペプ

チドの一つであり、抑制性神経伝達物質である GABA と His から構成される。近年、ホモカルノシンの生理作用の破綻がアルツハイマー病や自閉症スペクトラム症 (ASD)、うつ病などの脳疾患の発症に関与する可能性が指摘されているが、その脳における生理的役割は依然として不明である⁴⁾。我々は、ホモカルノシンの合成を担うカルノシン合成遺伝子の欠損マウス (Carns1 KO マウス) を用いた明暗移行試験および強制水泳試験による行動解析により、Carns1 KO マウスが多動、不安、および抑うつ様行動を示すことを明らかにし、ホモカルノシンが情動および行動異常の制御に関与する新たな役割を有することが強く示唆された⁵⁾。さらに、ホモカルノシンの固相合成法を確立し、機能性食品研究への応用を目的とした基盤を構築するとともに、ニジマスやヤマメなどの淡水魚類がホモカルノシンを豊富に含有する有用な食品資源であることを明らかにした⁶⁾。以上のことから、我々によるホモカルノシンに関する研究は、うつ病や ASD などの脳疾患の改善を目的とした新たな食事法の開発につながることを期待される。

2-2. GABA による骨格筋機能、および摂食行動制御に関する新規機能の発見

ホモカルノシンは、骨格筋に豊富に存在するカルノシン合成遺伝子 (CARNs1) によって生合成されることから、我々はホモカルノシンの構成アミノ酸である GABA を補充することにより、骨格筋におけるホモカルノシン合成を誘導し、骨格筋のカルノシンに加えてイミダゾールジペプチドの総量を増加させる新たな研究を実施した。その結果、通常は骨格筋内において検出以下であるホモカルノシン量が顕著に増加し、総イミダゾールジペプチド量が上昇した⁷⁾。さらに、食餌性 GABA 摂取により骨格筋中の GABA およびホモカルノシン濃度を増加させることによって骨格筋障害を有する糖尿病モデルマウスの骨格筋再生を促進させる可能性を示したことから、GABA およびホモカルノシンが骨格筋機能を改善させる生理的役割を有することが示唆された⁸⁾。

一方、GABA の食餌投与実験において、高用量の食餌性 GABA がマウスの摂食量および体重増加を著しく抑制することを見出した^{7,9)}。さらに、食餌性 GABA と GABA 分解酵素阻害剤の併用により血中 GABA 濃度が上昇させることが摂食行動および食欲に対する抑制効果を示すことを明らかにした¹⁰⁾。これらの研究成果は、GABA が抑制性神経伝達物質として以前より明らかにされている血圧低下や睡眠改善などの生理作用に加えて、摂食調節や肥満予防に関与する新たな生理的役割を示すものである。現在、これらの知見に基づいて、アミノ酸を利用した摂食制御および肥満予防の新規食事方法の開発を進めている。

3. 脳内GABA およびホモカルノシン濃度を高める食品因子の同定

GABA およびホモカルノシンの新たな機能的役割の発見に基づき、末梢および脳内の両方において内因性GABA およびホモカルノシンの産生を高める食事組成の確立を試みた。フラクトオリゴ糖や *Aspergillus* 由来酵素などのプレバイオティクスを食餌に補給することで腸内細菌叢の構成を調節し、腸内でのGABA産生を促進することにより、大脳皮質、海馬、視床下部など複数の脳領域でGABA濃度を上昇させるとともに、海馬におけるホモカルノシン濃度の上昇も明らかにした。これらの成果は、ごぼうや発酵食品などプレバイオティクスを豊富に含む身近な食品の摂取が、脳内のGABA およびホモカルノシンを増加させ、脳の健康維持に寄与する有効な栄養学的戦略となり得ることを示唆している。

おわりに

ペプチドおよびそれを構成するアミノ酸は天然に豊富に存在し、かつ未知の機能的潜在性を有することから、これらは基礎研究のみならず創薬研究においても有用な生物資源と位置づけられる。これまでに、我々は血圧降下作用などの生理機能を有する食品由来ペプチドを同定してきた。また近年、これまで十分に研究されてこなかった脳特異的ペプチドであるホモカルノシンに着目し、多動や抑うつ様行動などの神経行動異常の制御に関与する新規機能を見出した。さらに、ホモカルノシンの構成アミノ酸であるGABAについて、分解阻害を伴う食事摂取により血中GABA濃度を上昇させることで、摂食量および食欲を強力に抑制する新たな生理機能を示すことを明らかにした。加えて、日常的に摂取されるプレバイオティクス食品因子であるフラクトオリゴ糖および *Aspergillus* 由来酵素が、脳内GABA およびホモカルノシン量を増加させることを示し、これら食品因子の脳機能改善への応用可能性を示唆した。現在は、ホモカルノシンによる脳機能調節機構ならびにGABAを介した摂食行動制御の分子基盤の解明を進めており、将来的には、神経疾患および肥満の予防・治療を目的としたペプチド・アミノ酸基盤型介入法の開発を目指している。

(引用文献)

- 1) Kumrungsee T, Saiki T, Akiyama S, Nakashima K, Tanaka M, Kobayashi Y, Matsui T. Inhibition of calcium-calmodulin complex formation by vasorelaxant basic dipeptides demonstrated by in vitro and in silico analyses. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1840, 3073–78, (2014)
- 2) Kumrungsee T, Wang ZQ, Matsumura S, Saiki T, Tanaka M, Matsui T. Identification of peptides from soybean protein, glycinin, possessing suppression of intracellular Ca^{2+} concentration in vascular smooth muscle cells. *Food Chemistry*, 152, 218–24, (2014)
- 3) Kumrungsee T, Akiyama S, Guo J, Tanaka M, Matsui T. Identification of peptides in wheat germ hydrolysate that demonstrate calmodulin-dependent protein kinase II inhibitory activity. *Food Chemistry*, 213, 329–35, (2016)
- 4) Braga JD, Thongngam M, Kumrungsee T. Gamma-aminobutyric acid as a potential postbiotic mediator in the gut-brain axis. *npj Science of Food*, 8, 16, (2024)
- 5) Braga JD, Komaru T, Umino M, Nagao T, Matsubara K, Egusa A, Yanaka N, Nishimura T, Kumrungsee T. Histidine-contain-

ing dipeptide deficiency links to hyperactivity and depression-like behaviors in old female mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 729, 150361, (2024)

- 6) Nagao T, Sato K, Arima T, Komaru T, Sae-Tan S, Thongngam M, Kuniyoshi H, Hirayama M, Nakamura Y, Koi A, Kakimura JI. Synthesis of homocarnosine for applications in bioactive peptide and functional food studies. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 89, 1212–16, (2025)
- 7) Kumrungsee T, Arima T, Sato K, Komaru T, Sato M, Oishi Y, Egusa A, Yanaka N. Dietary GABA induces endogenous synthesis of a novel imidazole peptide homocarnosine in mouse skeletal muscles. *Amino Acids*, 52, 743–53, (2020)
- 8) Horii M, Bumrungrkit C, Yanaka N, Hawke TJ, Rebalka IA, Kumrungsee T. Effects of oral γ -aminobutyric acid intake on muscle regeneration in diabetic mice. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 328, C967–85, (2025)
- 9) Sato K, Komaru T, Arima T, Jardson C, Yanaka N, Kumrungsee T. Dietary GABA and its combination with vigabatrin mimic calorie restriction and induce antiobesity-like effects in lean mice. *Journal of Functional Foods*, 78, 104367, (2021)
- 10) Nagao T, Braga JD, Chen S, Thongngam M, Chartkul M, Yanaka N, Kumrungsee T. Synergistic effects of peripheral GABA and GABA-transaminase inhibitory drugs on food intake control and weight loss in high-fat diet induced obese mice. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1487585, (2024)
- 11) Braga JD, Yang Y, Nagao T, Kato N, Yanaka N, Nishio K, Okada M, Kuroda M, Yamaguchi S, Kumrungsee T. Fructooligosaccharides and *Aspergillus* enzymes increase brain GABA and homocarnosine by modulating microbiota in adolescent mice. *npj Science of Food*, 9, 48, (2025)

謝 辞 ペプチドおよびアミノ酸の生理機能に関する研究は、九州大学農学研究院生命機能科学部門における博士課程在学中に着手し、幸運にも現在に至るまで広島大学大学院統合生命科学研究科の分子栄養学研究室において継続して進めていくことができました。研究の機会を与えてくださり、学生時代から現在に至るまで終始温かいご指導とご助言を賜りました九州大学の松井利郎先生ならびに田中充先生に、心より深く感謝申し上げます。また、広島大学の分子栄養学研究室において、栄養学分野へと研究の幅を広げる機会を与えてくださるとともに、自由な発想のもと主体的に研究を遂行する環境を整えていただき、ホモカルノシンおよびGABAを中心とした私自身の研究を確立するに至るまで、忍耐強くご指導ならびにご支援を賜りました加藤範久先生ならびに矢中規之先生に、心より深く御礼申し上げます。さらに、研究活動を通じて多大なるご助言と励ましを賜りました三本木至宏先生（現在 広島修道大学）に、深く感謝申し上げます。本研究は、多くの共同研究者ならびに学生の皆様の多大なご協力のもとに遂行されたものであり、ここに心より感謝の意を表します。本研究の一部は、小林財団、飯島藤十郎記念食品科学振興財団、ダノン健康栄養財団、ならびに天野エンザイムの助成により行われたものであり、ここに御礼申し上げます。最後に、本女性研究者賞にご推薦くださいました日本農芸化学会中四国支部長の石原亨先生ならびにご支援を賜りました中四国支部の先生方に厚く御礼申し上げます。



信州大学農学部 田中 沙智

食品由来免疫調節因子の機能解明と疾患予防への応用

はじめに

免疫系は生体内に侵入してきた異物を排除する生体防御機構であり、免疫機能を適切に制御することが健康を維持する上で重要である。しかし、加齢やストレス、食生活の乱れなどの要因により免疫機能が低下すると、感染症やがんなどの免疫関連疾患を発症することが示唆されている。そのため、免疫賦活効果を有する食品を日々の生活で摂取することが重要である。一方、加齢に伴って慢性炎症が起きやすくなることが知られている。慢性炎症は、一般的な急性炎症の特徴を示さず、自覚症状のない低レベルでの炎症反応を持続させる。加齢関連疾患の発症には、老化に伴い全身で慢性炎症が生じる「炎症老化」が密接に関与しており、その制御は重要視されている。また、炎症老化を制御する標的分子や経路は十分に解明されておらず、有効な介入手段の開発が進んでいないことが課題であり、抗炎症作用を有する食品・成分について、十分な解析がなされていないのが現状である。

我々はポリフェノールの一つである「ガレート型プロシアニジン」による抗炎症効果について、動物、細胞および分子レベルでの研究を行ってきた。本講演では、ガレート型プロシアニジンによる抗炎症効果のメカニズムと疾患改善効果について報告する。

1. ガレート型プロシアニジンによる T 細胞のサイトカイン産生抑制効果

ポリフェノールの一種で、ブドウやリンゴに含まれる Procyanidin B2 (PCB2) は 2 分子の (-)-エピカテキンが C4-C8 結合した構造を有する。PCB2 に没食子酸であるガレート基を付加させた 3 種類の化合物 (PCB2 3-O-gallate, PCB2 3''-O-gallate および PCB2 3,3''-di-O-gallate) の合成法が真壁秀文教授 (信州

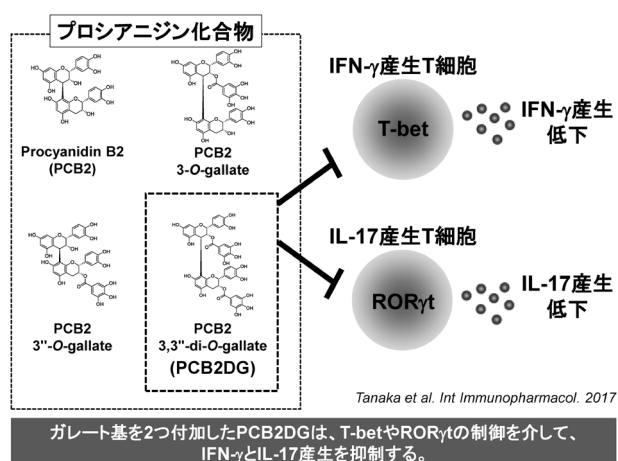


図1. ガレート型プロシアニジンの構造と T 細胞からのサイトカイン産生制御

大学) らによって確立された (1)。これらをマウス脾臓細胞にそれぞれ添加して、T 細胞から産生されるサイトカインに対する影響を評価した。その結果、PCB2 3, 3''-di-O-gallate (PCB2DG) が転写因子である T-bet や RORγt の制御を介して IFN-γ や IL-17 産生を顕著に抑制することを見出した (図1) (2)。

2. ガレート型プロシアニジンによる細胞代謝を介した T 細胞の機能制御

PCB2DG による T 細胞のサイトカイン産生抑制効果についてメカニズムを解析したところ、IL-17 産生を促進するサイトカインは CD4 陽性 T 細胞由来 TNF-α および樹状細胞由来 IL-1β であることを確認し、これらのサイトカインの産生を PCB2DG が抑制することを見出した。さらに、単離した CD4 陽性 T 細胞および骨髄由来樹状細胞の共培養試験により、PCB2DG は CD4 陽性 T 細胞に作用することで TNF-α を抑制し、樹状細胞からの IL-1β 産生を阻害することで IL-17 産生を抑制することが明らかになった (3)。次に、PCB2DG による TNF-α 産生抑制のメカニズムを解明するために、解糖系に着目して実験を行ったところ、PCB2DG は CD4 陽性 T 細胞のグルコース取り込みおよび乳酸産生を抑制し、mTOR/HIF-1 経路に関連する分子の活性化を阻害した。加えて、解糖系酵素を介した TNF-α の翻訳制御を確認したところ、PCB2DG は乳酸脱水素酵素 (LDH) と TNF-α mRNA の解離を抑制することが示された (図2)。したがって、PCB2DG は CD4 陽性 T 細胞の解糖系を制御することで、TNF-α の翻訳を抑制することが明らかになった (4)。

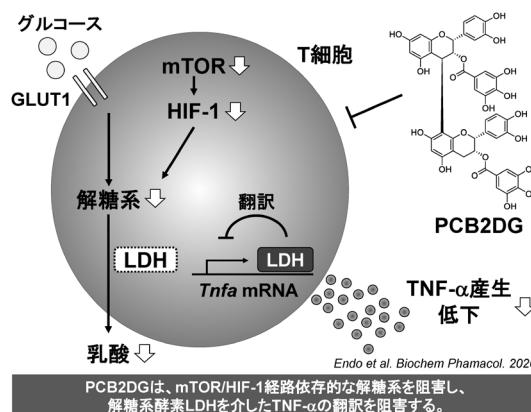
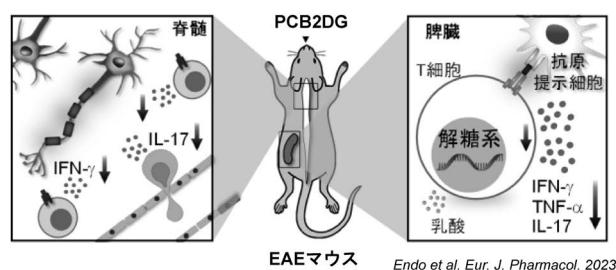


図2. ガレート型プロシアニジンによる解糖系を介した T 細胞の機能制御

3. 自己免疫疾患に対するガレート型プロシアニジンの効果

CD4 陽性 T 細胞が産生するサイトカインの中でも IFN-γ や IL-17 は感染防御において重要な役割を果たすが、これらサイトカインの過剰な産生は、炎症反応を惹起し自己免疫疾患の原因となることから、適切に制御することが重要である。そこ

で、T細胞の過剰なサイトカイン産生が病態に関与する多発性硬化症のマウスモデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)を用いてPCB2DGの疾患改善効果を検証した。マウスにPCB2DG (300 μ g/mouse/day)を経口投与したところ、四肢の麻痺や歩行障害等の多発性硬化症様症状が顕著に改善されることを確認した。また、PCB2DGの経口投与によってEAEマウスの脊髄浸潤免疫細胞割合が減少し、脊髄におけるIFN- γ およびIL-17の遺伝子発現が有意に抑制された。次に、マウス脾臓細胞について解析したところ、EAEマウスで上昇するIFN- γ 、IL-17の遺伝子発現レベルがPCB2DGの投与によって顕著に抑制された。また、解糖系酵素およびトランスポーターの遺伝子発現レベルが、PCB2DGの経口投与により低下し、さらに、解糖系最終産物である乳酸の産生量が減少した(図3)。以上の結果から、PCB2DGは、EAEマウスの抗原特異的T細胞における解糖系の亢進ならびに過剰なサイトカイン産生を抑制し、多発性硬化症様症状を改善させることが明らかになった(5)。



PCB2DGの経口投与は、T細胞のサイトカイン産生および解糖系を抑制し、自己免疫疾患の症状を改善する。

図3. ガレート型プロシアニンによる自己免疫疾患の改善効果

4. ガレート型プロシアニンによる樹状細胞の機能制御

樹状細胞はToll-like receptor (TLR)を発現し、外来からの異物を排除する防御機構をもつ。TLRは感染防御のために必須の免疫機構であるが、TLRシグナルの活性化が過剰な炎症性サイトカインの産生を引き起こし、炎症性疾患の発症要因の一つと考えられている。そのため、TLRシグナルを適切に制御する成分の探索・同定およびその応用が期待されている。そこで、PCB2DGの樹状細胞におけるTLRシグナル制御効果について検証を行った。TLRリガンドで活性化させたマウス骨髄由来樹状細胞にPCB2DGを添加したところ、TLR7、TLR9リガンド刺激によるサイトカインの産生が有意に抑制された。次に、TLR7、TLR9シグナルに必須であるエンドソーム内の酸性化を解析したところ、PCB2DGによってエンドソームの酸性化が阻害された。また、PCB2DGで低下するIL-6はv-ATPaseの活性化によって有意に増加した。以上の結果から、PCB2DGはv-ATPaseの阻害を介してエンドソーム内の酸性化を阻害し、TLR7シグナルによるIL-6産生を制御することが示唆された(6)。

5. ガレート型プロシアニンによる皮膚炎の改善効果

乾癬は、角化細胞の過剰増殖や、皮膚への免疫細胞の浸潤を特徴とする慢性的な炎症性皮膚疾患である。乾癬の発症機序において、樹状細胞から産生される炎症性サイトカインや、T細胞

由来のIL-17が炎症を引き起こし、症状を悪化させることが知られている。イミキモドはTLR7のリガンドであり、イミキモドを含有するクリームをマウスの皮膚に塗布すると乾癬様皮膚炎が引き起こされる。マウスの背部皮膚に5%イミキモドクリームを塗布したところ、皮膚の肥厚、紅斑および鱗屑の症状が観察されたが、PCB2DG (2 mg/mouse/day)の経口投与によりこれらの皮膚症状が改善した。また、イミキモドの塗布によるサイトカインの増加がPCB2DGの経口投与で抑制された。さらに、イミキモドの塗布で増加するCD4陽性T細胞のIL-17産生も、PCB2DGの経口投与により低下した(図4)。以上の結果から、PCB2DGは、イミキモドにより活性化される樹状細胞のサイトカイン産生を抑制することで、T細胞由来のIL-17産生を制御し、乾癬様症状を改善することが示唆された(6)。

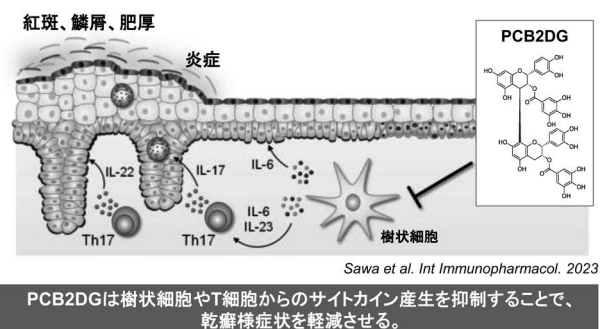


図4. ガレート型プロシアニンによるイミキモド誘発乾癬様症状の改善効果

おわりに

今後は、生体内におけるPCB2DGの吸収機構や代謝経路を明らかにする必要がある。さらに、ヒト介入試験を実施し、免疫関連疾患に対する予防・改善のメカニズムを詳細に解明することが今後の目標である。将来的には「食と免疫」をキーワードに、得られた研究成果を社会に還元できるようにしていきたいと考えている。最後に、この受賞を励みとして、より一層研究に邁進するとともに、農芸化学ならびに食品免疫学の分野の発展に寄与できる研究成果を上げられるように努力したい。

(引用文献)

- 1) Suda M, et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. Vol. 23, 4935-4939, (2013)
- 2) Tanaka S, et al., Int Immunopharmacol. Vol. 44, 87-96, (2017)
- 3) Endo K, et al., Biomed. Pharmacother. Vol. 137, 111346, (2021)
- 4) Endo K, et al., Biochem. Pharmacol. Vol. 177, 113952, (2020)
- 5) Endo K, et al., Eur. J. Pharmacol. Vol. 954, 175879, (2023)
- 6) Sawa T, et al., Int Immunopharmacol. Vol. 121, 110444, (2023)

謝辞 本研究を遂行するにあたり、ガレート型プロシアニジンの合成ならびに試料をご提供いただき、さらに本受賞に際して推薦の労をお取りいただきました真壁秀文教授(信州大学)に、深甚なる謝意を表します。また、ガレート型プロシアニンに関する研究を精力的に推進してくれた遠藤勝紀くん、澤陶有子さんに、深く感謝いたします。最後に、本研究に関わる実験にご協力いただいた学生諸氏に、心より御礼申し上げます。



食品由来成分の抗炎症機能に関する分子基盤の解析

名古屋大学大学院生命農学研究科 中 島 史 恵

はじめに

近年、食への関心が高まり、日常的に摂取する食品が栄養的側面のみならず、健康の維持増進や疾病予防においても重要な役割を果たすことが広く認識されるようになってきた。特に、抗炎症性食品成分を豊富に含む食事の摂取によるメタボリックシンドロームの改善効果や、慢性炎症性疾患の予防効果が報告されており、その積極的かつ継続的な摂取は疾病予防の有望な方策として期待されている。一方で、炎症抑制や免疫賦活作用など、機能面での食品成分の有用性はこれまでに数多く報告されているものの、その分子機構の理解は依然として十分とは言えないのが現状である。これを明らかにするために、筆者らはこれまでに「炎症」をキーワードとして、食品成分が有する機能性を分子レベルで解明する多数の研究を展開してきた。以下にそれらの概要を紹介する。

