ISSN 2186-1315

日本農芸化学会
受賞講演要旨集

2020 年度

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

2020年度　学会賞・功績賞・技術賞・奨励賞　受賞者一覧（敬称略）

【日本農芸化学会賞】（2件，50音順）

河岸　洋和（静岡大学グリーン科学技術研究所・静岡大学大学院総合科学技術研究科農学専攻）
「高等菌類由来の生物活性物質に関する化学的研究」…… 1

高木　博史（奈良先端科学技術大学院大学　先端科学技術研究科）
「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」…… 3

【日本農芸化学会功績賞】（2件，50音順）

板谷　光泰（高機能遺伝子デザイン技術研究組合）
「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」…… 5

鈴木　秀之（京都工芸繊維大学応用生物学系）
「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の応用展開」…… 7

【農芸化学技術賞】（3件，50音順）

日下部　均（株式会社エンザイム・センサ）・野口　利忠（ヤマサ醤油株式会社）・
稲垣　賢二（岡山大学大学院環境生命科学研究科）
「L-グルタミン酸オキシダーゼの発見と応用開発」…… 9

松本　光晴（協同乳業株式会社研究所）
「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」…… 11

植田　文教・小田　由里子（富士フイルム株式会社）
「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」…… 13

【農芸化学奨励賞】（10件，50音順）

赤沼　元気（学習院大学理学部生命科学科）
「枯草菌リボソームの新たな機能に関する研究」…… 15

池田　丈（広島大学大学院統合生命科学研究科）
「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」…… 17

榎本　賢（東北大学大学院農学研究科）
「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」…… 19

尾形　慎（福島工業高等専門学校化学バイオ工学科）
「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」…… 21

落合　秋人（新潟大学工学部工学科材料科学プログラム）
「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」…… 23

杉山　暁史（京都大学生存圏研究所）
「植物根圏での代謝物の動態及び機能に関する研究」…… 25

鈴木　智大（宇都宮大学　バイオサイエンス教育研究センター）
「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」…… 27

中島　健一朗（自然科学研究機構　生理学研究所）
「味覚の脳内伝達とその調節を担う神経機構の解析」…… 29

樋口　裕次郎（九州大学大学院農学研究院）
「真菌における膜交通に関する分子細胞生理学研究」…… 31

増田　裕一（三重大学大学院生物資源学研究科）
「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」…… 33

2020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】（3件，50音順）
市　育代（お茶の水女子大学基幹研究院）
「脂肪酸の栄養状態で変化する生体応答の制御機構に関する研究」…… 35
稲葉　靖子（宮崎大学農学部）
「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」…… 37
西村　麻里江（国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構（農研機構））
「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」…… 39

【農芸化学若手女性研究者賞】（3件，50音順）
國武　絵美（三重大学大学院生物資源学研究科）
「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」…… 41
河村　奈緒子（岐阜大学研究推進・社会連携機構生命の鎖統合研究センター（G-CHAIN））
「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」…… 43
千葉　洋子（理化学研究所　生体機能触媒研究チーム）
「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」…… 45

【農芸化学女性企業研究者賞】（2件，50音順）
久保田　浩美（花王株式会社　スキンケア研究所）
「日用品・食品の開発につながる微生物制御の基礎研究」…… 47
土屋　友理（キリンホールディングス株式会社）
「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」…… 49

歴代受賞者一覧…… 51
日本農芸化学会鈴木賞（日本農学会取扱）…… 51
日本農芸化学会鈴木賞（本会取扱）…… 51
日本農芸化学会賞…… 52
日本農芸化学会功績賞…… 52
農芸化学技術賞…… 53
農芸化学賞（日本農学会取扱）…… 58
農芸化学賞（本会取扱）…… 58
農芸化学奨励賞…… 59
農芸化学女性研究者賞…… 65
農芸化学若手女性研究者賞…… 66
農芸化学女性企業研究者賞…… 66
2020年度学会賞等受賞者紹介…… 67
2020年度農芸化学女性研究者賞等受賞者紹介…… 68
2020年度学会賞等副賞御寄附会社名…… 69

高等菌類由来の生物活性物質に関する化学的研究

静岡大学グリーン科学技術研究所・静岡大学大学院総合科学技術研究科農学専攻　河　岸　洋　和

はじめに

筆者は1985年に静岡大学農学部農芸化学科に助手として赴任して以来，一貫して高等菌類，特にキノコが関わる生物活性物質に関する天然物化学的・食品科学的・生化学的研究を行ってきた．

1. 低分子生物活性物質に関する研究

1-1. ヤマブシタケの抗認知症物質[1,2]

認知症に効果があると言われている神経成長因子（nerve growth factor, NGF）生合成促進物質を，ヤマブシタケ（*Hericium erinaceus*）子実体から天然物としては世界で初めて発見し，hericenone C〜H（**1–6**）と命名した（hericenone A と B は癌細胞毒性物質として単離した）．さらに，この菌の培養菌糸体から同様の活性を示す erinacine A〜I（**7–15**）を発見した（図1）．この菌からは NGF とは異なるメカニズムで抗認知症に関わる小胞体ストレス抑制物質3-hydroxyhericenone F（**16**）も得ている．また，hericenone C, erinacine A, またはエタノール抽出物脂溶性画分の動物実験における効果を確認した．さらに，いくつかの臨床試験でもこのキノコの抗認知症効果が証明されている．これらの臨床試験ではヤマブシタケそのものが用いられており，筆者らが発見した物質群が抗認知症効果を示した直接の証拠は無い．現時点においては「認知症に効く可能性の高い化合物群を筆者らは発見した」というのが適切な表現であろう．しかし，筆者らの研究が契機になって，ヤマブシタケあるいは筆者らの発見した化合物の脳機能への様々な効果に関する研究が世界中で行われているのは間違いなく，その点では筆者らの研究は意味があったかもしれない．現在，脳機能改善を謳ったこのキノコ由来のサプリメントが，我が国だけではなく，欧米，中国，韓国等で販売されている．「ヤマブシタケ」と「認知症」をキーワードとしてグーグル等で検索すると，ヒット数は毎回大きく異なるが，少なくても一万数千件以上がヒットする．一部のサイトでの記述では，このキノコは中国では古来より「頭に良い」キノコとして知られているという．しかし，筆者の調べた限り，筆者らの論文発表以前にはヤマブシタケが脳機能を改善するような論述は言い伝えを含めて一切無い．誰かの作為によりいつの間にか筆者らの研究が何千年の歴史になってしまった．

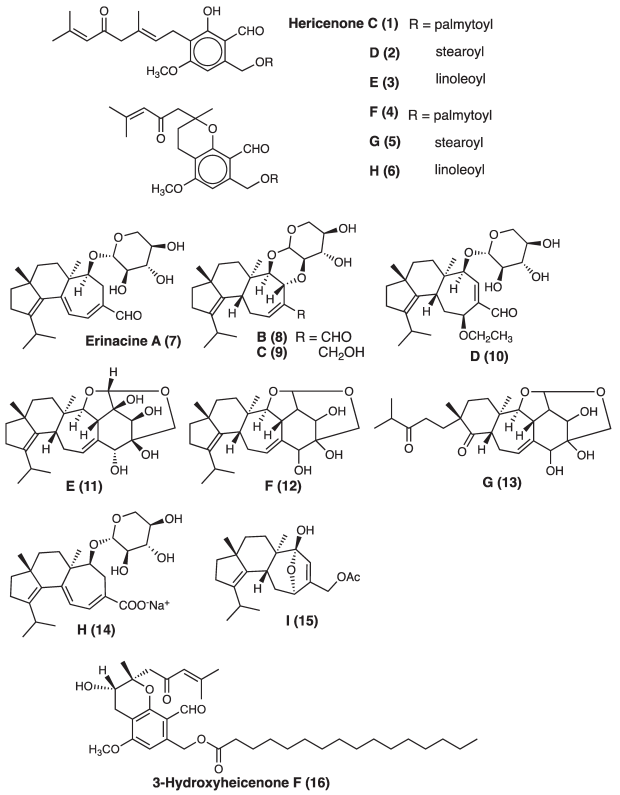


図1　ヤマブシタケから得られた抗認知症物質hericenone類とerinacine類

1-2. 毒キノコの原因物質[3]

我が国において毎年必ずキノコ中毒のワースト3に入るカキシメジ（*Tricholoma ustale*）は，摂食によって下痢を起こす．筆者らはその原因物質として ustalic acid（**17**）とその関連化合物（**18–21**）を得，毒性発現機構を解明した．これらの化合物はマウスの腸管粘膜細胞大腸由来の Na^+, K^+–ATPase に対する阻害活性を示したことから，大腸における水の吸収を阻害し下痢を惹起すると結論した（図2A）．

また，美味なキノコであるが，アルコールと共に摂取すると

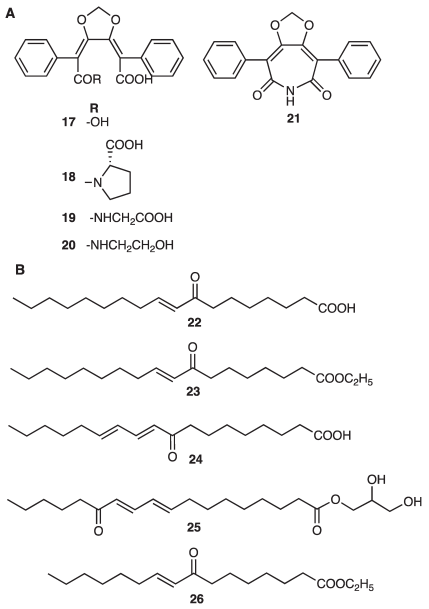


図2　毒キノコの原因物質
B　ホテイシメジから得られた悪酔い毒，B　カキシメジから得られた胃腸毒

悪酔いを起こすホテイシメジ（*Clitocybe clavipes*）からは，その原因物質であるアルデヒドデヒドロゲナーゼ阻害物質（**22–26**）を明らかにした（図2B）．阻害作用機構に関しては，アルデヒドデヒドロゲナーゼは分子中にシステインを有しており，このシステインのチオール基が阻害物質中のエノンとのマイケル付加反応によって共有結合を形成し，この酵素が不活性化し，アセトアルデヒドが体内に蓄積し悪酔いを起こすと結論した．

2. フェアリーリングの謎の解明とその基礎科学的・応用的展開[4–6]

芝が輪状に周囲より色濃く繁茂し，時には枯れ，後にキノコが発生する現象を「フェアリーリング（妖精の輪，Fairy rings）」と呼ぶ（図3）．1884年の Nature に1675年に発表されたフェアリーリングに関する最初の論述やそれに続く論文が紹介されて以来，この繁茂の分子機構は謎であった．筆者らは，フェアリーリングを引き起こすキノコであるコムラサキシメジ（*Lepista sordida*）の培養濾液から，その原因物質（キノコが産生するシバ成長促進物質と抑制物質）2-aza-hypoxanthine（AHX）と imidazole-4-carboxamide（ICA）の単離，同定に成功し，シバと同じ科に属するイネを用いてこれらの化合物の活性発現機構を遺伝子レベルで詳細に検討した．さらに，AHX が植物体内に取り込まれた後に，植物が共通の代謝産物（2-aza-8-oxo-hypoxanthine, AOH）を与えることを見出した（図4）．これらの3化合物（フェアリー化合物，Fairy chemicals と命名，FCs と略称）は試した植物全てに成長調節活性を示したことから，筆者は「植物自身も FCs を生合成している」という仮説をたてた．そして，調べた全ての植物に普遍的に内生していることを LC-MS/MS を用いて証明した．FCs は世界3大穀物であるコムギ，イネ，トウモロコシやジャガイモなどの可食部にも含まれている．次に FCs の生合成経路を検討した．AHX と ICA は 5-aminoimidazole-4-carboxamide（AICA）から容易に化学合成できる．筆者は「この化学合成経路と同様な生合成経路が植物中に存在する」と考えた．何故なら，この化学合成の原料である AICA は生物共通のプリン代謝経路上にあり，さらなる代謝は不明であったからである（図2）．そして，この仮説を証明し，様々な代謝産物を見出した（図4）．以上のことは，筆者らが植物のプリン代謝の新しい産物と経路を発見したことを意味する（図4）．さらに FCs はポット栽培において様々な作物（ジャガイモ，レタス，アスパラガスなど）の収量を増加させ，圃場試験においてもコムギ，コメ，コマツナの収量を増加させた．この効果は低温，高温，乾燥，塩などのストレス下ではさらに顕著になる．これまで得られた全ての研究成果から，筆者は「FCs は新しい植物ホルモンである」と考え，その証明に向けて研究を展開している．最近の論文を紹介した米国化学会発行の Chemical & Engineering News（Vol 99, September 26, 2018）の副題では AHX を「a growth hormone」と表現しており，国際的にも FCs が新しい植物ホルモン候補であることが認められつつある．もしそうなればジベレリンに次ぐ我が国で発見された2番目の植物ホルモンとなる．

図3 静岡県立大学キャンパスに現れたフェアリーリング

現在，筆者のグループと民間企業が共同で農業への実用化に向けて検討を行っている．

また最近，全く新しい生物活性として AOH にヒト皮膚細胞に対する賦活活性を見出した．現在，民間企業において化粧品としての開発研究が行われており，ヒトへの安全性の試験もほぼ終え，今年中の上市を目指している．

おわりに

筆者は1985年に天然物の全合成で学位を取得し，静岡大学でのキノコ研究はゼロからのスタートだった．その研究開始当時は，キノコの産生する物質の化学的研究は，一部の毒キノコの毒物質と薬用キノコの抗腫瘍性多糖がほとんどであった．筆者らの天然物化学的・食品科学的・生化学的研究は，キノコ研究の新しい一面を切り拓いたと言えるかもしれない．

（引用文献）

1）Kawagishi, H. and Zhuang, C. Compounds for dementia from *Hericium erinaceum*, Drugs of the Future, 33, 149–155（2008）
2）河岸洋和，ヤマブシタケの抗認知症効果，New Food Industry, 52, 40–46（2010）
3）橋本貴美子，河岸洋和，キノコの毒，Clinical Neuroscience, 35, 1427–1431（2017）
4）河岸洋和，フェアリー化合物は植物ホルモンか？，植物の生長調節，52, 78–84（2017）
5）Kawagishi, H., Fairy chemicals—a candidate for a new family of plant hormones and possibility of practical use in agriculture—, Biosci. Biotechnol. Biochem., 82, 752–758（2018）
6）Kawagishi, H., Are fairy chemicals a new family of plant hormones? Proc. Jpn. Acad., Ser. B, 95, 29–38（2019）

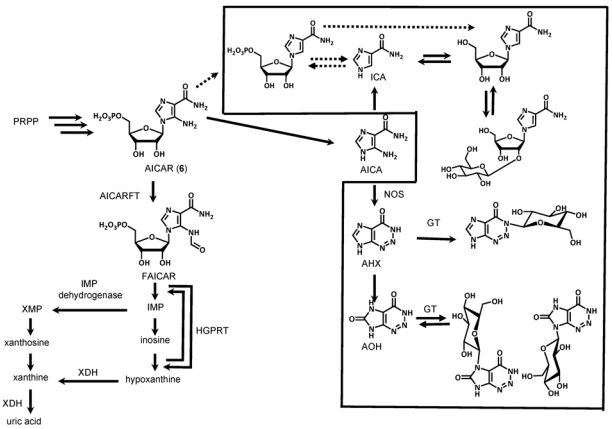
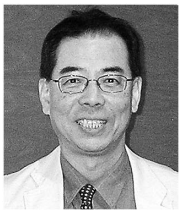


図4 植物のプリン代謝経路
実線枠内と実線は発見した新経路と新代謝産物

謝　辞　本研究の全ては静岡大学農学部生物化学研究室で行われたものです．共に苦楽をともにした卒業生と在学生に感謝いたします．また，多くの共同研究者に深謝いたします．静岡大学に赴任した時には自由になる研究費はほとんど無く，研究室にあるビーカーの数をその容量毎に全て詰んずることができるほど極めて乏しい研究環境でした．その状況下での私を何の見返りも無いのにも関わらず物心両面で支えてくださった碓氷泰市先生（静岡大学名誉教授）と上村大輔先生（神奈川大学特別招聘教授，当時は静岡大学教養部助教授）からのご恩は一生忘れません．最後に，学生時代に研究者への道へ導いてくださった恩師である坂村貞雄先生（北海道大学名誉教授）と故市原耿民先生（北海道大学名誉教授，当時は助教授で直接の指導教官）に心から感謝いたします．



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

奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科　高　木　博　史

はじめに

微生物は環境からの様々なストレスに応答し，細胞内の遺伝子発現，タンパク質間相互作用・酵素活性，代謝経路などを巧妙に制御することで種々の機能を発揮しながら，地球上の激しい環境変化に適応してきた．一方で，微生物による発酵生産過程は細胞にとってストレス環境であり，温度，冷凍，乾燥，浸透圧，pH, 有機溶媒，異常タンパク質蓄積などに曝されている．連続的・複合的なストレスにより，細胞の生育は阻害され，細胞死に至ることが多い．そのため，微生物の有用機能（エタノール，炭酸ガス，味・風味成分，アミノ酸，酵素などの生産）が制限され，発酵生産力にも限界がある．したがって，発酵・醸造食品やバイオ燃料，有用物質の生産性向上・高付加価値化には，細胞の高度なストレス耐性能が必要である．

筆者は高等生物のモデル生物として，また様々な発酵化学産業において重要な酵母*Saccharomyces cerevisiae*を主な研究対象とし，実験室酵母に見出した細胞の新しいストレス耐性機構を解析してきた．また，得られた基盤的知見を産業酵母の高機能開発に資することで，実用株の育種への応用を試みてきた．

1.　プロリン・アルギニン代謝を介したストレス耐性機構（図1）

1-1.　プロリン

多くの細菌や植物では，乾燥や塩ストレスに応答してプロリン（Pro）を適合溶質として蓄積するが，酵母はストレス時にProではなく，トレハロースやグリセロールを蓄積する．Proには，浸透圧の調節，タンパク質や細胞膜の安定化，ヒドロキシラジカルの消去，核酸の T_m 値低下などの機能が報告されているが，細胞内の生理的役割には不明な点が多い．筆者はProの毒性アナログ（アゼチジン-2-カルボン酸；AZC）に耐性を示す実験室酵母の変異株から，細胞内にProを蓄積する株を分離し，解析した．その結果，Pro蓄積株は野生型株に比べて冷凍，乾燥などに耐性を示すこと，Pro合成系の初発酵素γ-グルタミルキナーゼPro1にAsp154Asn, Ile150Thrなどのアミノ酸置換が導入されると，Proによるフィードバック阻害感受性が低下し，Proが過剰合成されることを明らかにした．また，Proの生理機能を解析し，液胞への局在の重要性，ストレスに伴い上昇する活性酸素種（ROS）レベルの制御，リボソームの選択的オートファジー（リボファジー）への関与，細胞寿命の延長効果などを見出した．さらに，産業酵母（清酒酵母，パン酵母）においてPro蓄積株をセルフクローニング法や突然変異法で作製し，清酒小仕込み試験における醸造時間の短縮とエタノール生産量の増加，製パン性試験（冷凍生地，高糖生地，乾燥酵母）における発酵力の向上などの高機能開発に成功した．

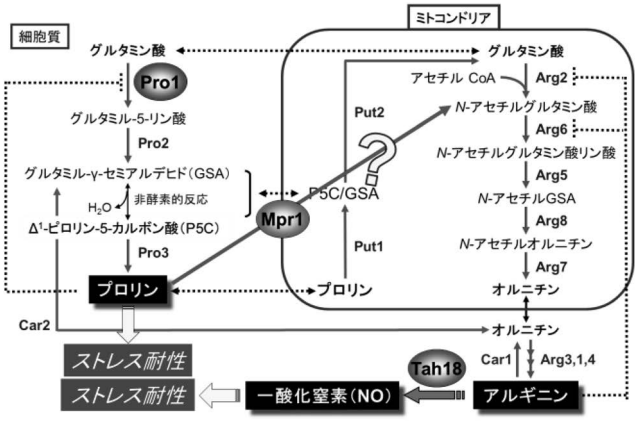


図1.　酵母におけるプロリン・アルギニンの代謝経路

1-2.　*N*-アセチルトランスフェラーゼ Mpr1

筆者はProの研究過程で，AZC, *cis*-4-ヒドロキシProなどの環状二級アミンを基質とする新規*N*-アセチルトランスフェラーゼMpr1を酵母に見出した．興味深いことに，Mpr1を発現する酵母ではROSレベルが上昇するストレス（冷凍，エタノール，乾燥など）に対する耐性が向上した．その後，Mpr1がアルギニン（Arg）合成系酵素（Arg7）の活性化を介してArg合成を亢進することで一酸化窒素（NO）の生成を誘導し，ストレス耐性に寄与することを示唆する結果を得た．また，X線結晶構造解析によりMpr1のユニークな構造と反応機構を解明するとともに，ランダム変異導入や分子設計に基づき熱安定化変異体（Phe65Leu, Asn203Arg/Lys）を創製し，パン酵母や清酒酵母の発酵力を向上させることができた．

1-3.　一酸化窒素（NO）

NOはシグナル分子として様々な生命現象に関与し，哺乳類ではArgがNO合成酵素（NOS）により酸化され生成する．一方，酵母では哺乳類NOSのオルソログが存在せず，NOの研究は進んでいない．筆者は最近，高温などの酸化ストレスに応答し，Mpr1を介して増加したArgからTah18タンパク質依存的にNOが合成され，細胞の酸化ストレス耐性に寄与することを見出した．Tah18はNADPHの電子をDre2タンパク質に渡すことで細胞質の鉄硫黄タンパク質合成に関わるジフラビン還元酵素であるが，NO合成への関与は初の知見である．さらに，Dre2がTah18依存的なNO合成を阻害すること，酸化ストレス（高温，過酸化水素）に応答し，Tah18-Dre2複合体が解離することから，Dre2による新規NO合成制御機構を提唱した．現在，酵母細胞内のNO測定系を確立するとともに，NO合成に必要なNADPHの生成酵素を同定し，Argの酸化に関わる酵素の同定を急いでいる．また，高温で生成するNOが銅代謝に関与する転写因子Mac1を活性化し，銅の取込系の亢進を介して銅依存型スーパーオキシドジスムターゼSod1活性を上昇させることで，高温で生成するROSを除去し，細胞保護に寄与することを示した．一方で，過剰量のNOは細胞死を誘導することから，酵母におけるNOの機能二面性（細胞保護・

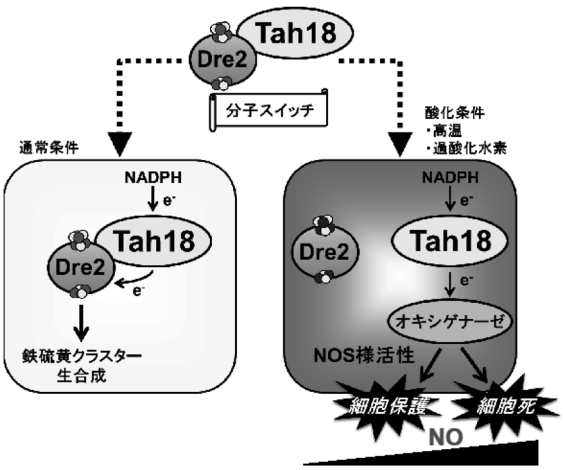


図2. 酵母における NO の機能二面性

細胞死）を提唱した（図2）．また，パン酵母においては Pro および NO 合成系の強化により製パン過程のストレス（冷凍，乾燥）に対する耐性と発酵力が向上した．さらに，分裂酵母 *Schizosaccharomyces pombe* においても NO の合成系や解毒酵素の同定，酸化ストレス下における NO を介したシグナル伝達系の存在を実証した．

2. ユビキチンシステムによるストレス下におけるタンパク質の品質管理機構

細胞はストレスにより傷害を受けたタンパク質の品質管理機構（修復，分解）を備えている．筆者は発酵生産環境のストレス下において，高温，酸化，エタノール，浸透圧など様々なストレスに感受性を示す酵母の変異株を分離した．この変異株には生育に必須なユビキチン（Ub）リガーゼ Rsp5 の基質認識ドメイン（WW ドメイン）にアミノ酸置換（Ala401Glu）が生じていたため，Rsp5 がストレス下のタンパク質品質管理に関与するモデルを提唱した．これまでに，高温やエタノールなどのストレス下で，Rsp5 がストレス関連転写因子（Hsf1, Msn2/4）の発現制御を介して分子シャペロンなどのストレスタンパク質の発現を調節し，タンパク質の修復に関与すること，細胞質タンパク質（Egd2, Pda1）や細胞膜上のアミノ酸パーミアーゼ Gap1 を Ub 化し，分解を促進することを明らかにし，ストレス下における Rsp5 の生理的役割に対する理解を深めることができた．

さらに，知見の乏しい細胞膜タンパク質の品質管理について Gap1 をモデル基質として解析した．その結果，Gap1 は環境変化に応答し，異なるアダプタータンパク質に認識され，Ub 化されることから，ストレス下における特異的なタンパク質品質管理機構が存在することを示した．また，Rsp5 の基質特異性を生み出す新たな機構として，3 つの WW ドメイン内の保存された Thr 残基のリン酸化による制御を見出し，Rsp5 による基質認識の特異性・多様性の一端を明らかにした（図3）．

応用研究としては，Rsp5 を中心とする Ub システムを強化する手法により，ストレス耐性の向上を目指してきた（Ub システム工学）．実験室酵母では，Rsp5 と Ub 結合酵素（Ubc1–13）の共過剰発現によって様々なストレス耐性が向上した．また，WW ドメインへのランダム変異導入により取得した Rsp5 変異体（Thr255Ala, Thr357Ala）は細胞の酢酸ナトリウムや AZC 耐性を高めた．産業酵母では，Rsp5 の過剰発現により高濃度醸造に資するビール酵母が作製できた．また，Thr255Ala

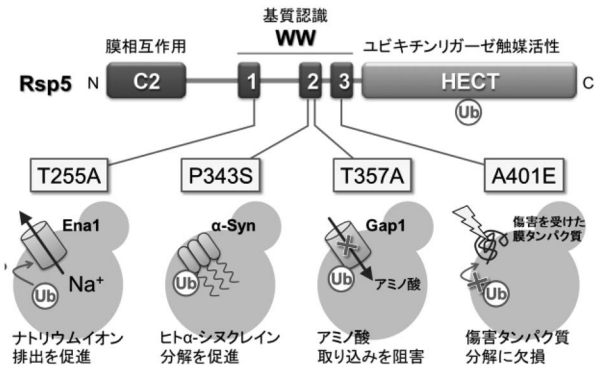


図3. Rsp5 による Ub 化を介した多様なストレス応答

変異体は酢酸ナトリウム存在下でのバイオエタノール酵母の発酵力を向上させた．さらに最近，パン酵母が冷凍後も高発酵力を維持する仕組みとして，Ub-プロテアソーム系が冷凍により変性したタンパク質の分解に寄与することを見出し，育種への応用を試みている．その他，Rsp5 機能欠損株を用いた薬剤スクリーニング系の構築，神経変性疾患に関与するヒト *α*-シヌクレインの分解を促進する Rsp5 変異体（Pro343Ser）の取得など，Ub 化を介したタンパク質品質管理に基づく創薬シーズ探索を行っている．

3. 転写因子の人為的な発現調節によるストレス耐性の向上

筆者は転写因子にも着目し，機能解析や産業酵母の高機能化を行ってきた．酸化ストレス応答に重要な Msn2 をバイオエタノール酵母で過剰発現させると，バイオマスの前処理で生成するフルフラールの存在下で良好に生育し，エタノールの生産速度が増加した．パン酵母においても Msn2 の過剰発現により冷凍後の発酵力が向上した．最近では，Msn2 の新しい機能として，Pro 輸送体や脱 Ub 化酵素の活性制御に関わることを報告した．さらに，Rsp5 変異株のストレス感受性を相補する多コピー抑制因子として単離した Pog1 が，リン酸化を介した細胞周期制御によりストレス応答に関与することを示した．パン酵母では Pog1 の過剰発現や遺伝子破壊により，高ショ糖や冷凍など製パンストレス下における発酵力が向上した．

おわりに

以上，筆者は「アミノ酸・タンパク質の代謝制御」に基づく新しい着想により，これまでの酵母分子遺伝学から導き出されたストレス耐性機構とは異なるメカニズムを見出してきた．これらの成果は，高等生物・原核生物のストレス研究，微生物による物質生産研究にブレークスルーをもたらすと期待される．

謝　辞　本研究は福井県立大学生物資源学部，奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科で行われたものであり，ご協力いただいた研究室の教員（福井県立大学：中森茂，和田大，濱野吉十各先生，奈良先端科学技術大学院大学：渡辺大輔，那須野亮，西村明，吉田信行各先生），研究員・技術員，学生各位，および島純博士（(独)食品総合研究所），下飯仁博士（(独)酒類総合研究所），アサヒビール(株)，オリエンタル酵母工業(株)，テーブルマーク(株)，(株)島津製作所，バイオジェット(株)をはじめ，多くの国内外の産学官共同研究の皆様に心より感謝申し上げます．また，筆者を微生物研究に導いていただき，長い間ご支援いただいた味の素(株)に深謝いたします．最後に，温かいお言葉を賜り，ご推薦いただきました清水昌先生（京都大学名誉教授）に厚くお礼申し上げます．

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

高機能遺伝子デザイン技術研究組合　板　谷　光　泰

はじめに

ものづくりでの微生物利用は，農芸化学の目標の一つであり，日本は伝統的な発酵，培養技術の蓄積で世界をリードしている．自然から分離された微生物に，培養工学，代謝工学，遺伝子工学等を適用して産業に有用な高生産株が構築される．では，そのような微生物を新規に作り出すことはできないだろうか．つまりゲノムを設計して所望の高生産微生物を作ること，それは30年前にはSF世界の話だったが21世紀の現在では現実的なパイオニア研究課題である．筆者の過去30年以上の研究課題はこの流れと軌を一にしている．図1に示す筆者の成果と同時代の世界の流れの潮流をまとめた．以下にそれぞれの課題の起承転結を述べる．

1.　ゲノム合成の足取り

1-1.　遺伝子工学時代

米国NIHでのポスドク時代（1983–86）に遺伝子工学の基本を完全にマスターした．対象とした遺伝子が，ゲノム複製関連（dnaA, rnh），相同組み換え関連（recA, recBC）であったこと，さらに1985年に発明されたばかりのパルスフィールドゲル電気泳動法で酵母ゲノムを見たことが，ゲノムを研究課題とする下地ができた．

1-2.　枯草菌との出会い．ゲノム遺伝子変換

枯草菌（*Bacillus subtilis* Marburg 168株）の利用を三菱生命研で田中暉夫室長（当時）から手ほどきうけた．この株はDNAを高い効率で取り込みゲノム中の遺伝子組み換え，遺伝子変換が思うがままに（設計通り）行えることに目からうろこが落ちた．gene-directed mutagenesis（GDM）と命名した手法で，できることは枯草菌ゲノムですべて行い，図2に示した挿入，連結，欠失，分断，複製，逆位，転移，変換，全て有効であった．GDM法は2014年に開花したCRSPR-Cas9によるゲノム編集と原理は同じであり，枯草菌ゲノムで証明されたゲノム操作（図2）が今後，他の細胞にも適用されると期待している．

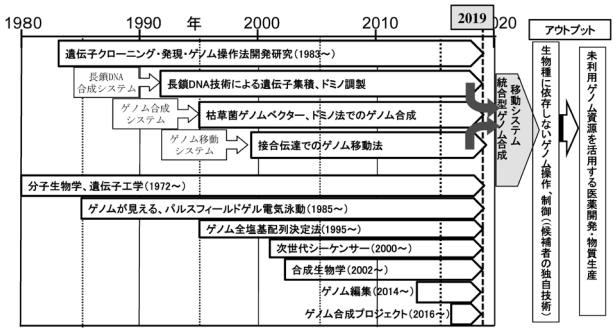


図1.　ゲノム合成システムとゲノム移動システム動向．
上段：筆者の研究開発の流れ．下段：世界の潮流．

1-3.　長鎖DNA調製法：大規模な代謝工学の先鞭

20世紀の遺伝子工学で扱える遺伝子は数個に限られていた．確実に合成できるDNAサイズが10 kbp程度との制約があったからである．ものづくりの対象物質は二次代謝産物が多い．代謝経路は多数の遺伝子が関与しており，それら多数の遺伝子発現を効率よく制御するには，すべての遺伝子を一つの分子に集積する手法が望まれていた．柘植謙爾博士（三菱生命研→慶應大学→神戸大学）により枯草菌独特のOGAB法による長鎖DNA（>50 kbp）合成法が開発された（図3）．筆者は共同研究で，カロテノイド色素合成遺伝子（5遺伝子）はオペロン化すれば一つのプロモータでカロテノイド生産量を制御できること，そして遺伝子の順序が最終産物の量に効果がある重要な結論を報告し，世界をリードする大規模な代謝工学の先鞭をつけた．長鎖DNAの効果は，他にバイオプラスティック合成系（phaABCの3遺伝子），ポリケタイド合成（8遺伝子），アントシアニン色素生合成（9遺伝子），および解糖系（10遺伝子）で示された．

1-4.　枯草菌ゲノムベクターによる独自のゲノム合成システム開発：世界初の完全ゲノム合成達成

少数の遺伝子（～10 kbp）や長鎖DNA（～50 kbp）は「試験管で」完全合成ができる．しかしゲノムDNA（>500 kbp）は巨大で壊れやすく試験管での完全合成は物理的に不可能である（文献1, 2）．したがってゲノムDNAは「細胞で」合成するしかなく，1,000 kbpを超える巨大DNAでも合成できる枯草菌ゲノムベクターを開発した（図2，右）．ラン藻ゲノム（3,500 kbp）の丸ごと合成を2005年（文献3）に報告した．膨大な試行錯誤の繰り返しと7年の歳月をかけた世界初のゲノム完全合成は世界に強烈なインパクトを与え，ゲノム合成の歴史的ランド

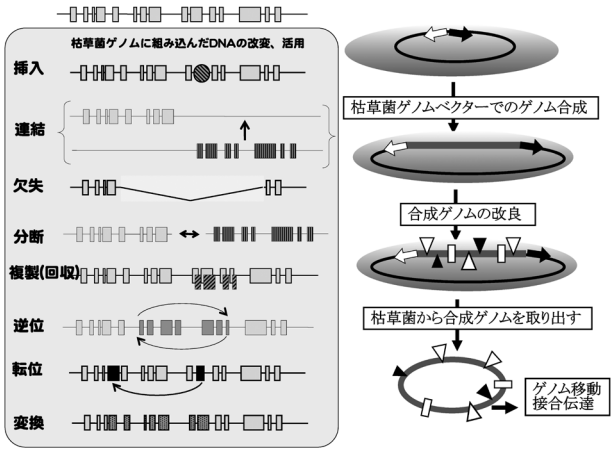


図2.　枯草菌ゲノムで証明したゲノム操作（右）．枯草菌ゲノムベクター開発，実践に結実（左）

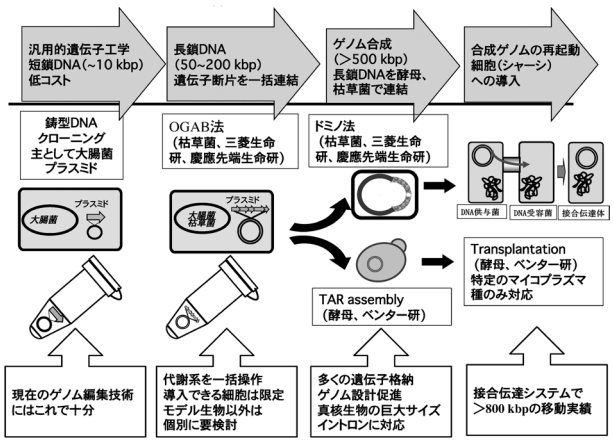


図3. サイズに対応するDNA操作法の概略

マークとなった（図1，文献3, 4）．さらに，ミトコンドリアゲノム，葉緑体ゲノムも枯草菌ゲノムベクターで完全合成し（文献6），ゲノム合成では世界をリードする独走状態が続いている（文献1, 2）．

2. ゲノム移動システム

ゲノム合成も長鎖DNA合成も，大規模ゲノム設計の中核技術である．しかしながら枯草菌で合成するだけでは片手落ちであり，それらを無傷で所望の細胞に導入して，ゲノムとしての活性を再起動させることでものづくりが達成される．

2-1. 独自の接合伝達の必然性

細胞にDNAを導入するには，形質転換法が利用される．形質転換法は細胞ごとに開発されるが，DNAサイズが大きくなると効率は極端に低下する．10 kbp程度の形質転換はCRISPR-Cas9のゲノム編集には十分なサイズではあるが，長鎖DNAを汎用的に利用するためには「試験管に取り出す必要のない」移動法が必須である．筆者はこの点を早々と認識して「接合伝達システム」研究を1998年頃開始した（図1）．

2-2. 枯草菌での接合伝達システム開発

枯草菌での接合伝達研究はほとんど無く，田中室長が単離していた接合伝達プラスミドpLS20を研究対象にした．10年以上の試行錯誤と事実の積み重ねの結果，1,000 kbの合成ゲノムを別の枯草菌に4時間で無傷で移動させられる前例のない接合伝達システムを開発した（文献6）．この成果により，接合伝達の最大のメリットである，サイズの制限のない合成ゲノムの導入システムが見えた（文献2, 6）．

2-3. 種を超えてゲノムを移動させる接合伝達システム

pLS20は枯草菌から枯草菌への接合伝達法として大いに期待されるが，枯草菌以外の細胞（シャーシと呼ぶ）へのゲノム移動は行わない．広範な細胞への接合伝達法の開発を目指してRP4に属する大腸菌接合伝達システムの開発に取り組んだ．現時点では，大腸菌から100 kbp以上の巨大DNAが，藻類（シアノバクテリア，文献7），サッカロ酵母，メタノール資化性ピキア酵母へ確実に再現よく移動できる（文献2）．

3. ゲノム合成とゲノム移動の連結システム

長鎖DNAもゲノムも，合成から所望の細胞への導入までを枯草菌ゲノムベクターをプラットフォームとする一気通貫システムの構築が残された今後の課題である．枯草菌を利用しているのは筆者以外には多くなく，「統合型ゲノム合成移動システム」が，筆者のライフワークの金字塔となるだろう．

おわりに

ゲノム対象の研究を1990年代に開始する時（図1），枯草菌（こそうきん）を選んだ．枯草菌はDNAを能動的に，正確に取り込む能力を備えており，うまく応用すれば柔軟なゲノム操作に最適だと直感したからである．役に立つゲノムを「作って学ぶ」の認識が広まり，対象ゲノムも，単細胞微生物から動物，植物まで多様化している．今を時めくゲノム編集はゲノムを操作できるとされるが，基本的にピンポイントの塩基配列変異技術であり少なくとも短鎖DNAの導入技術で十分である．短鎖DNAは20世紀にほぼ確立した大腸菌での遺伝子工学で調製でき繰り返し適用すれば多数の配列変異を持つ細胞も創製可能である．筆者の接合伝達システムは，モデル生物以外でも短時間で確実にしかも100 kbpを超えるDNAを送り込めることから，対象ゲノムの長大な領域を一度の操作で変換できるかもしれない．大規模にゲノムを改変できる第二世代のゲノム編集技術（仮）に最も近いと考えている．ゲノム（>500 kbp）が合成できるシステムは現在でも枯草菌ゲノムベクターに限られるので「統合型ゲノム合成移動システム」の完成が待ち遠しい．24時間，365日常に私の意識と意欲を喚起し続けた枯草菌と今後も長くお世話になることは間違いない．

（引用文献）

1. 板谷光泰，金子真也　実験医学，37, 452–457（2019）
2. 板谷光泰　日本ゲノム微生物学会ニュースレターNO. 20 pp. 2–7（2019）
3. Itaya, et al.: *PNAS*, 102: 15971–15976（2005）
4. 板谷光泰他：蛋白質核酸酵素，51: 61–67（2006）
5. Itaya, et al.: *Nat Methods* 5: 41–43（2008）
6. Itaya, et al.: *Sci Rep* 8: 8792（2018）
7. Itaya, et al.: *J. Biochem.* 164, 15–20（2018）

謝　辞　筆者の生涯プロジェクトは，多くの方々に支えられました．現場ではスタッフ，学生の尽力があってこその成果であり，また数多くの諸先生にご指導・ご支援を賜ったこと感謝申し上げます．とりわけ，博士号取得に多大なご指導いただきました井上康男先生（東京大学，故人）には，研究者とは何かを擦り込んでいただき深く感謝いたします．起承転結の機会を作っていただいた，Robert Crouch（米国NIH），田中暉夫（三菱生命研→東海大学），吉川博文（東京大学→東京農大），柳川弘志（三菱生命研→慶應大学），冨田勝（慶應大学）諸先生との出会いがなければここまでの到達は無かったと，ここに深く感謝いたします．また本賞にご推薦いただいた立教大学名誉教授，河村富士夫先生および選考委員の先生方に厚く御礼申し上げます．