1. 炎症抑制が期待される外因性食品成分の探索

自然免疫のパターン認識受容体である Toll 様受容体 (Toll-like receptor: TLR) は、病原体由来の分子パターンを認識し、サイトカイン産生を介して炎症応答を誘導することで生体の恒常性維持に寄与している。一方で、過剰または慢性的な TLR 活性化は、癌や動脈硬化をはじめとした様々な炎症性疾患の発症・進展に関与することが知られている。筆者らは、TLR4 に着目し、lipopolysaccharide (LPS) 依存的に活性化される TLR シグナル伝達を抑制する食品由来成分の探索を行った。日常的に摂取される 23 種類の野菜抽出物を対象に、TLR シグナル経路下流の転写因子 NF- κ B を指標として、ルシフェラーゼレポーターアッセイにより TLR4 活性化抑制活性を評価した。その結果、キャベツ抽出物に最も強い抑制活性が認められたため、さらなる単離・精製および各種機器分析を行い、TLR4 活性化抑制物質としてイソチオシアネート化合物であるイペリンを同定した。イペリンはイソチオシアネート基を有し、その高い親電子性により、システインなどの求核性アミノ酸残基と共有結合を形成することが知られている。イペリンの有する抗炎症作用は、低分子チオール化合物である *N*-アセチルシステインとの共処理を行った際に減弱が認められたことから、イペリンがタンパク質のシステイン残基に対して共有結合的に修飾することが炎症抑制活性の発揮に重要である可能性が示唆された。そこでこれを明らかにするため、イペリンの炭素鎖末端をアルキニル化したイペリン誘導体を用い、クリックケミストリーによる解析を行った。免疫沈降およびプルダウンアッセイの結果、イペリンは TLR4 のシステイン残基に修飾することで TLR の二量体化を阻害し、これにより炎症応答が抑制されていることが明らかとなった (図1) (1)。

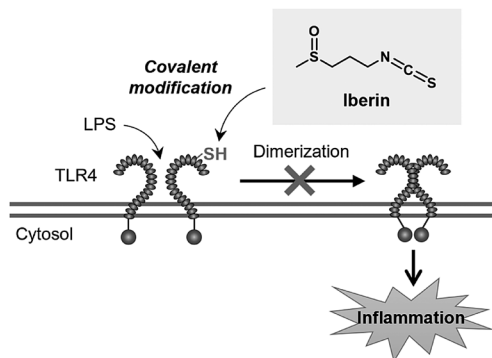


図1. イペリンによる TLR4 活性化抑制機構

2. G タンパク質共役型受容体による食品成分の感知メカニズムの解明

炎症性腸疾患 (Inflammatory bowel disease: IBD) は消化管に生じる原因不明の慢性疾患で、根本的治療法は未だ確立されておらず、厚生労働省により難病に指定されている。IBD の予防・治療は患者の QOL 向上に直結するため、社会的要請も大きい。近年、内因性代謝物により活性化される G タンパク質共役型受容体 (GPCR) が注目され、特に腸管に発現する G-protein coupled receptor 35 (GPR35) は、IBD に関連する一塩基多型やノックアウトマウス研究、合成リガンドによる解析から、IBD 予防に有望な標的として期待されている。筆者らは、食品成分による GPR35 活性化が腸管の免疫恒常性を保つ上で有用であると考え、GPR35 リガンド活性を有する食品成分の探索および GPR35 活性化を介した炎症抑制の評価を行った。GPR 活性化の評価系である TGF α 切断アッセイを用いて 19 種類のハーブ・スパイスの GPR35 リガンド活性のスクリーニングを行った結果、タイムに最も強い活性が見出された。タイム抽出物のさらなる単離・精製および各種機器分析により、タイムに含まれているポリフェノールであるエリオジクチオールとタイモニンを GPR35 リガンドとして同定した (2)。この結果から、GPR35 はこれまでに知られている内因性代謝物だけでなくポリフェノールをリガンドとして認識することが明らかとなり、食生活を通して摂取する食品成分が GPR35 活性化に寄与する可能性が示唆された。さらに、食品に含まれる様々なファイトケミカルを評価した結果、GPR35 リガンドとしてポリフェノール的一种であるペラルゴニジンを同定した。GPR35 のリガンド認識機構を理解するため、統合計算化学システム MOE によるドッキングシミュレーションを行った結果、ペラルゴニジンが結合する周辺に位置する 9 種類のアミノ酸がリガンド認識に寄与する可能性が示唆された。これら 9 つのアミノ酸残基をそれぞれアラニンに置換した変異体を用いて評価を行った結果、Phe163 および Asn169 が GPR35 活性化に重要で

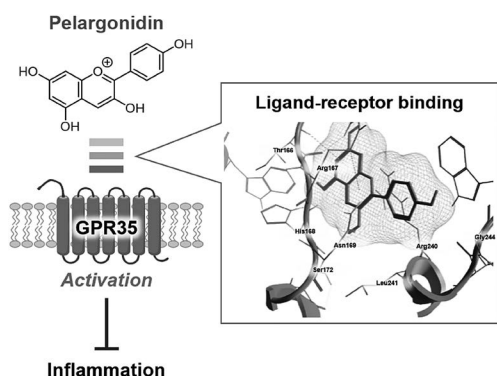


図2. GPR35 のペラルゴニン感知機構

あることが明らかとなった。さらに、ペラルゴニジンはヒト結腸由来細胞である Caco-2 において GPR35 活性化を介して炎症性サイトカインである IL-8 の産生を抑制した (図2)。以上の結果から、食事を通して日常的に摂取するポリフェノールが GPR35 を活性化し、腸管における炎症抑制に有用であることが明らかとなった (3)。また、筆者らはビタミン様の機能性を有する化合物である Pyrroloquinoline Quinone も GPR35 のリガンドになりうることを明らかにしている (4)。

3. クルクミンによる炎症抑制機構の分子レベルでの解明

ポリフェノールの一種であるクルクミンは、東南アジアで古くから用いられてきたスパイスであり、東洋医学にも利用されているターメリックの根に多く含まれている化合物である。これまでに、クルクミンは抗炎症作用や抗癌作用など多様な効能を有することが報告されているが、臨床研究の結果は必ずしも *in vitro* の結果と一致せず、その作用機構の解明が求められている。筆者らは、クルクミンが生理条件下で不安定である点に着目し、酸化変換により生成されるクルクミン酸化物が炎症抑制に重要であると考え研究を行ってきた (5, 6)。クルクミン酸化物は、チオール基との反応性を有すること、細胞内グルタチオンが減少した条件下では抗炎症作用が増強した一方で、グルタチオンが増加した条件下では抗炎症作用が減弱したことから、クルクミン酸化物がタンパク質のシステイン残基修飾を介

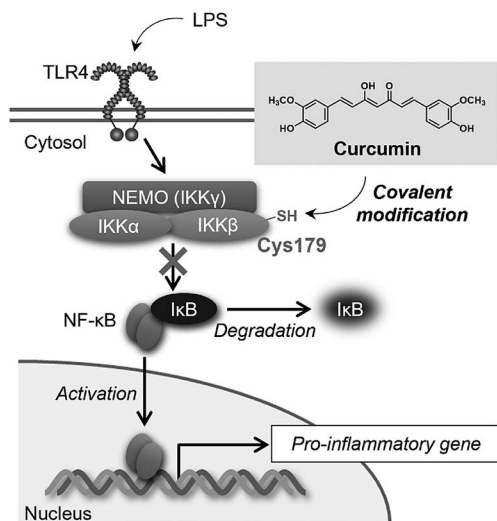


図3. クルクミンによる炎症抑制メカニズム

して炎症抑制作用を発揮する可能性が示唆された。これまでに、炎症応答に寄与する転写因子 NF-κB の活性化に関与する IKK 複合体を構成するタンパク質の一つである IκB キナーゼ β (IKKβ) の活性中心に存在するシステイン残基が、クルクミン酸化物により修飾されることを明らかにしている (図3)。今後は、プルダウンアッセイや質量分析によりクルクミン酸化物によるシステイン残基の修飾が炎症抑制に果たす役割について詳細な解析を行う予定である。

おわりに

このように筆者は、これまで食品成分の有する機能性を分子レベルで解明してきた。これらの成果は、食品の機能性に対する科学的信頼性を大きく高めるものであると考えている。これらの研究により得られた知見は、将来的な個別化栄養や疾病予防医療の基盤構築にも寄与するものであると期待される。

(引用文献)

- 1) Shibata T[#], Nakashima F[#], Honda K[#], Lu YJ, Kondo T, Ushida Y, Aizawa K, Suganuma H, Oe S, Tanaka H, Takahashi T, Uchida K*. Toll-like receptors as a target of food-derived anti-inflammatory compounds. *J Biol Chem.*, 289(47), pp. 32757-32772 (2014) (#: Co-first authors)
- 2) Nakashima F, Loh WQ, Wakabayashi M, Shimomura S, Hattori H, Kita M, Inoue A, Uchida K, Shibata T*. Eriodictyol and thymonin act as GPR35 agonists. *Biosci Biotechnol Biochem.*, Vol. 87, No. 12, pp. 1514-1522 (2023)
- 3) Nakashima F[#], Shimomura S[#], Wakabayashi M, Loh WQ, Ando H, Sei H, Hattori H, Utomo HD, Kita M, Inoue A, Uchida K, Shibata T*. Dietary anthocyanidin pelargonidin activates G protein-coupled receptor 35. *FEBS J.*, <https://doi.org/10.1111/febs.70311> (2025) (#: Co-first authors)
- 4) Ando H, Kanamori A, Wakabayashi M, Nakashima F, Sei H, Hattori H, Kita M, Inoue A, Murakami A, Akagawa M, Uchida K, Shibata T*. Structural and Functional Basis of G Protein-Coupled Receptor 35 Activation by Pyrroloquinoline Quinone. *Biochemistry.* 64, 4758-4767. (2025)
- 5) Luis PB, Gordon ON, Nakashima F, Joseph AI, Shibata T, Uchida K, Schneider C*. Oxidative metabolism of curcumin-glucuronide by peroxidases and isolated human leukocytes. *Biochem Pharmacol.*, 132, p. 143-149. (2017)
- 6) Edwards RL, Luis PB, Nakashima F, Kunihiro AG, Presley SH, Funk JL, Schneider C*. Mechanistic Differences in the Inhibition of NF-κB by Turmeric and Its Curcuminoid Constituents. *J Agric Food Chem.*, 68(22), p. 6154-6160. (2020)

謝 辞 本研究は、名古屋大学大学院生命農学研究科食品機能化学研究室において行われたものです。学生時代から現在に至るまで研究の機会を与えていただき、また長年にわたり多大なるご指導・ご鞭撻を賜りました内田浩二先生（東京大学特任教授）ならびに柴田貴広先生（名古屋大学教授）に、心より深く感謝申し上げます。本研究成果は、国内外の共同研究者の皆様からの温かいご支援と貴重なお助言、さらに食品機能化学研究の修了生および在学生の皆様のご多大なご協力によって築き上げられたものです。ここに記して、深く御礼申し上げます。最後になりましたが、本賞にご推薦くださいました日本農芸化学会中部支部長饗場浩文先生に、厚く御礼申し上げます。



ホップ品種の特有香に寄与する香気成分とその相互作用に関する研究

サッポロビール株式会社 価値創造フロンティア研究所 實 方 綾 子

はじめに

ホップはビールの主原料の一つであり、苦味や香りの付与に加え、抗菌作用、清澄化、泡持ちの向上など、重要な役割を果たしている。2000年以降になり特徴的な品種特有の香りをもつフレーバーホップ等と呼ばれるホップ品種が登場した。これらフレーバーホップはクラフトビールを中心にビールの香りづけに利用されている。

サッポロビール(株)ではホップの育種に取り組み、商業的に有用な品種を育種・登録してきた。本研究対象の「Sorachi Ace (ソラチエース)」の系譜を図1に示す。ソラチエースは、当社が1984年に育種・登録した品種であり、シトラス、ウッディ、デイル(ハーブ)様、松様、レモングラス様など複雑で特徴的な香りを持つことから、フレーバーホップの一つとして高い人気を誇っている。しかし、ソラチエース特有の香気成分については、これまで詳細な解析が行われていなかった。そこで本研究では、この品種の特徴的な香りに寄与する香気成分の探索を目的として解析を実施した。



図1. Sorachi Ace系譜

1. ソラチエース特徴香成分としてのゲラン酸の発見

通常、サンプルの香気に寄与する香気成分の探索は、GC-O/MSを用いた匂いかぎ分析の手法が一般的とされるが、ソラチエースビールと対照ビールをサンプルとして匂いかぎ分析を実施したところ、ソラチエース特有の香りにつながる成分はみつからなかった。そこでSPME-GC-MSによるクロマトグラムの差分解析を行ったところ、ソラチエースビール中よりゲラン酸(Geranic acid, 3,7-Dimethyl-2,6-octadienoic acid, CAS No : 459-80-3)を見出した(図2)。通常、試料の香りに影響を及ぼす香気成分はそれ自身に香りがあるが、本成分は匂いかぎ分析では香りを認識できなかった。¹⁾

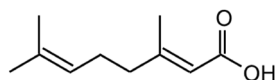


図2. Geranic acid

2. ゲラン酸の官能特性の把握

ゲラン酸のビールの香りへの寄与を確認するため、ゲラン酸の香気成分としての官能特性を確認した。ビール中での閾値は5.7 mg/Lとなり、ソラチエースビール(ドライホッピング)中の濃度0.18 mg/Lと比較して非常に高かった。ゲラン酸の香りは、フローラル、オイリー、ウッディー、ハーバル等と表現されたものの、香りの強度は極めて弱いことがわかった。

3. ゲラン酸によるソラチエースビールの香り形成メカニズムの解明

ゲラン酸が閾値以下でもビールの香気へ影響を及ぼすかどうか、官能評価手法を用いて調査した。官能評価はドライホッピングしたソラチエースビール中に含まれるゲラン酸及び構造が類似した香気成分全16成分(表1)を対象として、ソラチエースビール中の定量値を参考に、アディクション試験及びオミッション試験を行った。まずゲラン酸のみをピルスナータイプビール(コントロール)に添加した場合、香気にほとんど影響を与えなかった(図3-A)。次に、全16成分を添加したところ、ソラチエースビールのチャートに近づいた(図3-B)。対象の16成分からゲラン酸及びネロール酸(カルボン酸類)を除いた14成分を添加した場合、官能評価のプロファイルは変化し、特にフローリーとレモン様が有意に減少した(図3-B)。以上の結果より、ゲラン酸はビールの閾値以下の濃度であっても、ソラチエースホップ中のテルペン類と相互作用することでビールのレモン様やフローリーな香りに特に大きく寄与することが明らかとなった。¹⁾

表1. 官能評価対象成分

アルコール類	アルデヒド類	カルボン酸類	エステル類	炭化水素類
geraniol nerol linalool α-terpineol β-citronellol	geranial neral	geranic acid neric acid	methyl geranate methyl nerolate	α-terpinene γ-terpinene limonene terpinolene myrcene

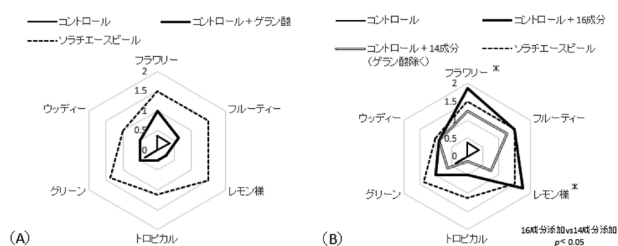


図3. 官能評価プロファイル

(A) コントロールにゲラン酸のみ添加
(B) 対象全成分とそこからゲラン酸類を抜いた場合

4. ホップ品種及びビール中のゲラン酸含量調査

ソラチエースのゲラン酸の特異性を確認するため、ホップ17種類中のゲラン酸含量を調査した結果、ソラチエースが最も高濃度であった。一部のフレーバーホップからも低い濃度のゲラン酸が検出された。一方、さまざまなホップ品種で醸造したビール中のゲラン酸を定量した結果、ソラチエースビールにのみ高い濃度のゲラン酸が検出された。

5. ビール醸造工程中のゲラン酸の挙動調査

ホップ及びビール中のゲラン酸の検出調査結果を受け、ビール醸造工程中のゲラン酸の挙動を確認することとした。ソラチ

エースビールの醸造工程サンプルについて、関連成分も含めて4成分（ゲラニオール、ゲラニアル、ゲラン酸、ゲラン酸メチル）の挙動を調査した結果、ゲラン酸は麦汁中へ速やかに移行し、発酵中も含量が大きく減少することなく、最終ビールに残存し続けることがわかった。一方、それ以外の香気成分は麦汁中へ移行した後、発酵工程中に減少した。ゲラン酸はカルボキシ基をもつ酸であるため、液中で解離して、ビール液中に残存しやすいと推察された。²⁾

6. ソラチエースホップとその他ホップとの組み合わせによるビール香気への影響

ゲラン酸はソラチエースホップ中のテルペン類との相互作用で官能特性に影響を与える効果があることが明らかとなったため、他のホップとの組み合わせることで、ビール中の香気に与える影響を調査した。6種類のホップを選び、ソラチエースと組み合わせて醸造試験を実施したところ、それぞれビールの香りプロファイルは大きく変化した。ソラチエースとの組み合わせはポジティブに働く場合もあれば、むしろ互いの特徴が抑えられる場合もあった。今回試験したホップの中では、モザイクと組み合わせた場合に、両方の特徴が十分に活かされた香味のビールを製造できた（図4）。³⁾

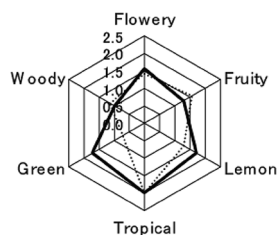


図4. ソラチエースホップとモザイクホップを組み合わせたビールの官能評価プロファイル（点線はモザイクホップ単独の場合）

7. ソラチエースの遅摘みによるゲラン酸蓄積能の推察

ゲラン酸はホップから検出が認められているゲラニオールと構造が類似しており、ゲラン酸メチルもまたフレーバーホップで検出されることから、ホップ中で、ゲラン酸はゲラニオールから段階的に酸化されて生成し、その後メチルエステル化を受け、ゲラン酸メチルとなると推察した。そしてソラチエースはこのメチルエステル化反応が起こりにくく、ゲラン酸が蓄積しているという仮説を立てた。この仮説を検証するために、ホップの収穫を遅らせて、これらの成分の挙動を調査した。

自社圃場で栽培しているソラチエースホップを含めた8品種を対象として、一般的な収穫時期を45日としたときに最大85日まで収穫を延長し、各ホップ球果中のゲラン酸関連香気成分の定量を行った。その結果、ソラチエースは収穫時期が遅れるにつれてゲラニオールとゲラニアルは減少し、ゲラン酸が上昇した。一方、ゲラン酸メチルはほとんど生成されなかった。一般的なホップ品種ではゲラン酸はほとんど検出されず、ゲラニオールやゲラン酸メチルが増加するものが多かった。⁴⁾

本試験より、一般的なホップはゲラニオールからゲラニアル、そしてゲラン酸へと酸化され、ゲラン酸はゲラン酸メチルへとエステル化反応を受ける経路であるが、ソラチエースはゲ

ラン酸からゲラン酸メチルへのエステル化反応が非常に進みにくく、ゲラン酸を蓄積しやすい品種であることが推察された（図5）。⁴⁾

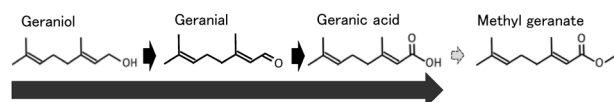


図5. ソラチエースホップ中のゲラン酸蓄積メカニズムの推察おわりに

本研究においてソラチエースビールサンプルよりゲラン酸を発見した。ゲラン酸はソラチエースビール及びホップから高い濃度で検出されたものの、ビール中の含量は閾値以下であり、自身の香りの強度も弱かった。しかしながら、官能評価の結果、ゲラン酸は、それ自身は香らず、またビール中で閾値以下であっても、テルペン類等の類似化合物と共存することで、これらの香りをエンハンスする効果を発揮し、ソラチエースビールの品種特有香を形成していることが明らかとなった。ソラチエースホップは他のホップ品種と比較して、ゲラン酸からゲラン酸メチルへのメチルエステル化の反応が進みにくく、ゲラン酸を高濃度蓄積する品種であることが推察された。ソラチエースと他のホップとを組み合わせることで、単独での使用よりもユニークな香りや、互いの特徴を十分に生かしたビールの開発にもつながる可能性がある。

(引用文献)

- 1) Ayako Sanekata, Atsushi Tanigawa, Kiyoshi Takoi, Yasuyuki Nakayama, and Youichi Tsuchiya. Identification and Characterization of Geranic Acid as a Unique Flavor Compound of Hops (*Humulus lupulus* L.) Variety Sorachi Ace. J. Agric. Food Chem. 66, 12285–12295. (2018)
- 2) Ayako Sanekata, Atsushi Tanigawa, Kiyoshi Takoi, Yasuyuki Nakayama, and Youichi Tsuchiya. Interesting Behavior of Geranic Acid during the Beer Brewing Process: Why Could Geranic Acid Remain at a Higher Level Only in the Beer Using Sorachi Ace Hops? J. Agric. Food Chem. 71, 18489–18498. (2023)
- 3) A. Tanigawa, A. Sanekata, K. Takoi, K. Takazumi, I. Matsu-moto and Y. Nakayama. Hypothesis of synergy between Sorachi Ace-derived geranic acid and various flavour compounds contributing to characteristic beer aroma. BrewingSci. 75, 120–132. (2022)
- 4) Ayako Sanekata, Atsushi Tanigawa, Kiyoshi Takoi, Mitsuhiro Uemoto, Takeshi Kaneko and Youichi Tsuchiya. Behavior of Geranic Acid and Related Compounds during Hop (*Humulus lupulus* L.) Cone Maturation: Comparison among Sorachi Ace, Its Daughters, and Other Hop Varieties. J. Agric. Food Chem. 73, 5477–5484. (2025)

謝 辞 本研究は、サッポロビール株式会社価値創造フロンティア研究所をはじめ、商品・技術イノベーション部、原料開発研究所等、関係者の方々に多くの貴重なご助言とご協力をいただいて取り組むことができました。厚く御礼申し上げます。本研究成果はサッポロホールディングス株式会社ならびにサッポロビール株式会社の多くの関係者のご尽力によるものであり、関わっていただいた皆様に深く感謝申し上げます。