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の応用展開

京都工芸繊維大学応用生物学系　鈴　木　秀　之

はじめに

γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（以下GGTと省略）は，γ-グルタミル化合物のγ-グルタミル基を他のアミノ酸やペプチドに転移する反応とγ-グルタミル結合を加水分解する反応を触媒する．GGTは血液検査における肝硬変や肝癌などの肝疾患のマーカー酵素であるため，哺乳類のGGTを対象に生化学的な性質や病気との関連性について世界中の非常に多くの研究者が研究を進めてきた．しかし，(1) その活性中心，(2) 立体構造，(3) 翻訳後修飾による成熟化という酵素科学的な基本的性質を誰も解明できていなかった．私は，大腸菌を20℃で培養することによりGGTがペリプラズムに発現することを初めて見出して以来[1]，バクテリア，特に大腸菌のGGTについて遺伝生化学的，構造生物学的手法により研究を進め，様々な生物由来のGGTを研究する全世界の研究者に先駆け，大腸菌のGGTを用いて上記の(1)～(3)をすべて明らかにすることに成功した．さらに，その過程で全生物種を通して初めてとなるABC型グルタチオントランスポーターYliABCDを発見し[2]，また，GGTがグルタチオンを分解した後に働くペプチダーゼ4種を特定した[3]．

1.　酵素反応依存アフィニティーラベル化剤によるGGTの求核原子の修飾と修飾残基の同定

GGTのアフィニティーラベル化阻害剤としてアシビシンを用いる多くの研究が行われたが，特異性が低く，酵素とアシビシンとの結合が不安定なため，酵素の活性中心の求核原子が特定されていなかった．本研究では京大化研の故平竹先生が開発された2-amino-4-(fluorophosphono) butanoic acidを用いた．このラベル化剤は大腸菌GGTと1対1にホスホン酸モノエステルを形成して結合し，安定なラベル化酵素が得られた．このラベル化剤が酵素のどの残基に結合しているかをLC-MSで分析することで（図1），小サブユニットN末端のThr391の側鎖の酸素原子がGGTの求核原子であることを，全生物種を通して初めて明らかにした[4]．小サブユニットN末端のThr残基はこれまでに配列の分かった全生物種のGGTで保存されている．

2.　大腸菌GGTの3次構造の解明

大腸菌のGGTを初めて精製したときから，硫安で針状結晶が得られることが分かっていたが，X線結晶構造解析に不向きであった．条件を検討し，PEGで解析に適した結晶が得られることを見出し，Se-Metを大腸菌に取り込ませてGGTを精製し，重原子同型置換法で3次構造を当時大阪大学理学研究科におられた福山先生，和田先生との共同研究で初めて明らかにすることに成功した[5]．この結晶をGGTの生理的基質であるグルタチオン溶液に浸すと速やかにγ-グルタミル酵素中間体となり，Thr391の側鎖の酸素原子がグルタミン酸とエステル結合を形成していることを構造生物学的にも示すことに成功した（図2）．さらに，γ-グルタミル基と水素結合を作る残基を特定し，酵素の反応機構を分子レベルで解明した．

3.　大腸菌GGTのプロセシング機構の解明

GGTはバクテリアからヒトに至るまでヘテロダイマー酵素である．大腸菌で初めてGGT欠損株を作成して遺伝子座位を決め，その遺伝子*ggt*をクローニングし，塩基配列を明らかにしたとき，大腸菌の場合，シグナルペプチド-大サブユニット-小サブユニットの順にコードされたオープンリーディングフレーム1つからなっており，前駆体として翻訳された後に大小2つのサブユニットに分かれることが分かった．前駆体GGTの精製に成功し，不活性な1本のポリペプチド鎖として翻訳されたGGTが分子内の自己触媒反応により，エステル型中間体を経て大小2つのサブユニットからなる活性型成熟酵素にプロセシングする機構を全生物種のGGTで初めて解明した[6]．さらに前駆体GGTの3次構造を解明し，前駆体と成熟型GGTの立体構造を比較することで，プロセシングにより全体構造が大きく変わる

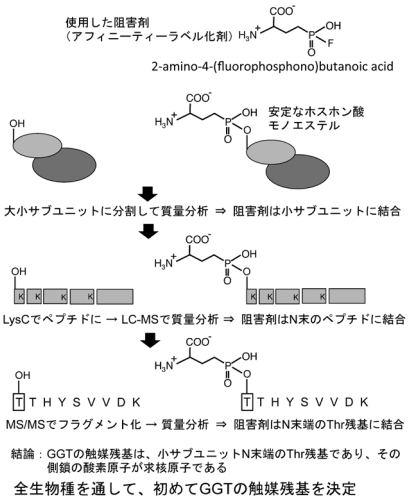


図1.　活性中心探索のスキーム

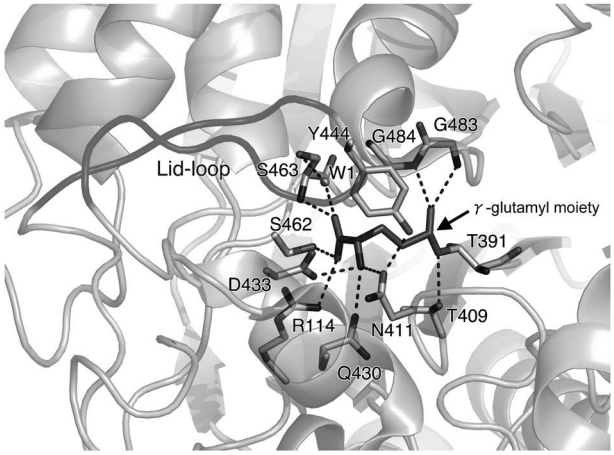


図2.　大腸菌GGTのγ-グルタミル酵素中間体の活性中心付近の3次構造（*Appl. Environ. Microbiol.* **74**, 3400–9 (2008) より一部改変して転載）

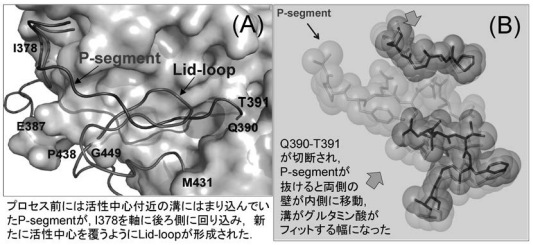


図3. プロセシングによる活性中心付近の構造変化（A は *J. Biol. Chem.* **282**, 2433–9（2007）より転載）

ことはないものの，活性中心付近がダイナミックな構造変化を起こし，成熟型活性中心が形成されることを示した（図3）[7].

4. GGT の応用

4-1. GGT の転移反応の応用

大腸菌の GGT は転移反応と加水分解反応の至適pH が明確に異なっているため，反応液の pH をうまく調節することによって，いずれか一方の反応を選択的に進行させることが可能である．

この性質を利用して，緑茶のうま味成分であるテアニンや抗結核剤候補である γ-D-グルタミル-L-トリプトファンなど，医薬や食品添加物として有望な数多くの γ-グルタミル化合物の効率的酵素合成法を開発した[8]．また，苦味アミノ酸を γ-グルタミル化すると苦味が劇的に低減することを発見した[9]．さらに，現状では最も微量でコク味をもたらすと報告されている γ-グルタミルバリルグリシンを GGT で酵素合成できることを最初に示した[10]．一方，タンパク加水分解物を γ-グルタミル化したものもコク味調味料となることを示した[11].

4-2. GGT の加水分解反応の応用

Bacillus 属細菌の GGT が耐塩性であることを見出し，醤油や味噌の醪に枯草菌GGT を添加することにより，耐塩性グルタミナーゼとして利用できることを示した[12].

グルタミル基とグルタリル基の違いである α アミノ基と水素結合を作る N411, Q430, D433 に変異を導入した．グルタリル-α-ナフチルアミドを有機合成し，グルタリルアミド加水分解活性のスクリーニングに用いた．コロニーをメンブレンに移し取ってから反応液をメンブレンの下から浸ませると，白い背景の中で赤いコロニーは目立つため，グルタリルアミド加水分解活性を持つ株を極めて効率的に選別できた．さらに 7-ACA の生成量を *p*-dimethylaminobenzaldehyde を用いた比色法で定量することでスクリーニングを行い，GGT にセフェム系抗生物質の合成中間体である 7-アミノセファロスポラン酸の工業生産に重要なグルタリル-7-アミノセファロスポラン酸アシラーゼ活性を付与し，さらにその触媒効率を 50倍上昇させることに成功した[13].

5. 新規プトレッシン異化経路の発見

培養条件によっては *ggt* 遺伝子を完全に欠失した大腸菌株が，GGT の酵素活性の測定に用いる人工基質である γ-グルタミル-*p*-ニトロアニリドの加水分解活性をわずかながら持つことを見出したことから，その加水分解活性を指標に酵素を精製し，N末端アミノ酸分析を行ったところ，その酵素は機能未知とされていた *ycjL* 遺伝子がコードしており，生理的には γ-グルタミル-GABA 加水分解酵素であることを明らかにした．この遺伝子前後の遺伝子群が，菌体外から取り込んだプトレッシンを γ-グルタミルプトレッシンを経由してコハク酸にすることで，プトレッシンをN源・C源として利用するまったく新規なプトレッシン異化経路をコードしていることを明らかにした[14]．この発見は，バクテリアにおけるポリアミン研究のブレークスルーとなった[15]．さらに，大腸内のポリアミン濃度を一定に保つことが，ヒトやマウスの健康寿命を伸長する上で大切であり，腸内細菌群の調整とアルギニンの摂取が有効であることをモデル腸内細菌として大腸菌を用いて明らかにした[16].

おわりに

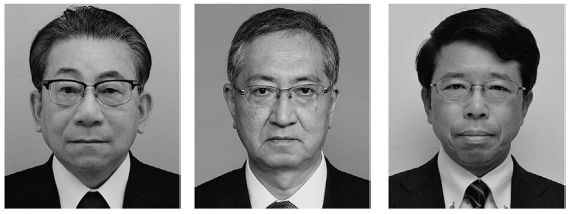
一般に γ-グルタミル化合物は自然界に多くないと考えられているが，ごく一部の例外を除き，好気呼吸をしている生物はグルタチオン（γ-グルタミルシステイニルグリシン）を生合成している．納豆のネバネバの主成分はポリ γ-グルタミン酸であり，さらには細菌細胞壁のペプチドグリカンには γ-グルタミル結合が存在する．GGT がグルタチオン濃度，ひいてはシステイン濃度を調節していることは分かっているが，その他の生理的役割は不明瞭なままである．GGT の神経変性疾患，糖尿病，心血管疾患，肺疾患への関与を指摘する報告もあり，GGT にはまだ未解明な問題がたくさん残っている．

（引用文献）

1）H. Suzuki *et al. J. Bacteriol.* 168, 1332–5（1986）.
2）H. Suzuki *et al. J. Bacteriol.* 187, 5861–7（2005）.
3）H. Suzuki *et al. J. Bacteriol.* 183, 1489–90（2001）.
4）M. Inoue *et al. Biochemistry* 39, 7764–71（2000）.
5）T. Okada *et al. Proc. Natl. Acad. Sci.* 103, 6471–6（2006）.
6）H. Suzuki, H. Kumagai. *J. Biol. Chem.* 277, 43536–43（2002）.
7）T. Okada *et al. J. Biol. Chem.* 282, 2433–9（2007）.
8）H. Suzuki *et al. Amino Acids* 32, 333–40（2007）.
9）H. Suzuki *et al. J. Agric. Food Chem.* 50, 313–8（2002）.
10）H. Suzuki, C. Yamada. In *Recent Highlights in Flavor Chemistry & Biology*. Ed. by T. Hofmann *et al.*, pp. 227–232. Deutsche Forschungsanstalt für Lebensmittelchemie（2008）.
11）H. Suzuki *et al. J. Agric. Food Chem.* 65, 10514–9（2017）.
12）K. Kijima, H. Suzuki. *Enzyme Microb. Technol.* 41, 80–4（2007）.
13）C. Yamada *et al. Appl. Environ. Microbiol.* 74, 3400–9（2008）.
14）S. Kurihara *et al. J. Biol. Chem.* 280, 4602–8（2005）.
15）T. Kusano, H. Suzuki（eds.）*Polyamines: A universal molecular nexus for growth, survival and specialized metabolism*. Springer, Tokyo（2015）.
16）R. Kibe *et al. Sci. Rep.* 4, 4548（2014）.

謝　辞　私が京都大学農学研究科の博士課程に進学する際，当時の食品工学専攻微生物生産学研究室を主宰されておられた栃倉辰六郎先生に「大腸菌の GGT の研究をやりたい」とお願いし，テーマ換えを許していただいたことがこの研究の始まりです．その他何かと我が儘な学生であった私にいつも寛大な心で接し，育てて下さった先生に感謝申しあげます．それ以来，熊谷英彦先生のご指導・激励の下，GGT の研究を続けてきました．熊谷先生は，良き師，良き指導者，信頼できる相談相手という意味で“mentor”です．先生に感謝申し上げ，今回の受賞で少しでもご恩に報いることができるならと願っています．京都大学化学研究所教授だった故平竹潤先生，大阪大学名誉教授　福山恵一先生，宮崎大学医学部准教授　和田啓先生をはじめとする多くの共同研究者に恵まれ，研究を進めることができたことは幸運であり，感謝申しあげます．この研究は，京都大学大学院農学研究科微生物生産学研究室，同生命科学研究科微生物細胞機構学研究室，京都工芸繊維大学微生物工学研究室で行ったものです．これらの研究室と共同研究者の研究室でこの研究に携わって下さった多くの学生，研究員の皆様のお力添えのおかげであると心より御礼を申しあげます．最後に，私の研究生活を理解し，支えてくれた家族に感謝します．

L-グルタミン酸オキシダーゼの発見と応用開発



①　②　③

株式会社エンザイム・センサ　日下部　均　①
ヤマサ醤油株式会社　野口利忠　②
岡山大学大学院環境生命科学研究科　稲垣賢二　③

はじめに

1980年の時点において，L-アミノ酸オキシダーゼは，その由来を問わず中性アミノ酸に対して広い基質特性を示し，L-グルタミン酸には作用しにくいことが報告されていた．一方，L-グルタミン酸に特異性の高い酵素として，L-グルタミン酸脱炭酸酵素とL-グルタミン酸脱水素酵素が古くからL-グルタミン酸測定に使われていた．しかし，脱炭酸酵素の測定系ではCO_2の測定が面倒なこと，また脱水素酵素の測定系では補酵素の吸光度変化を測定するため，いずれも煩雑な方法となっていた．高基質特異性のL-グルタミン酸オキシダーゼが発見されれば，反応物である過酸化水素の発色系を応用することが出来ることから，L-グルタミン酸測定への応用のみならず，L-グルタミン酸が関与する酵素活性の測定にも応用できることが期待されていた．

1. L-グルタミン酸オキシダーゼの発見

我々は土壌分離菌の固体培養によって生産される抗がん性物質を探索する過程で，糸状菌 *Trichoderma viride* Y-244-2が生産する高分子抗がん性物質を見出し，1980年に新酵素L-リシンα-オキシダーゼと同定した．これは，高基質特異性を示すL-アミノ酸のオキシダーゼとしては初めての例であった．この経験をもとにして，特異的なアミノ酸オキシダーゼの探索を開始し，1982年に放線菌 *Streptomyces* sp. X-119-6の固体培養により，L-グルタミン酸だけに作用する新酵素L-グルタミン酸オキシダーゼ（LGOX）を発見した[1]．

2. LGOXとLGOX前駆体の性質

LGOXは，安定性に優れたヘテロ六量体構造（$\alpha_2\beta_2\gamma_2$）を有する分子量14万のフラビン酵素であった．L-グルタミン酸以外のアミノ酸に全く作用せず，これまで報告されているL-アミノ酸オキシダーゼ群の中で，最も基質特性の厳格な酵素である．LGOX遺伝子をクローニングして解析したところ，α, β, γの各サブユニットに相当するORFは確認されず，LGOX遺伝子は組換え大腸菌により1本のポリペプチドとして発現した．この分子量7万のポリペプチドはホモ二量体を形成し，L-グルタミン酸オキシダーゼとしての弱い活性を有していたが，元菌由来のLGOXと比較して基質親和性に劣り，熱にも不安定であった．しかし，この発現したホモ二量体酵素を，プロテアーゼ処理すると，元菌由来のLGOXと全く同じ構造となり，酵素化学的性質も同等であった[2]．この前駆体を遺伝子組換え大腸菌で大量生産するとともに，成熟体酵素への効率的転換法を開発して，組換えLGOXの工業的製造法を確立した．

3. LGOXのX線結晶構造解析及び基質特異性変換酵素

LGOXのX線結晶構造（図1, 2）を，低基質特異性の蛇毒由来L-アミノ酸オキシダーゼの構造と比較したところ，活性中心に特徴的な残基が確認され，それらの中で305番目のアルギニン残基が基質認識の鍵残基である事が明らかになった[3]．そこで，このアルギニン残基を他のアミノ酸に置換した19種類のR305X変異酵素を作製した．その中で，R305DとR305E変異酵素は，L-グルタミン酸に作用しない，新規L-アルギニンオキシダーゼとなった．

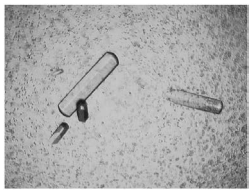


図1. LGOXの結晶

図2. LGOXのX線結晶構造

4. LGOXを応用した簡便な比色測定キットの商品化

4-1. L-グルタミン酸，L-グルタミン，GABAの測定意義

L-グルタミン酸は調味料として大量製造されているが，生体内においては様々な生理的機能を担っている普遍性の高いアミノ酸である．L-グルタミンは，血中で一番多い遊離アミノ酸であり，腸管粘膜細胞の再生や免疫機能促進などの様々な生理的機能が報告されている．γ-アミノ酪酸（GABA）は，抑制系の神経伝達物質であり，GABAを添加した多くの機能性表示食品が商品化されている．これら三つのアミノ酸は，代謝経路においてお互いに直接的な基質と反応生成物の関係にあり（図3），分析化学的な観点からは，同一の方法で簡便に測定することが求められている．

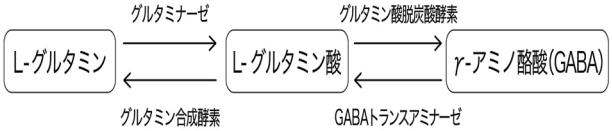


図3. L-グルタミン酸とL-グルタミン，GABAの関係

4-2. L-グルタミン酸測定キットと「うまミエール」

LGOXを応用して，L-グルタミン酸から生成する過酸化水素の発色系によるL-グルタミン酸測定キットを1986年に発売した．その後，組換えLGOXを使用して，常温で安定な二つの試薬溶液で構成したL-グルタミン酸測定キットを開発し，凍結乾燥試薬を用いる上記のキットに替えて販売している．さらに，専用LED比色計付のL-グルタミン酸測定セット「うまミエール」(図4) を製品化した．測定に必要な機器と器具が全て揃っており，これだけで，誰でも簡単に，L-グルタミン酸を色の濃さで測ることができる．

4-3. L-グルタミン測定キット

LGOX, グルタミナーゼ及びパーオキシダーゼ (POD) の同時反応による，AとBの二つの安定な試薬溶液で構成した，新しいL-グルタミン測定キットを発売した．このキットは，試料にL-グルタミン酸やビタミンCが共存していても，L-グルタミンだけを正確に定量することができる．

4-4. GABA測定キットと「GABAミエール」

GABAトランスアミナーゼ反応，LGOX反応及びPOD反応をカップリングして酵素サイクルを回し，エンドポイント法による新しいGABA測定キットを開発した[4]．LED比色計付測定セット「GABAミエール」(図5) として近日中に発売予定である．

5. LGOXのバイオセンサーへの応用

5-1. LGOXのバイオセンサーへの応用研究

1982年，LGOXを酸素電極へ固定化したバイオセンサーを構築し，1984年に欧州バイオテクノロジー会議で発表した．その後，大学及びセンサーメーカーとの共同開発で，醤油分析用の卓上型L-グルタミン酸センサー及び肝機能測定センサーチップの研究開発を行った．特に肝機能測定センサーによるGOT/GPT測定値は，市販診断薬キットの測定値と高い相関性を示し，今後のさらなる開発が期待される．

5-2. LGOXを使用した国内外各社のセンサー製品

LGOXを長年にわたり市場へ供給したことにより，国内外の会社が，L-グルタミン酸センサー及びL-グルタミンセンサーに応用した多項目センサー分析機を商品化した．食品分析のみならず，抗体医薬品の細胞培養による生産工程管理に広く使われている．また，マウスやラットの脳内へ挿入する，無線の*in vivo*実験用L-グルタミン酸センサーにもLGOXが使用されている．今後，精神神経疾患の基礎研究あるいは新薬開発においても，LGOXによる脳内のL-グルタミン酸測定が大いに寄与すると期待される．また，LGOXから創製した部位特異的変換酵素L-アルギニンオキシダーゼを応用したL-アルギニンセンサーをセンサーメーカーと共同開発した．

図4. 「うまミエール」

図5. 「GABAミエール」

おわりに

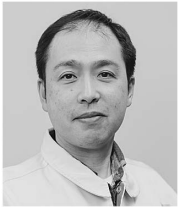
LGOXは，L-グルタミン酸が関与する数多くの酵素の活性測定に応用が可能である．例えば，醤油麹のグルタミナーゼ活性は，醤油醸造の重要な指標となっているが，LGOXによって酵素活性の測定が大幅に簡便化されている．

また，L-グルタミン酸測定セット「うまミエール」のために開発した，安価で小型の専用LED比色計は，同一の波長と手順で測定する糖類の測定キットにも応用することができる．L-グルタミン酸・グルコース・ショ糖・果糖の各測定キットと専用LED比色計又は色見本のセットにより，小学生から大学生まで，うま味と甘味を目で確認しながら測定することができる．やさしい食品分析あるいは酵素の学習に，理科実験教材としての利用が期待される．

(引用文献)

1) Kusakabe, H., Midorikawa, Y., Fujishima, T., Kuni- naka, A., Yoshino, H., Purification and properties of a new enzyme, L-glutamate oxidase, from *Streptomyces* sp. X-119-6 grown on wheat bran, *Agric. Biol. Chem.*, **47**, 1323–1328 (1983)
2) Arima, J., Tamura, T., Kusakabe, H., Ashiuchi, M., Yagi, T., Tanaka, H., Inagaki, K., Recombinant expression, biochemical characterization and stabilization through proteolysis of L-glutamate oxidase from *Streptomyces* sp. X-119-6, *J. Biochem.*, **134**, 805–812 (2003)
3) Utsumi, T., Arima, J., Sakaguchi, C., Tamura, T., Sasaki , C., Kusakabe, H., Sugo, S., Inagaki, K., Arg305 of *Streptomyces* L-glutamate oxidase plays a crucial role for substrate recognition, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **417**, 951–955 (2012)
4) Nishiyama, T., Woro, T.S., Ueda, T., Kusakabe, H., GABA enzymatic assay kit, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **84**, 118–125 (2020)

謝　辞　本賞にご推薦頂きました筑波大学小林達彦教授に深く感謝いたします．本研究を共に遂行して頂きましたヤマサ醤油株式会社，株式会社エンザイム・センサ及び岡山大学微生物遺伝子化学研究室の皆様に深く感謝いたします．筑波大学鈴木博章教授，筑波大学橋本義輝准教授，日本大学上田賢志教授及び日本大学西山辰也博士他の共同研究者の皆様に厚くお礼申し上げます．また，ご指導頂きました京都大学左右田健次名誉教授及びヤマサ醤油株式会社故国中明博士に深く感謝いたします．



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

協同乳業株式会社研究所　松　本　光　晴

はじめに

腸内細菌叢と健康の関連性の研究は，長年，菌種構成を調べるアプローチで行われて来たが，腸内細菌叢の低分子代謝産物は，吸収され血中に移行し全身の細胞へ作用する可能性が高く，菌種構成より直接的に健康に影響を与えていると考えられる．筆者は，代謝産物の中でも生理活性物質ポリアミンに着目している．ポリアミンは低分子の塩基性物質で，プトレッシン，スペルミジン，スペルミン等の総称で，核酸の合成や安定化，細胞の増殖や分化，オートファジーなど多方面の生命現象に関与し，総じて，細胞健全性の維持に不可欠な物質である．筆者は「腸内細菌の代謝制御で安定的にポリアミンを産生させる技術を開発すれば，様々な生体の老化現象が抑制され，結果的には健康寿命の伸長に繋がる」との仮説を構築し，仮説の立証とこれを実現するための技術開発と製品化を目指した．

1.　メタボロミクスを用いた腸内細菌叢が宿主に与える影響の基礎データの収集

筆者は，腸内細菌叢の代謝産物を極力把握する必要があると考え，当時，技術確立された直後のキャピラリー電気泳動－飛行時間型質量分析装置によるメタボロミクスを腸内環境研究に応用した．無菌マウスと菌叢定着マウスの結腸内容物メタボロームを比較した結果，多くの代謝産物が腸内細菌叢の影響を受けていることを明らかにした[1]．更に，結腸内容物，結腸組織，血液，前頭前皮質のメタボロームの各代謝産物濃度の群間比から，血液および脳にまで移行している代謝産物の存在を示唆した[2]．これは，腸内細菌由来の代謝制御で疾病予防や健康増進効果が得られる可能性を強く示唆し，代謝産物の制御技術の開発に取り組むきっかけとなった．また，筆者らは，この研究で消化管下部のポリアミンが腸内細菌叢由来であることを見出した[1]．

2.　腸内細菌叢を利用したポリアミン産生技術の開発

2-1.　プロバイオティクス

腸内細菌叢の代謝（産物）に影響を与えるには，腸管内で増殖し，常在細菌に刺激を与える強いプロバイオティクスが必須と考えられる．筆者は，耐酸性が強い *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* LKM512菌株（以下ビフィズス菌LKM512）を選出し，ヒト腸管内で増殖することを確認した[3]．

2-2.　ポリアミン産生誘導物質の探索

ビフィズス菌LKM512摂取で便中ポリアミン濃度の平均値の増加は認められたが，低濃度の被験者では増えない傾向が強く，幅広いヒトで精度高くポリアミンを増やす技術開発に挑んだ．当初，ポリアミン産生菌を探索したが再現性なく，腸内細菌のポリアミン産生誘導物質の探索へと発想を切り替えた．候補物質は，食事由来バイアスが無い糞便試料を得るために4日間の厳密な統一食摂取後の糞便をメタボロミクス解析し探索した．検出221成分からヒト腸管内で主要なプトレッシン（生理活性を有するスペルミジン，スペルミンの前駆体）と正の相関性を有する物質を抽出し，最終的に，全てのヒト糞便でプトレッシン濃度の上昇が認められたアルギニン（Arg）を見出した[4]．げっ歯類へのArg経口投与で糞便プトレッシン濃度が投与量依存的に上昇し，血中ではスペルミジンの上昇を確認した．同時に，ビフィズス菌LKM512とArgを併用投与で効果が上昇することも認めた．

2-3.　腸内ハイブリッド・プトレッシン生合成機構

安定同位体Argを用いたラベル化解析の結果，プトレッシン産生は，特定の産生菌に依存するではなく，複数の腸内細菌の相互作用に依存することが判明した[5]．そこで，ヒト腸内主要菌群それぞれの代表的な菌種14種をArg含有培地で混合培養した結果，プトレッシン濃度が単独培養平均の約40倍になることを見出した．2菌種ずつの組合せで混合培養した結果，*Escherichia coli* と *Enterococcus faecalis* の組合せが最高濃度を示し，これはビフィズス菌LKM512の添加で有意に増強された．この現象を，培養条件の違い（pH等）による影響，培養液中の物質動態および文献情報を統合し，「腸内ハイブリッド・プトレッシン生合成機構」を提唱した（図1）．これは，*E. coli* と *E. faecalis* の遺伝子欠損菌株および相補菌株を用いた実験で証明した．すなわち，ビフィズス菌の産生する酸をトリガーとして，*E. coli*等が保有するArgを利用した耐酸性機構（副

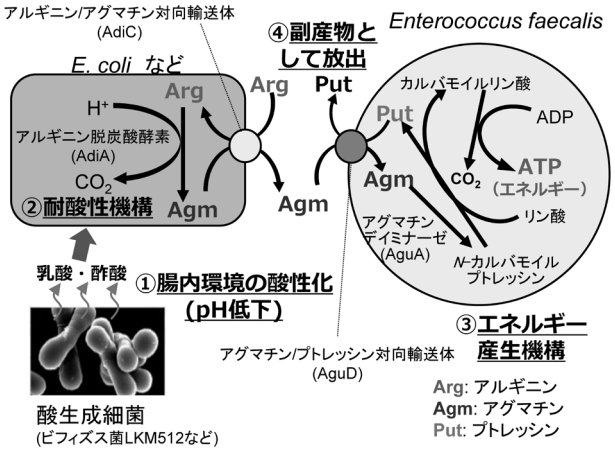


図1.　腸内ハイブリッド・プトレッシン生合成機構
① ビフィズス菌等の酸で腸内のpHが低下（本機構のトリガー）．②Argを利用する耐酸性機構を保有する腸内細菌（*E. coli*等）は，この機構を作動させ菌体内pHを中性に保つ．その際，環境中のArgを取り込み，菌体外にアグマチンを放出．③アグマチンを利用したATP産生機構を保有する腸内細菌（*E. faecalis*）がこの機構を作動させてATPを産生．④その際，アグマチンを取り込み，副産物としてプトレッシンを菌体外に放出される．

産物としてアグマチンを菌体外に放出）と，*E. faecalis* が保有するアグマチンを利用した ATP 産生機構により，副産物としてプトレッシンが腸内環境中に放出されるという，異菌種間の独立した代謝経路が合わさった経路である．また，この機構に関与する腸内細菌はヒト腸内で普遍的に存在する可能性も糞便培養と *in silico* 解析で認めた[6]．

3. マウスにおける健康寿命伸長効果

14ヶ月齢マウス（日本人平均寿命換算で約50歳）にビフィズス菌LKM512と Arg を長期併用経口投与した結果，寿命伸長が認められた[4]．我々以外の複数の研究グループもポリアミン高含有飼料でマウス寿命伸長効果を報告しており[7]，外因性ポリアミン供給が寿命伸長効果を有することはほぼ確実と考えられる．また，モリス水迷路試験による空間認識・学習記憶力の測定を行った結果，投与開始前に群間差は無かったが，投与6ヶ月後には Arg と LKM512併用投与群の成績が有意に高くなり，加齢時の学習記憶力への有効性が示された[4]．

4. 血管内皮機能をターゲットとしたヒト臨床試験

上述の腸内ポリアミン増強技術を反映させた食品を用いて，ポリアミンの有するオートファジー促進作用および抗炎症作用と直接的に関わっている血管内皮機能を標的とした臨床試験を行った．血管内皮機能障害は，動脈硬化症の初期症状で，この段階での治療介入や生活習慣の改善により回復が可能と考えられている．BMI が高めの健常成人（平均年齢45歳）を対象に，糞便ポリアミン濃度上昇が認められる量のビフィズス菌LKM512と Arg を含有したヨーグルト（LKM512＋Arg YG）による12週間の無作為化二重盲試験を実施した[8]．その結果，LKM512＋Arg YG群ではプラセボ群と比較して，血管内皮機能（反応性充血指数）の改善が認められ，動脈硬化症予防への有効性が示された．これを裏付けるように，収縮期血圧および血小板数の改善も認められた．また，LKM512＋Arg YG群ではプラセボ群と比較し，糞便中プトレッシン濃度が有意に高く，同時に血清スペルミジンが有意に高濃度であった．これらの結果は，LKM512＋Arg YG の摂取により腸内でプトレッシンが生合成され生体に吸収され，生体内でプトレッシンより変換されたスペルミジンの作用により血管内皮機能が改善したことを示唆している．我々が知る限り，動脈硬化症予防食品として血中脂質等の改善を示した食品素材やプロバイオティクスは複数存在するが，病態と直接的に関連している血管内皮機能に有効性を示した報告は存在しない．従って，新しいタイプの動脈硬化症予防食品の完成といえる．本ヨーグルトは2019年10月より販売している．

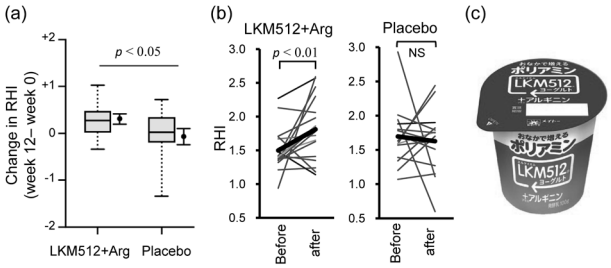


図3. LKM512＋Arg ヨーグルトの血管内皮機能への効果
(a) 血管内皮機能（RHI）の変化量．(b) 血管内皮機能（RHI）の群内変化．黒太線は平均値を表す．RHI: Relative hyperemia index，反応充血指数）．(c) 商品化したヨーグルト．

おわりに

一連の研究は，メタボロミクスを用いて糞便中代謝産物を解析する基礎研究データを基盤に，腸内ポリアミン産生物質の探索研究，マウスを用いた評価研究，食品化のための技術開発を行った応用研究，この技術のメカニズムを遺伝子レベルで解明した基礎研究を経て，臨床試験で狙い通りの成果を得た経緯を有する．これが，科学的根拠を有する機能性食品の開発を目指す企業における基礎研究から応用研究そしてアウトプットまでの新しい研究開発ストラテジーの提示となれば嬉しい．

（引用文献）

1) Matsumoto M et al. Impact of intestinal microbiota on intestinal luminal metabolome. *Sci. Rep.* 2: 233 (2012).
2) Matsumoto M et al. Cerebral low-molecular metabolites influenced by intestinal microbiota: a pilot study. *Front. Syst. Neurosci.* 7: 9 (2013).
3) Matsumoto M et al. Dynamics of fecal microbiota in hospitalized elderly fed probiotic LKM512 yogurt. *Microbiol. Immunol.* 53: 421–432 (2009).
4) Kibe R et al. Upregulation of colonic luminal polyamines produced by intestinal microbiota delays senescence in mice. *Sci. Rep.* 4: 4548 (2014).
5) Nakamura A et al.. Intestinal luminal putrescine is produced by collective biosynthetic pathways of the commensal microbiome. *Gut Microbes* 10: 159–171 (2019).
6) Kitada Y et al. Bioactive polyamine production by a novel hybrid system comprising multiple indigenous gut bacterial strategies. *Sci. Adv.* 4: eaat0062 (2018).
7) Madeo F et al. Spermidine in health and diseases. *Science* 359: eaan2788 (2018).
8) Matsumoto M et al. Endothelial function is improved by inducing microbial polyamine production in the gut: a randomized placebo-controlled trial. *Nutrients* 11: 1188 (2019).

謝　辞　本賞にご推薦して頂き，また腸内細菌研究の基盤，自由な発想で研究すること，研究成果を論文にまとめる重要性をご教授賜りました理化学研究所辨野義己先生に深謝致します．研究の基礎と機能性食品の可能性を学生時代に教えて頂いた信州大学名誉教授細野明義先生に御礼申し上げます．一連の研究で常にディスカッションをして頂いた近畿大学栗原新先生に感謝致します．共同研究を実施して頂いた多くの先生方，糞便メタボロミクスの条件検討等でご協力頂きましたヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ株式会社，臨床試験で注文の多いプロトコルに対応して頂きました株式会社アイメックRD に感謝致します．また，アウトプットが不透明な基礎研究段階から商品化まで，約20年にも及ぶ一連の研究を公認して頂き自由に研究できる環境を与えて頂きました協同乳業株式会社の山崎直昭元社長，尾﨑玲前社長，後藤正純社長に心より御礼申し上げます．本研究成果は，協同乳業㈱研究所技術開発グループの歴代メンバーのご尽力により得られたものです．ここに改めて感謝の意を表します．本研究で得られた腸内ポリアミン産生促進技術は，農研機構生物系特定産業技術研究支援センター・イノベーション創出基礎的研究推進事業の支援を受けて得られたものです．

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

①　②

富士フイルム株式会社　植　田　文　教　①
富士フイルム株式会社　小　田　由里子　②

はじめに

インドやスリランカなど南アジア地域に自生するデチンムル科のサラシア属植物（Salacia reticulata, Salacia oblonga, Salacia chinensis等，以下サラシア）の根部や幹はアーユルヴェーダの有用植物として特に糖尿病に有効であると伝承されている．これらには，チオ糖類，マンジフェリンなど特徴のある成分が含まれ，特にサラシノール（Salacinol, 図1）などのチオ糖類は小腸上皮のα-グルコシダーゼを阻害し糖の吸収を抑制する働きがあるため，血糖値を抑える機能性食品の有効成分として利用されてきた．

富士フイルム株式会社では，2006年からサラシアの研究を行っているが，サラシアにはα-グルコシダーゼ阻害による血糖値改善効果以外にも様々な効果を有する可能性があることがわかり，サラシアのα-グルコシダーゼ阻害以外の新規機能に関しても明らかにしたいと考えた．そこで，サラシア特有成分（チオ糖）の作用部位である消化管での作用を中心に研究を開始した．

また，サラシアをサプリメント等に加工する際はサラシア根部より抽出したエキス末を用いる．後述するサプリメント設計の際に，機能性を高めるために複合成分配合を行いたいと考えたが，エキス末中の機能性成分の濃度が低く，利便性が悪かった．そこで，機能性成分を高濃度に含むエキス末を開発すると同時に，エキス末の安定性を付与する技術開発も行ったので，以下にその概要を述べる．

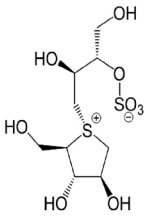


図1.　サラシノールの構造

1.　サラシアの機能

1-1.　サラシアの消化管への作用

消化管におけるサラシアの作用を理解するため，ラットにサラシアエキス末を投与し，小腸粘膜細胞の遺伝子発現変化の解析及び糞便の腸内細菌叢解析（T-RFLP法）を行ったところ，多数の免疫関連遺伝子の発現増加と腸内細菌叢の顕著な変化が見られた．更に，インフルエンザ感染マウスモデルにサラシアエキス末を投与する試験を行ったところ，肺や脾臓のNK細胞活性値が上がり，肺の炎症が軽減する結果が得られ，サラシアは，腸管免疫機構を通して，生体調節作用を持つ可能性が示唆された．

1-2.　ヒトの腸内・免疫機能に対する作用

上記の結果を受けて我々は，ヒトに対するサラシアの作用を確認するため，健常成人を対象とした二重盲検試験を実施し，サラシアのヒト免疫及び腸内細菌叢に対する作用を評価した．生活習慣が類似した50～59歳の健常男性を対象としたスクリーニングを行い，廣川らが開発した『免疫力測定検査』において免疫スコアが低めの参加者30名を選出し，無作為に2群（サラシア群，プラセボ群）に振り分け，無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間試験を実施した．

プラセボ摂取群との群間比較の結果，サラシア群において，血中のT細胞増殖係数の向上（図2），$CD4^+$ Naïve T細胞の増加傾向（図3），IL-6の低下傾向，および糞便中のBifidobacterium比率の有意な増加（図4）を確認した．

上記の試験と合わせて実施したヒト血液の遺伝子発現解析では，サラシア摂取により細胞性免疫，特にinterferonシグナリングに関わる遺伝子の発現が多数増加しており，腸管免疫を通した免疫賦活作用が進んだことが示唆された．また，炎症関連遺伝子の発現低下も観察された．さらにシーケンサーを用いた腸内細菌叢の詳細解析から，糖尿病に関わる菌の変化も確認できた．以上の結果から，サラシアはヒトにおいても腸内細菌叢の変化を介して，免疫機能調整及び糖尿病の予防に作用してい

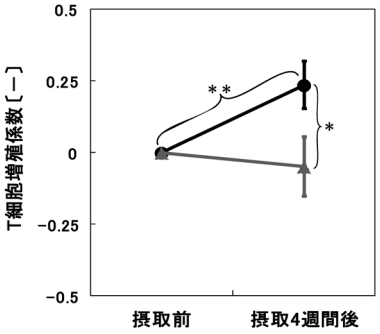


図2.　T細胞増殖係数

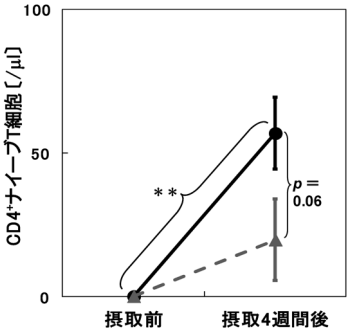


図3.　$CD4^+$ナイーブT細胞数

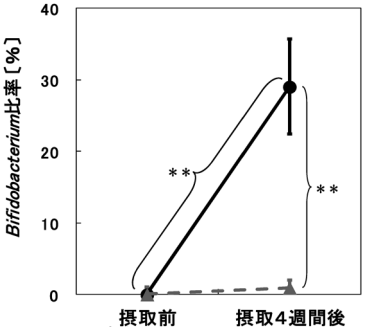


図4.　糞便中Bifidobacterium比率

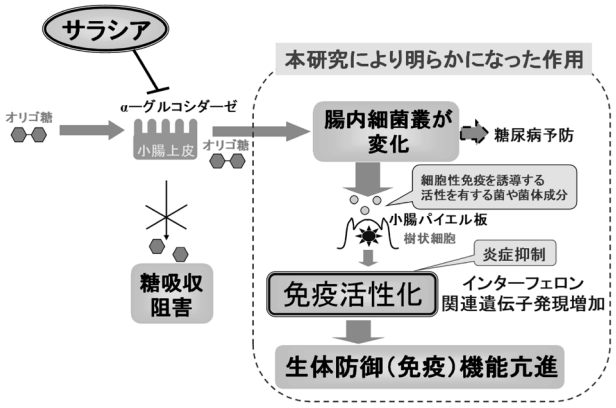


図5. 生体内におけるサラシアの作用（免疫中心）

図6. 本研究成果を活用した機能性表示食品

る可能性が示された．

サラシアはこれまで糖の吸収を抑制することにより糖尿病を予防すると考えられてきたが，腸内細菌叢変化を通して免疫機能や消化管の炎症抑制，糖尿病の予防等に関与する可能性が示された．現在，廣川らの考案した免疫機能評価方法は，多くの食品機能性研究に活用されているが，食品の機能性評価に用いたのは本研究が最初であり，試験系の開発も含めて，免疫に対する食品の機能性評価の先鞭をつけたと考えている．以下にサラシアの作用のまとめ（図5）を示す．