ゲノム情報から予測した大規模タンパク質情報と MALDI-MS による微生物同定技術の実用化

株式会社島津製作所 寺 本 華奈江

はじめに

微生物はヒト、河川、海、土壌、食品など至る所に存在する。微生物は肉眼で観察できないため、顕微鏡観察や核酸解析(PCR、シーケンシング等)、質量分析などの技術を用いて分析される。中でも核酸解析の進歩は目覚ましく、微生物研究の幅を広げ、理解を深めている。筆者は約20年前から遺伝子情報を用いて同種のバクテリアを分類するための技術開発を行ってきたが、2019年に産業技術総合研究所の関口先生らと共同研究を開始したことを契機に、ゲノム情報を活用した微生物同定技術の開発を始めている。この技術は無事「死の谷」を乗り越えて、2025年5月に微生物同定ウェブアプリケーション MicrobialTrack™ として上市された。筆者は、理論的裏付けと検証結果の双方から、本技術が16S rRNA 遺伝子解析による同定技術を上回る水準に達していると考えている。本稿では、同ソフトが採用するゲノム情報に基づく微生物同定技術やその開発について紹介する。

1. MALDI-MS による微生物分析

1-1. 少し早すぎたプロテオミクス法による微生物同定法

MALDI-MS は主にタンパク質、合成高分子、糖鎖の分析に用いられる。応用分野のうち、市場規模が最も大きいのは臨床検査における微生物同定である。MALDI-MS による微生物同定法は、大別して二つのアプローチがある。一つは、標準微生物のマススペクトルをデータベースに登録し、試料由来のマススペクトルとの類似度で同定するフィンガープリント法である。もう一つは、ゲノム情報から算出したタンパク質の理論質量により観測ピークを解析して同定するプロテオミクス法である。

プロテオミクス法は2001年に提案されたが¹⁾、当時は原核微生物のゲノム登録数が約100件、年次登録数が30件程度にとどまり、実用化には至らなかった。これに対して、臨床領域では、検体試料からの微生物培養方法が確立されており、分析ニーズの高い病原微生物の数も限られていることが功を奏し、フィンガープリント法が実運用に受け入れられた。

2-1. ゲノム解析技術の発展

ゲノム解析技術の進展により、ゲノム解読コストは2005–2015年の間に約4桁低下し、2015年以降は年5万–10万円のゲノムが公共データベースに登録されるようになった。その増加は今も続いている。これに伴い、系統分類の種の定義も変化し、現在では二つの微生物ゲノム配列間の相同領域の平均ヌクレオチド一致率(Average Nucleotide Identity)により種が定義されている。こうした基盤の変化は、従来の分類体系の大規模な統廃合を促し、新種提案においてもゲノムデータの提示が事実上必須となっている。

2. ゲノムサイエンスと MALDI-MS の融合

筆者らは2005–2008年に、MALDI-MS で検出されるリボ

ソームタンパク質情報を用いて、同種バクテリアの株レベルの分類法を開発した^{2–4)}。当時は全ゲノム解読株が少なく、入手可能な株に限られていたため、数株の全ゲノム解読株と他の分譲株をモデルに、DNA gyrase サブユニット B 遺伝子に基づく従来の株分類と比較しつつ手法開発を行った。

開発過程では、リボソームタンパク質の理論質量を一つずつ手作業で算出・照合し、観測質量および配列情報を精査して公共データベースの登録情報を修正する作業を繰り返しており、この作業に多大な時間と労力を投入したのである。

この状況を大きく変えたのは、前述のゲノムデータベースへの登録情報の増加と、ゲノムサイエンスを専門分野の一つとしている関口先生(産総研)との共同研究であった。これにより、従来はアイデアにとどまっていたプロテオミクス法に基づく微生物同定技術を実装できた。結果として、解析対象はリボソームタンパク質に限定されず、ゲノムから予測された全タンパク質へと拡張した。

これまで多くの研究者と同様、筆者も「微生物を MALDI-MS で測定するとリボソームタンパク質が主要ピークとして観測される」と述べてきたし、研究ではリボソームタンパク質を優先的に検出できる試料や試料調製法を用いてきた。しかし、こうした工夫を行わなければ、MALDI マススペクトルが常にリボソームタンパク質優位となるわけではないことが詳らになった。*Escherichia coli* NBRC 3301 の m/z 4,000–20,000 における MALDI マススペクトルとその解析結果を図1に示す。この例では、リボソームタンパク質として帰属されたピークが30本、それ以外のタンパク質として帰属されたピークが約60本検出された。リボソームタンパク質由来のピークも多数検出されているが、それ以外のタンパク質由来のピークが2倍程度観測されている。筆者らは、かつて数日間掛けてリボソームタンパク質を精製し、手間暇かけて二次元ゲル電気泳動により各サブユニットタンパク質を分離し、得られたスポットを切り出して酵素消化したものをタンデム質量分析し、各タン

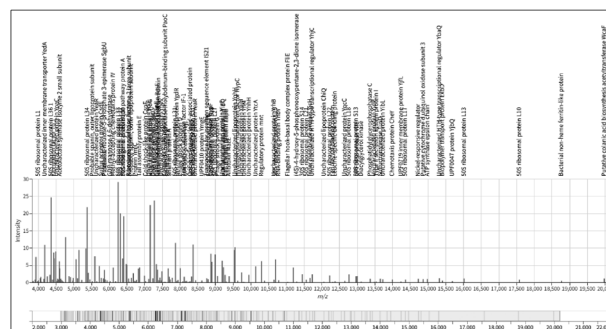


図1. *E. coli* NBRC 3301 の m/z 4,000–20,000 における MALDI マススペクトル。

パク質を同定していた。リボソームタンパク質のアミノ酸配列と理論質量の計算にも手間暇掛けてきた。しかし今、そのような作業を行わず、観測ピークを簡単に帰属できるようになった。

3. 基礎研究から製品開発へ

3-1. MALDI-MS微生物同定Webソフトウェアの製品化

適切な試料調製により良好なMALDIマススペクトルが得られれば、ゲノム由来のタンパク質の理論質量に基づき微生物は容易に同定できる⁵⁾。すなわち、機器分析全般に言えることだが、試料調製が適切に行われていなければ、正しい分析はできない。そして、解析に用いるMALDIマススペクトルが適切に取得されていなければ、正しい同定結果は得られない。試料調製を適切に行い、きちんとMALDIマススペクトルが取得できれば、観測質量と理論質量はおもしろい程きちんと一致し、予定通りの同定結果が得られるのである。まさに、教科書通りであった。本技術は島津製作所初のグローバル展開ウェブアプリケーション製品、“MicrobialTrack”として2025年5月20日に上市された。創業150周年の年に当社初の新領域製品を世に出せたことを誇りに思う。そして、前例のない製品化プロセスに伴う種々の困難を、共同研究者(関口先生)と社内横断の製品化チームが協力して克服した一連の思い出は、私の一生の宝物になった。MicrobialTrackの主な特徴は次の三点である。

- 1) 業界最大級のデータベース：約85,000種の原核微生物(バクテリア、アーキア)を収載し、学名付与済み種およびゲノムで確認された種を網羅する。
- 2) プロテオミクス法による同定：ゲノム情報と紐付いた同定結果を提示する。検出ピークに対応するタンパク質のアミノ酸配列、理論質量、タンパク質名を表示し、従来は専門知識を要した解釈を即時に提供する。
- 3) Webアプリケーション：インストール不要でどこからでもアクセス可能。装置特有の同定機能に依存せず、幅広いMALDI MS機種と互換性をもつ。

3-2. MALDI-MSが遺伝子解析に代わる

MicrobialTrackの同定精度検証等を通じて、本製品が微生物種同定を目的とする16S rRNA遺伝子配列解析に代替し得るという筆者らの仮説が確信へと変わっていった(培養できた場合)。理由は以下の三点である。

- 1) 試料調製と解析に要する時間は遺伝子解析に比べて圧倒的に短く、運用効率が高い。
- 2) MicrobialTrackのデータベースには学名付与済みの原核微生物が網羅されており、ゲノムにより実在が確認された種も収載している。16S rRNA遺伝子の塩基配列を公共データベースで検索することに比べそん色ないと考えられる。
- 3) 約1,500 bpの16S rRNA遺伝子解析に対して、MicrobialTrackはリボソームタンパク質10種前後に加え、その他のタンパク質も解析している。同定に使用する情報量が多く、識別解像度も16S rRNA遺伝子に勝るとも劣らない。

現在、MicrobialTrackは従来遺伝子解析が用いられてきたマイクロバイオーム研究や、食品の変敗に関わる環境由来微生物の解析などで利用され始めている。

おわりに

感染症の流行や計算機処理能力の飛躍的向上など、外的事象が契機となって科学技術のパラダイムシフトが誘起されること

がある。MALDI-MSは臨床微生物検査室のワークフローを変え、さらにゲノムシーケンス技術の進展がMALDI-MSによる微生物同定の飛躍的發展をもたらした。分析化学における新技術創出には、「正しい答え」を検証する評価手法が不可欠である。研究開発は試料に生じる現象を解明する基礎知識と適切な分析技術に依拠するため、評価手法の欠如は研究の停滞を招く。むしろ周辺技術の進展こそが新技術の推進力であり、同時に律速因子となり得る。2005年以降の二十年で微生物分析技術は着実に進化し、従来の常識は再定義された。筆者らが実用化したMicrobialTrackが微生物分野の課題解決に資し、当該分野の発展に寄与できれば幸甚である。

(引用文献)

- 1) Fenselau C. and Demirev P. A., Characterization of intact microorganisms by MALDI mass spectrometry. *Mass Spectrom Rev.*, **20**, 157, (2001)
- 2) K. Teramoto, H. Sato, L. Sun, M. Torimura and H. Tao, A Simple Intact Protein Analysis by MALDI-MS for Characterization of Ribosomal Proteins of Two Genome-Sequenced Lactic Acid Bacteria and Verification of Their Amino Acid Sequences, *J. Proteome Res.*, **6**, 3899 (2007)
- 3) K. Teramoto, H. Sato, L. Sun, M. Torimura, H. Tao, H. Yoshikawa, Y. Hotta, A. Hosoda and H. Tamura, Phylogenetic Classification of *Pseudomonas putida* Strains by MALDI-MS Using Ribosomal Subunit Proteins as Biomarkers, *Anal Chem.*, **79**, 8712, (2007).
- 4) K. Teramoto, T. Okubo, Y. Yamada, S. Sekiya, S. Iwamoto and K. Tanaka, Classification of *Cutibacterium acnes* at phylo-type level by MALDI-MS proteotyping, *Proc. Jpn. Acad., Ser. B*, **95**, 612, (2019)
- 5) Y. Sekiguchi, K. Teramoto, D. M. Turlousse, A. Ohashi, M. Hamajima, D. Miura, Y. Yamada, S. Iwamoto, and K. Tanaka, A large-scale genomically predicted protein mass database enables rapid and broad-spectrum identification of bacterial and archaeal isolates by mass spectrometry, *Genome Biol.*, **24**, (2023).

謝 辞 本研究の基盤研究は、当時独立行政法人であった産業技術総合研究所および(旧)産業技術振興協会の専門技術者育成事業の一環として行われました。MicrobialTrackは、株式会社島津製作所、産総研(現：国立研究開発法人)、および独立行政法人製品評価技術基盤機構(NITE)との共同研究成果を基に、島津製作所と産総研との共同研究により開発されました。本研究の基盤構築から製品化に至るまで、多くの方々のご指導とご協力に支えられました。特に、基礎研究の初期段階からご指導いただいた産業技術総合研究所の当時指導責任者の田尾博明先生、当時直接指導者の佐藤浩昭先生、共同研究者としてご指導下さった鳥村政基先生に心より感謝致します。企業研究者としての出発点を支えて下さった太陽化学株式会社、分析化学技術の研究開発について技術を提供する側としてご指導下さいました日本電子株式会社の皆様にも深く御礼申し上げます。最後に、共同研究と製品化を共に推進して下さいました産総研の関口勇地先生、NITE NBRCの川崎浩子先生をはじめとする共同研究者の皆さま、そして島津製作所の同僚諸氏に厚く感謝致します。

日本農芸化学会
鈴木 賞

日本農学会扱

No.	受賞年度	業績論文表題
1	昭和14年 (1939)	海水の工業化学的新利用法
2	昭和15年 (1940)	アミノ酸カナバニンの研究
3	昭和16年 (1941)	微生物によるフラビンの生成
4	昭和17年 (1942)	軍食糧食に関する研究
5	昭和18年 (1943)	馬の骨軟症に関する研究
6	昭和19年 (1944)	畜産物に関する理化学的研究
7	昭和20年 (1945)	東亜醗酵化学論考
8	昭和21年 (1946)	ビタミンLに関する研究
9	昭和22年 (1947)	麦角菌に関する研究
10	昭和23年 (1948)	醗酵の研究及び実施の応用
11	昭和24年 (1949)	酒類に関する研究およびその応用
12 (イ) (ロ)	昭和24年 (1949)	乳酸菌の醗酵化学的研究とその応用
13	昭和25年 (1950)	糸状菌の生産せる色素の化学的研究
14 (イ) (ロ) (ハ)	昭和26年 (1951)	合成清酒生産の工業化に関する研究
15	昭和27年 (1952)	抗生物質に関する研究
16 (イ) (ロ)	昭和28年 (1953)	アミロ法の基礎的研究並にその工業化に関する研究

氏名
鈴木 寛
北川松之助
山崎 何恵
川島 四郎
宮本三七郎
斉藤 道雄
山崎 百治
中原 和郎
阿部 又三
松本 憲次
山田 正一
片桐 英郎
北原 覚雄
西川英次郎
加藤 正二
鈴木 正策
飯田 茂次
住木 諭介
武田 義人
佐藤 喜吉

本 会 扱

No.	受賞年度	業績論文表題
1	昭和29年 (1954)	アセトンブタノール醗酵に関する基礎的研究とその工業化
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
3	昭和31年 (1956)	食糧化学に関する研究
4	昭和32年 (1957)	甘蔗糖の製造に関する研究
5	昭和33年 (1958)	熱帯農産物の化学とその利用加工に関する研究
6 (イ) (ロ) (ハ)	昭和34年 (1959)	わが国の農薬の発達に対する化学技術的貢献
7	昭和35年 (1960)	牛乳及び乳製品に関する化学的研究
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
9	昭和37年 (1962)	食品に関する研究
10	昭和38年 (1963)	澱粉食品に関する研究
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と産業への寄与
12	昭和40年 (1965)	繊維原料の醗酵精練に関する基礎的研究とその工業化
13	昭和41年 (1966)	醗酵微生物の菌学的研究および応用
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
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
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
17	昭和44年 (1969)	日本人の食物に関する栄養学的研究
18	昭和44年 (1969)	醗酵生産物の開発と工業化のための基礎的研究
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及び研究への貢献
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
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
22	昭和46年 (1971)	麹菌の分類に関する研究と醸造学的知見
23	昭和47年 (1972)	雑穀の化学とその利用開発に関する研究
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
25	昭和48年 (1973)	糸状菌の代謝産物に関する研究
26	昭和48年 (1973)	農薬の生理活性天然物に関する研究
27	昭和49年 (1974)	薄荷属植物およびその各種種間雑種の精油成分に関する研究
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
29	昭和50年 (1975)	畜産物の成分とその利用に関する研究
30	昭和50年 (1975)	茶の香気に関する研究
31	昭和51年 (1976)	微生物の新しい機能の開発に関する研究
32	昭和51年 (1976)	微生物による酵素生成とその制御の機構に関する研究
33	昭和52年 (1977)	食品に関連する有機化合物構造解析法の基礎的研究
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
35	昭和53年 (1978)	火落菌発育因子 Hiochic Acid の発見および関連諸研究
36	昭和53年 (1978)	生理活性天然物の合成に関する研究
37	昭和54年 (1979)	特異な微生物の能力とその開発
38	昭和54年 (1979)	抗生物質の農業利用—基礎と応用研究
39	昭和55年 (1980)	微生物遺伝・育種の基礎的研究
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
41	昭和56年 (1981)	ヌクレアーゼ S1 の発見と核酸分解酵素の研究
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
43	昭和57年 (1982)	微生物細胞系の物理化学的研究
44	昭和57年 (1982)	細菌の生理化学的研究
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
46	昭和58年 (1983)	有用微生物の分子育種の基礎的研究
47	昭和59年 (1984)	オリゴ糖および多糖の生化学的研究
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
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連関による転換発酵に関する研究
50	昭和60年 (1985)	食品の成分間反応に関する研究

氏名
六所 文三
堀 信一
尾崎 準一
浜口栄次郎
山本 亮
尾上哲之助
村川 重郎
深見 利一
佐々木林治郎
有山 恒
櫻井 芳人
木原芳次郎
大野 一月
中浜 敏雄
住江 金之
植村定治郎
滝野 慶則
本江 元吉
小柳 達男
山田 浩一
小林 達吉
長谷川武治
小野寺幸之進
村上 英也
小原哲二郎
志村 憲助
初田 勇一
宗像 桂
清水 純夫
福井 三郎
中西 武雄
山西 貞
有馬 啓
丸尾 文治
辻村 克良
森田 雄平
田村 学造
松井 正直
原田 篤也
米原 弘
池田庸之助
千葉 英雄
安藤 忠彦
村尾 澤夫
古賀 正三
高橋 甫
上田誠之助
齋藤 日向
松田 和雄
松橋 通生
高尾 彰一
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	堀越 弘毅	東工大工
8	平成元年 (1989)	微生物生活環制御物質に関する生物有機化学的研究	丸茂 晋吾	名大農
9	平成2年 (1990)	細胞増殖・分化の制御に関与する天然生理活性物質の有機化学的研究	小清水弘一	京大農
10	平成2年 (1990)	酵母菌の性分化シグナルに関する研究	福井 作蔵	福山大工
11	平成3年 (1991)	植物細胞オルガネラの動的性状の生化学的・分子生物学的研究	旭 正	名大農
12	平成3年 (1991)	遺伝子の高次構造と機能発現に関する分子生物学的研究	駒野 徹	京大農
13	平成4年 (1992)	アミノ酸代謝関連酵素の新しい機能と応用面の開発	左右田健次	京大化研
14	平成4年 (1992)	海洋生物毒の化学および動態に関する研究	安元 健	東北大農
15	平成5年 (1993)	葉緑体での活性酸素の生成と消去の分子機構	浅田 浩二	京大食研
16	平成5年 (1993)	生体膜リン脂質の多機能性に関する生化学的研究	鬼頭 誠	京大食研
17	平成6年 (1994)	食品の多用な機能の解析と設計に関する酵素学的・分子生物学的研究	荒井 綜一	東大農
18	平成6年 (1994)	細菌胞子の発芽と形成に関する分子生物学的研究	小林 泰夫	東農工大農
19	平成7年 (1995)	ゼニゴケ葉緑体およびミトコンドリアゲノムの全構造の解明	大山 甕爾	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的研究	磯貝 彰	奈良先端大
22	平成8年 (1996)	合成化学を機軸とした生理活性天然物研究と新展開	市原 耿民	北大農
23	平成9年 (1997)	酵母細胞の分子育種に関する遺伝生化学的研究	木村 光	京大食研
24	平成9年 (1997)	C-P結合形成の分子機構の解明—生物有機化学と分子生物学の接点	瀬戸 治男	東大分生研
25	平成10年 (1998)	分子遺伝学的手法にもとづく生物生産の増強に関する基盤研究	魚住 武司	東大院農生科
26	平成10年 (1998)	赤血球造血因子(エリスロポエチン)の新しい生理作用の発見と生合成の調節機構に関する研究	佐々木隆造	京大院農
27	平成11年 (1999)	黄色ブドウ球菌の細胞崩壊毒素の遺伝子、構造及び作用機構の解明	神尾 好是	東北大農
28	平成11年 (1999)	微生物遺伝子の発現制御に関する基礎および応用研究	塚越 規弘	名大院生農
29	平成12年 (2000)	生物の信号伝達に関する生物有機化学的研究	磯部 稔	名大院生農
30	平成12年 (2000)	食品アレルギーの誘導・抑制に関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	京大院生農
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	坂本 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)	微生物の新規素代謝の発見とその解明	祥雲 弘文	東大院農生科
38	平成16年 (2004)	His-Asp リン酸リレー情報伝達機構の普遍性と多様性の体系的理解	水野 猛	名大院生農
39	平成17年 (2005)	微生物二次代謝の動的精密分子解析と新機能酵素の開拓	柿沼 勝己	東工大院理工
40	平成17年 (2005)	酵母Ca ²⁺ シグナルの機能に関する分子生物学的研究	宮川 都吉	広島大院先端物質
41	平成18年 (2006)	細菌における蛋白質局在化機構の研究	徳田 元	東大分生研
42	平成18年 (2006)	放線菌の二次代謝、形態分化の制御機構の解明	堀之内末治	東大院農生科
43	平成19年 (2007)	味覚に関する分子生物学的・食品科学的研究	阿部 啓子	東大院農生科
44	平成19年 (2007)	微生物「超チャネル」に関する分子生物学的・構造生物学的研究	村田 幸作	京大院農
45	平成20年 (2008)	新しい酵素機能の開拓と産業利用に関する研究	浅野 泰久	富山県大工
46	平成20年 (2008)	産業利用を目指したタンパク質構造解析	田之倉 優	東大院農生科
47	平成21年 (2009)	微生物二次代謝産物に関するケミカルバイオロジー	長田 裕之	理研
48	平成21年 (2009)	ガ類性フェロモン産生の分子機構に関する生物有機化学的研究	松本 正吾	理研
49	平成22年 (2010)	ヒトABCタンパク質の生理的役割と分子メカニズムの解明	植田 和光	京大院農
51	平成23年 (2011)	特性を持つ高等植物培養細胞を用いた機能の解析と再構築	佐藤 文彦	京大院生命
52	平成23年 (2011)	分子遺伝学を基盤とした天然生理活性物質の化学生物学的研究	吉田 稔	理研基幹研
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
61	平成28年 (2016)	メタボリック症候群調節因子の栄養生化学的研究	河田 照雄	京大院農
62	平成28年 (2016)	コレステロール代謝制御の分子細胞生物学研究	佐藤隆一郎	東大院農生科
63	平成29年 (2017)	植物ホルモン機能の化学的制御とその応用に関する研究	浅見 忠男	東大院農生科
64	平成29年 (2017)	細菌情報伝達ネットワークの分子機構と情報伝達阻害型薬剤の開発	内海龍太郎	近大農
65	平成30年 (2018)	原核微生物の生命機能メカニズムに関する研究—バクテリアからアーキアへ—	石野 良純	九大院農
66	平成30年 (2018)	麹菌における有用遺伝子の発現制御機構の解明とその応用研究	五味 勝也	東北大院農
67	平成31年 (2019)	アミロイドβの毒性配座理論を基盤としたアルツハイマー病の予防戦略	入江 一浩	京大院農
68	平成31年 (2019)	生合成マシナリー再構築による生理活性物質の生産と多様性創出機構の解明	及川 英秋	北大院理
69	令和2年 (2020)	高等菌類由来の生物活性物質に関する化学的研究	河岸 洋和	静岡大グリーン・科技研
70	令和2年 (2020)	酵母のストレス耐性に関する新規な分子機構と高機能開発	高木 博史	奈良先端大
71	令和3年 (2021)	植物フラボノイドの生合成と構造的多様性に関する酵素科学的研究	中山 亨	東北大院工
72	令和3年 (2021)	昆虫の神経イオンチャネルと除虫菊によるピレスリン生合成の制御に関する化学生物学的研究	松田 一彦	近畿大農
73	令和4年 (2022)	植物ホルモン応答機構の分子基盤	上口(田中)美弥子	名大生物機能セ
74	令和4年 (2022)	C1微生物の生存戦略における分子・細胞基盤の解明と機能開発	阪井 康能	京大院農
75	令和5年 (2023)	微生物天然化合物の構造・機能多様性を創出する新規生合成酵素・機構に関する研究	大利 徹	北大院工

76	令和5年	(2023)	アミノ基キャリアタンパク質を介したリジン等天然化合物の新規合成システムに関する研究	西山 真	東大院農生科
77	令和5年	(2023)	フラボノイド系植物色素の化学・生物学および応用研究	吉田 久美	名大院情報学
78	令和6年	(2024)	食と健康に関連した生命現象の化学反応	内田 浩二	東大院農生科
79	令和6年	(2024)	微生物における細胞制御の統合的理解	田中 寛	東工大化生研
80	令和7年	(2025)	多様な微生物代謝の発見と解析ならびにその統合的応用に関する基盤研究	小川 順	京大院農
81	令和7年	(2025)	B型肝炎ウイルス由来中空ナノ粒子（バイオナノカプセル）の革新的応用研究	黒田 俊一	阪大産研

日本農芸化学会功績賞

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
1	昭和61年 (1986)	微生物資源の分類と菌株保存	飯塚 廣	東京理大
2	昭和61年 (1986)	乳および卵蛋白質の構造と機能に関する生化学的ならびに物理化学的研究	山内 邦男	東大農
3	昭和62年 (1987)	抗生物質研究における生物有機化学的展開	大岳 望	東大応微研
4	昭和62年 (1987)	デンプン科学における物理化学的手法の展開	小野宗三郎	前阪府大
5	昭和63年 (1988)	酢酸菌の生化学的研究	鮎山 實	山口大農
6	昭和63年 (1988)	微生物の化学分類に関する研究	駒形 和男	東大応微研
7	平成元年 (1989)	ユーグレナの細胞機能の解析と新規資源生物としての利用	北岡正三郎	阪府大農
8	平成元年 (1989)	生理活性物質の構造活性相関と分子設計に関する研究	藤田 稔夫	京大農
9	平成2年 (1990)	微生物の好気条件における応答機能の解明と分子育種に関する研究	矢野 圭司	京大農
10	平成2年 (1990)	生体異物による代謝変動と制御に関する栄養学的研究	吉田 昭	名大農
11	平成3年 (1991)	生物活性物質を生産する微生物とその応用に関する研究	岡見 吉郎	微化研
12	平成3年 (1991)	食品・生体系におけるアミノカルボニル反応に関する研究	加藤 博通	東大農
13	平成4年 (1992)	酵素反応の速度論的解析の展開	廣海啓太郎	福山大工
14	平成4年 (1992)	植物起源の生理活性蛋白質の構造と機能に関する研究	船津 軍喜	九大農
15	平成5年 (1993)	抗菌性物質の生産, 作用, 耐性に関する研究	伊崎 和夫	東北大農
16	平成5年 (1993)	微生物プロテアーゼに関する研究—構造・活性相関—	鶴 大典	長崎大薬
17	平成6年 (1994)	健康・栄養に関与する細胞機能の生化学的研究	杉本 悦郎	京大農
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解析と生命科学への応用	長谷川 明	岐阜大農
20	平成7年 (1995)	生物間相互作用に関わる植物二次代謝産物の化学的研究	水谷 純也	北大農
21	平成8年 (1996)	生体触媒の機能解析と応用に関する研究	小田 順一	京大化研
22	平成8年 (1996)	微生物機能の資源・環境問題への利用に関する基礎的研究	児玉 徹	東大院農生科
23	平成9年 (1997)	産業酵素の機能開発に関する分子論的研究と応用	一鳥 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的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	理研	
37	平成16年 (2004)	微生物の新規な代謝機能の解明とその応用に関する研究	加藤 暢夫	京大院農
38	平成16年 (2004)	古細菌新規エーテル型リン脂質に関する進化的, 分類学的, 生態学的研究	古賀 洋介	産医大医
39	平成17年 (2005)	微生物の形態分化・二次代謝の遺伝生理学的解析と応用研究	越智 幸三	食総研
40	平成17年 (2005)	環境分野における微生物の新規な代謝機能の開発と分子基盤	古川 謙介	九大院農
41	平成18年 (2006)	フラボノイドの生態生物化学に関する研究	田原 哲士	北大院農
42	平成18年 (2006)	ジベレリンの生理作用の多様性解明に関する研究	山口五十磨	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構	藤田泰太郎	福山大生命工
45	平成20年 (2008)	微生物による合成高分子の分解・代謝に関する生化学的・分子生物学的研究	河合富佐子	岡山大資生研
46	平成20年 (2008)	食品機能分子と腸管系の相互作用の解析	清水 誠	東大院農生科
47	平成21年 (2009)	枯草菌の遺伝・育種に関する先導的研究	河村富士夫	立教大理
48	平成21年 (2009)	菌類の生理活性二次代謝産物に関する生物有機化学的研究	佐々 武史	山形大名誉教授
49	平成22年 (2010)	食品成分に関する脂質栄養学的研究	今泉 勝己	九大院農
50	平成22年 (2010)	好熱菌由来の極限酵素の機能開発	大島 敏久	九大院農
51	平成23年 (2011)	麹菌の細胞生物学的解析と応用に関する研究	北本勝ひこ	東大院農生科
52	平成23年 (2011)	微生物によるヘテロオリゴ糖代謝の分子細胞学的解析と複合糖質工学の新展開	山本 憲二	石川県大資源研
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)	バイオフィーマティックスによる生物機能開発	久原 哲	九大院農
56	平成25年 (2013)	昆虫生理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
60	平成28年 (2016)	ゲノム合成から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	福田 雅夫	長岡技科大工
61	平成28年 (2016)	食品成分の体調調節機能に関する統合的研究	山田 耕路	崇城大生物生命
62	平成29年 (2017)	核酸結合タンパク質の構造機能相関と機能開発	木村 誠	九大院農
63	平成29年 (2017)	微生物ゲノムの解読と機能解析	吉川 博文	東農大応生
64	平成30年 (2018)	がん細胞の特性を標的とする阻害剤の化学生物学的研究	井本 正哉	慶應大理工
65	平成30年 (2018)	タンパク質の新機能性開発に関する多面的基盤研究	裏出 令子	京大院農
66	平成31年 (2019)	糸状菌における多糖分解酵素遺伝子群の発現制御に関する研究	小林 哲夫	名大院生命農
67	平成31年 (2019)	生体情報応答性カルシウム結合蛋白質およびその相互作用因子に関する構造と機能	牧 正敏	名大院生命農
68	令和2年 (2020)	ゲノム合成からゲノム移動までの一気通貫システム開発	板谷 光泰	高機能遺伝子デザイン技研組合
69	令和2年 (2020)	バクテリアによる γ -グルタミル化合物代謝の遺伝生化学的・構造生物学的研究とそ	鈴木 秀之	京都工繊大

			の応用展開			
70	令和3年	(2021)	微生物由来の産業用酵素の探索、構造機能解析とバイオテクノロジーへの応用	稲垣	賢二	岡山大院環境生命
71	令和3年	(2021)	アミノ酸代謝関連酵素の分子基盤と機能開発	吉村	徹	名大院生命農
72	令和4年	(2022)	醸造微生物の細胞表層機能に関する生化学的研究とその産業応用	阿部	敬悦	東北大院農
73	令和4年	(2022)	動物細胞ゲノムの構造・核内動態とその制御に関する分子細胞生物学的研究	奥村	克純	三重大院生物資源
74	令和5年	(2023)	分裂酵母を基盤とした増殖制御機構と CoQ ₁₀ 合成の研究	川向	誠	島根大農生命系
75	令和5年	(2023)	膜を基軸とする微生物代謝の分子基盤と機能開発	山田	守	山口大院創科
76	令和6年	(2024)	脂質代謝制御に関する食品機能学的研究	長岡	利	岐阜大応用生物
77	令和6年	(2024)	糸状菌の菌糸極性生長・形態分化に関わる機能分子の細胞遺伝学	堀内	裕之	東大院農生科
78	令和7年	(2025)	骨・脂質代謝を制御する植物化学成分およびミネラルの生理機能学的研究	上原	万里子	東農大応生
79	令和7年	(2025)	食品の高機能成分の生理活性および物性の解明に関する研究	熊谷	日登美	日大生資

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) (ロ) (ハ)	昭和43年 (1968)	清酒製造法の機械化	安藤 智雄	大倉酒造
2 (イ) (ロ)	昭和43年 (1968)	新型屋外醗酵貯酒タンクの開発と実用化	栗山 一秀	大倉酒造
3 (イ) (ロ)	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	今安 聰	大倉酒造
4 (イ) (ロ)	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	高柳 正	朝日麦酒
5 (イ) (ロ)	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	原田 恒雄	朝日麦酒
6	昭和45年 (1970)	デキストランの工業的製造法の確立	加藤 武明	住友化学工業
7	昭和46年 (1971)	発酵工程の自動化についての貢献	植田 賢三	住友化学工業
8 (イ) (ロ) (ハ)	昭和46年 (1971)	注射用無水結晶ぶどう糖 (α -D-型および β -D-型) の製造	吉田 文彦	キッコーマン醬油
9	昭和47年 (1972)	活性スラッジ法による産業排水の処理	一鳥 英治	キッコーマン醬油
10	昭和48年 (1973)	コラーゲンの新しい応用	草井 清	長瀬産業
11 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	昭和49年 (1974)	清酒泡なし酵母の造成およびその実用化	小巻 利章	長瀬産業
12 (イ) (ロ) (ハ)	昭和49年 (1974)	甜菜糖製造におけるメリビアーゼ応用新技術の開発とその工業化	篠田 晃	名糖産業
13	昭和50年 (1975)	ジベレリンを利用する無発芽麦芽製造法の開発	七字 三郎	微工研
14 (イ) (ロ)	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	山下 一男	東海糖業
15 (イ) (ロ)	昭和51年 (1976)	微生物加水分解酵素の応用開発	服部 圭助	東海糖業
16	昭和52年 (1977)	配合飼料生産技術の改良	伊藤 芳直	東海糖業
17 (イ) (ロ) (ハ)	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	小野 英男	住友重機械工業
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	宮田 暉夫	日本皮革
19 (イ) (ロ) (ハ)	昭和53年 (1978)	醸造酢の新生産技術と利用法の開発	大内 弘造	醸試
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	布川弥太郎	醸試
21 (イ) (ロ)	昭和55年 (1980)	酵素法による L-リジン製造法の開発	熊谷知栄子	醸試
22 (イ) (ロ)	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	秋山 裕一	国税庁鑑定企画
23 (イ) (ロ) (ハ)	昭和56年 (1981)	新ステロイド醗酵の開発	鈴木 英雄	微工研
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	上林 明	微工研
25 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	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	小原 潤一	北海道糖業
26 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	昭和58年 (1983)	3-フェノキシベンジル系合成ビレスロイドの発明・開発	田原 早苗	朝日麦酒
27 (イ) (ロ) (ハ)	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	河盛 好昭	協和発酵工業
28 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	昭和59年 (1984)	穀類原料の無蒸煮・低温蒸煮アルコール醗酵技術の開発	平野 欣也	協和発酵工業
29 (イ) (ロ) (ハ)	昭和59年 (1984)	微生物によるリパーゼの工業生産とその利用	辻阪 好夫	阪市工研
			岡田 茂孝	阪市工研
			麻生 和衛	日本農産工業
			鈴木 智雄	微工研
			太宰 宙朗	微工研
			福永 和二	クラレ
			服部 健一	花王石鹼
			正井 博之	中埜酢店
			川村 吉也	中埜酢店
			山田 弘毅	中埜酢店
			天羽 幹夫	朝日麦酒
			福村 隆	阪市大理
			加藤 嵩一	東レ
			宮崎 幸雄	科研化学
			原 正幸	科研化学
			今田 幸男	三菱化成
			石川 八郎	三菱化成
			西川大吉郎	三菱化成
			吉沢 淑	醸試
			友田 勝巳	武田薬品工業
			宮田 孝一	武田薬品工業
			磯野 正雄	元武田薬品工業
			大村栄之助	武田薬品工業
			板谷 信重	住友化学工業
			松尾 憲忠	住友化学工業
			奥野 吉俊	住友化学工業
			吉岡 宏輔	住友化学工業
			原 昌道	醸試
			飯村 稜	醸試
			大塚 謙一	元醸試
			松元 信也	サントリー
			吉栖 肇	サントリー
			宮田 進	サントリー
			井上 繁	サントリー
			町田 晴夫	名糖産業
			東 俊彦	名糖産業
			国生 純孝	名糖産業

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
30 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	昭和60年 (1985)	L-システインの新製造法の開発と工業化	佐野孝之輔 山本 泰	味の素 味の素
31 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	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	楠本 勇夫 横関 健三 藤田 泰宏 菅 忠三 原 康弘 松原 浩一 森原 和之 岡 達	味の素 味の素 三井石油化学工業 三井石油化学工業 三井石油化学工業 三井石油化学工業 東宝薬品工業 塩野義製薬
32 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	昭和61年 (1986)	酵素法によるヒト・インシュリンの半合成	続木 博茂 木村 良臣 橋本 直樹 長島 義明 吉岡 和夫 日高 秀昌 栄田 利章 足立 堯 斉藤 安弘 中井 公忠 渡辺 一郎 佐藤 好昭 榎本 兼彦 三好 歳雄 青木 初夫 向阪 正信 許斐 聡雄 都築 勝昭 渋谷 友三 小松 謙一 市川 茂彰 奈良 高 岡地 諒 手柴 貞夫 倉都 祥行 塚田 陽二 太田 泰弘 杉森 恒武 伊藤 進 川合 修次 岡本暉公彦 堀江 雄 木村 邦男 堀 恵一 中野 衛一 小山 泰二 鈴木 勝 増田 力 小川 欽也 山本 昭 手塚 晴也 福本 毅彦 藤尾 達郎 丸山 明彦 杉山 喜好 古屋 晃 薄葉 久 中川 正人 江藤 正和 梅村 武明 広原日出男 矢野 俊彦 小野 幹夫 森 正隆 Leal, Walter Soares	塩野義製薬 塩野義製薬 キリンビール キリンビール キリンビール 明治製菓 明治製菓 明治製菓 明治製菓 日東化学工業 日東化学工業 日東化学工業 三菱レイヨン 藤沢薬品工業 藤沢薬品工業 藤沢薬品工業 藤沢薬品工業 旭化成工業 東洋醸造 旭化成工業 旭化成工業 協和発酵工業 協和発酵工業 協和発酵工業 協和発酵工業 マルキン醤油 マルキン醤油 マルキン醤油 花王 花王 花王 明治屋 明治屋 三菱重工業 キッコーマン キッコーマン キッコーマン 野田産研 信越化学工業 信越化学工業 信越化学工業 信越化学工業 協和発酵工業 協和発酵工業 協和発酵工業 協和発酵工業 アサヒビール アサヒビール アサヒビール 住友化学工業 住友化学工業 住友化学工業 富士フレイバー 日本たばこ産業
33 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	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		蚕糸・昆虫農技研
34 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	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	八田 一 赤地 重光 金 武祚 木野 亨 後藤 俊男 細田 純而 奥原 正国 奥本 正雄 添田 孝彦 安藤 裕康 松浦 明 伊藤 菁我 久我 哲郎 岡部 正実 横尾 義春 藤沢 幸夫	太陽化学 太陽化学 太陽化学 藤沢薬品工業 藤沢薬品工業 藤沢薬品工業 藤沢薬品工業 味の素 味の素 天野製薬 天野製薬 協和発酵工業 協和発酵工業 協和発酵工業 協和発酵工業 武田薬品工業
35 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	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		
36 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	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		
37 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	平成元年 (1989)	酵素法による7-アミノセファロスポラン酸(7ACA)製造技術の研究		
38 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	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		
39 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	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		
40 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	平成2年 (1990)	洗剤用アルカリセルラーゼの開発		
41 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	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		
42 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	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		
43 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	平成4年 (1992)	性フェロモンによる害虫防除		
44 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	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		
45 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	平成5年 (1993)	アサヒスーパードライの開発		
46 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	平成5年 (1993)	家庭・防疫用ピレスロイドーエトック®ーの開発		
47 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	平成6年 (1994)	フェロモンを利用したトラップの開発		
48 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	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		
49 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	平成7年 (1995)	免疫抑制剤FK506(タクロリムス)の発見と開発		
50 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	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		
51 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	平成8年 (1996)	タンパク質誘導体新薬「ノイアップ」の開発		
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		

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
(ロ)			黒田 俊一	神戸大バイオ研
(ハ)			小林 真	武田薬品工業
(ニ)			垣沼 淳司	名大農
53 (イ)	平成9年 (1997)	耐熱性酵素の工業的生産と利用	中島 宏	ユニチカ
(ロ)			永田 和彦	ユニチカ
(ハ)			影山 雅夫	ユニチカ
(ニ)			近藤 仁司	ユニチカ
54 (イ)	平成9年 (1997)	Coryneform bacteria MJ-233株の分子育種法の確立とその菌学的特徴を利用した新規バイオプロセスの開発	湯川 英明	三菱化学
(ロ)			寺沢 真人	三菱化学
(ハ)			小林 幹	三菱化学
(ニ)			内田 康一	三菱化学
55 (イ)	平成10年 (1998)	新規酵素による澱粉からのトレハロース製造法の開発	杉本 利行	林原
(ロ)			久保田倫夫	林原生物化学研究所
(ハ)			仲田 哲也	林原生物化学研究所
(ニ)			津崎 桂二	林原生物化学研究所
56 (イ)	平成10年 (1998)	バクテリアセルロースの生産、物性の特徴とその利用	山中 茂	味の素
(ロ)			渡部乙比古	味の素
(ハ)			井口 正俊	物質工学研
(ニ)			西 美緒	ソニー
57 (イ)	平成11年 (1999)	プロアントシアニジンの機能性解明と開発	有賀 敏明	キッコーマン
(ロ)			細山 浩	キッコーマン
(ハ)			徳武 昌一	キッコーマン
(ニ)			山越 純	キッコーマン
58 (イ)	平成11年 (1999)	<i>Bacillus brevis</i> による上皮細胞増殖因子の工業的製造法の確立	高木 広明	ヒゲタ醤油
(ロ)			東條 敬	ヒゲタ醤油
(ハ)			恵比須省吾	ヒゲタ醤油
(ニ)			宮内 明	ヒゲタ醤油
59 (イ)	平成12年 (2000)	抗酸化製造法の展開—ビール品質劣化の理論的解明からその応用まで—	山岸 信久	サッポロビール
(ロ)			篠塚 健	サッポロビール
(ハ)			高塩 仁愛	サッポロビール
(ニ)			金田 弘拳	サッポロビール
60 (イ)	平成12年 (2000)	D-アミノ酸生産用バイオリクターの開発	高橋 里美	鐘淵化学工業
(ロ)			池中 康裕	鐘淵化学工業
(ハ)			難波 弘憲	鐘淵化学工業
(ニ)			矢島 麗嘉	鐘淵化学工業
61 (イ)	平成13年 (2001)	クレアチニン分解酵素群の開発および改良—クレアチニン測定検査薬の高性能化を目指して—	西矢 芳昭	東洋紡績
(ロ)			山本 和巳	東洋紡績
(ハ)			川村 良久	東洋紡績
(ニ)			愛水 重典	東洋紡績
62 (イ)	平成14年 (2002)	花色デザイン技術と花卉新品種の開発	久住 高章	サントリー
(ロ)			田中 良和	サントリー
(ハ)			鈴木 賢一	サントリー
(ニ)			勝元 幸久	サントリー
63 (イ)	平成14年 (2002)	新規機能性を付加した加工米の開発研究	森山 信雄	アルファード食品
(ロ)			篠崎 隆	アルファード食品
(ハ)			金山 功	アルファード食品
(ニ)			矢富 伸治	アルファード食品
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)			榊原 達哉	キッコーマン
67 (イ)	平成16年 (2004)	抗真菌剤Micafungin (FK463) の発見と開発	橋本 正治	藤沢薬品工業
(ロ)			岩元 俊朗	藤沢薬品工業
(ハ)			鶴海 泰久	藤沢薬品工業
(ニ)			橋本 道真	藤沢薬品工業
68 (イ)	平成18年 (2006)	高効率バイオ不斉還元システムの開発と工業化	八十原良彦	カネカ
(ロ)			木崎 憲之	カネカ
(ハ)			川野 茂	カネカ
(ニ)			長谷川淳三	カネカ
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	ヤクルト本社
(ロ)			木村 雅行	ヤクルト本社
(ハ)			三沢 宏	ヤクルト本社
(ニ)			赤星 良一	ヤクルト本社
70 (イ)	平成19年 (2007)	食酢の健康機能とおいしさの解明に基づく新飲用黒酢の開発	大島 芳文	ミツカン
(ロ)			多山 賢二	鈴峯女短大
(ハ)			赤野 裕文	ミツカン
(ニ)			岸 幹也	ミツカングループ本社
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