2. 機能性食品の開発

サラシア（機能性関与成分：サラシノール）と緑茶抽出物（機能性関与成分：エピガロカテキンガレート），酵素処理ルチン（機能性関与成分：モノグルコシルルチン），食物繊維（機能性関与成分：難消化性デキストリン）を組み合わせた複合成分配合サプリメントA，これに海藻ポリフェノール（機能性関与成分：フロロタンニン）を組み合わせた複合成分配合サプリメントBについて，BMIが25以上30未満の健常な男女を対象に無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間試験を行った．その結果，複合成分配合サプリメントAを摂取することにより体重，BMI，（腹部）内臓・全脂肪面積が有意に低減すること，サプリメントBを摂取することによりサプリメントAの効果に加え，皮下脂肪面積値，ウエスト周囲径が有意に低下することを確認した．

本研究のエビデンスを活用し，複数の機能性表示（糖吸収抑制，腸内環境改善，体重減少）を可能としたサプリメントを開発・上市した（図6）．

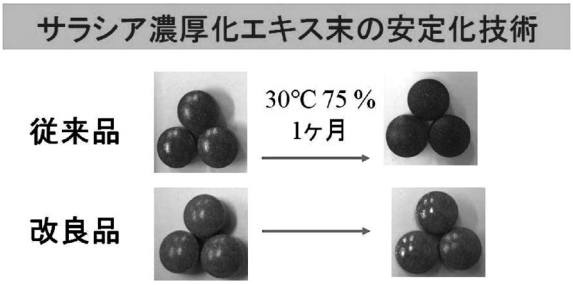


図7. サラシアの安定化技術を活用した錠剤

商品化に際しては，サラシア濃縮化及び他成分共存下での安定性向上の技術（特許第5710663号）を新規開発し，少ない錠数で飲み易く続け易いサプリメント形態を実現している（図7）．

おわりに

我が国は2008年をピークに人口が減少し，超高齢化社会に突入し，糖尿病などの生活習慣病は年々増加している．それに伴い，平均寿命と健康寿命の乖離や年々増え続ける国民医療費による医療経済の悪化などが大きな問題となっているため，食品による予防は今後の重要なテーマであると考えられる．

本研究で取り上げたサラシアは糖の吸収を抑えることで血糖値上昇を抑制し，さらに腸内環境を変化させて免疫を活性化させる働きがあることがわかった．食による予防を通して一人でも多くの人々の健康の維持・増進，QOLの改善に役立つことを願い，今後も研究開発に邁進していきたい．

（引用文献）

1) Yoshikawa, M., Morikawa, T., Matsuda, H., Tanabe, G., Muraoka, O. Absolute stereostructure of potent *α*-glucosidase inhibitor, salacinol, with unique thiosugar sulfonium sulfate inner salt structure from *Salacia reticulata*. *Bioorg Med Chem*., 2002, **10**, 1547–1554.
2) Oda, Y., Ueda, F., Kamei, A., Kakinuma, C., Abe, K. Biochemical investigation and gene expression analysis of the immunostimulatory functions of an edible Salacia extract in rat small intestine. *Biofactors*., 2011, **37**, 31–39.
3) Oda, Y., Ueda, F., Utsuyama, M., Kamei, A., Kakinuma, C., Abe, K., Hirokawa, K. (2015) Improvement in human immune function with changes in intestinal microbiota by *Salacia reticulata* extract ingestion: A randomized placebo-controlled trial. *PLoS ONE*, 2015, **10**, e142909.
4) Seki, S., Oda, Y., Shirakura, Y., Sakaguchi, H., Ikuo, F., Ueda, F. Effects of composite supplements on obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study. *Jpn Pharmacol Ther*., 2017, **45**, 957–966.

謝　辞　本研究に関し，ご指導ならびご協力頂きました多くの先生方，特に東京大学特任教授阿部啓子先生，神奈川県立産業技術研究所亀井飛鳥先生，東京医科歯科大学名誉教授廣川勝昱先生，同大学講師宇津山正典先生，京都府立大学講師井上亮先生にこの場をお借りして深く感謝の意を表します．

枯草菌リボソームの新たな機能に関する研究

学習院大学理学部生命科学科　赤　沼　元　気

はじめに

リボソームは全ての生物に存在する複合体であり，生命活動に必須な翻訳機能を担うことから，古くから重要な研究対象として扱われてきた．これまで生化学的な解析が中心だったリボソーム研究において，筆者らはリボソームを構成するリボソームタンパク質を，主に分子遺伝学的な手法を用いて新たな切り口から研究を展開してきた．そのなかで，リボソームと必須金属イオン（Zn^{2+}, Mg^{2+}）との関係や，リボソームタンパク質の必須性と多機能性に関する新しい知見を見出してきた．以下に各研究の概要を示す．

1.　リボソームダイマー形成の生理的意義

1-1.　定常期におけるリボソームダイマー形成の意義

リボソームダイマーは70Sリボソームが2つ結合して形成される100Sの複合体であり，翻訳活性を持たない．多くのバクテリアにおいてリボソームダイマーの存在が確認されていたが，リボソームダイマー形成の生理的意義は不明だった．そのなかで筆者らは，枯草菌定常期におけるリボソームダイマー形成にHpfタンパク質が必須であることを示すとともに，リボソームダイマー形成が定常期細胞のリボソームを安定化し，再増殖時の速やかな翻訳活性獲得に重要であることを見出した（図1）．

1-2.　胞子形成期におけるリボソームダイマー形成の意義

リボソームダイマーは，胞子をほとんど形成しない条件では再増殖時まで保存される．その一方で，胞子を形成する条件では，胞子形成初期に形成されたリボソームダイマーが，胞子形成過程で分解されることを見出した．リボソームが分解される時期は，胞子外殻を形成する時期と一致しており，枯草菌がリボソームの分解産物を胞子形成に再利用していると考えられる．

2.　リボソームタンパク質機能の多様性

2-1.　リボソームタンパク質遺伝子の網羅的遺伝子破壊

生命活動維持に必須な複合体を構成するタンパク質であることから，リボソームタンパク質遺伝子は基本的には必須と考えられてきた．このような背景のなか，筆者らは枯草菌ゲノムに57種存在するリボソームタンパク質遺伝子の網羅的な破壊を試み，実に22種ものリボソームタンパク質が増殖に非必須であることを証明した．また，L1, L22をコードする遺伝子の破壊株では胞子形成能が低下すること，及びS21をコードする遺伝子の破壊株では運動性が低下することを発見し，リボソームタンパク質が翻訳以外の機能に関与する可能性を示した．

2-2.　リボソームタンパク質遺伝子への変異導入

遺伝子破壊実験の結果から増殖に必須であることが示されたリボソームタンパク質遺伝子に対しては点変異の導入を試み，その表現型を解析した．その結果，L2, L3, S10リボソームタンパク質への変異導入が70Sリボソーム形成や増殖速度のみならず，胞子形成にも影響を及ぼすことを見出した．

3.　リボソームとMg^{2+}の関係についての新たな発見

3-1.　Mg^{2+}によるリボソームタンパク質機能の相補

Mg^{2+}はリボソームタンパク質とrRNAの結合や翻訳活性にも必須であり，リボソームに欠かせない金属イオンである．50Sリボソームサブユニットの構成タンパク質であるL34の欠損株では，70Sリボソーム形成量と増殖速度の低下が観察される．このような表現型を示すL34欠損株からサプレッサー変異株を単離，解析することで，細胞内Mg^{2+}濃度の上昇が，L34欠損による70Sリボソーム形成異常を回復させることを発見した．驚くべきことに，Mg^{2+}濃度の上昇はL34欠損の影響でリボソームから欠落していたL16のリボソームへの結合も回

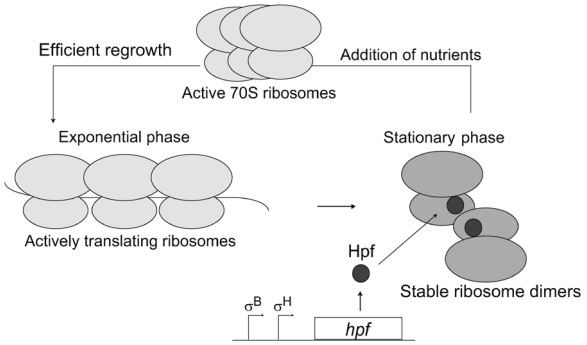


図1.　枯草菌リボソームダイマー形成の生理的意義
定常期に形成されたリボソームダイマーは安定に維持され，再増殖時には速やかに活性型70Sに戻る

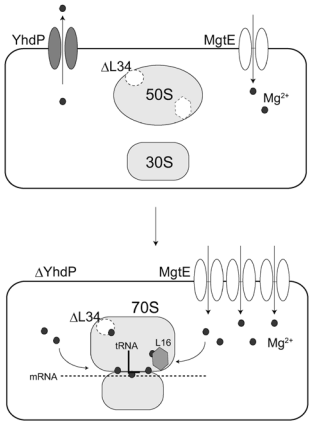


図2.　Mg^{2+}によるリボソームタンパク質機能の相補
Mg^{2+} importer（MgtE）の高発現とexporter（YhdP）の欠損による細胞内Mg^{2+}濃度上昇はL34が欠損した50Sの構造を安定化する

復させた．この成果は，リボソームタンパク質の機能が Mg^{2+} によって相補可能であることを示した最初の例である（図2）．

さらに，L34以外のリボソームタンパク質（L1, L23, L36, S6）の欠損による70Sリボソーム形成異常に関しても，Mg^{2+} 濃度の上昇により回復することを証明し，Mg^{2+} によるリボソームタンパク質機能の相補が一般的であることを示した．

3-2. リボソームと細胞内 Mg^{2+} 量の相関性

リボソームタンパク質欠損株の解析を行う中で，70Sリボソーム量の少ない変異株では，細胞内 Mg^{2+} 量が低下していることに気付いた．70Sリボソーム1分子には170原子以上の Mg^{2+} がキレートされることから，リボソーム量の低下が細胞内 Mg^{2+} 量の低下を引き起こすと考えた．これについて，枯草菌ゲノム上に10コピー存在するrRNAオペロンのコピー数を段階的に減少させた株，すなわち，リボソーム量を減少させた株を用いて証明し，細胞内のリボソーム量と Mg^{2+} の間に相関性があることを示した．

4. 細胞内 Zn^{2+} 濃度変化で入れ替わるリボソームタンパク質

4-1. L31のリボソームにおける入れ替わり

筆者らは枯草菌リボソームのタンパク質構成変動について検証し，世界で初めてリボソームにおいて入れ替わる2種のL31リボソームタンパク質（L31とYtiA）を発見した．また，この入れ替わりが細胞内 Zn^{2+} 濃度の低下によって引き起こされることを見出し，その分子制御機構を解明した（図3）．細胞内に十分な Zn^{2+} が存在する場合，Zn^{2+} の結合により安定化したL31がリボソームに結合する一方，活性型（亜鉛結合型）Zurによって転写抑制を受ける *ytiA* は発現しない．しかし細胞内 Zn^{2+} 濃度が低下すると，安定性の低下したL31が分解され，Zurによる転写抑制が解除されたYtiAが発現し，リボソームに結合するという機構である．さらに，リボソームへの結合親和性の高いYtiAの発現によってL31がリボソームから追い出される形で遊離することを *in vivo*, *in vitro* の両面から証明するとともに，リボソームから遊離したL31が Zn^{2+} を放出することで，必須金属イオンである Zn^{2+} が細胞に供給されることを提唱した．この成果は，リボソームが環境変化に適応するために，タンパク質の構成を変化させるという新しい概念を示すことになった．

4-2. リボソームタンパク質の亜鉛依存からの脱却

L31と同様に，枯草菌にはS14が2種存在する．Zn^{2+} 結合型（C＋型）のS14と Zn^{2+} 非結合型（C－型）のYhzAである．YhzAは細胞内 Zn^{2+} 濃度が低下した際に発現し，リボソームに結合する．原始的なS14はC＋型であり，進化の過程でC－型のS14が登場したと考えられている．タンパク質のサイズはC＋型よりもC－型の方が大きいことから，S14は4残基の Zn^{2+} 結合モチーフを，数十残基のアミノ酸に置き換えることで，亜鉛依存からの脱却を図ったのではないかと予想している．そこで筆者らは，YhzAよりもさらにサイズが大きく，進化の過程では後発型と予想される大腸菌とシアノバクテリアのS14をそれぞれ枯草菌のS14と入れ替えることで，リボソームの進化過程を考察しようと試みた．作製したキメラリボソームの解析を行う中で，異種S14を含むリボソームでは枯草菌S3のリボソームに対する結合親和性が低下すること，及び異種S14が結合した枯草菌リボソームでのみ，異種S3が機能できることが分った．これらの結果は，S14の進化に伴い，S3もそれに適応するために進化を遂げてきた可能性を強く示唆するものである．

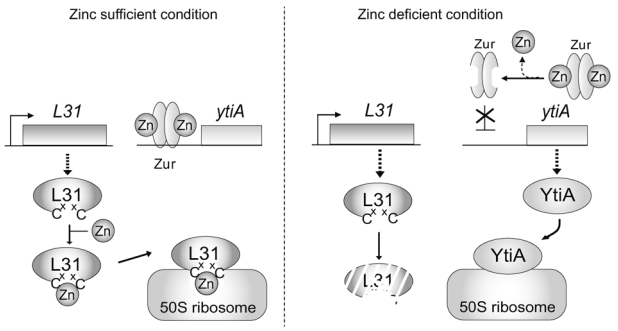


図3. Zn^{2+} 濃度変化によるL31の入れ替わり

おわりに

枯草菌リボソームを遺伝学的なアプローチから解析することで，リボソームが Zn^{2+} の貯蔵庫として機能するなど，リボソームの新たな機能を見出すことができた．細胞内に存在する Mg^{2+} の25％はリボソームによってキレートされていると考えられており，今後の解析によってリボソームが Mg^{2+} の貯蔵庫として機能することも証明できるかもしれない．また，異種リボソームタンパク質の組込みによるキメラリボソームの作製と解析は，水平伝播などによって獲得した異種リボソームタンパク質を細胞がどのようにして受け入れてきたのか，いわばリボソームの進化を理解する上で有効な手段になると考えている．一方，リボソームタンパク質の人為的な入れ替えによる翻訳特異性の変換や，Mg^{2+} 濃度操作によるリボソームの構造安定化は，これまでタンパク質異種発現のボトルネックとなっていた翻訳の効率を向上させる技術にもなり得る．今後も基礎と応用の両面で貢献できるよう，リボソームを対象とした研究を発展させていきたい．

謝　辞　本研究は，立教大学理学部生命科学科，及び中央大学理工学部応用化学科で行われたものです．本研究を始める機会を与えて頂き，学生時代から今日に至るまで，終始多大なご指導とご支援を賜りました立教大学名誉教授　河村富士夫先生に心から感謝申し上げます．また，丁寧なご指導を賜り，私に研究者の道を選択するきっかけを与えて下さいました福島県立医科大学准教授　七宮英晃先生に厚く御礼申し上げます．特別研究員時代には，東京大学教授　堀之内末治先生，同大学教授　大西康夫先生よりご指導を賜り，私の研究者としての礎を築くことができました．深く感謝致します．また，本研究を遂行する環境を整えて下さり，日頃より暖かいお言葉とご助言を頂きました立教大学教授　山田康之先生，中央大学教授　石塚盛雄先生，学習院大学教授　菱田卓先生に心から御礼申し上げます．全ての方のお名前を挙げることはできませんが，多くの共同研究者の先生方より貴重なご意見・ご助言を賜りました．皆様に御礼申し上げます．本研究の成果は，立教大学分子遺伝学研究室，タンパク質生物物理学研究室，ならびに中央大学応用生物化学研究室に在籍した多くの学生の努力の賜物であり，あらためて感謝の意を表します．最後になりましたが，本奨励賞にご推薦下さいました河村富士夫先生にあらためて心から御礼申し上げます．

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

広島大学大学院統合生命科学研究科　池　田　　丈

はじめに

触媒作用を有する酵素や，高い結合特異性を有する抗体などに代表されるように，タンパク質は優れた機能を有する天然の分子デバイスと言える．タンパク質の優れた機能を人工材料やデバイスとうまく組み合わせることができれば，互いの特性を活かしたバイオ融合マテリアルの開発が可能となるが，そのためには失活しやすい生体高分子であるタンパク質と，基材となる固体材料という異種材料間の相互作用を適切に制御する必要がある．ケイ素材料ならびにプラスチックを対象とした筆者らのこれまでの研究成果の概要を以下に記す．

1.　シリカと相互作用するタンパク質を利用した半導体バイオ融合デバイス開発

ケイ素（シリコン，Si）は酸素に次いで地殻上に二番目に多く存在する元素であり，産業的にも広く利用されている．特に，単体のケイ素は主要な半導体材料であり，現在の情報化社会を支える基盤となっている．また，その酸化物であるシリカ（SiO_2）はガラスや吸湿剤としての利用に加え，クロマトグラフィーにおける担体や，医薬品・食品への添加物など多様な用途に利用されている．筆者らは，ケイ素材料とタンパク質の特性を組み合わせた融合マテリアルの構築を可能にする基盤技術の開発に取り組み，細菌由来のシリカ結合タンパク質を異種材料間の接着分子として利用する手法を以下のように開発した．

1-1.　細胞内にシリカを蓄積する細菌の発見

珪藻・海綿・イネなどの一部の真核生物は可溶性のケイ酸（H_4SiO_4）の形でケイ素を取り込み，その重合体である固体のシリカを殻や骨格などとして利用することが古くから知られている．一方，原核生物とケイ素の関わりについてはこれまでほとんど報告がなかった．筆者らは，多様な代謝系を有する原核生物の中にもケイ素を積極的に利用するものがいると予想し，ケイ酸の取り込みを指標として，ケイ素を利用する細菌の探索を行った．その結果，予想よりも遥かに多くの株でケイ酸の取り込みが認められた（土壌より単離した240株中の約1割）．ケイ酸の取り込みを示した株の全てが，土壌に普遍的に存在する*Bacillus*属細菌であることが判明した[1]．つまり，自然界には普遍的にケイ素利用細菌が存在するが，これまで見過ごされていたと考えられた．ケイ酸の取り込みは*B. cereus*の近縁種において特に多く見られたため，*B. cereus*をモデルとして解析を行った結果，本菌が栄養飢餓において胞子（芽胞）を形成する時期にケイ酸が細胞内に取り込まれることが判明した．ケイ酸は細胞内でシリカへと重合されて，胞子表面に蓄積されていた[1]．形成されたシリカ層は，胞子をカプセル状に覆う形で存在しており（図1），胞子の酸耐性を向上させることも明らかとなった．胞子をシリカで覆うことで自身のストレス耐性を高めるという独自の生存戦略だと考えられた．

1-2.　シリカ結合タンパク質の取得とタンパク質固定化法への応用

本菌のシリカ層は，多数のタンパク質で構成される胞子殻（spore coat）の表面に形成されることから，シリカの形成には胞子殻中のタンパク質が関与していることが示唆された．解析の結果，胞子殻タンパク質のひとつであるCotB1がシリカ形成に必須であることを明らかにした[2]．また，大腸菌にて発現した組換えCotB1がシリカに対して高い親和性を発揮することを見出した[3]．CotB1のアミノ酸配列を詳しく解析したところ，C末端側に塩基性アミノ酸が豊富な領域が存在し，この領域がシリカへの親和性において重要な役割を果たすとともに，生体内におけるシリカ形成にも必須であることを明らかにした[2,3]．

CotB1の全長アミノ酸配列もしくはC末端の塩基性領域に相当するペプチドをタグ配列として遺伝子工学的に融合すれば，シリカに対する結合能を任意のタンパク質に付与することができる[3]．融合タンパク質を含む溶液をシリカ基材に接触させるだけで，融合したタグ配列部分がシリカ表面に接着するため，基材表面の修飾を行うことなくタンパク質を配向的に固定化できる．半導体である単体のケイ素も表面は自然酸化もしくは熱酸化されることでシリカ被膜が形成されることから，本手法によって半導体の表面にタンパク質を固定化することもできる．

1-3.　半導体バイオ融合デバイスの開発

上記技術を利用して，実際に半導体とタンパク質を組み合わせたバイオセンサーの開発を行った．ベースとなる半導体デバイスとしてリング光共振器を採用した．紙面の都合でリング光共振器の動作原理については割愛するが，デバイス表面にタンパク質が吸着した場合，デバイス内部および近傍に導波された近赤外光の共振波長が，タンパク質分子の屈折率によって変化する（詳細は文献4参照）．これにより，認識素子として働くタンパク質（例：抗体）をデバイス表面に固定化しておけば，標的分子（例：抗原）をラベルフリーで検出することができる．

前項にて述べたタンパク質固定化法を用いて，抗体結合タンパク質Protein Gをリング光共振器に固定化し，これを介してさらに抗体を固定化した．表面に抗体が固定化されたリング光共振器は実際に抗原を検出するバイオセンサーとして機能し，癌マーカータンパク質などを10 ng/mlレベルの感度で検出することに成功した[5]．リング光共振器は半導体微細加工技術によって構築された微細デバイス（$<100\,\mu m$）であり，シリコン基板上に多数集積化できることから，本融合デバイスはバイオマーカーの網羅的検出法として有望であり，実用化に向けた研究を進めている．

1-4.　シリカを担体としたタンパク質のアフィニティー精製法への応用

上記の研究は異種材料間の接着を利用した例であるが，相互

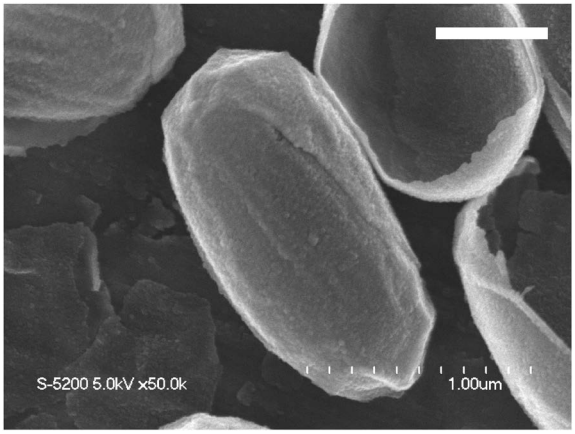


図1. *B. cereus* の胞子より単離したシリカ層の電子顕微鏡写真．スケールバー：500 nm.