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
(ニ)			小野 佳子	サントリー
73 (イ)	平成20年 (2008)	新規ネオニコチノイド系殺虫剤クロチアニジンの開発	采女 英樹	住友化学
(ロ)			高延 雅人	住友化学
(ハ)			横田 篤宜	住友化学
(ニ)			赤山 敦夫	住友化学
74 (イ)	平成21年 (2009)	L-テアニンの工業的生産技術の確立と機能性食品としての研究開発	ジュネジャレカ ラジュ	太陽化学
(ロ)			朱 政治	太陽化学
(ハ)			大久保 勉	太陽化学
(ニ)			小関 誠	太陽化学
75 (イ)	平成22年 (2010)	<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 幹太	アサヒビール
(ハ)			鈴木 康司	アサヒビール
(ニ)			飯島 和丸	アサヒビール
78 (イ)	平成23年 (2011)	FAD グルコース脱水素酵素の発見と、それを応用した新規血糖値センサの開発	中南 貴裕	パナソニックヘルスケア
(ロ)			中山 潤子	パナソニックヘルスケア
(ハ)			小村 啓悟	池田糖化工業
(ニ)			真田 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 聡	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 倫明	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
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)	乳由来血圧降下ペプチド素材の開発	山本 直之	カルビス
(ロ)			中村 康則	カルビス
84	平成26年 (2014)	ジペプチド発酵技術の開発と工業化	協和発酵バイオ株式会社(賛助会員)	
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
(ニ)			牧野 聖也	明治
86 (イ)	平成26年 (2014)	免疫調節多糖体を産生する乳酸菌を活用した機能性ヨーグルトの開発	池上 秀二	明治
(ロ)			狩野 宏	明治
(ハ)			伊藤 裕之	明治
(ニ)			味の素株式会社(賛助会員)	
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	サッポロビール株式会社(賛助会員)	
88	平成27年 (2015)	ビール泡品質向上への一貫した取組み	南木 昂	長谷川香料
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	黒林 淑子	長谷川香料
(ロ)			渡辺 広幸	長谷川香料
(ハ)			前田 知子	長谷川香料
(ニ)			ボッカサッポロフード & ビバレッジ株式会社(賛助会員)	
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	山本 万里	農研機構食総研
91 (イ)	平成28年 (2016)	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	立花 宏文	九大院農学研究院
(ロ)			酒瀬川洋児	JA かがしま
(ハ)			岡本 武久	アサヒ飲料
(ニ)			上田 恭義	カネカ
92 (イ)	平成28年 (2016)	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	植田 尚宏	カネカ
(ロ)			久保 博司	カネカ
(ハ)			北野 光昭	カネカ
(ニ)			キッコーマン株式会社(賛助会員)	
93	平成28年 (2016)	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	藤原 大介	キリン
94 (イ)	平成28年 (2016)	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	城内 健太	小岩井乳業
(ロ)			杉村 哲	キリン
(ハ)			藤井 敏雄	キリン
(ニ)			味の素株式会社(賛助会員)	
95	平成29年 (2017)	新規酵素による汎用的ペプチド新製法の開発とアスパルテームの工業生産	塩野 貴史	キリン
96 (イ)	平成29年 (2017)	天然吸着剤による茶飲料からのカフェイン除去技術の開発	河合淳一郎	キリンビバレッジ
(ロ)			山本研一朗	キリン
(ハ)			四元 祐子	キリン
(ニ)			サントリーホールディングス株式会社(賛助会員)	
97	平成29年 (2017)	ケルセチン配糖体配合飲料 特定保健用食品「伊右衛門 特茶」の開発	日本食品化工株式会社(賛助会員)	
98	平成29年 (2017)	活性炭触媒を利用した脱水縮合技術の開発とそれをを用いた難消化性グルカンの生産		

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
99 (イ)	平成30年 (2018)	ホップ品質の多角的な解析とその応用	蛸井 潔	サッポロビール
99 (ロ)			糸賀 裕	サッポロビール
99 (ハ)			岡田 行夫	サッポロビール
99 (ニ)			鯉江弘一朗	サッポロビール
100 (イ)	平成30年 (2018)	GABA の生産技術の確立と高機能食品の市場開発	堀江 健二	ファーマフーズ
100 (ロ)			渡部 和哉	ファーマフーズ
100 (ハ)			山津 敦史	ファーマフーズ
100 (ニ)			坂下 真耶	ファーマフーズ
101 (イ)	平成30年 (2018)	地域資源を活かした速醸新魚醤類の開発と商品化	宇多川 隆	福井県食品加工研
101 (ロ)			白崎 裕嗣	室次
101 (ハ)			森山外志夫	もりやま
101 (ニ)			片口 敏昭	片口屋
102 (イ)	平成31年 (2019)	作物の高温耐性を高める揮発性バイオスティミュラント「すずみどり」の開発	山内 靖雄	神戸大院農
(ロ)			河合 博	ファイトクローム
103 (イ)	平成31年 (2019)	新しい水溶性食物繊維イソマルトデキストリン (ファイバリクサ [®]) の開発	渡邊 光	林原
(ロ)			山本 拓生	林原
(ハ)			阿賀 創	林原
(ニ)			西本 友之	林原
104	平成31年 (2019)	吸収性に優れ、カラダ作りに最適な革新的乳たんぱく質飲料の開発研究	株式会社 明治 (賛助会員)	
105 (イ)	平成31年 (2019)	乳酸菌バクテリオシン、ナイシンを利用した安全な口腔ケア剤に関する技術開発	永利 浩平	優しい研究所
(ロ)			園元 謙二	九大院農
(ハ)			善藤 威史	九大院農
(ニ)			手島 大輔	トライフ
106 (イ)	令和2年 (2020)	L-グルタミン酸オキシダーゼの発見と応用開発	日下部 均	エンザイム・センサ
(ロ)			野口 利忠	ヤマサ醤油
(ハ)			稲垣 賢二	岡山大院環境生命
107	令和2年 (2020)	腸内細菌叢の代謝制御によるポリアミン産生技術を用いた機能性食品の開発	松本 光晴	協同乳業
108 (イ)	令和2年 (2020)	サラシア属植物のヒト消化管調節因子の解明と新規機能性食品の開発	植田 文教	富士フィルム
(ロ)			小田由里子	富士フィルム
109 (イ)	令和3年 (2021)		金阪 寛	江崎グリコ
(ロ)			田中 智子	江崎グリコ
(ハ)			滝井 寛	江崎グリコ
110 (イ)	令和3年 (2021)	河内晩柑の機能性を活かし中高年者の認知機能維持に貢献する果汁飲料の開発	首藤 正彦	えひめ飲料
(ロ)			古川 美子	松山大薬
(ハ)			伊賀瀬道也	愛媛大医
(ニ)			福田 直大	愛媛県経済労働部
111	令和3年 (2021)	ビール製造工程の微生物管理向上への一貫した取り組み	サッポロビール株式会社 (賛助会員)	
112 (イ)	令和4年 (2022)	インフラマソーム制御を介した新しい眼の健康維持アプローチ：KW乳酸菌の開発と事業化	森田 悠治	キリンホールディングス
(ロ)			鈴木 弘章	キリンホールディングス
(ハ)			山崎 雄大	キリンホールディングス
(ニ)			藤原 大介	キリンホールディングス
113	令和4年 (2022)	高度な酸化安定性を付与したDHA・EPA油“プロレア [®] ”の開発と応用展開	不二製油株式会社 (賛助会員)	
114 (イ)	令和5年 (2023)	認知機能改善と体脂肪低減作用を有する熟成ホップの発見と事業応用	阿野 泰久	キリンホールディングス
(ロ)			福田 隆文	キリンホールディングス
(ハ)			山崎 雄大	キリンホールディングス
115	令和5年 (2023)	認知機能改善作用を有するビフィズス菌MCC1274の開発と事業化	森永乳業株式会社 (賛助会員)	
116	令和6年 (2024)	酵母の醸造特性・物質変換に着目したビールテイスト飲料の品質向上と商品開発	サッポロビール株式会社 (賛助会員)	
117	令和6年 (2024)	PCRによる食物アレルギー検査法の開発、公定法化、市販キット化	ハウス食品グループ本社株式会社 (賛助会員)	
118 (イ)	令和7年 (2025)	カネカ生分解性バイオポリマー Green Planet [®] 生産微生物の開発と事業化	佐藤 俊輔	カネカ
(ロ)	令和7年 (2025)		有川 尚志	カネカ
119 (イ)	令和7年 (2025)		出雲 貴幸	サントリーウエルネス
(ロ)	令和7年 (2025)		大塚 祐多	サントリーウエルネス
119 (ハ)	令和7年 (2025)	ロコモティブシンドローム対策を目指したロコモアの開発研究	永井 研迅	サントリーウエルネス
(ニ)	令和7年 (2025)		長谷部杏子	サントリーウエルネス
120	令和7年 (2025)		ハウス食品グループ本社株式会社 (賛助会員)	

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	氏名	所属(当時)
1	昭和26年 (1951)	バイロシンに関する研究	松井 正直	
2	昭和26年 (1951)	醤油香気成分に関する研究	横塚 保	

農芸化学賞 (本会扱)

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
1	昭和27年 (1952)	結晶性カタラーゼに関する研究	白川 正治	福岡女大
2 (イ)	昭和27年 (1952)	イソアミラーゼに関する研究	丸尾 文治	東大農
(ロ)			小林 恒夫	東大農
3	昭和28年 (1953)		黒岩 芳朗	キリン麦酒
4	昭和28年 (1953)		千手 諒一	九大農
5	昭和28年 (1953)	鎖状高分子分裂の動力学及びその関連研究	村尾 澤夫	鳥取大農
6	昭和29年 (1954)	ペニシリン分解酵素に関する研究	岩本 喜一	滋賀県立農短大
7	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	志村 憲助	東北大農
8	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	里村 幸男	阪市大理工
9	昭和30年 (1955)	菌核菌の生化学的研究	玉利勤治郎	新潟大農
10	昭和30年 (1955)	稲熱病菌の代謝生産物に関する研究	田村 三郎	東大農
11	昭和30年 (1955)	油脂の酸化防止に関する研究	瓜谷 郁三	名大農
12 (イ)	昭和31年 (1956)	黒斑病甘薯の病理化学的研究	池田庸之助	東大応微研
		酸化細菌による乳酸及び新 γ -ピロリン誘導体の生成に関する研究		

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
(ロ)			相田 浩	東大応微研
13	昭和31年 (1956)	<i>Aspergillus versicolor</i> の代謝産物に関する研究	初田 勇一	鳥取大農
14	昭和31年 (1956)	新色素Sterigmatocystin 及び Versicolorin の構造決定	前川 一之	愛媛大農
15	昭和32年 (1957)	過沃素酸化による生理的活性蛋白質の研究	足立 達	東北大農
16	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	岡崎 浩	三共
17	昭和32年 (1957)	糸状菌のアミラーゼに関する研究	高橋 甫	東大応微研
18	昭和33年 (1958)	微生物のクエン酸分解に関する研究	清水 純夫	信州大農
19	昭和33年 (1958)	<i>Mentha rotundifolia</i> 精油の新テルペンケトン rotundifolone の研究	野田万次郎	西京大農
20	昭和33年 (1958)	脂質のクロマトグラフ的研究	原田 篤也	阪大産研
21	昭和34年 (1959)	微生物の Phenolsulphatase について	井上 雄三	京大化研
22	昭和34年 (1959)	第二菊酸の完全合成並びにビレトリン類の絶対配置の決定	田村 學造	東大農
23	昭和34年 (1959)	火落菌の新生育因子 Hiochic Acid に関する研究	藤野 安彦	帯畜大酪農
24	昭和35年 (1960)	複合脂質に関する研究	上田誠之助	九大農
(イ)		黒麹菌の澱粉分解酵素系に関する研究	林田 晋策	九大農
(ロ)			國中 明	ヤマサ醤油
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	丸茂 晋吾	理研
26	昭和35年 (1960)	<i>Penicillium islandicum</i> の生産する毒性物質, islanditoxin の化学構造に関する研究	大西 博	野田産研
27	昭和36年 (1961)	抗滲透圧性酵母の研究	千葉 英雄	京大農
28	昭和36年 (1961)	結晶 Phosphoglyceric acid mutase に関する研究	野本 正雄	理研
29	昭和36年 (1961)	<i>Streptomyces griseus</i> の生産する新プロテアーゼに関する研究	宮尾 興平	エーザイ
30	昭和36年 (1961)	fungisporin に関する研究	森田 雄平	京大食研
31	昭和36年 (1961)	植物過酸化酵素に関する研究	山本 武彦	阪市大理工
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	赤沢 堯	名大農
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	岩佐 順吉	岡山大農
34	昭和37年 (1962)	『はなひりのき』の有効成分“Grayanotoxin”の構造に関する研究	熊沢善三郎	京大農
(イ)			柄倉辰六郎	京大農
(ロ)			中林 敏郎	静岡大農
35	昭和37年 (1962)	微生物のケト酸代謝に関する研究	福井 作蔵	東大応微研
36	昭和37年 (1962)	フラボノイド色素の化学的研究	宮野 眞光	東大農
37	昭和37年 (1962)	醗酵菌類によるペントザン並びにペントース代謝の研究	江藤 守總	九大農
38	昭和37年 (1962)	ロテノンおよび関連化合物の完全合成	桐村 二郎	味の素中研
39	昭和38年 (1963)	サリゲニン環状燐酸エステルの研究	副島 正美	東北大農
40	昭和38年 (1963)	微生物法による絹糸蛋白質の化学的特性と合成ポリアラニン繊維に関する研究	西沢 吉彦	住友化学工業
41	昭和38年 (1963)	ババインの酵素作用に関する研究	檜山 進	阪大産研
42	昭和38年 (1963)	有機燐殺虫剤の研究	山中 啓	香川大農
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	旭 正	名大農
44	昭和38年 (1963)	乳酸菌のイソメラーゼに関する研究	坂村 貞雄	北大農
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	高橋 信孝	東大農
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	田中 勝宣	協和発酵
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	田中 博	名大農
48	昭和39年 (1964)	グルタミン酸醗酵におけるビオチンの作用に関する研究	養田 泰治	東大農
49	昭和39年 (1964)	麦類赤黴病菌の色素 Rubrofusarin の化学構造	久山 眞平	東大農
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	佐々岡 啓	京大食研
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	外村 健三	醗酵研
52	昭和40年 (1965)	テアニンの生合成に関する研究	中村 良	名大農
53	昭和40年 (1965)	麹菌の α -アミラーゼの生成に関する研究	堀口 雅昭	東大農
54	昭和40年 (1965)	鶏卵卵白の泡立ちに関する研究	森 謙治	東大農
55	昭和40年 (1965)	Ciliatine の生化学的研究	上田 博夫	阪府大農
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	遠藤 章	三共
57	昭和41年 (1966)	合成薄荷に関する研究	大熊 和彦	理研
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	大岳 望	東大応微研
59	昭和41年 (1966)	新植物生長調節物質 abscisin II に関する化学的研究	大林 晃	鹿児島大農
60	昭和41年 (1966)	Blasticidin S の化学構造の決定	深海 浩	京大農
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	船引 龍平	岩手大農
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	掘越 弘毅	理研
63	昭和41年 (1966)	筋肉蛋白質の代謝回転	森原 和之	塩野義製薬
64	昭和41年 (1966)	糸状菌溶解酵素及び糸状菌細胞表層の研究	山田 秀明	京大食研
65	昭和41年 (1966)	微生物プロテアーゼのエラストーゼ活性と特異性に関する研究	岩原章二郎	香川大農
66	昭和41年 (1966)	結晶アミン酸化酵素に関する研究	大石 邦夫	東大応微研
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	加藤 博通	東大農
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	木佐木卓郎	専売中研
69	昭和42年 (1967)	食品の非酵素的褐変に関する研究	桜井 成	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		
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ポロールとその関連物質に関する研究	高橋 穰二	東京教育大農
72	昭和42年 (1967)	微生物による炭化水素の利用に関する研究	藤田 稔夫	京大農
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	船津 軍喜	九大農
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	向井純一郎	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		

農芸化学奨励賞

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
76	昭和43年 (1968)	ルービン未熟種子に含まれる植物生長調整物質に関する研究	小清水弘一	京大農
77	昭和43年 (1968)	枯草菌プロテアーゼに関する研究	鶴 大典	阪市大理
78	昭和43年 (1968)	シリル法によるヌクレオシドの合成	西村 卓三	三共中研
79	昭和43年 (1968)	青葉アルコール反応に関する研究	畑中 顯和	京大化研
80	昭和43年 (1968)	大豆蛋白質に関する研究	福島 男児	キッコーマン中研
81	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
(イ)			兵藤 宏	名大農
(ロ)			矢野 圭司	東大農
82	昭和43年 (1968)	結晶 <i>p</i> -hydroxybenzoate hydroxylase に関する研究	山本 出	東農大農
83	昭和43年 (1968)	ニコチン、ピレスリン殺虫剤の毒理学的研究	磯野 清	理研
84	昭和44年 (1969)	ポリオキシンの化学構造の研究		

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
85	昭和44年 (1969)	新抗生物質ピロールニトリンに関する研究	今中 宏	藤沢薬品工業
86 (イ)	昭和44年 (1969)	微生物の生産する凝乳酵素に関する研究	岩崎慎二郎	名糖産業
(ロ)			柳 洲鉉	東大農
87	昭和44年 (1969)	L-グルタミン酸生産菌のバクテリオファージに関する研究	沖 俊一	三楽オーシャン
88	昭和44年 (1969)	細菌におけるリジン代謝の酵素化学的研究	左右田健次	京大化研
89 (イ)	昭和44年 (1969)	カナマイシンの全合成	長谷川 明	京大農
(ロ)			栗原 紀夫	京大農
90	昭和44年 (1969)	米穀の脂質と貯蔵時の品質変化に関する研究	安松 克治	武田薬品工業
91	昭和44年 (1969)	昆虫の摂食阻害性植物成分の研究	和田弘次郎	名大農
92	昭和45年 (1970)	生体膜の複合脂質に関する生化学的研究	渋谷 勲	東大応微研
93	昭和45年 (1970)	鶏卵ふ化時の生化学的研究	島林 幸英	三重大農
94	昭和45年 (1970)	血漿コレステロールエステルの代謝に関する研究	菅野 道廣	九大農
95	昭和45年 (1970)	セリン生成系と解糖系の代謝分岐に係る酵素類の構造と機能	杉本 悦郎	京大農
96	昭和45年 (1970)	微生物糖イソメラーゼに関する研究	高崎 義幸	微工研
97	昭和45年 (1970)	<i>Candida utilis</i> によるアルドペントースよりケトペントースへの変換酵素とその制御機構に関する研究	堀津 浩章	岐阜大農
98 (イ)	昭和45年 (1970)	高等植物に含まれる新ジベレリンおよびジベレリングルコシドの単離と構造解明	室伏 旭	東大農
(ロ)			横田 孝雄	東大農
99	昭和45年 (1970)	Protoplast bursting factor に関する研究	山口 務	東洋醸造研
100 (イ)	昭和46年 (1971)	大豆蛋白質の酵素分解—ブラステイン合成に関する研究	荒井 綜一	東大農
(ロ)			山下 道子	東大農
101	昭和46年 (1971)	牛乳カゼインの非酵素的凝固現象に関する研究	伊藤 敏敏	東北大農
102	昭和46年 (1971)	枯草菌の生産する新界面活性ペプチドリビド“サーファクチン”に関する研究	垣沼 淳司	武田薬品工業
103	昭和46年 (1971)	青かびの生産するプロテアーゼ・インヒビターに関する研究	嶋田 協	三重大農
104	昭和46年 (1971)	ビタミン類の糖化合物に関する研究	鈴木 幸雄	岡山大農生研
105	昭和46年 (1971)	微生物によるコレステロール側鎖の切断に関する研究	長澤道太郎	野田産研
106	昭和46年 (1971)	植物細胞培養による脱分化・再分化の生化学的研究	山田 康之	京大農
107	昭和46年 (1971)	グルコン酸菌の糖および糖アルコールの酸化還元酵素系に関する研究	山田 雄三	静岡大農
108	昭和47年 (1972)	ヒマ種子有毒タンパク質リシンに関する研究	石黒 正恒	九大農
109	昭和47年 (1972)	殺魚性リグナン justicidin 類に関する研究	大田 啓一	静岡大農
110	昭和47年 (1972)	魚毒植物の活性成分に関する研究	河津 一儀	岡山大農
111	昭和47年 (1972)	大腸菌におけるリン脂質合成の調節機構に関する研究	鬼頭 誠	京大食研
112	昭和47年 (1972)	微生物による Ribonucleotide 関連物質の代謝と利用に関する研究	坂井 拓夫	阪府大農
113	昭和47年 (1972)	蚕黒きょう病に関する化学的研究	鈴木 昭憲	東大農
114	昭和47年 (1972)	コリスシンの作用機構に関する研究	別府 輝彦	東大農
115	昭和47年 (1972)	アルギニンラセマーゼに関する研究	寄藤 高光	信州大農
116	昭和48年 (1973)	ヒトデの排卵・卵成熟分裂機構に関する化学的研究	池上 晋	東大農
117	昭和48年 (1973)	リゾチームの活性中心構造に関する化学的ならびに物理化学的研究	井本 泰治	山口大農
118	昭和48年 (1973)	Φ x174DNA の合成とそれによろ宿主機能に関する研究	駒野 徹	京大農
119	昭和48年 (1973)	細菌による L-グルタミン酸の菌体外透過蓄積機構に関する研究	渋谷 満	旭化成工業
120	昭和48年 (1973)	Phytohemagglutinin (植物性赤血球凝集素) の生化学的研究	高橋 孝雄	三重大農
121	昭和48年 (1973)	蠅毒草殺虫成分の研究	谷口 栄二	九大農
122 (イ)	昭和48年 (1973)	マロラクチック発酵と同発酵細菌増殖促進—新化合物“グルコシルバントテン酸”に関する研究	吉栖 肇	サントリー
(ロ)			天知 輝夫	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	名大農
124	昭和49年 (1974)	葉緑体における酸素の発生と還元	浅田 浩二	京大食研
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	東北大農
126 (イ)	昭和49年 (1974)	アジド糖を用いる生理活性物質の合成化学的研究 (ポリオキシシン J の全合成など)	葛原 弘美	理研
(ロ)			大類 洋	理研
127	昭和49年 (1974)	酵母の有機酸代謝に関する研究	斉 敏行	朝日麦酒
128	昭和49年 (1974)	食品香氣成分の合成的研究	中谷 陽一	お茶大
129	昭和49年 (1974)	酵母のカルボキシペプチダーゼに関する研究	林 力丸	京大食研
130	昭和49年 (1974)	タンク培養における酸素と炭酸ガスの生理的役割とその制御	廣瀬 義夫	味の素
131	昭和49年 (1974)	高温性放線菌と耐熱性酵素	水沢 清	キッコーマン醤油
132	昭和50年 (1975)	エポキシドンならびに関連化合物の合成・生合成研究	市原 耿民	北大農
133	昭和50年 (1975)	細胞内産生の溶菌酵素によるクロストリジウム属細菌の溶菌	緒方 靖哉	九大農
134	昭和50年 (1975)	澱粉の構造と利用に関する研究	貝沼 圭二	食総研
135	昭和50年 (1975)	新しい膜透過変異株の誘導とその応用に関する研究	菊池 正和	武田薬品工業
136	昭和50年 (1975)	Ezomycin 群抗生物質に関する化学的研究	坂田 完三	理研
137	昭和50年 (1975)	微生物の生産する植物生長物質に関する研究	佐々 武史	山形大農
138	昭和50年 (1975)	芳香族アミノ酸の醗酵生産に関する研究	萩野 浩志	協和発酵工業
139	昭和50年 (1975)	ATP 阻害リボヌクレアーゼに関する研究	山崎 真狩	東大農
140	昭和51年 (1976)	栄養条件による脂肪肝の生成機構とその制御	青山 頼孝	名大農
141	昭和51年 (1976)	Alternaria 属植物病原菌の宿主選択に関する化学的研究	上野 民夫	京大農
142	昭和51年 (1976)	微生物における生理活性脂質関連物質の生化学的研究	木村 光	京大農
143	昭和51年 (1976)	L-アスコルビン酸の関与する褐変および紅変の反応機構	倉田 忠男	東大農
144	昭和51年 (1976)	代謝調節変異株による L-リジンの生産とそのメカニズム	佐野孝之輔	味の素
145	昭和51年 (1976)	^{13}C - ^{13}C カップリングを利用した天然物の構造および生合成研究	瀬戸 治男	東大応微研
146	昭和51年 (1976)	家蚕ウイルスの増殖に関する生化学的研究	姫野 道夫	京大農
147	昭和51年 (1976)	牛成長ホルモンの活性フラグメントに関する研究	山崎 信行	愛媛大農
148	昭和52年 (1977)	薬用植物に含まれる昆虫生理活性物質に関する化学的研究	磯貝 彰	東大農
149	昭和52年 (1977)	シイタケにおけるフレーバー発生の酵素化学的研究	岩見 公和	京大農
150	昭和52年 (1977)	抗サイトカイニンによる植物の化学調節機構の研究	岩村 俣	京大農
151	昭和52年 (1977)	麹菌の自己消化に関する研究	魚住 武司	東大農
152	昭和52年 (1977)	ジメチルスルホキシド-五酸化リンを用いる糖質の新酸化法とその生物化学的応用	柏村 直樹	京大農
153	昭和52年 (1977)	多面的生理作用をもつジホスホグリセリン酸の多機能酵素による新代謝調節	佐々木隆造	京大農
154	昭和52年 (1977)	哺乳動物におけるシリアチン (2-アミノエチルホルホン酸) 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	住友化学工業
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)	スズヤケイ素を用いる糖及びヌクレオシド系化合物の合成	小川 智也	理研

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
159	昭和53年 (1978)	多糖類ビリドキサール酵素の反応機構とアミノ酸合成への応用に関する研究	熊谷 英彦	京大農
160	昭和53年 (1978)	昆虫のフェロモンに関する研究	桑原 保正	筑波大応生化
161	昭和53年 (1978)	C ₃ および C ₄ 光合成炭酸固定の酵素化学的研究	杉山 達夫	静岡大農
162	昭和53年 (1978)	Tunicamycin の発見とその作用機作に関する研究	高月 昭	東大農
163	昭和53年 (1978)	代謝制御因子としての栄養素の機能に関する研究	中野紀和男	名大農
164	昭和54年 (1979)	酢酸菌の糖質代謝系酵素に関する研究	足立 収生	山口大農
165	昭和54年 (1979)	長鎖ジカルボン酸の発酵生産に関する研究	内尾 良輔	味の素
166	昭和54年 (1979)	真核細胞のポリペプチド鎖延長機構に関する研究	江尻慎一郎	岩手大農
167	昭和54年 (1979)	酵素法によるペニシリン、セファロsporin類の生産に関する研究	岡地 諒	協和発酵工業
168	昭和54年 (1979)	クジラ、魚類の脳下垂体ホルモンの単離と化学構造に関する研究	川内 浩司	北里大水産
169	昭和54年 (1979)	ビタミン B ₆ の生合成に関する研究	谷 吉樹	京大農
170 (イ)	昭和54年 (1979)	パーレー葉たばこ香氣成分の化学的研究	藤森 嶺	専売中研
(ロ)			金子 肇	専売中研
171	昭和54年 (1979)	大豆グリシニンの生合成に関する研究	森 友彦	京大食研
172	昭和55年 (1980)	複雑な生物活性天然物の立体特異的全合成	磯部 稔	名大農
173	昭和55年 (1980)	微生物のメタノール代謝に関する酵素化学的研究	加藤 暢夫	鳥取大工
174 (イ)	昭和55年 (1980)	異担子菌酵母における接合管形成誘導物質に関する化学的研究	神谷 勇治	理研
(ロ)			坂神 洋次	東大農
175	昭和55年 (1980)	生体膜の構造と機能における脂質の役割	塚越 規弘	名大農
176	昭和55年 (1980)	昆虫に対してフェロモン作用を持つ物質に関する研究	西野 親生	三菱化成生命研
177	昭和55年 (1980)	種子に含まれる植物生理活性成分に関する研究	福井 宏至	京大薬
178	昭和55年 (1980)	枯草菌菌体外酵素特に α -アミラーゼの生産制御とそのクローニング	山根 國男	東大応微研
179	昭和55年 (1980)	電子伝達系阻害物質ピエリシジン類に関する生物有機化学的研究	吉田 茂男	東大農
180	昭和56年 (1981)	罹病植物におけるファイトアレキシン生成・蓄積機構の酵素学的研究	大羽 和子	名大農
181	昭和56年 (1981)	物理化学的方法論による微生物有機化学の新展開	柿沼 勝己	東工大理
182	昭和56年 (1981)	偏性嫌気性細菌 <i>Selenomonas ruminantium</i> の表層膜の構造に関する研究	神尾 好是	信州大医
183	昭和56年 (1981)	生物活性を有する脂環式化合物の合成研究	北原 武	東大農
184	昭和56年 (1981)	固定化酵素の利用に関する理論的ならびに実験的研究	小林 猛	名大農
185	昭和56年 (1981)	食品の脂質系におけるアミノ・カルボニル反応に関する研究	須山 享三	東北大農
186	昭和56年 (1981)	ポリオーマウイルスの全遺伝子構造の決定と発癌遺伝子の同定	添田 栄一	国立遺伝研
187	昭和56年 (1981)	米のタンパク質顆粒およびアリューロン顆粒に関する研究	田中 國介	京大食研
188	昭和56年 (1981)	微生物の生産する糸状細胞壁溶解酵素に関する研究	富永 嘉男	阪市工研
189 (イ)	昭和56年 (1981)	植物の成長制御に関与する内生生理活性物質の生物有機化学的研究	山口五十磨	東大農
(ロ)			山根 久和	東大農
190	昭和57年 (1982)	鱗翅目昆虫性フェロモンに関する生物有機化学的研究	安藤 哲	カリフォルニア大
191	昭和57年 (1982)	サガミシンおよび関連アミノ配糖体抗生物質の生合成と発酵	加瀬 広	協和発酵工業
192	昭和57年 (1982)	植物防御反応に関する細胞内高、低分子性物質の生物化学的研究	小島 峯雄	名大農
193	昭和57年 (1982)	DNA 関連酵素の特性とその応用に関する研究	穴戸 和夫	理研
194	昭和57年 (1982)	枯草菌プラスミドを使った枯草菌遺伝子操作系の開発	田中 暉夫	三菱化成生命研
195	昭和57年 (1982)	真菌細胞壁多糖の構造と生合成に関する研究	中島 佑	東北大農
196	昭和57年 (1982)	特異な環構造を有する生理活性天然物の合成研究	中原 義昭	理研
197	昭和57年 (1982)	タンパク食品の開発に対するペプチド化学的研究	的場 輝佳	京大食研
198	昭和57年 (1982)	レダクトン類による細胞内DNA鎖の切断に関する研究	村上 浩紀	九大農
199	昭和57年 (1982)	細菌の新しい酵素合成調節機構の解明と <i>in vivo</i> 遺伝子操作系の開発	室岡 義勝	広島大工
200	昭和58年 (1983)	免疫調節活性を有する細菌細胞表層複合糖質成分の有機合成化学的研究	木曾 真	岐阜大農
201	昭和58年 (1983)	生体高分子の水和現象に関する物理化学的研究	月向 邦彦	名大農
202	昭和58年 (1983)	DNA に働く酵素およびタンパク質の遺伝生化学的研究	柴田 武彦	理研
203	昭和58年 (1983)	細菌におけるグルタミン-グルタミン酸生合成系の機能解析と応用	立木 隆	京大農
204	昭和58年 (1983)	大腸菌における抗生物質高感受性変異の機構	玉城 成夫	東大応微研
205	昭和58年 (1983)	カイコ脳ホルモンの精製と単離	長澤 寛道	東大農
206	昭和58年 (1983)	酸化型アスカルビン酸とアミノ酸の反応による新しい遊離基化合物の生成と褐変化反応	林 建樹	名大農
207	昭和58年 (1983)	<i>Bacillus subtilis</i> の変異株によるグアノシンの生産に関する研究	松井 裕	味の素中研
208	昭和58年 (1983)	メチオニン、スレオニンによる体タンパク質節約作用に関する研究	横越 英彦	名大農
209	昭和58年 (1983)	カゼインの特殊構造と特性に関する解析とその応用	吉川 正明	京大農
210	昭和59年 (1984)	微生物におけるピオチンの代謝機構とその制御に関する研究	和泉 好計	京大農
211	昭和59年 (1984)	DNA 傷害突然変異に関する生化学的研究	井上 正	国立遺伝研
212 (イ)	昭和59年 (1984)	トウモロコシ病害における宿主特異性の化学	河野 芳樹	理研
(ロ)			鈴木 義勝	理研
213	昭和59年 (1984)	生物活性を有する複素環天然有機化合物の合成研究	榊原 和征	東大農
214	昭和59年 (1984)	植物性抗菌物質および関連化合物の生物有機化学的研究	田原 哲士	北大農
215	昭和59年 (1984)	タバコシバナムシの性フェロモン・セリコルニンの化学的研究	中馬 達二	専売中研
216	昭和59年 (1984)	ニカメイチュウ幼虫表皮の組織培養系を用いた昆虫成育制御物質の作用機構の研究	西岡 孝明	京大農
217	昭和59年 (1984)	植物オルガネラに関する細胞生化学的研究	西村 幹夫	名大農
218	昭和59年 (1984)	機能性高分子物質特に核酸の菌体外生産とその遺伝情報に関する研究	原 敏夫	九大農
219	昭和59年 (1984)	プロリン特異性ペプチダーゼとそのインヒビターに関する研究	芳本 忠	長崎大薬
220	昭和60年 (1985)	数種の酵素・タンパク質の X 線結晶構造解析に関する研究	相原 茂夫	京大食研
221	昭和60年 (1985)	肝臓ミトコンドリアに存在するアミノ酸代謝酵素の生合成と局在化の制御機構	北川 泰雄	名大農
222	昭和60年 (1985)	大豆タンパク質の生化学的並びに遺伝生化学的研究	喜多村啓介	岩手大農
223	昭和60年 (1985)	微生物酵素を用いる補酵素類の合成とその利用	清水 昌	京大農
224	昭和60年 (1985)	高等植物の茎葉器官分化と緑葉における香氣成分生成に関する研究	関谷 次郎	山口大農
225	昭和60年 (1985)	RuBP カルボキシラーゼ/オキシゲナーゼの分子進化に関する研究	高倍 鉄子	名大農
226	昭和60年 (1985)	植物フレーバー成分の化学並びに生物活性に関する研究	西村 弘行	北大農
227	昭和60年 (1985)	ウシプロキモシン遺伝子のクローニングと微生物における形質発現に関する研究	西森 克彦	東大応微研
228	昭和60年 (1985)	アワヨトウ幼虫の体色黒化ホルモン (MRCH) の単離と構造解析	松本 正吾	東大農
229 (イ)	昭和60年 (1985)	異担子菌酵母の性分化とその引き金反応	宮川 都吉	広島大工
(ロ)			阿部 恵子	東大応微研
230	昭和61年 (1986)	水素ガス資化性微生物に関する研究	五十嵐泰夫	東大農
231	昭和61年 (1986)	「食品の健全性」に関する生物有機化学的研究	大澤 俊彦	名大農
232	昭和61年 (1986)	生体膜リン脂質の生合成と機能に関する分子生物学的研究	太田 明徳	埼玉大理
233	昭和61年 (1986)	スエヒロタケの子実体形成誘導物質に関する研究	川合源四郎	野田産研

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
234	昭和61年 (1986)	ウニ胚の初期発生解析に基づく細胞分裂阻害物質の検索と化学的研究	小林 昭雄	岡山大農
235	昭和61年 (1986)	デキストランの生合成および分解に関する酵素化学的研究	小林 幹彦	東北大農
236	昭和61年 (1986)	好塩細菌における Na ⁺ 駆動型呼吸鎖の発見ならびにその生化学的研究	徳田 元	千葉大生物活性研
237	昭和61年 (1986)	微生物の新しいアミノ酸代謝酵素の特性とその応用	長沢 透	京大農
238	昭和61年 (1986)	有用物質生産のためのバイオリアクターに関する基礎的研究とその応用	中西 一弘	京大農
239	昭和61年 (1986)	A-ファクターによる放線菌の二次代謝及び分化調節機構の分子遺伝学的研究	堀之内弘治	東大農
240	昭和62年 (1987)	生体膜リン脂質に対する環境因子の影響に関する研究	石永 正隆	広島女大家政
241	昭和62年 (1987)	枯草菌ファージベクター系の開発とその利用	河村富士夫	東大応微研
242	昭和62年 (1987)	植物病原菌の毒素の化学	菅原二三男	理研
243	昭和62年 (1987)	特異な生物活性を有する光学活性天然物の有機化学的研究	杉山 長美	東北大農
244	昭和62年 (1987)	プロテアーゼ阻害剤を用いた枯草菌孢子形成機構に関する研究	西野 豊和	倉敷紡績
245 (イ)	昭和62年 (1987)	新規補酵素 PQQ の機能に関する生化学的研究	松下 一信	山口大農
(ロ)			品川恵美子	山口大農
246	昭和62年 (1987)	酵素電極—フローインジェクション分析法の開発に関する研究	松本 清	九大農
247	昭和62年 (1987)	グラム陰性細菌外膜の構造、機能及び生合成に関する研究	水野 猛	名大農
248	昭和62年 (1987)	動物培養細胞の増殖及び分化機能発現の調節に関する研究	山田 耕路	九大農
249	昭和62年 (1987)	微生物による複合糖質代謝関連物質の生産と応用	山本 憲二	京大農
250	昭和63年 (1988)	タンパク質修飾酵素トランスグルタミナーゼの活用に関する研究	伊倉 宏司	京大農
251	昭和63年 (1988)	新規抗生物質の化学的研究	生方 信	理研
252	昭和63年 (1988)	好アルカリ性細菌遺伝子による大腸菌からの蛋白質の菌体外分泌に関する研究	工藤 俊章	理研
253	昭和63年 (1988)	イモの形成と貯蔵タンパク質遺伝子の発現制御	中村 研三	名大農
254	昭和63年 (1988)	新しい視点にもとづく抗腫瘍抗生物質の探索と構造および活性の研究	早川 洋一	キリンビール
255	昭和63年 (1988)	生体内脂質の過酸化により生じる極微弱化学発光の解析と応用に関する研究	宮澤 陽夫	東北大農
256	昭和63年 (1988)	微生物細胞機能の遺伝子工学的改変と有用物質の生産	村田 幸作	京大食研
257	昭和63年 (1988)	活性酸素による遺伝子核酸損傷機構	森田 潤司	同志社女大家政
258	昭和63年 (1988)	分泌酵素遺伝子の導入による酵母 <i>Saccharomyces cerevisiae</i> の育種	山下 一郎	広島大工
259	昭和63年 (1988)	大腸菌 <i>phoA</i> 遺伝子を用いた有用蛋白の分泌生産	依田 幸司	東大農
260	平成元年 (1989)	大腸菌の細胞分裂酵素の研究	石野 史敏	東大応微研
261	平成元年 (1989)	種子タンパク質の高品質化に関する食品化学的並びに遺伝子工学的研究	内海 成	京大食研
262	平成元年 (1989)	細菌の含硫、含セレンアミノ酸代謝関連酵素の新しい機能と応用	江崎 信芳	京大化研
263	平成元年 (1989)	植物細胞壁多糖キシログルカンに関する研究	加藤 陽治	弘前大教育
264	平成元年 (1989)	植物培養細胞における炭酸固定機能に関する研究	佐藤 文彦	京大農
265	平成元年 (1989)	昆虫-植物間相互作用に関与する化学因子	西田 律夫	京大農
266	平成元年 (1989)	特異な生理活性を有する微生物生産物の検索とその化学的研究	林 英雄	阪府大農
267	平成元年 (1989)	微生物が生産するカルモデュリン依存性ホスホジエステラーゼの阻害剤に関する研究	松田 譲	協和発酵工業
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 <i>in vivo</i> 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的合成研究	市川 善康	三重大教育
284	平成3年 (1991)	動物細胞の増殖分化を制御する微生物二次代謝産物に関する化学的生物学的研究	長田 裕之	理研
285	平成3年 (1991)	無血清培養法による動物細胞の代謝調節に関する研究	白畑 実隆	九大院農
286	平成3年 (1991)	植物培養組織を用いたトロパンアルカロイド生合成の解析	橋本 隆	京大農
287	平成3年 (1991)	魚介類食中毒の原因となるポリエーテル化合物の化学構造	村田 道雄	東北大農
288	平成3年 (1991)	メタロセン型有機金属化合物の酵素的不斉変換	山崎 幸苗	工技院微工研
289	平成3年 (1991)	G1・G2期に特異的な新しい阻害剤の発見と真核細胞増殖制御機構の解析	吉田 稔	東大農
290	平成4年 (1992)	DNA 複製と遺伝子発現制御における DNA 反復配列の機能に関する研究	伊藤 義文	食総研
291	平成4年 (1992)	癌の多剤耐性に関するヒト P-糖蛋白質の機能の解析	植田 和光	京大農
292	平成4年 (1992)	多量体構造を有する植物由来抗菌性中分子の精密構造解析	川端 潤	北大農
293	平成4年 (1992)	耐熱性および好塩性細菌リボゾーム蛋白質の構造と進化に関する研究	木村 誠	九大農
294	平成4年 (1992)	活性酸素代謝の分子の機作の解明	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 聡	東工大生命理工
296	平成4年 (1992)	海洋生物の生物活性天然物に関する研究	中村 英士	北大理
297	平成4年 (1992)	植物細胞表層糖鎖の細胞生物学的研究	林 隆久	京大木研
298	平成4年 (1992)	アレルゲン糖タンパク質の抗原構造と免疫系による認識に関する研究	松田 幹	名大農
299	平成4年 (1992)	枯草菌の孢子形成と蛋白質分泌遺伝子の機能に関する研究	吉川 博文	東大応微研
300	平成5年 (1993)	複合糖質糖鎖の合成化学的および酵素化学的研究	伊藤 幸成	理研
301	平成5年 (1993)	動物細胞オルガネラに特異的なタンパク質および脂質代謝に関する研究	裏出 令子	京大食研
302	平成5年 (1993)	阻害剤を活用した Diels-Alder 型微生物代謝産物の生合成研究	及川 英秋	北大農
303	平成5年 (1993)	ヒトセントロメア蛋白質機能の分子機構	杉本 憲治	阪府大農
304	平成5年 (1993)	レニン・アンジオテンシン系の生物化学的研究	鈴木 文昭	岐阜大農
305	平成5年 (1993)	部位特異的な変異による有用酵素・蛋白の改良と構造—機能相関の解析	西山 真	東大農
306	平成5年 (1993)	炭素—リン共有結合の生成機構に関する研究	日高 智美	東大応微研
307	平成5年 (1993)	昆虫神経活性物質と生育・挙動制御に関する研究	平島 明法	九大農
308	平成5年 (1993)	高等植物生体膜エネルギー変換酵素の生化学的、細胞生物学的研究	前島 正義	北大低温研
309	平成5年 (1993)	大腸菌のタンパク質膜透過装置に関する生化学的研究	松山 伸一	東大応微研
310	平成6年 (1994)	枯草菌ゲノム工学の確立に向けた基礎的研究	板谷 光泰	三菱化成生命研
311	平成6年 (1994)	発癌プロモーター・テレオシジンの作用機構に関する有機化学的研究	入江 一浩	京大農
312	平成6年 (1994)	生理活性蛋白質の機能発現における膜-蛋白質相互作用の解析	内海 俊彦	山口大農