作用を制御することで可逆的に脱着させた例を紹介する．

CotB1 の塩基性領域の配列を基に，7残基のみからなる新規シリカ結合ペプチド SB7 を開発した[6]．本ペプチドの接着メカニズムの解析の結果，ペプチド中に複数存在するアルギニン残基が接着に主要な役割を果たしていることを明らかにした．この知見を基に解離条件の探索を行ったところ，L-アルギニンを含む溶液を添加することで，シリカに結合した SB7融合タンパク質を競合的に解離できることを見出した．これらの知見を基に，シリカを精製用担体として，また，L-アルギニンを溶出剤として用いた SB7融合タンパク質のアフィニティー精製法を開発した[6]．安価な合成シリカ粒子だけでなく天然のシリカ鉱物もそのまま精製用担体として利用できるため，従来のアフィニティー精製法に比べ大幅な低コスト化を実現できる．

2. プラスチック表面に対する細胞接着の制御と培養細胞解離法への応用

プラスチックは日々の生活に欠かせないほど多様な用途に使用されており，研究においてもチップやチューブ，ディッシュなどとして利用されている．接着性の細胞を培養する際には，透明性が高く，表面改質が容易なポリスチレン製の培養基材が広く利用されている．ポリスチレンそのものは疎水性が強く，細胞が接着しにくいため，プラズマ処理などによって表面が親水化されている．細胞は自身が分泌する細胞外マトリックスを介してポリスチレン表面に接着する．培養細胞を継代・回収する場合には細胞をポリスチレンから解離させる必要があり，そのための手段としてトリプシン処理が広く用いられている．タンパク質分解酵素であるトリプシンによって細胞外マトリックスタンパク質を分解することで細胞を解離させるが，細胞表層に存在するタンパク質も同時に分解されてしまうという問題がある．筆者らは，細胞（および細胞外マトリックス）とポリスチレン間の接着を制御することで細胞を解離できないかと考え，ポリスチレン上で培養した細胞に対して，細胞接着を阻害するペプチドや，その構成アミノ酸などを添加し，それらの細胞解離効果について検証した．その結果，L-アルギニンを含むリン酸緩衝液を添加するという単純な手法で，試験に用いた3種の接着細胞をポリスチレンから解離できることを発見した[7]．L-アルギニンとリン酸という元々生体に存在する物質のみを用いるため，解離後の細胞には余計な酵素や化学物質が含まれないという利点がある．また，培養条件にもよるが一部の細胞種は，細胞間の接着を維持したままポリスチレンから解離し，細胞シートとして回収することができた[7]．安価な細胞シート作製法としての利用を目指し，さらなる検討を進めている．

おわりに

タンパク質の有する優れた機能を，人工材料で再現することは現在の技術では未だ困難であり，タンパク質の機能を利用するためにはタンパク質分子そのものを用いることが実際的である．多様なタンパク質の機能を，様々な人工材料と組み合わせることで，さらなる革新的なバイオ融合マテリアルの開発が今後も進むと期待される．基礎と応用の両面においてさらなる研究を進めることで，農芸化学分野の発展に貢献したい．

（引用文献）

1) Hirota R, Hata Y, Ikeda T, Ishida T, Kuroda A The silicon layer supports acid resistance of *Bacillus cereus* spores. J. Bacteriol., Vol. 192, p 111–116, (2010)
2) Motomura K, Ikeda T, Matsuyama S, Abdelhamid MAA, Tanaka T, Ishida T, Hirota R, Kuroda A The C-terminal zwitterionic sequence of CotB1 is essential for biosilicification of the *Bacillus cereus* spore coat. J. Bacteriol., Vol. 198, p 276–282, (2016)
3) Abdelhamid MAA, Motomura K, Ikeda T, Ishida T, Hirota R, Kuroda A Affinity purification of recombinant proteins using a novel silica-binding peptide as a fusion tag. Appl. Microbiol. Biotechnol., Vol. 98, p 5677–5684, (2014)
4) 池田丈，横山新，黒田章夫 半導体とバイオの融合によるバイオセンサーの開発．日本微生物生態学会誌，Vol. 26, p 64–74, (2011)
5) Taniguchi T, Hirowatari A, Ikeda T, Fukuyama M, Amemiya Y, Kuroda A, Yokoyama S Detection of antibody-antigen reaction by silicon nitride slot-ring biosensors using protein G. Opt. Commun., Vol. 365, p 16–23, (2016)
6) Abdelhamid MAA, Ikeda T, Motomura K, Tanaka T, Ishida T, Hirota R, Kuroda A Application of volcanic ash particles for protein affinity purification with a minimized silica-binding tag. J. Biosci. Bioeng., Vol. 122, p 633–638, (2016)
7) Ikeda T, Ichikawa K, Shigeto H, Ishida T, Hirota R, Funabashi H, Kuroda A Arginine-mediated dissociation of single cells and cell sheets from a polystyrene culture dish. Biosci. Biotechnol. Biochem., Vol. 83, p 2272–2275, (2019)

謝　辞　本研究は，広島大学大学院先端物質科学研究科分子生命機能科学専攻（現統合生命科学研究科生物工学プログラム）において行われたものです．本研究に携わる機会を賜るとともに終始ご指導ご鞭撻を賜りました黒田章夫先生ならびに本研究の遂行に多大なるご支援を賜りました廣田隆一先生に心より感謝申し上げます．また，半導体バイオ融合デバイスの開発については，広島大学ナノデバイス・バイオ融合科学研究所の横山新先生，雨宮嘉照先生との共同研究の成果です．両先生に深く感謝申し上げます．東京大学農学生命科学研究科の五十嵐泰夫先生（現西南大学資源環境学院生物能源環境修復研究センター・センター長），石井正治先生，新井博之先生には学生時代から現在に至るまで温かいご指導を賜りました．心より感謝申し上げます．なお，本研究は他にも多くの方々のご協力の下で行われました．本研究に携わった全ての方々に感謝いたします．最後になりましたが，本奨励賞にご推薦くださいました日本農芸化学会中四国支部長の櫻谷英治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．

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

東北大学大学院農学研究科　榎　本　　賢

はじめに

斬新な化学構造を有する天然有機化合物は，有機合成化学者の好奇心を刺激するだけでなく，新たな作用機序を持つ生物活性物質である可能性を秘めている．特にアルカロイドやポリケチドに見出される複雑な複素環構造は多様な活性発現に重要な役割を果たすことが多いが，その構築は現代の合成化学技術を以てしても容易ではない．従ってこのような構造の簡便な構築法を開発できれば有用な生物活性を持つ天然物の入手が容易になり，医薬・農薬開発の起点となるばかりでなく，これらを研究ツールとして利用することで細胞生物学や化学生態学など広範な分野に貢献できるものと期待される．著者は特異な複素環構造を有する天然有機化合物を研究対象とし，前例の無い構造単位や合成困難であった骨格構造の簡潔な合成法を開発して複雑な構造を有する天然物の効率的全合成を達成してきたので，以下にその概要を述べる．

1. 植物成長阻害物質 bacilosarcin A, B および関連化合物の合成研究

Bacilosarcin類はマイワシの消化管内容物から分離された *Bacillus* 属細菌が生産する植物成長阻害物質である．特に bacilosarcin A (**1**) は強力な除草活性を持つことで知られる herbimycin A より強い活性を示すことから天然由来新規農薬の有力なリード化合物として期待される．さらに，**1** は分子右側に前例がない二環性複素環構造を内包し，bacilosarcin B (**2**) に含まれるヒドロキシモルホリン環構造も天然物としては極めて稀な構造であるため，有機合成化学的見地から注目に値するものであった．著者は両化合物の特異な環構造と **1** の強力な除草活性に触発されて，これらの初の全合成とともに，標品供給による作用機構の解明，構造活性相関を通した新規除草剤の創製へと展開することを指向して，以下の研究を実施した．

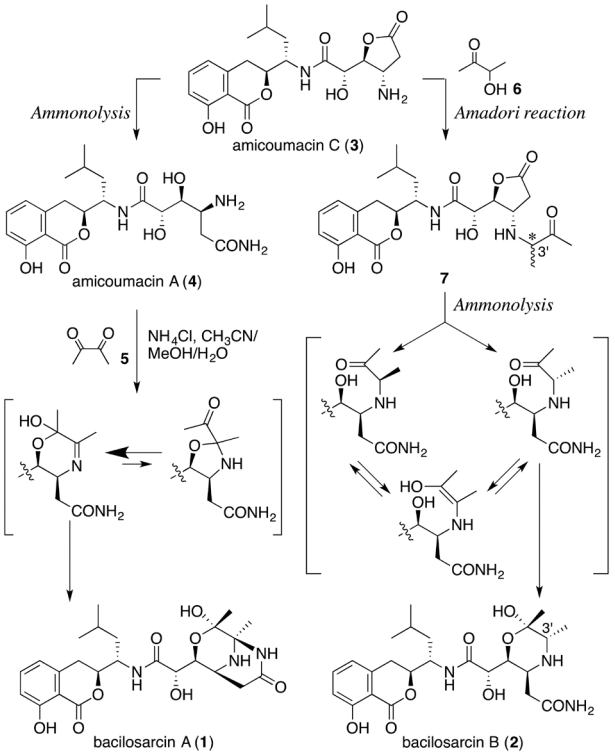


図1. Bacilosarcin A および B の合成

菌体培養液から単離されたことを考慮すると，**1** の二環性複素環構造は水中で最も安定な立体異性体であると予想された．そこで類縁化合物の一つである amicoumacin A (**4**) と **5** の環化において含水かつ熱力学的な条件での反応を試みたところ，予想通り目的の立体異性体のみが選択的に得られることを見出し，**1** の初の全合成を達成した．一方 **2** の合成では，まず食品の褐変反応で知られる Amadori 反応に着想を得て amicoumacin C (**3**) と **6** から **7** を調製した．これを加アンモニア分解することで 3' 位の立体化学を熱力学的に制御しながらヒドロキシモルホリン環を構築し，**2** の初の全合成に成功した．通常の合成研究では途中の各段階で立体制御を行うが，天然物の熱力学的安定性を十分に考察することにより異性体混合物を最終工程で天然物へ収束させる効率的で斬新な合成戦略を実現できた．また，本研究で確立した合成法に改良を加えながら種々のジヒドロイソクマリン–異常アミノ酸複合型天然物も合成した．

2. 家畜麦角病原因物質 paspalinine および関連インドールジテルペン類の合成研究

Paspalinine (**8**) は家畜麦角病の原因菌である *Claviceps paspali* より単離・構造決定された顕著な痙攣作用を示す代表的な

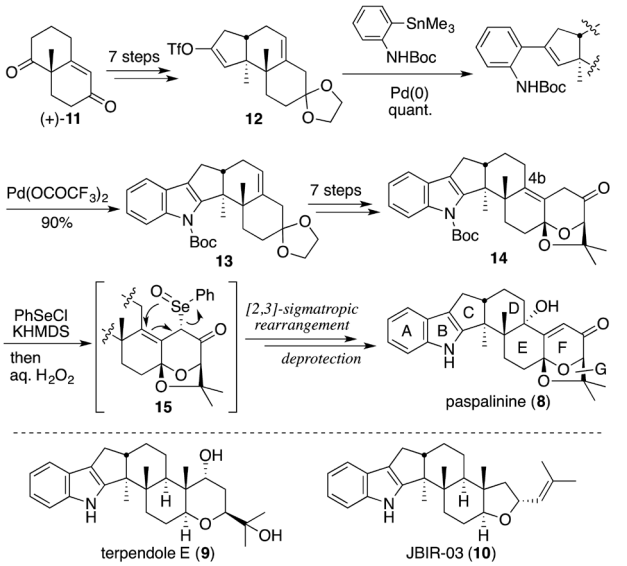


図2. Paspalinine の合成経路と terpendole E および JBIR-03 の構造

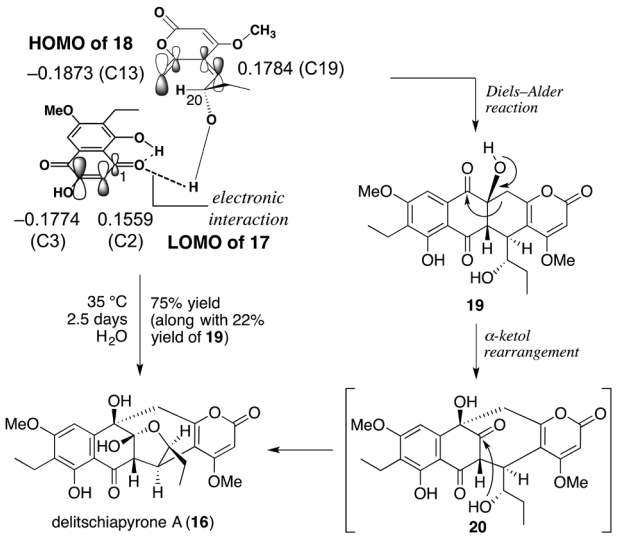


図3. Delitschiapyrone A の全合成

インドールジテルペンである．インドールジテルペンは多岐にわたる生物活性が報告されており，例えば terpendole E（**9**）は紡錘体形成阻害活性，JBIR-03（**10**）はヒトカンナビノイド受容体のアンタゴニスト活性を示し，この他にも黄体ホルモン様活性や殺虫活性を示すものも知られている．このようにインドールジテルペンは生物活性物質の宝庫である一方で，インドール環が縮環した *trans-anti-trans* 5,6,6-環系（連続四級不斉炭素を含む CDE 環部位）の基本骨格構築が困難であった．著者らは，光学的に純粋な Wieland-Miescher ケトン［(＋)-**11**］を出発物質として，効率的インドール構築法（**12**→**13**），セレノキシドの転位による核間位ヒドロキシ基導入反応（**14**→**15**）等を駆使して，従来の工程数を 6 工程短縮，さらに収率も改善された **8** の新規全合成を達成した．さらに，本合成経路で開発した骨格構築法を利用して **9** および **10** の初の全合成も達成し，本法の汎用性を示すことができた．

3. 推定生合成機構を模倣した delitschiapyrone A の合成研究

Delitschiapyrone A（**16**）は落葉に付着した真菌 *Delitschia* sp. FL1581 から単離・構造決定されたポリケチドであり，種々のヒト腫瘍細胞に対して毒性を示す．複雑に組み合わされたユニークな 5 環性骨格が目を惹くが，この構造の推定生合成は次のように考えられていた．すなわち，**17** と **18** から Diels–Alder 反応が進行して **19** が生成した後に，*α*-ケトール転位により **20** となり，最後に **20** が分子内でヘミアセタールを形成することで生合成されると推定されていた．そこで著者らは，ジエノフィル **17** とジエン **18** を合成し，それらの混合物に水を添加して 35 ℃で反応させた．すると，一連の反応がカスケードで進行し，**16** が収率良く（75%）単一の異性体として得られることを見出した．これにより，市販化合物から最長直線経路7工程，通算収率32% で **16** の初の全合成を達成した．さらに Diels–Alder 反応における選択性を計算化学によって解析したところ，理論的にも反応基質による立体制御のみで **17** と **18** から **16** が選択的に生成し得ることを明らかにした．水以外の添加剤を必要とせず穏やかな温度条件で化学的に提唱生合成経路が進行したことから，著者らは自然界においても一連の反応が非酵素条件で進行することにより **16** が生成すると考察している．

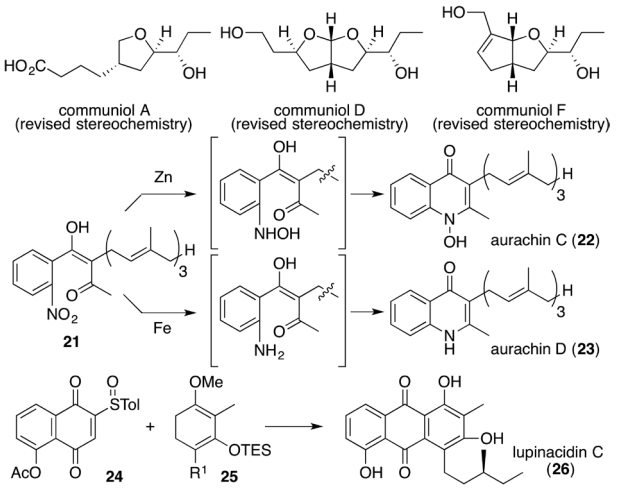


図4. 全合成に成功したその他の生物活性天然物

4. その他の生物活性天然物の合成研究

抗菌物質 communiol 類の合成研究では提唱構造の誤りを訂正し，communiol A–F および H の全合成を達成した．抗菌物質 aurachin 類の合成研究では **21** の還元的環化反応の際に使用する金属を使い分けることにより，*N*-ヒドロキシキノロン骨格とキノロン骨格の簡便な作り分けを可能にし，**22** および **23** を市販化合物から 3 工程で合成することに成功した．がん細胞浸潤阻害物質 lupinacidin 類は，**24** と **25** の Diels–Alder 反応とそれに続くスルフェン酸とエチレンの脱離を経由する新規ナフトキノン骨格構築法を鍵反応にして初の全合成を達成し，**26** の立体化学も決定できた．本手法により簡便に多くの誘導体を合成することが可能になった．その中から既に天然物の活性を上回る有望な誘導体を得ており，今後新規抗がん剤の開発に繋げたい．

おわりに

天然物合成は，有機合成化学の発展を促すだけでなく，作用機序や生合成機構といった生命現象の解明，新規薬剤の開発にも寄与してきた．このような農芸化学に関連が深い学問分野のみならず，化学合成した結果，天然物の構造改訂に至る場合には，分析化学・分光学にまで影響を与えることもある．このように「ものをつくる」ことによる波及効果は広範であり，それだけ，やり甲斐と魅力が溢れる研究分野だと思っている．今後も天然物を通して，関連諸分野の発展に貢献していきたい．

謝　辞　本研究は，東北大学大学院農学研究科生物有機化学分野および産業技術総合研究所生物プロセス研究部門で実施されたものです．学生時代から現在に至るまで多大なご指導ご鞭撻を賜りました桑原重文先生（東北大学教授）に心より感謝を申し上げます．本研究を行うにあたり，多くの貴重なご助言を賜りました清田洋正先生（岡山大学教授），清水弘樹博士（産総研），佐々木正秀博士（産総研）に深く感謝を申し上げます．また，学生時代から様々な場面で共同研究をさせていただいております五十嵐康弘先生（富山県立大学教授）に深く感謝を申し上げます．本研究成果は，生物有機化学分野の修了生・在学生をはじめとする多くの共同研究者の方々のご指導・ご助力によって築き上げられたものです．心より御礼を申し上げます．最後になりましたが，本奨励賞にご推薦くださいました日本農芸化学会東北支部長・中山亨先生ならびに日頃温かいご支援を賜っております東北支部の先生方に厚く御礼を申し上げます．

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

福島工業高等専門学校化学バイオ工学科　尾　形　　慎

はじめに

糖質は地球上に存在する有機物の大部分を構成し，すべての生物において多様な役割を担っている．それは，エネルギーや代謝中間体，核酸の構造骨格，細胞壁のような構造体から細胞間認識，タンパク質の品質管理，細菌やウイルスの感染に至るまで，実に多種多様である．このような性質の豊かさは，糖質構造の複雑性や異分子（タンパク質や脂質など）との結びつきによる構造多様性などと密接に関わっており，その多様かつ複雑な分子を化学あるいは酵素合成手法を用いて正確に再構築し，活用する試みが盛んに行われている．さらに，この構造複雑な糖質分子を単純化あるいはモデル化してもなお，天然の精密な機能を維持できないか？あるいは天然物をも超える糖質素材を創り出すことができないか？ということについても現在大きな関心が寄せられている．

このような学術的背景のもと我々は，生物工学的手法で独自に発現した酵素をオリゴ糖鎖合成に適用し，合成糖鎖を分子認識素子に見立て異分子に導入することで人工糖鎖ポリペプチドなど糖質複合分子の汎用性の高い構築法を開発し，実際に天然の分子認識能に“どこまで迫れるのか”生物機能素材としての有効性を展開してきた．また，酵素法によりキチンオリゴ糖を改変・再構築することで有用糖質複合分子へと変換する新しい合成プロセスを開発し，合成素材がリゾチームの加水分解反応機構解明のツールとして極めて有効であることを実証した．以下に，これら研究成果の概要を紹介する．

1.　インフルエンザウイルス感染阻害剤の構築

人類の脅威となっているインフルエンザウイルス（IFV）の感染は，ウイルス表面ヘマグルチニン（HA）が受容体となり宿主細胞表面のムチン（糖タンパク質）シアロ糖鎖を認識し感染が成立する．宿主ムチンは，高度にグリコシル化された糖鎖構造を有しウイルス感染防御の生体内バリア分子として機能する．

そこで我々は，HA を介したヒト型およびトリ型IFV の細胞接着機構を逆手にとり，IFV感染阻害剤“人工ムチン”を設計した．その際，構造を受容体糖鎖部・リンカー部・ポリペプチド部の各モジュールに分割し，これらを単純なプロセスで繋ぎ合わせるモジュール化結合法を開発した．始めに，逐次酵素合成したオリゴ糖鎖をリンカーに繋ぎ配糖化したリンカー結合型糖鎖配糖体を納豆菌由来γ-ポリグルタミン酸（γ-PGA）側鎖に組込むことで，実に簡単にアシアロ糖鎖ポリペプチドを作製する新規構築法を考案した．次に，組換え糖転移酵素をカイコバクミド法により異種発現し，続いて，これら酵素を用いたシアル酸付加反応により α2,3 および α2,6結合型シアロ糖鎖ポリペプチド（人工ムチン）を構築することで，種々の糖鎖ポリペプチドライブラリーを作製した．このライブラリーからヒト型IFV の細胞への感染に対し天然シアロフェツインを遥かに超える極めて低濃度（10^{-12}～10^{-14} M）で阻害可能な α2,6結合型シアロ糖鎖ポリペプチドを見出した[1]．また，ヒト型IFV-HA の糖鎖認識特異性は末端シアル酸の結合様式に依存し，且つそのコアとなる内部糖鎖の長さ（ヒト型IFV は長鎖，トリ型IFV は短鎖）が感染阻止活性に深く関与することを明らかにし，さらにヒト型IFV感染阻止の飛躍的増大に関与する内部糖鎖の一部を直鎖アルキル鎖に置き換えても高活性を維持していた[1]．

また，これとは別に，応用展開を見据え細胞毒性がなく粒子径が 15 nm程度に制御されたデキストリンナノ粒子を骨格構造に有するシアロ糖多価ナノ粒子をヒト型IFV阻害剤として構築した．結果として，このシアロ糖多価ナノ粒子の阻害能は粒子表面のシアロ糖鎖と IFV-HA のシアル酸結合部位との相互間の適正配置に起因していることを提唱した[2]．

2.　糖鎖クラスター複合分子の設計・合成・機能

一般的に，一対の糖鎖間相互作用は極めて弱い（10^{-2}～10^{-3} M）ことが知られている．そこで，クラスター化された糖鎖による分子認識能増強効果を γ-PGA やデキストリンナノ粒子以外の高分子（例えば，粒子や基板など）や中分子にも展開することで，ウイルスや毒素タンパク質などを吸着，検出可能な新素材を開発した．研究成果例として，下記に二つの糖鎖クラスター複合分子の合成とその利用を紹介する．

一つ目は，合成糖鎖微粒子を用いた馬インフルエンザウイルス（EIV）の検出感度向上技術である．馬インフルエンザは，EIV感染によって起こる著しく伝染性の強い急性の呼吸器感染症として知られている．このサーベイランスには，感染初期の低濃度ウイルスを検出することが重要となる．我々は，EIV の感染プロセスに必須な希少糖*N*-グリコリルノイラミン酸（Neu5Gc）を含むオリゴ三糖“Neu5Gcα2,3LacNAc”を多価導入した EIV吸着性糖鎖ポリマーを合成後，直径1 μm の有機シリカ微粒子表面に固定化することで，EIV が馬細胞に結合する原理を逆手にとった EIV吸着性微粒子を開発した．本微粒子は，クラスター効果により EIV に対し特異的かつ強力な吸着能を有し，この特性をリアルタイム PCR法と組み合わせることで，従来法では捉えられなかった感染初期の超微量EIV の検出に成功した[3]（図1）．本技術は，馬産業に大打撃を与える伝染性の高い EIV を早期発見可能な検出法として有用であると期待している．

二つ目は，糖鎖のクラスター数を数個程度に制御した構造明

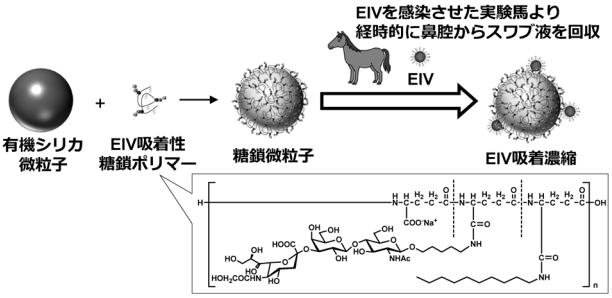


図1.　合成糖鎖微粒子を用いた EIV濃縮技術

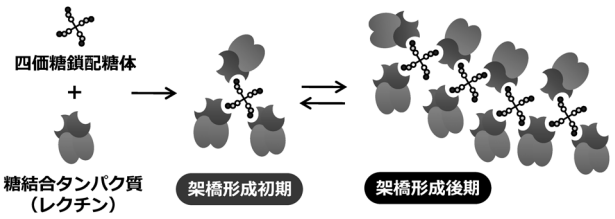


図2. 四価糖鎖配糖体とレクチンとの架橋体形成反応

確な中分子型糖鎖クラスター複合分子である．代表的な合成分子として，金属キレート剤グリコールエーテルジアミン四酢酸（EGTA）の四価カルボキシ基が配位子として“カニばさみ”のように金属を補足するキレート原理に着目し，EGTA をリンカー部とし糖鎖リガンドを配位子に見立てた四価糖鎖配糖体を紹介する．本四価糖鎖配糖体は，多価の糖結合部位を有するレクチンとの反応において，クラスター効果によってもたらされる結合親和力の増大に伴い多重架橋複合体を形成し，抗原抗体反応と同様な反応を誘起した[4]（図2）．本知見は，糖結合特性によって引き起こされる形態変化を指標とした新たなウイルスや毒素タンパク質の検出アプローチとして化学的に確かな指針を与えることができた．

3. リゾチームの遷移状態アナログ阻害剤と新規活性測定基質の分子設計

ニワトリ卵白リゾチーム（HEWL）は，酵素として初めてX線結晶解析によって立体構造が明らかにされたにもかかわらず，その加水分解機構はいまだに議論の対象となっている．そこで，酵素基質複合体形成のモデルとして阻害剤に着目し，HEWL遷移状態アナログ阻害剤キトオリゴ四糖末端ラクトン体（GN_3L, sp^2軌道半イス型）とキトオリゴ四糖末端モラノリン体（GN_3M, sp^3軌道イス型）を設計し，これら二種類を用いて反応機構を再検証した（図3A）．すると，GN_3Mは強力な拮抗阻害剤（K_d値10^{-7} M オーダー）となるばかりか，HEWLとのX線共結晶構造解析から活性中心上でモラノリン残基がイス型配座していることを発見し，共有結合中間体形成の新たな実証例を示した[5]（図3B）．これまで，酵素と基質間の複合体形成は，オキソカルベニウムイオン中間体（sp^2型）“Phillips説”と共有結合中間体（sp^3型）“Koshland説”かで論争が絶えなかった．本成果は，天然型HEWLの活性中心に関するX線共結晶構造解析を初めて可能にしたKoshland型阻害剤として，重要な学術的知見である．

さらに我々は，HEWLの糖結合サブサイトと阻害剤との結合親和力解析からヒントを得て，二種類の新規リゾチーム活性測定用基質“4^4-*O*-*β*-galactosyl-*β*-tri-*N*-acetylchitotriosyl 2-acetamide-2-deoxy-2,3-anhydro-glucopyranose（Gal（GlcNAc）$_3$DGN）[6]およびGal*β*1,4（GlcNAc）$_2$-*β*-*p*NP[7]”をコンピューターシミュレーションにより分子設計した．両基質に共通した化学構造的特徴は，非還元末端にガラクトース残基を有したキトオリゴ糖誘導体という点である．この特徴により，両基質はHEWLのクレフト内に存在する糖結合サブサイトのうち，Gal（GlcNAc）$_3$DGNは－3から＋2に，Gal*β*1,4（GlcNAc）$_2$-*β*-*p*NPは－3から＋1に結合し，限定的な加水分解をうけることを実験的に証明した． つまり，両基質はキチンオリゴ糖を基本骨格に持つオリゴ糖分子であるにも関わらず，HEWLによってランダム加水分解を受けないという新知見を得た．結果として，本基質特性をリゾチームの活性評価に利用することで，これまで評価しにくかった反応速度論解析や活性評価の飛躍的な簡便化が可能になった．

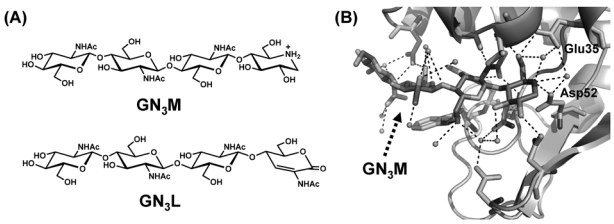


図3. （A）Koshland型とPhillips型それぞれの遷移状態アナログ阻害剤（B）グリコシル酵素共有結合中間体を支持するGN_3MとHEWLとのX線共結晶構造解析

おわりに

我々は，糖質が関わる自然界の普遍現象を手本とし，科学的な疑問解決や社会実装を志向したモノづくりに一貫して取り組んできた．結果，本稿で紹介したいくつかの糖質複合分子を創り上げることに成功した．一方で，これら糖質複合分子をより良いものに仕上げていくアプローチや分子設計に関しては，改善の余地が多分に残されている．今後は，糖鎖合成の技術向上への挑戦と異分野融合研究を推し進めながら，更なる開発研究に取り組んでいきたいと考えている．

（引用文献）

1）Ogata M, Hidari KIPJ, Murata T, Shimada S, Kozaki W, Park EY, Suzuki T, Usui T. *Bioconjugate Chem.*, 20, 538–549（2009）.
2）Ogata M, Umemura S, Sugiyama N, Kuwano N, Koizumi A, Sawada T, Yanase M, Takaha T, Kadokawa J, Usui T. *Carbohydr. Polym.*, 153, 96–104（2016）.
3）Ogata M, Yamanaka T, Koizumi A, Sakamoto M, Aita R, Endo E, Yachi T, Yamauchi N, Otsubo T, Ikeda K, Kato T, Park EY, Kono H, Nemoto M, Hidari KIPJ. *ACS Appl. Bio Mater.*, 2, 1255–1261（2019）.
4）Ogata M, Yano M, Umemura S, Murata T, Park EY, Kobayashi Y, Asai T, Oku N, Nakamura N, Matsuo I, Usui T. *Bioconjugate Chem.*, 23, 97–105（2012）.
5）Ogata M, Umemoto N, Ohnuma T, Numata T, Suzuki A, Usui T, Fukamizo T. *J. Biol. Chem.*, 288, 6072–6082（2013）.
6）Ogata M, Matsui M, Kono H, Matsuzaki Y, Kato Y, Usui T. *Anal. Biochem.*, 538, 64–70（2017）.
7）Matsui M, Kono H, Ogata M. *J. Appl. Glycosci.*, 65, 31–36（2018）.

謝　辞　本研究は，静岡大学大学院農学研究科生物化学研究室および生物工学研究室，福島工業高等専門学校化学バイオ工学科糖質化学研究室で行われたものです．私に糖質研究の機会と研究者としての素養を与えて下さった恩師碓氷泰市先生に心より感謝申し上げます．本研究を遂行するにあたり，静岡大学の村田健臣先生，朴龍洙先生，会津大学の左一八先生，産業技術総合研究所の鵜沢浩隆先生，近畿大学の深溝慶先生，大沼貴之先生，信州大学の長田光正先生，宇都宮大学の鈴木智大先生，一関高専の戸谷一英先生，茨城高専の若松孝先生，苫小牧高専の甲野裕之先生ならびに多くの先生方に多大なるご支援を賜りました．ここに深く感謝申し上げます．また，本研究成果は，共に同じ目標に向かって昼夜問わず研究に取り組んだ学生諸子の努力の賜物であり，改めて敬意と謝意を表します．最後になりましたが，学生時代より常に温かく応援してくださり，本奨励賞へのご推薦もして下さいました静岡大学グリーン科学技術研究所の河岸洋和先生に厚く御礼申し上げます．

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

新潟大学工学部工学科材料科学プログラム　落　合　秋　人

はじめに

タンパク質の立体構造は，その機能の理解に有用な知見を与えるだけでなく，新たな機能を有する分子の創出に不可欠な情報を与える．これまでに，納豆やコメなど食品由来のタンパク質に焦点を当て，その生理活性を探究し，立体構造情報に基づいたそれらの機能変換技術の開発を進めてきた．納豆菌由来の大豆細胞壁多糖分解酵素においては，エキソ型酵素からエンド型酵素を創出する技術を開発した．更にこの技術開発を契機として，コメ（イネ）由来α-アミラーゼの研究において新規な生理活性ペプチドを創出する技術を確立した．これらの技術により創出した改変型タンパク質・ペプチドは，医薬品や化粧品素材などの物質生産において多様な選択肢を与え得る．以下にその概要を紹介する．

1.　納豆菌由来ラムノガラクツロナンリアーゼの構造と機能の解明およびその機能変換

枯草菌（*Bacillus subtilis*）は，古くから植物に対して腐生性或いは共生性を示すことが知られている．枯草菌の一種である納豆菌もイネ藁に多数存在し，その植物腐生性を利用して伝統的に納豆が製造されている．DNA マイクロアレイ解析の結果，*B. subtilis* の植物細胞壁成分の分解には，多糖ラムノガラクツロナン（RG)-I の分解に関わる遺伝子クラスターが関与することが判った．この遺伝子クラスター内において分泌シグナルをもつ YesW と YesX に着目し，その機能を解析したところ，両者は多糖リアーゼファミリー（PL)-11 に属し，RG-I主鎖のラムノースとガラクツロン酸間のα-1,4結合をβ脱離反応により切断する菌体外RG リアーゼと同定した．更に，YesW は RG-I主鎖から不飽和4糖（ΔGRGR）以上のオリゴ糖を遊離させるエンド型酵素であり，YesX は RG-I主鎖に対してエキソ型で作用して不飽和2糖（ΔGR）を遊離させることを見出し，2つの酵素が協奏的に RG-I の分解に関わることを明らかにした．

一方で，枯草菌の研究に先立ち，海藻由来の食品多糖アルギン酸を基質として末端から不飽和単糖を遊離させる *Agrobacterium tumefaciens* 由来エキソ型リアーゼ Atu3025 の機能と立体構造を解明した．その結果，エキソ型活性の発現には，触媒部位の基質結合ポケット構造による末端糖の認識が重要であることを明らかにした．X線結晶構造解析により決定した YesW と YesX の立体構造は，共に多糖リアーゼファミリーにおいて新規なモチーフであるβ-プロペラ構造を有していた．更に YesW-ガラクツロン酸2糖の複合体の構造と YesX の立体構造を重ね合わせた結果，YesX のみに観察されるループ構造が活性部位に結合する2糖の非還元末端側を覆い被さるように位置することが明らかになった．Atu3025 の解析において得られた知見から，このループ構造が長鎖基質の活性部位への結合を制限し，YesX においてエキソ型活性を示す構造要因であることが示唆された．そこで，この知見に基づいて，YesX の活性部位を覆うループ構造を欠失した改変型YesX を設計した．HPLC を用いて基質RG-I に対する反応産物を解析したところ，改変型YesX は不飽和2糖のみを遊離させる YesX のエキソ型活性を喪失し，ランダム鎖長のオリゴ糖を遊離させる YesW 様のエンド型活性を示した．本研究により，RG リアーゼにおいてエンド型/エキソ型の相互機能変換技術を確立した（図1）[1]．この変換技術は，バイオ燃料生産において，エンド型セルラーゼをエキソ型酵素に変換し，セルロースから直接グルコースへ糖化する酵素の分子設計などに有用である．

2.　コメ由来α-アミラーゼの構造と免疫亢進機能の解明およびその新規生理活性ペプチドの創出

コメ糠やコメ胚乳には，様々な生理活性タンパク質やペプチドが含まれる．合成ペプチドを基にした解析から，C末端のチロシン残基を含むペプチドがメラニンの生合成に関わるチロシナーゼ酵素を阻害することを見出した．そこで，特定のプロテアーゼを用いることにより，コメ糠タンパク質から皮膚細胞においてメラニン合成を抑制する新規なペプチドを生産する技術を確立した．これらのペプチドは，色素沈着疾患を治療するための化粧品や医薬品への応用に繋がると期待される．

この成果を基に，生理活性タンパク質から新しい機能を有するペプチドを創出することを企図した．α-アミラーゼ AmyI-1 は，イネの発芽段階において最も主要な機能を果たすデンプン分解酵素であり，Glycoside hydrolase ファミリー（GH)-13 に属する．AmyI-1 はデンプン共存下において，歯周病菌 *Porphyromonas gingivalis* の増殖を強力に阻害することを見出し

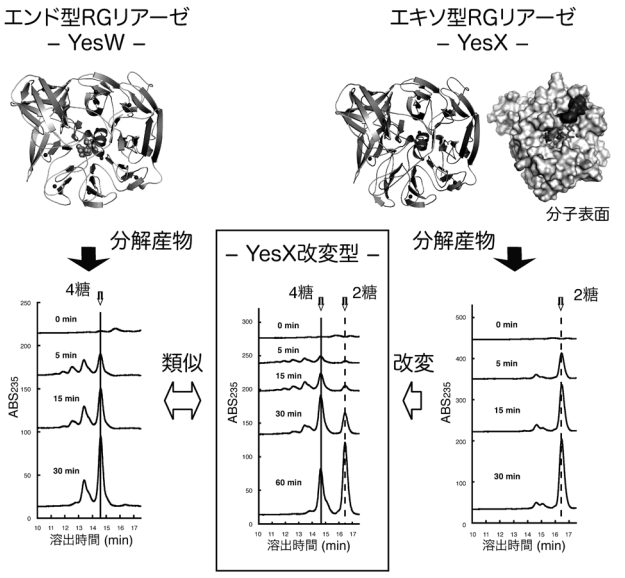


図1.　エンド型/エキソ型酵素の機能変換

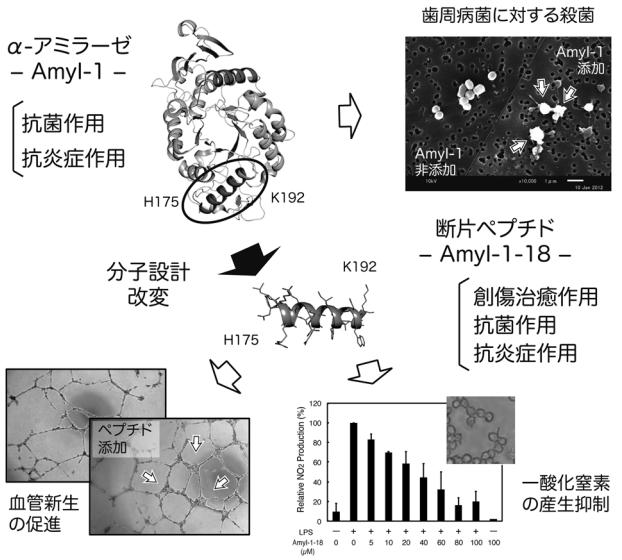


図2. α-アミラーゼ AmyI-1 の立体構造に基づく新規生理活性ペプチドの設計

た．また，生体分子間相互作用解析により，AmyI-1 は Lipopolysaccharide（LPS）などの細菌内毒素と直接的に結合することが判った．そこで，マウス RAW264 細胞を使用して一酸化窒素の産生抑制試験を行った結果，AmyI-1 は LPS により誘導される一酸化窒素の産生量を減少させ，ヒト免疫を亢進する作用を示すことを見出した．X 線結晶構造解析により明らかにした AmyI-1 の立体構造は，GH-13 に属する α-アミラーゼにおいて高度に保存されている $(\beta/\alpha)_8$-barrel モチーフを有しており，比較構造解析の結果，AmyI-1 に特有の *N* 結合型糖鎖の結合サイトの構造を明らかにした[2]．これらの知見は，AmyI-1 の抗炎症作用の理解を深めるのに役立つだけでなく，イネにおける生理学的機能の理解にも繋がる．更に，AmyI-1 の立体構造情報から 2 本の α-ヘリックスに着目した．これらは分子表面に位置し，両親媒性を持ち合わせている．この特徴は，抗菌ペプチドや抗炎症性ペプチドの一般的な構造的性質の一つである．それぞれの α-ヘリックスに相当する 2 本の短鎖ペプチド（AmyI-1–17, AmyI-1–18）は，*P. gingivalis* や日和見感染性真菌 *Candida albicans* などのヒト病原性微生物に対して広範な抗菌作用を示した．とりわけ，AmyI-1–18 は，$K_D = 10$ nM レベルで強力に LPS と結合し，マウス RAW264 細胞において一酸化窒素の産生を抑制することにより抗炎症作用を示した．また，ヒト臍帯静脈内皮細胞 HUVEC を用いた解析の結果，細胞遊走や血管新生を促進することにより AmyI-1–18 は創傷治癒効果を示した．このように，コメタンパク質から新規生理活性ペプチドを創生する機能変換技術を確立した（図2）．