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
313	平成6年	(1994) 核内脂溶性リガンド受容体による遺伝子転写調節機構の解析	加藤 茂明	東農大農
314	平成6年	(1994) グルタチオン合成酵素の X 線結晶構造解析	加藤 博章	京大化研
315	平成6年	(1994) キノコ由来の細胞機能調節物質の生物有機化学的・生化学的研究	河岸 洋和	静岡大農
316	平成6年	(1994) キチナーゼ阻害物質に関する研究	作田 庄平	阪大工
317	平成6年	(1994) 生体触媒を用いる不斉合成に関する研究および有用物質生産への応用	須貝 威	慶応大理工
318	平成6年	(1994) 二酸化炭素固定における炭酸脱水素の機能と遺伝子発現調節	福澤 秀哉	京大農
319	平成6年	(1994) X線結晶構造解析による β -アミラーゼの構造と機能に関する研究	三上 文三	京大食研
320	平成7年	(1995) ハロゲン化ペルオキシダーゼ酵素の解析とその応用に関する研究	伊藤 伸哉	福井大工
321	平成7年	(1995) 細胞内情報伝達系を阻害する物質の発見と細胞応答の解析	井本 正哉	慶応大理工
322	平成7年	(1995) 糖類を出発原料とする光学活性有用化合物の合成研究	恵畑 隆	日本たばこ産業
323	平成7年	(1995) 合成的アプローチによる生理活性タンパク質の活性部位の研究	丹尾 式希	味の素
324	平成7年	(1995) 有機分析化学的アプローチによる糖の立体配座、立体配置解析法の開発研究	西田 芳弘	東北大農
325	平成7年	(1995) 種子成熟過程におけるアブシジン酸応答性転写制御機構に関する研究	服部 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	相山女大生科
329	平成7年	(1995) 細胞の D-アミノ酸代謝関連酵素の構造と機能の特性	吉村 徹	京大化研
330	平成8年	(1996) 微生物の環境応答におけるタンパク質リソ酸化反応を介した情報伝達機構の発見	響場 浩文	名大農
331	平成8年	(1996) 好酸性細菌の機能開発と利用に関する研究	稲垣 賢二	岡山大農
332	平成8年	(1996) 蛋白質修飾因子をプローブとした酸化ストレス障害の解析に関する研究	内田 浩二	名大農
333	平成8年	(1996) 動物ゲノムの構造と複製に関する分子細胞遺伝学的研究	奥村 克純	三重大生資
334	平成8年	(1996) 生物間の相互作用に関わる機能性物質の合成化学的研究	桑原 重文	茨城大農
335	平成8年	(1996) 天然高分子から形成されるゲルの工学的諸特性の解析	崎山 高明	岡山大工
336	平成8年	(1996) 澱粉生合成の分子機構に関する研究	馬場 忠	筑波大応生化
337	平成8年	(1996) エネルギー代謝変異による有用微生物の育種に関する研究	横田 篤	北大農
338	平成8年	(1996) 必須脂肪酸代謝及び細胞応答に関する分子細胞生物学的研究	横田 一成	鳥取大生資
339	平成8年	(1996) プロリン残基に着目したタンパク質耐熱化に関する研究	渡部 邦彦	京府大農
340	平成9年	(1997) IGF-I の活性発現機構に関する分子生物学的研究	加藤 久典	宇都宮大農
341	平成9年	(1997) ニトリル変換酵素の物質生産への機能開発	小林 達彦	京大農
342	平成9年	(1997) グルタチオン代謝の細胞生理の酵素分子生物学的解明と代謝酵素の構造と機能に関する研究	鈴木 秀之	京大農
343	平成9年	(1997) 蛋白質工学的手法による枯草菌プロテアーゼ・サチライシンの機能変換に関する研究	高木 博史	福井県大生資
344	平成9年	(1997) 生物発光・化学発光の励起分子形成機構に関する有機化学的研究	寺西 克倫	三重大生資
345	平成9年	(1997) N-アシルアミノ酸ラセマーゼの機能と応用に関する研究	徳山 真治	静岡大農
346	平成9年	(1997) 酸素による遺伝子発現制御現象の解明とその動物細胞工学への応用に関する研究	永尾 雅哉	京大農
347	平成9年	(1997) 放線菌の気菌糸誘導に関する生物有機化学的研究	夏目 雅裕	東農工大農
348	平成9年	(1997) 海産無脊椎動物レクチンの構造と機能に関する研究	畠山 智充	長崎大工
349	平成9年	(1997) 消化酵素分泌細胞における開口分泌機構の研究	福岡 伸一	京大食研
350	平成10年	(1998) 好熱好気性・絶対独立栄養性水素細菌 <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) メタノール資化性酵母における細胞機能制御の分子機構と応用開発に関する研究	阪井 康能	京大院農
354	平成10年	(1998) ヒト抗体の機能発現とその多面的制御に関する研究	立花 宏文	九大農
355	平成10年	(1998) ブドウ球菌ロイコシジン及び γ -ヘモリジンの構造と血球崩壊機構に関する研究	成谷 宏文	東北大農
356	平成10年	(1998) 軸性キラル試薬を用いる NMR 構造解析法の開発とその応用	福士 幸治	北大農
357	平成10年	(1998) 呼吸鎖電子伝達系キノン・コネクションの生物有機化学的研究	三芳 秀人	京大院農
358	平成10年	(1998) 細菌胞子における発芽の分子論的解明	森山 龍一	名大農
359	平成10年	(1998) 植物病害虫に関わる生物活性物質の合成研究	渡邊 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) <i>Saccharomyces cerevisiae</i> 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	鳥根大生資
363	平成11年	(1999) 組織培養によるコケ植物の二次代謝産物の生合成研究	田崎 弘之	帯畜大畜産
364	平成11年	(1999) 腸球菌の性フェロモンシグナリングに関する生物有機化学的・分子生物学的研究	中山 二郎	東大院農生科
365	平成11年	(1999) 酵母の細胞増殖に必須な機能分子に関する研究	平田 大	広島大院先端
366	平成11年	(1999) 有機合成化学的手法を用いた生体触媒の機能解析と応用に関する研究	平竹 潤	京大化研
367	平成11年	(1999) イネ種子発芽制御の分子メカニズム	三ツ井敏明	新潟大院自然科学
368	平成11年	(1999) 新規微弱発光系による活性酸素消去能に関する研究	吉城由美子	東北大院農
369	平成11年	(1999) ビタミン B ₁₂ の細胞内代謝に関する比較生化学的研究	渡辺 文雄	高知女大生科
370	平成12年	(2000) 立体選択性を示す生体触媒の機能解析と光学活性化合物生産への応用	片岡 道彦	京大院農
371	平成12年	(2000) ヒト型ハイブリドーマの抗体産生促進機構に関する研究	菅原 卓也	愛媛大農
372	平成12年	(2000) ユニークな反応を触媒する抗生物質生合成酵素・遺伝子群の解析	大利 徹	富山県大工
373	平成12年	(2000) 糖質をキラルブールとして用いた酵素阻害活性天然物の合成化学的研究	高橋 俊哉	理研
374	平成12年	(2000) 糖タンパク質糖鎖の機能解析とそのリモデリングに関する基礎及び応用研究	竹川 薫	香川大農
375	平成12年	(2000) 植物の病害および生理機能に関与する生理活性物質の合成研究	戸嶋 浩明	北大院農
376	平成12年	(2000) 環境を汚染する有機塩素系農薬 γ -HCH の微生物代謝系の解明	永田 裕二	東大院農生科
377	平成12年	(2000) 植物生理活性短鎖アルデヒド生合成系の生理・生化学的研究	松井 健二	山口大農
378	平成12年	(2000) テトロドトキシンに関する生物化学的研究	山下 まり	東北大院農
379	平成12年	(2000) 大腸菌の新規 RNA 分解酵素 RNase G の発見とその機能解析	和地 正明	東工大生命理工
380	平成13年	(2001) 微生物由来脱窒遺伝子群の発現調節に関する研究	新井 博之	東大院農生科
381	平成13年	(2001) 培養肝細胞の機能維持に関する細胞生物学的・分子栄養学的研究	小田 裕昭	名大院生農
382	平成13年	(2001) 黄色ブドウ球菌の 2 成分性細胞崩壊毒素のファージ変換及び標的細胞との作用に関する研究	金子 淳	東北大院農
383	平成13年	(2001) 新規イソペンテニル 2 リン酸生合成経路、「非メバロン酸経路」に関する研究	葛山 智久	東大分生研
384	平成13年	(2001) プロテインキナーゼ C 結合タンパク質を介する新しい細胞内シグナル伝達機構	黒田 俊一	阪大産研
385	平成13年	(2001) 海洋生物毒の精密構造解析と起源生物の追求に関する研究	佐竹 真幸	東北大院農
386	平成13年	(2001) プロトン情報の生物学的エネルギー変換に関する研究	三本木至宏	阪大産研
387	平成13年	(2001) エリスロポエチンの組織特異的発現調節の発見と応用生化学的研究	増田 誠司	京大院生命
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盤的研究	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

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
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)	細菌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する新規細胞骨格蛋白質に関する研究	木岡 紀幸	京大院農
404	平成15年 (2003)	生物活性解明と応用を指向した微量天然有機化合物の合成化学的研究	清田 洋正	東北大院農
405	平成15年 (2003)	硫酸転移酵素の多様な機能に関する研究	榊原 陽一	宮崎大農
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)	アリゾグクの殺虫性蛋白質および関連物質の分子構造と作用機構に関する研究	松田 一彦	近畿大農
410	平成16年 (2004)	光合成微生物の光誘導性遺伝子発現調節機構：転写・後転写に関与するシス配列とトランス因子	朝山 宗彦	茨城大農
411	平成16年 (2004)	核酸および脂質の代謝に関与する新規微生物反応の探索と開発	小川 順	京大院農
412	平成16年 (2004)	細胞老化を規定する分子機構の解明とその応用に関する研究	片倉 喜範	九大院農
413	平成16年 (2004)	糸状菌と植物におけるジベレリン生合成酵素の構造と機能に関する研究	川出 洋	東農工大農
414	平成16年 (2004)	有機ハロゲン化合物の微生物酵素変換：精密反応解析による新しい分子論展開と応用	栗原 達夫	京大化研
415	平成16年 (2004)	微生物のポリリン酸研究の新展開	黒田 章夫	広島大院先端物質
416	平成16年 (2004)	有用な生物活性および特異な構造を有する天然有機化合物の合成研究	滝川 浩郷	神戸大農
417	平成16年 (2004)	天然有機化合物の構造解析のためのNMR法の開発研究とその応用	福士 江里	北大院農
418	平成16年 (2004)	食品膜利用プロセスの工学的基盤研究	藤井 智幸	新潟薬大応生科
419	平成16年 (2004)	蛋白質分解シグナルとしての糖鎖機能の発見	吉田 雪子	東京都医学研究機構
421	平成17年 (2005)	微生物の増殖と分化に関わる共生的相互作用と環境因子群との応答に関する分子生物学的研究	上田 賢志	日大生資料
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)	カビの嫌氣的エネルギー獲得機構の多様性	高谷 直樹	筑波大院生環
426	平成17年 (2005)	アレルギー初期応答の分子機構と免疫担当細胞の分化に関する研究	西山 千春	順天堂大院医
427	平成17年 (2005)	バクテリアによるリグニン由来化合物代謝系の解明	政井 英司	長岡技科大工
428	平成17年 (2005)	糖鎖ライブラリーを活用した分子認識プローブの構築に関する研究	村田 健臣	静岡大農
429	平成17年 (2005)	動物の新規酵素の探索とホスホジエステラーゼ類に関する基盤的研究	矢中 規之	広島大院生園
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)	麴菌酵素の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	奈良先端バイオ
434	平成18年 (2006)	抗体産生を制御する機能分子に関する研究	高橋 宜聖	国立感染症研
435	平成18年 (2006)	核内レセプターリガンドの生理作用発現機構に関する研究	武山 健一	東大分生研
436	平成18年 (2006)	食物アレルギー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バンレイシ科アセトゲニンの有機化学的研究	真壁 秀文	信州大院農
439	平成18年 (2006)	Ca ²⁺ 信号伝達経路による細胞周期制御の発見及びその分子機構に関する研究	水沼 正樹	広島大院先端物質
440	平成19年 (2007)	光合成生物におけるアスコルビン酸ペルオキシダーゼの発現調節機構と生理機能の解明	石川 孝博	島根大生資料
441	平成19年 (2007)	X線結晶構造解析による酵素反応の分子機構に関する研究	角田 佳充	九大院農
442	平成19年 (2007)	微生物NAD キナーゼの構造と機能に関する研究	河井 重幸	京大院農
443	平成19年 (2007)	有用糖質関連酵素遺伝子の構造と機能に関する研究	高島 晶	理研
444	平成19年 (2007)	ゲノム安定化維持に必要なDNA複製チェックポイント機構に関する研究	田中 克典	関西学院大理工
445	平成19年 (2007)	高等植物と糸状菌におけるジテルペン生合成・環化酵素遺伝子に関する研究	豊増 知伸	山形大農
446	平成19年 (2007)	発生・分化に関わるペプチド・タンパク質の立体構造解析と構造—機能相関	永田 宏次	東大院農生科
447	平成19年 (2007)	求電子性食品成分の機能性/安全性に関する化学生物学的研究	中村 宜督	岡山大院自然科学
448	平成19年 (2007)	糖タンパク質糖鎖の機能解明に向けた化学的アプローチ	松尾 一郎	理研
449	平成19年 (2007)	微生物によるC ₁ 化合物代謝とその生理機能に関する分子細胞生物学的研究	由里本博也	京大院農
450	平成20年 (2008)	酵母のストレス応答におけるmRNA代謝機構に関する研究	井沢 真吾	京大院農
451	平成20年 (2008)	複素環を中心とする生理活性天然環式化合物の合成研究	石神 健	東大院農生科
452	平成20年 (2008)	DNA修復や複製に関係する蛋白質のテロメアにおける機能の解明	上野 勝	広島大院先端物質
453	平成20年 (2008)	放線菌由来ヘテロ環含有抗生物質の生合成に関する分子生物学的研究	尾村 宏康	富山県大工
454	平成20年 (2008)	微生物の多様な環境応答とその分子機構	金丸 京子	名大院生農
455	平成20年 (2008)	酵母における脂質の代謝と膜輸送に関する研究	福田 良一	東大院農生科
456	平成20年 (2008)	糖質分解酵素と特殊環境で働く酵素の構造生物学的研究	伏信 進矢	東大院農生科
457	平成20年 (2008)	糖と脂質の恒常性維持に関与するABCタンパク質の研究	松尾 道憲	京大院農
458	平成20年 (2008)	DNA合成酵素の分子種選択的阻害剤の探索研究	水品 善之	神戸学院大栄養
459	平成20年 (2008)	生合成機能の高度異種発現に基づく次世代物質生産	渡辺 賢二	南カリフォルニア大薬
460	平成21年 (2009)	細胞内輸送を介した植物の多様な環境応答機構に関する研究	稲葉 丈人	岩手大21世紀COE
461	平成21年 (2009)	抗酸化食品因子の生体内標的部位と酸化ストレス制御機構に関する研究	河合 慶親	徳島大院ヘルスバイオ
462	平成21年 (2009)	油糧微生物の代謝工学と機能性脂質生産への応用に関する研究	櫻谷 英治	京大院農
463	平成21年 (2009)	腸管免疫系におけるアレルギー反応機構とその腸内共生菌による制御に関する分子生物学的研究	高橋 恭子	日大生資料
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

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
465	平成21年 (2009)	ゲノム解析によるシロアリ腸内共生難培養性細菌の機能解明	本郷 裕一	理研
466	平成21年 (2009)	味覚シグナル伝導路の解明	松本 一朗	東大院農生科
467	平成21年 (2009)	種子タンパク質に関する食糧科学・細胞生物学的研究と食源性疾患を予防する作物への展開	丸山 伸之	京大院農
468	平成21年 (2009)	テルペノイド植物ホルモンの生合成と生理機能に関する研究	山口信次郎	理研
469	平成21年 (2009)	高等植物における二成分制御系関連分子の体系的解析	山篠 貴史	名大院生農
470	平成22年 (2010)	枯草菌の二次代謝制御機構に関する研究	稲岡 隆史	食総研
471	平成22年 (2010)	植物のイソプレノイド生合成酵素遺伝子の機能と発現制御機構に関する研究	岡田 憲典	東大生物学セ
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面形成に関与する 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	名大院生農
485	平成23年 (2011)	化学生態学と免疫学に関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_{35} 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
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	面本 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 和文	福山大生命工
507	平成25年 (2013)	酵母発現系を用いたハイスル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	広島大院生園
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 毅	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	土反 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 晃晃	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	藪田 行哲	鳥取大農
529	平成27年 (2015)	昆虫の脂肪酸-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
530	平成28年 (2016)	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	浅水 俊平	東大院農生科
531	平成28年 (2016)	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	大池 秀明	農研機構食総研
532	平成28年 (2016)	嫌気性細菌における特異な脂肪酸代謝の解明と応用	岸野 重信	京大院農
533	平成28年 (2016)	植物ペプチドホルモンに関する生物有機化学的研究	近藤 竜彦	名大院生農
534	平成28年 (2016)	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	志水 元亨	名城大農
535	平成28年 (2016)	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	新谷 政己	静岡大学学術理工学領域
536	平成28年 (2016)	アミノ酸代謝に関わる酵素に関する構造生物学的研究	富田 武郎	東大生物学セ
537	平成28年 (2016)	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	野村 泰治	富山県大工
538	平成28年 (2016)	芳香族ポリケチドの生合成研究と物質生産への応用	鮎 信学	静岡県大食栄
539	平成28年 (2016)	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	渡辺 大輔	奈良先端大バイオ
540	平成29年 (2017)	油糧糸状菌の分子育種基盤の構築と有用油脂生産への展開	安藤 晃規	京大院農
541	平成29年 (2017)	糸状菌と植物の糖鎖生合成に関与する諸酵素に関する研究	岡 拓二	崇城大生物生命

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	氏名	所属(当時)
542	平成29年 (2017)	グラム陰性細菌の寄生・共生現象を制御するクオラムセンシング機構に関する生物有機化学的研究	甲斐 建次		阪府大院生命環境
543	平成29年 (2017)	植物香気成分の生合成酵素の機能進化と反応制御機構に関する研究	肥塚 崇男		山口大院創成科学
544	平成29年 (2017)	糸状菌の先端生長における極性制御機構の解析	竹下 典男		筑波大生命環境
545	平成29年 (2017)	菌類が産生する機能性物質に関する研究	崔 宰熏		静大院農
546	平成29年 (2017)	機能性食品成分の味覚シグナルが中枢を介して発動する生理作用の解析	成川 真隆		東大院農生科
547	平成29年 (2017)	ポリケタイド化合物の分子多様性を生み出す生合成酵素の構造機能研究	宮永 顕正		東工大理
548	平成29年 (2017)	食品機能学によるプレニルフラボノイドの特性解明	向井 理恵		徳島大院生物資源
549	平成29年 (2017)	高効率合成を指向したリグナン及びテルペノイドの合成研究	森 直紀		東大院農生科
550	平成30年 (2018)	イオンチャネル内蔵型受容体の高選択的リガンド認識と機能調節に関する生物有機化学研究	伊原 誠		近畿大農
551	平成30年 (2018)	ペプチドの構造に多様性を与える新規酵素の探索	小笠原泰志		北大院工
552	平成30年 (2018)	藻類での有用脂質生産と脂質蓄積制御因子の同定	梶川 昌孝		京大院生命
553	平成30年 (2018)	放線菌のもつ多様な二次代謝産物生合成機構の解析	勝山 陽平		東大院農
554	平成30年 (2018)	食用植物の抗肥満、抗糖尿病効果を分子レベルで理解するための生物活性成分の探索と機能解析	加藤 英介		北大院農
555	平成30年 (2018)	エネルギー代謝を制御する食品成分とその作用機構に関する研究	後藤 剛		京大院農
556	平成30年 (2018)	バイオエレクトロカタリシスの基礎と応用の新展開	辻村 清也		筑波大数理工学系
557	平成30年 (2018)	低分子化合物及び膜小胞を介した細菌間相互作用に関する研究	豊福 雅典		筑波大生命環境系
558	平成30年 (2018)	生体制御におけるアンドロゲンシグナリングと食の相互作用に関する研究	原田 直樹		阪府大院生命環境
559	平成30年 (2018)	極限環境微生物のエネルギー変換に関する生化学および熱力学的解析	若井 暁		神戸大院イノベ
560	平成31年 (2019)	植物の膜輸送体に導かれる生命現象の解明	石丸 泰寛		東北大院理
561	平成31年 (2019)	細菌の酵素添加酵素が関わる代謝系の解析と物質変換技術への応用	笠井 大輔		長岡技科大
562	平成31年 (2019)	正常な細胞機能を保証する細胞構造の制御機構に関する研究	久米 一規		広島大院先端物質
563	平成31年 (2019)	腸内細菌のポリアミン代謝・輸送機構の解明	栗原 新		石川県大生物資源
564	平成31年 (2019)	電気活性細菌のエネルギー代謝と電流生成を制御する分子機構の解明	高妻 篤史		東北大生命科学
565	平成31年 (2019)	超微細生化学反応系とバイオインフォマティクスを用いた機能性生体高分子の探索技術の開発	児島 孝明		名大院生命農
566	平成31年 (2019)	バイオミネラリゼーションを制御する有機質の構造と機能に関する研究	鈴木 道生		東大院農生科
567	平成31年 (2019)	特異な翻訳後修飾アミノ酸を有する金属酵素の機能解析および新規創製	藤枝 伸宇		阪府大院生命環境
568	平成31年 (2019)	ミトコンドリア呼吸鎖複合体-Iの機能解明を目指した生物有機化学的研究	村井 正俊		京大院農
569	平成31年 (2019)	シアノバクテリアから見出された増殖機構・環境適応機構の可塑性と有用物質生産への展開	渡辺 智		東農大生命科学
570	令和2年 (2020)	枯草菌リボソームの新たな機能に関する研究	赤沼 元気		学習院大理
571	令和2年 (2020)	固体材料表面と生体分子の相互作用の解析とバイオ融合マテリアル開発への応用	池田 丈		広大院統合生命
572	令和2年 (2020)	特異な複素環構造と有用な生物活性を示す天然有機化合物の合成研究	榎本 賢		東北大院農
573	令和2年 (2020)	酵素法を基盤とした糖質複合分子の機能設計に関する研究	尾形 慎		福島高専
574	令和2年 (2020)	食品タンパク質の新機能の発見とその多面的利用への構造論的展開	落合 秋人		新潟大工
575	令和2年 (2020)	植物根圏での代謝物の動態及び機能に関する研究	杉山 暁史		京大生存圏研
576	令和2年 (2020)	きのこ類が産生する生物活性物質に関する天然物化学的・遺伝情報学的研究	鈴木 智大		宇都宮大バイオサイエンス
577	令和2年 (2020)	味覚の脳内伝達とその調節を担う神経機構の解析	中島健一朗		生理学研究所
578	令和2年 (2020)	真菌における膜交通に関する分子細胞生理学研究	樋口裕次郎		九大院農
579	令和2年 (2020)	天然由来ペプチドの活性発現に係わる三次元構造の解明と応用	増田 裕一		三重大院生物資源
580	令和3年 (2021)	新規脂質代謝酵素および制御因子に関する生物横断的研究	石橋 洋平		九大院農
581	令和3年 (2021)	作物根寄生生物による宿主植物認識機構の制御	伊藤 晋作		東農大生命科学
582	令和3年 (2021)	高度に保存されたビタミン B6 結合タンパク質の機能解析と応用展開	伊藤 智和		名大院生命農
583	令和3年 (2021)	顕著な生物活性を有する芳香族および含酸素環式天然有機化合物に関する合成化学的研究	小倉 由資		東大院農生科
584	令和3年 (2021)	ヒスチジン含有機能性ペプチドの探索、および応用研究	Thanutchaporn Kumrungsee		広大院統合生命
585	令和3年 (2021)	生物進化に伴った硫酸転移酵素機能の多様性に関する研究	黒木 勝久		宮崎大農
586	令和3年 (2021)	酵素的[4+2]環化付加反応の分子機構の解明	佐藤 道大		静岡県立大薬
587	令和3年 (2021)	細菌が生産する小胞の機能と形成機構に関する研究	田代 泰介		静岡大学術院
588	令和3年 (2021)	白麹菌のクエン酸高生産機構に関する研究	二神 泰基		鹿児島大農
589	令和3年 (2021)	植物環境順応におけるアスコルビン酸と活性酸素種の相互作用に関する研究	丸田 隆典		鳥根大学術研究院
590	令和4年 (2022)	食品の内部構造が品質を支配する機構の解明	小川 剛伸		京大院農
591	令和4年 (2022)	酸化酵素を中心とした生物活性天然物の構造多様性創出機構に関する研究	尾崎 太郎		東北大院薬
592	令和4年 (2022)	量子化学計算により効率化した生物活性天然有機化合物の合成と構造の解明	勝田 亮		東農大生命科学
593	令和4年 (2022)	天然化合物代謝に関わるユニークな酵素の発見と機能の解明	熊野 匠人		筑波大生命環境系
594	令和4年 (2022)	ストリゴラクトンの生合成および信号伝達メカニズムの解明	瀬戸 義哉		明大農
595	令和4年 (2022)	食品由来成分の免疫機能制御に関する研究	田中 沙智		信州大農
596	令和4年 (2022)	麹菌による有用タンパク質高生産を目指した転写および転写後発現制御機構の解析	田中 瑞己		農工大院農
597	令和4年 (2022)	L-アミノ酸代謝関連酵素の産業利用技術に関する研究	松井 大亮		立命館大生命科学
598	令和4年 (2022)	難吸収性食品成分の組織間ネットワークを介した生理機能に関する研究	山下 陽子		神戸大院農
599	令和5年 (2023)	産業微生物における細胞内およびペリプラズムでの物質代謝に関わる生化学・生物工学研究	片岡 尚也		山口大学研究推進
600	令和5年 (2023)	原始的葉緑体の成立過程における表層膜構造・機能の進化の解明と応用	児島 征司		パナソニックホールディングス
601	令和5年 (2023)	高度な遺伝子発現解析の環境研究・複合微生物研究への応用による革新的な環境技術の創出	佐藤 由也		産総研環境創生
602	令和5年 (2023)	糖質加水分解酵素の機能構造相関の解明と応用	田上 貴祥		北大院農
603	令和5年 (2023)	希少放線菌の形態分化に関する分子遺伝学的研究	手塚 武揚		東大院農生科
604	令和5年 (2023)	酵母におけるアミノ酸の新しい生理機能と代謝調節機構に関する研究	西村 明		奈良先端大
605	令和5年 (2023)	芳香族化合物の新たな微生物代謝の発見とバイオマス材料の開発	榊尾 俊介		筑波大生命環境系
606	令和5年 (2023)	培養法とメタゲノム法を駆使した糖質分解酵素の探索	松沢 智彦		香川大農
607	令和5年 (2023)	細菌におけるD-アミノ酸代謝経路の解明と多機能型アミノ酸代謝酵素の発見	宮本 哲也		北里大薬
608	令和5年 (2023)	動植物のアルドキシムを介したニトリルやニトロ化合物の代謝に関する研究	山口 拓也		富山県立大工
609	令和6年 (2024)	ミトコンドリアにおけるNADPH (H) 供給とその調節に関する分子生化学的研究	大橋 一登		群馬大生調研
610	令和6年 (2024)	微生物の産業利用および異種タンパク質生産の効率化に関する研究	加藤 晃代		名大院生命農
611	令和6年 (2024)	植物の防御応答に関わる天然有機化合物の生合成機構と生理作用の解明	北岡 直樹		北大院農
612	令和6年 (2024)	高等菌類由来の生物活性物質に関する化学的研究	呉 静		静岡大農
613	令和6年 (2024)	健康機能評価に寄与する質量分析データの応用展開	高橋 春弥		京大院農

614	令和6年	(2024)	糸状菌 <i>Talaromyces cellulosilyticus</i> による植物バイオマス糖化技術の研究	藤井 達也	産総研機能化学
615	令和6年	(2024)	食品成分の標的タンパク質の同定とそれに基づく機能性発現メカニズムに関する研究	三谷 望一	信州大農
616	令和6年	(2024)	植物における新たな生活環境制御に関わるテルペノイドの生合成研究	宮崎 翔	東農工大GIR
617	令和6年	(2024)	気孔の開閉運動を制御するイオンチャネル活性制御機構の解明	宗正晋太郎	岡山大院環境生命科学
618	令和6年	(2024)	化学的アプローチによるスフィンゴ脂質関連分子の新しい生理機能の解明	村井 勇太	北大院農
619	令和7年	(2025)	生体・食品における脂質分子のレドックス制御とその意義	伊藤 隼哉	東北大院農
620	令和7年	(2025)	生物間相互作用に関わる微生物多糖リアーゼの構造生物学とその応用展開に関する研究	小倉 康平	京大院農
621	令和7年	(2025)	過酸化脂質の超高精度分析技術の開発と量子化学の融合による脂質の酸化経路解明に向けた研究	加藤 俊治	東北大院農
622	令和7年	(2025)	微生物におけるタンパク質合成反応の動態制御機構に関する研究	高田 啓	富山県立大工
623	令和7年	(2025)	エネルギー代謝に紐づいた生理的応答、作用機構に関する分子細胞生物学研究	高橋 裕	東大院農生科
624	令和7年	(2025)	微生物が有する代謝酵素の分子および動力学的な多様性の解明	千葉 洋子	理研環境資源科学
625	令和7年	(2025)	環境細菌に潜在する新規代謝機構の発見と解明	土肥 裕希	筑波大生命環境
626	令和7年	(2025)	イネの抗菌性二次代謝産物の生合成とその制御機構に関する研究	宮本 皓司	帝京大理工
627	令和7年	(2025)	立体構造に着目した分子設計に基づく含酸素有機化合物の化学研究	若森晋之介	東農大生命

農芸化学女性研究者賞

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
1	平成29年 (2017)	バイオセンサー表層におけるセンシング分子のナノレベル精密整列化に関する研究	飯嶋 益巳	阪大産業科学研
2	平成29年 (2017)	植物性機能性成分による病態発症改善機能に関する研究	井上 奈穂	山形大農
3	平成29年 (2017)	酸性糖鎖ポリシアル酸の新機能の発見とその応用展開	佐藤ちひろ	名大生物機能セ
4	平成30年 (2018)	海洋微生物からの有用機能の探索とその応用	大田ゆかり	JAMSTEC
5	平成30年 (2018)	細菌の環境応答と適応に関する分子生物学的研究	古園さおり	東大生物学セ
6	平成30年 (2018)	有機合成を基軸としたフラバン-3-オール誘導体の機能性解明研究と栽培現場への貢献を目指した研究展開	齊藤安貴子	大電通大工
7	平成31年 (2019)	植物性食品の香りを主とする質的特性に対するその因子探索とフードメタボロミクスによる展開	飯島 陽子	神奈川工大応用バイオ
8	平成31年 (2019)	抗生物質ストレプトスリシンおよびその類縁化合物の生合成研究で見出した新規ペプチド合成酵素	丸山千登勢	福井県大生物資源
9	平成31年 (2019)	食品由来フラボノイドの生体利用性に関わる化学構造の特徴と生体内代謝物の同定	室田佳恵子	鳥根大学術研究院
10	令和2年 (2020)	脂肪酸の栄養状態に変化する生体応答の制御機構に関する研究	市 育代	お茶大基幹研究院
11	令和2年 (2020)	種子植物の生殖器官における発熱分子機構とミトコンドリア特性に関する研究	稲葉 靖子	宮崎大農
12	令和2年 (2020)	植物病原性糸状菌をモデルに用いた糸状菌における環境認識と応答に関する研究	西村麻里江	農研機構
13	令和3年 (2021)	タンパク質栄養状態の悪化によって稼働する肝脂質蓄積機構に関する研究	豊島 由香	お茶大ヒューマンライフ
14	令和3年 (2021)	イネの澱粉生合成メカニズムの解明から機能性や異なる食感を付与した米品種の開発	藤田 直子	秋田県立大生物資源
15	令和3年 (2021)	発酵茶製造時におけるカテキン類の酸化重合反応に関する研究	柳瀬 笑子	岐阜大応用生物
16	令和4年 (2022)	乳酸菌の産生する機能性菌体外多糖の医薬・食品産業への応用に向けた基盤構築	松崎 千秋	石川県立大資源研
17	令和4年 (2022)	アブラナ科植物が生産する含硫機能性化合物グルコシノレートの代謝調節機構の解析	丸山 明子	九大院農
18	令和4年 (2022)	植物における精密ゲノム編集技術ジーンターゲットングの高度化と汎用化に関する研究	横井 彩子	農研機構
19	令和5年 (2023)	極限環境微生物が生産する極限酵素の機能解明とその応用	八波 利恵	東工大生命理工
20	令和6年 (2024)	ポリフェノールの体内動態と機能性研究	小林 彰子	東大院農生科
21	令和6年 (2024)	生分解性プラスチックの微生物による合成と分解に関する研究	山田 美和	岩手大農

農芸化学若手女性研究者賞

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
1	平成29年 (2017)	有用タンパク質の微生物生産とその産業利用に関する研究	加藤 晃代	名大院生農／名城大総合研
2	平成29年 (2017)	食品由来機能性成分による免疫調節作用メカニズムに関する研究	田中 沙智	信州大農
3	平成29年 (2017)	微生物による生分解性プラスチック合成および微生物由来有用酵素に関する研究	山田 美和	岩手大農
4	平成30年 (2018)	微生物を活用したN型糖鎖代謝酵素の機能解明とその応用	梅川 碧里	京大院生命
5	平成30年 (2018)	味覚受容体の新しい機能解析技術の開発と味覚受容の分子機構の解明	戸田 安香	明大農
6	平成30年 (2018)	プロシアニジンの高血糖・肥満予防効果に関する研究	山下 陽子	神戸大院農
7	平成31年 (2019)	生理活性ペプチドの機能解明に向けた生物有機化学的研究	岡谷(永井)千晶	産総研
8	平成31年 (2019)	キノコ由来の生物活性2次代謝産物に関する化学的研究	呉 静	静岡大農
9	平成31年 (2019)	アミノ酸代謝酵素を中心とした機能と調節に関する研究	吉田 彩子	東大生物学セ
10	令和2年 (2020)	糸状菌におけるリグノセルロース分解酵素遺伝子の発現制御機構に関する分子生物学的研究	國武 絵美	三重大院生物資源
11	令和2年 (2020)	シアル酸含有糖鎖の合成研究および細胞膜ドメイン解析のための糖脂質プローブの開発	河村奈緒子	岐阜大・G-CHAIN
12	令和2年 (2020)	未知の中心的代謝酵素の探索と性状解析 ―生命の多様性および進化の理解を目指して	千葉 洋子	理研
13	令和3年 (2021)	神経変性疾患の予防法開発に向けたプラズマローゲンの機能解明	乙木百合香	東北大院農
14	令和3年 (2021)	植物バイオマス分解利用に関する基礎研究	堀 千明	北大院工学研究院
15	令和3年 (2021)	ヒト・動物の腸内に生息する嫌気性細菌の代謝機能に関する研究	山田 千早	東大院農生科
16	令和4年 (2022)	天然物の健康に及ぼす影響とその分子機構の解明	周 英鈺	東大院農生科
17	令和4年 (2022)	生体鉱物形成に関わるタンパク質に関する研究	根本 理子	岡山大院環境生命
18	令和4年 (2022)	メイラード反応機構解明に向けた反応生成物の一斉分析法の開発と構造決定およびその機能解析	能見 祐理	新潟薬大応用生命科学
19	令和5年 (2023)	食品成分を介した免疫応答が及ぼす健康効果についての研究	近澤 未歩	名城大農
20	令和5年 (2023)	低酸素条件下における代謝酵素群による集合体形成の発見およびその制御機構の解析	三浦 夏子	大阪公大院農
21	令和6年 (2024)	小胞体における酸化的フォールディング酵素の機能・構造相関解析	奥田 綾	京大複合研
22	令和6年 (2024)	産業用酵素群の実用化を指向した酵素科学・工学的研究	DAMNJANOVIĆ Jasmina	名大院生命農
23	令和7年 (2025)	動植物の低分子化合物認識や輸送機構の分子生物学的研究	永嶋 鮎美	科学大生命理工
24	令和7年 (2025)	微生物や機能性食品素材を活用した食肉加工品に関する研究	三上 奈々	帯畜大GAMRC

農芸化学女性企業研究者賞

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
1	平成29年 (2017)	ポリフェノールの機能解明に関する研究とその応用開発	小野 佳子	サントリーウエルネス
2	平成29年 (2017)	きのこ由来レクチンのがん診断への応用	小林(袴田) 夕香	J-オイルミルズ
3	平成29年 (2017)	カカオポリフェノールに関する包括的研究	夏目みどり	明治
4	平成30年 (2018)	血管成熟化促進作用を持つ新規天然物 vestaine の同定	石本 容子	第一三共
5	平成30年 (2018)	清酒副産物の機能性ペプチドに関する研究	堤 浩子	月桂冠
6	平成30年 (2018)	タンパク質工学を利用した産業用酵素の開発	松井 知子	ノボザイムズ ジャパン
7	平成31年 (2019)	ビール酵母の発酵に寄与する因子解明と産業への利用	大室 蘭	アサヒビール
8	平成31年 (2019)	アロエベラ由来ステロールの機能性とその応用に関する研究	田中 美順	森永乳業
9	平成31年 (2019)	ポリフェノールの体内動態に関する研究	富森菜美乃	サントリーウエルネス
10	令和2年 (2020)	日用品・食品の開発につながる微生物制御の基礎研究	久保田浩美	花王
11	令和2年 (2020)	発酵中にホップを添加する製法による発酵促進とその応用	土屋 友理	キリンホールディングス
12	令和3年 (2021)	ポリフェノールの機能性研究とその商品応用	内田(丸木) 裕子	森永製菓
13	令和3年 (2021)	生乳由来乳酸菌に関する研究	土橋 英恵	明治
14	令和3年 (2021)	油脂中のリスク物質の新規分析法開発とその応用	宮崎 絹子	ハウス食品
15	令和4年 (2022)	機能性食品としてのシチコリンの用途開発研究	中崎 瑛里	キリンホールディングス
16	令和4年 (2022)	微生物酵素を用いた新規有用糖質素材の創出	安田亜希子	林原
17	令和5年 (2023)	ヒトに棲息するビフィズス菌を中心とした腸内細菌に関する研究	堀米 綾子	森永乳業
18	令和6年 (2024)	乳タンパク質の健康機能に関する研究	柳樂 明佳	明治
19	令和7年 (2025)	植物脂質の食品機能性研究とそれらを活用した機能性食品素材の開発	嶋津 京子	ニッポン
20	令和7年 (2025)	ペプチド制御による発泡酒のマウスフィード向上および糖質ゼロビールの技術開発	森下あい子	キリンホールディングス
21	令和7年 (2025)	植物の力で拓く一女性社会、高齢社会に貢献する植物由来機能性原料の研究開発	楊 金緯	常盤植物科学研究所

2026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)

魚住 信之(うおずみ のぶゆき)

1963年生まれ/1989年名古屋大学大学院農学研究科中途退学,
博士(工学)/現在, 東北大学大学院工学研究科・教授

田口 精一(たぐち せいいち)

1960年生まれ/1989年東京大学大学院工学系研究科工業化学専攻
博士課程単位取得後退学, 工学博士/現在, 信州大学アクア・
リジェネレーション機構・教授(特定雇用), 北海道大学名誉教授

○日本農芸化学会功績賞(2件, 50音順)

神崎 浩(かんざき ひろし)

1959年生まれ/1986年京都大学大学院農学研究科農芸化学専攻
博士課程修了, 農学博士/現在, 岡山大学学術研究院環境生命自
然科学(農学系)・教授(特任)

人見 清隆(ひとみ きよたか)

1961年生まれ/1989年京都大学大学院農学研究科食品工学専攻
博士後期課程修了, 農学博士/現在, 名古屋大学大学院創薬科学
研究科・教授

○農芸化学技術賞(3件, 会社名 50音順)

キューピー株式会社

1919年11月設立/代表取締役 社長執行役員 高宮 満

池本 一人(いけもと かずと)

1966年生まれ/1995年長崎大学大学院海洋生産技術研究科後期
博士課程修了 博士(工学)/現在, 三菱ガス化学株式会社新潟
研究所 主席研究員

河岸 洋和(かわぎし ひろかず)

1956年生まれ/1985年 北海道大学大学院農学研究科農芸化学
専攻博士課程修了, 農学博士/現在, 静岡大学・特別荣誉教授

青島 央江(あおしま ひさえ)

1974年生まれ/1999年長岡技術科学大学大学院 生物機能工学
専攻 修士課程修了, 博士(工学)(農学)/現在, 三菱商事ライ
フサイエンス(株) 化粧品事業部 開発グループ マネー
ジャー・フェロー

○農芸化学奨励賞(10件, 50音順)

工藤 雄大(くどう ゆうた)

1988年生まれ/2016年東北大学大学院農学研究科生物産業創成
科学専攻博士課程後期三年終了/現在, 東北大学学際科学フロ
ンティア研究所兼大学院農学研究科農芸化学専攻・准教授

河村 奈緒子(こうむら なおこ)

1986年生まれ/2010年岐阜大学大学院応用生物科学研究科修士
課程修了, 2018年博士(農学)/現在, 岐阜大学糖鎖生命コア研
究所・助教

茂松 恵(しげまつ めぐみ) 農芸化学若手女性研究者賞同時
受賞

1983年生まれ/2011年東京大学大学院農学研究生命科学科応用
生命工学専攻博士課程修了, 博士(農学)/現在, 米国トーマス
ジェファーソン大学リサーチインストラクター

宋和 慶盛(そわ けいせい)

1989年生まれ/2017年京都大学大学院農学研究科応用生命科学
専攻博士後期課程修了, 博士(農学)/現在, 京都大学大学院農
学研究科・助教

恒松 雄太(つねまつ ゆうた)

1983年生まれ/2011年京都大学大学院薬学研究科医薬創成情報
科学専攻博士課程終了, 薬科学博士/現在, 名古屋大学大学院生
命農学研究科・准教授

前田 智也(まえだ ともや)

1984年生まれ/2012年東京工業大学大学院生命理工学研究科博
士課程修了, 工学博士/現在, 北海道大学大学院農学研究院北海
道大学大学院農学研究院生物機能化学科・准教授

宮内 栄治(みやうち えいじ)

1984年生まれ/2012年広島大学大学院生物圏科学研究科生物機
能開発学専攻, 博士(農学)/現在, 群馬大学生体調節研究所粘
膜エコシステム制御分野・准教授

宮前 友策(みやまえ ゆうさく)

1984年生まれ/2011年筑波大学大学院生命環境科学研究科生命
産業科学専攻博士後期課程修了, 博士(農学)/現在, 筑波大学
生命環境系・准教授

宮本 潤基(みやもと じゅんき)

1989年生まれ/2017年広島大学大学院生物圏科学研究科博士課
程修了, 博士(農学)/現在, 東京農工大学大学院農学研究院応
用生命化学部門・准教授

吉田 彩子(よしだ あやこ)

1984年生まれ/2011年東京大学大学院農学生命科学研究科応用
生命工学専攻博士課程修了, 博士(農学)
現在, 東京大学大学院農学生命科学研究科附属アグロバイオテ
クノロジー研究センター 助教

2026 年度 農芸化学女性研究者賞・農芸化学若手女性研究者賞・

農芸化学女性企業研究者賞 受賞者一覧（敬称略）

○農芸化学若手女性研究者賞（2件，50音順）	
KUMRUNGSEE Thanutchaporn （カムランシー タナッチャポーン） 1984年生まれ／2015年九州大学大学院生物資源環境科学府生命機能科学専攻博士課程修了，博士（農学）／現在，広島大学大学院統合生命科学研究科食品生命科学プログラム・准教授	田中 沙智（たなか さち） 1981年生まれ／2009年東北大学大学院農学研究科博士課程後期終了，博士（農学）／現在，信州大学農学部・教授
○農芸化学若手女性研究者賞（2件，50音順）	
茂松 恵（しげまつ めぐみ） 農芸化学奨励賞と同時受賞	中島 史恵（なかしま ふみえ） 1989年生まれ／2018年名古屋大学大学院生命農学研究科 応用分子生命科学専攻 博士後期課程修了，博士（農学）／現在，名古屋大学大学院生命農学研究科応用生命科学専攻・助教
實方 綾子（さねかた あやこ） 1979年生まれ／2004年九州大学大学院生物資源環境科学府修士課程修了／現在，サッポロビール(株) 価値創造フロンティア研究所 高度専門研究員	寺本 華奈江（てらもと かなえ） 1976年生まれ／2001年名城大学大学院農学研究課修士課程終了，博士（工学）：名古屋工業大学より授与／現在，(株)島津製作所分析計測事業部ダイアグノスティクス統括部・副統括部長

【2026年度学会賞等副賞御寄附会社名】

- ◇ アサヒクオリティーアンドイノベーションズ 株式会社
- ◇ 味の素 株式会社
- ◇ キッコーマン 株式会社
- ◇ キリンホールディングス 株式会社
- ◇ サッポロビール 株式会社
- ◇ サントリーホールディングス 株式会社
- ◇ ハウス食品グループ本社 株式会社
- ◇ 森永乳業 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。

©2026 Japan Society For Bioscience, Biotechnology, and Agrochemistry Printed in Japan

日本農芸化学会 2026 年度受賞講演要旨集
2026 年 3 月 5 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
<https://www.jsbba.or.jp/> jusho@jsbba.or.jp
印刷者 株式会社国際文献社 162-0801 東京都新宿区山吹町 332-6 電話 03 (6824) 9362