3. コメ由来ディフェンシンの構造と機能の解明および新たな医薬品の創出を目指して

ディフェンシンは数十アミノ酸残基からなる生体防御タンパク質であり，分子内に複数のジスルフィド結合を有することから極めて高い安定性を有する．そこで，イネにおいて病原微生物の感染などのストレスに応答して発現するディフェンシン OsAFP1 に着目した．主にヒト病原性微生物に対して OsAFP1 の抗菌作用を調べた結果，*C. albicans* などの真菌に対して特異的に抗菌作用を示すことを見出した．また，OsAFP1 は既存の抗真菌薬とは異なり，ターゲット細胞にアポトーシスを誘導することにより殺菌的に作用することを明らかにした．これらの結果は，抗真菌薬として OsAFP1 が有用な候補となり得ることを示す．一方で，OsAFP1 の 7 種類の断片ペプチドを設計した結果，2 つの断片ペプチド（Peptide-1, -7）が OsAFP1 と同様に抗真菌作用を示した[3]．これらの結果もまた，新たな医薬品を設計する方法論として利用できる可能性を示す．最近，X 線結晶構造解析により OsAFP1 の立体構造を明らかにした．現在，これまでに得られた知見を基に，ターゲット微生物を選択する機能変換技術を確立し，機能制御可能な新たな医薬品の創出を目指している．

おわりに

食品や創薬業界をはじめとして，優れた機能を有するタンパク質を機能変換技術により開発したいというニーズは広く存在する．本研究は，それらのニーズに対する基盤的技術である．一方で，近年人工知能を用いたタンパク質設計が盛んである．本研究による情報と人工知能を組み合わせることにより，今後新規生理活性物質の設計をより効率化することも可能となる．

（引用文献）

1）A. Ochiai, T. Itoh, B. Mikami, W. Hashimoto, K. Murata. *J. Biol. Chem.*, Vol. 284, p 10181–10189, (2009)
2）A. Ochiai, H. Sugai, K. Harada, S. Tanaka, Y. Ishiyama, K. Ito, T. Tanaka, T. Uchiumi, M. Taniguchi, T. Mitsui. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, Vol. 78, p 989–997, (2014)
3）A. Ochiai, K. Ogawa, M. Fukuda, M. Ohori, T. Kanaoka, T. Tanaka, M. Taniguchi, Y. Sagehashi. *Sci. Rep.*, Vol. 8, 11434, (2018)

謝　辞　本研究は，京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻生物機能変換学分野および新潟大学工学部工学科材料科学プログラムにおいて行われました．大学院時代の指導教員として本研究のきっかけを頂くとともに，7 年の間ご指導ご鞭撻を頂きました京都大学名誉教授の村田幸作先生に心より感謝申し上げます．現所属においては，コメタンパク質の示す生理活性の世界を私に引き合わせてくださり，多くのサポートを頂きました新潟大学工学部工学科材料科学プログラム教授の谷口正之先生に深く感謝いたします．また，大学院時代に，私の研究基盤を支える多くの技術を伝授くださり，公私ともに多大なサポートを頂きました京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻生物機能変換学分野教授の橋本渉先生に深く感謝いたします．X 線結晶構造解析に関しては，丁寧なご指導と様々な解析の場を提供くださった京都大学名誉教授（現京都大学生存圏研究所特任教授）の三上文三先生に感謝申し上げます．本研究の展開に際して，様々な助言とサポートをくださった京都大学の河井重幸先生（現石川県立大学生物資源工学研究所教授），山﨑正幸先生（現龍谷大学農学部食品栄養学科准教授），伊藤貴文先生（現福井県立大学生物資源学部准教授），および丸山如江先生（元摂南大学理工学部特任助教），さらに農業・食品産業技術総合研究機構の提箸祥幸博士（農業・食品産業技術総合研究機構北海道農業研究センター地域戦略部研究推進室），並びに新潟大学の田中孝明先生（新潟大学工学部工学科教授）と三ツ井敏明先生（新潟大学農学部農学科教授）に深く感謝申し上げます．最後になりましたが，本奨励賞にご推薦くださいました日本農芸化学会関東支部長・小林達彦先生（筑波大学大学院生命環境科学研究科）に深く御礼申し上げます．

植物根圏での代謝物の動態及び機能に関する研究

京都大学生存圏研究所　杉　山　暁　史

はじめに

根圏は，「植物根から影響を受ける土壌」と定義される根の周りの微小な領域である．根圏という概念は1904年にドイツの科学者Hiltnerが提唱して以来，土壌微生物の活性が高く，植物の生育に重要であるということが広く受け入れられてきた．近年，次世代シーケンサー技術の発展により根圏の微生物叢を包括的に解析することが可能となり，病害や養分吸収に関与する根圏微生物が新たに見出されるなど，植物の健全な生長に寄与する根圏微生物叢の研究は世界的に盛んである[1]．このように根圏は極めて重要な土壌領域であるが，土壌の中で植物の生育に従って変化するため，圃場環境で根圏と非根圏を区別することは難しい．そのため，根圏に分泌される植物代謝物に関する研究の多くは水耕栽培等，無菌環境で解析されてきた．

根圏での植物微生物相互作用を活用した環境保全型農業を実現するためには，圃場環境を含め実際に植物が生育している環境での根圏における代謝物や微生物の動態を分子レベルで理解することが不可欠である．筆者は，ダイズの根から分泌され根粒形成のシグナルとなるフラボノイドに着目して，(1) フラボノイド輸送機構の解明，(2) 根圏域のモデリング，(3) 根圏制御因子としての機能について，分子レベルから圃場レベルまで解析した．その概要は以下の通りである．

1.　ダイズ根からのダイゼイン分泌

ダイズの分泌するダイゼインやゲニステインは，根から土壌に分泌される主要な特化代謝産物であり，根粒形成過程の最初のシグナルとなる．これらシグナル分子は，根から受動的に分泌されると従前考えられていたが，ダイズ根の細胞膜ベシクルを用いた生化学的な輸送解析により，ダイズ根から根圏へのゲニステインの分泌が，ATP-Binding Cassette（ABC）型の輸送体による能動輸送であることを明らかにした[2]．さらに，ダイズ根からのイソフラボン分泌は栄養条件や生育ステージにより変動し，窒素欠乏下でダイゼインやゲニステイン分泌が10倍以上上昇すること，栄養生長期にアグリコンであるダイゼインが主に分泌され，開花期以降，ダイゼイン分泌は急激に減少することなど，根からの分泌が多面的に調節されることを明らかにした（図1）[3]．生育初期に顕著に見出される根圏への特化代謝産物の分泌は，ダイズのイソフラボン分泌のみならず，ダイズのサポニン類の分泌，トマト根からのトマチン類の分泌，コーヒーノキ根からのカフェイン分泌にも見出された．このことから，生育初期の代謝物分泌は幅広い植物種に見出される現象であり，植物が生育初期に代謝物を介して根圏を形成することが推測された．

2.　根圏域でのダイゼイン動態のモデル化

根から分泌された植物代謝物の根圏中の動態を明らかにするため，根圏でのダイゼインの動態をモデル化することを試みた．まず，水耕栽培で得られた各生育ステージのダイゼイン分泌量と，標品のダイゼインとその配糖体の分解速度から土壌での安定性を求めた．ダイゼイン分泌量が減少する生育後期は，ダイゼインの安定性（半減期7.5日）と配糖体の分泌（配糖体は半減期2時間以内で速やかにダイゼインとなる）により，生育期間を通して根圏の濃度がほぼ一定に保たれることが示唆された．実際にダイズ圃場で根圏のダイゼイン量を測定したところ，生育後期においても生育初期と同程度の蓄積が認められた[4]．次いで，根圏域での代謝物の動態をシミュレーションするために，土壌物理学分野で水やイオンの移動の解析に用いられている流体モデルを取り入れることとした．移流分散方程式を用いたダイゼイン移動の支配方程式に，土壌分配実験や土壌物理性解析により実験的に得られたパラメターを導入することで，根圏でのダイゼインの移動をシミュレーションし，ダイゼインの移動は根から数ミリの極めて微小な領域にとどまると算出された．さらにこれを実証するために，ダイズを根箱栽培して検証した結果，このシミュレーション結果が正しいことが確

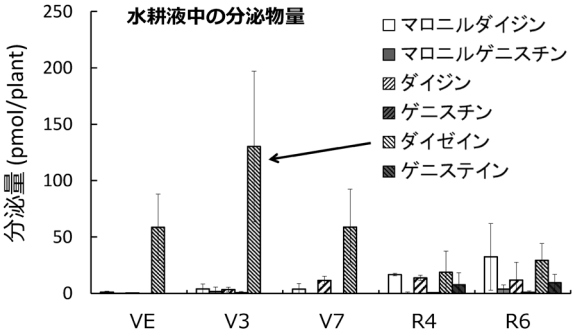


図1.　ダイズ水耕栽培でのイソフラボン分泌の解析
V: 栄養成長期，R: 生殖成長期．ダイゼインの分泌は栄養成長期に多い．VEは1週齢であり，その後2週毎に24時間サンプリングした．

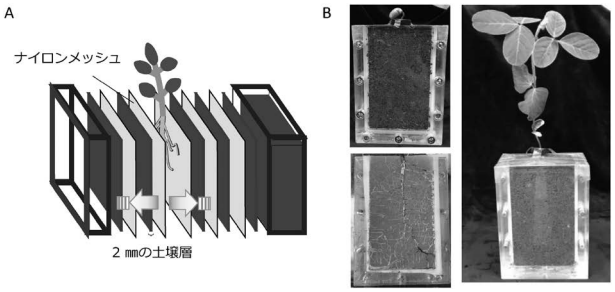


図2.　根箱でのダイズ栽培
A. ナイロンメッシュで2 mmの土壌層を作り，ダイズを栽培．
B. ダイズ栽培過程．ダイズの根はナイロンメッシュで隔離されるが，代謝物は土壌へ移動する．

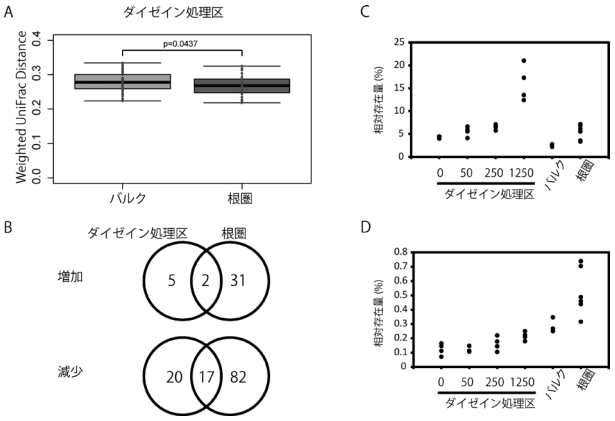


図3. ダイゼインの根圏微生物叢への影響
A. ダイゼイン処理土壌はダイズ根圏の微生物叢に近づく．B. ダイゼイン処理区とダイズ根圏で共通して増加または減少したファミリーの数．C. コマモナス科の相対存在量．D. マイクロバクテリウム科の相対存在量．

かめられた（図2）[5]．移流分散方程式による根圏代謝物シミュレーションがダイゼインの動態推定に適応可能であることを明らかにしたが，このシミュレーションは他の植物代謝物の根圏での動態解析にも広く用いることができるため，今後様々な代謝物の根圏での動態と機能解明への活用が期待される．

3. 根圏微生物叢形成因子としてのダイゼインの機能

ダイゼインは根粒形成のシグナルとして機能することが1980年代に報告されているが，根粒形成がほとんど起こらない生育後期までその根圏濃度は維持される．そこで筆者は，ダイゼインがダイズ根圏微生物叢の形成に寄与するという仮説を立てた．圃場土に根圏と同濃度となるようダイゼインを経時的に処理し，微生物叢を圃場で生育したダイズ根圏の微生物叢と比較したところ，ダイゼイン処理により微生物叢はダイズ根圏の微生物叢に近づくことが明らかになった．ダイゼイン処理により微生物の多様性は減少し，コントロール区と比較して相対存在量が減少したファミリーが多く認められた．一方，タイゼイン処理によって増加したファミリーは7つあり，そのうち，コマモナス科とマイクロバクテリウム科は，ダイゼイン処理区とダイズ根圏に共通して増加した[5]．特にコマモナス科はダイゼイン処理区で相対存在量が10%を超え，根圏においても多く存在した（図3）．これらの結果から，ダイズがダイゼインの分泌を介して根粒菌との共生関係を構築するのみならず，根圏微生物叢を形成することが示唆された（図4）．

おわりに

ダイゼインをモデルとした一連の研究により，ダイズが代謝物の分泌を介して根圏を形成する過程の一端が明らかになってきた．ダイゼインをモデルとしたこれらの解析系は他の植物代謝産物の根圏機能の解析にも活用でき，筆者らはソヤサポニンやトマチンの根圏機能の解析を進めている．また，ダイズ圃場での根圏微生物叢の解析により，ダイズの根圏微生物叢は生育過程において変動することを明らかにしている[6, 7]．植物が根圏への代謝物の分泌を介して根圏環境を制御するメカニズムが解明できれば，根圏での植物微生物相互作用を活用した環境保全型の農業に貢献すると期待される．そのためには，根圏への分泌機構の解明や，植物代謝物により増加する微生物の単離と機能解析，代謝物と微生物を組み合わせたSynthetic community系の確立等の課題がある．今後も植物が根圏に分泌する様々な代謝物の機能解析を進め，基礎と応用の両面に貢献する研究を進めていきたい．

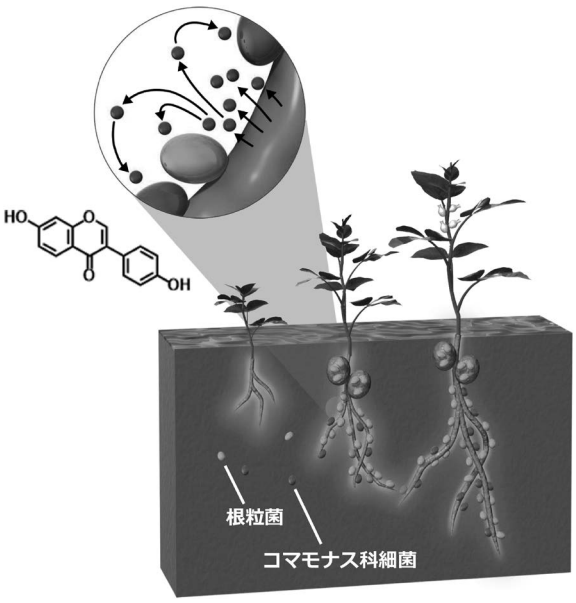


図4. ダイゼインによる根圏微生物叢形成のモデル

（引用文献）

1）A. Sugiyama: *Journal of Advanced Research* **19**, 67–73 (2019)
2）A. Sugiyama, N. Shitan & K. Yazaki: *Plant Physiology* **144**, 2000–2008 (2007)
3）A. Sugiyama, Y. Yamazaki, K. Yamashita, S. Takahashi, T. Nakayama & K. Yazaki: *Bioscience Biotechnology and Biochemistry* **80**, 89–94 (2016)
4）A. Sugiyama, Y. Yamazaki, S. Hamamoto, H. Takase & K. Yazaki: *Plant and Cell Physiology* **58**, 1594–1600 (2017)
5）F. Okutani, S. Hamamoto, Y. Aoki, M. Nakayasu, N. Nihei, T. Nishimura, K. Yazaki & A. Sugiyama: *Plant, Cell and Environment* (2020)
6）A. Sugiyama, Y. Ueda, T. Zushi, H. Takase & K. Yazaki: *PLoS ONE* **9**, e100709 (2014)
7）杉山暁史，矢崎一史：*化学と生物* **53**, 576–577 (2015)

謝　辞　本研究は，京都大学大学院農学研究科，京都大学生存圏研究所で行われたものです．本研究を行う機会を与えてくださり，温かいご指導ご鞭撻を賜りました京都大学教授　矢崎一史先生に厚くお礼申し上げます．また，学生時代から現在に至るまで数多くのご指導，ご助言を賜りました京都大学名誉教授　關谷次郎先生，神戸薬科大学教授　士反伸和先生に深謝いたします．実験室から圃場へ，さらに情報科学的解析と，根圏代謝物を巡る研究を進める中で，様々な分野の先生方にご指導，ご協力頂きました．全ての方々のお名前を挙げることはできませんが，親身に相談に乗って頂き共同研究させて頂いた先生方，並びに，実験施設，実験材料を提供して頂いた先生方に心から御礼申し上げます．また本研究を支えてくださいました研究室のスタッフならびに共に研究を行ってきた在学生の皆様，修了生の皆様に感謝いたします．最後になりましたが，本奨励賞にご推薦くださいました矢崎一史先生，ならびにご支援賜りました学会の先生方に厚く御礼申し上げます．

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

宇都宮大学　バイオサイエンス教育研究センター　鈴　木　智　大

はじめに

きのことは，真菌のうち比較的大型の子実体を形成するものとされており，一般的にその多くは担子菌門または子嚢菌門に属する．また，きのこは地球上に14万種程度存在すると言われているが，そのうち同定されている種は2万種程度である．さらに機能性に関する研究がおこなわれているのはそのうちの数％に過ぎず，きのこは未開拓な資源といえる．

また近年，次世代シーケンサーの普及により，様々な生物の遺伝情報が解読されており，既に多くのきのこ類の遺伝子情報（ゲノムやトランスクリプトーム）が解読されている．きのこの有する様々な特徴を理解し，さらに応用展開していくために，今後さらに幅広い種の遺伝情報の解読が期待される．筆者らは，これらきのこ類の機能性研究や遺伝情報解読を継続的に行ってきた．以下にその概要を紹介する．

1. スギヒラタケの急性脳症に関わる毒性物質に関する化学的研究

スギヒラタケ（*Pleurocybella porrigens*）はキシメジ科スギヒラタケ属に属し，スギ等の針葉樹に発生するきのこである．このきのこは長く食用とされてきたが，2004年以降，スギヒラタケの摂取者に原因不明の急性脳症が相次いだ．筆者らは事件発生直後にいち早くこのきのこを入手し，このきのこ自体が毒物質を産生しているか否かを試験し，抽出物をマウスに腹腔内注射すると死亡することを明らかにした．その後，マウスに対する致死毒性を指標に糖タンパク質（pleurocybellin; PCと命名）の精製に成功した．また，事件発生当時，スギヒラタケはレクチンの含有量が多いことから，レクチン原因説が新聞で報道された．そこでレクチン（*P. porrigens* lectin; PPL）を精製し，一次構造および諸性質決定・遺伝子クローニング・異種発現系の構築を行った[1-2]．

これまでにスギヒラタケ脳症患者の脳内には，髄鞘に特異な脱髄病変が起こっていることが確認されている．筆者らはスギヒラタケ粗抽出物，PCおよびPPLをマウスに投与し，その脳切片を調査したが，脳に異常は観察されなかった．そこで，(1) 脳への物質の流入に血液・脳関門（BBB）が深く関与しており，インフルエンザ脳症においてミニプラスミンと呼ばれるタンパク質分解酵素がマトリックスメタロプロテアーゼ9を活性化することでBBBを破壊すること，(2) PPLは，リシンB鎖とHA1（ボツリヌス毒ヘムアグルチニン）と構造類似性を持ち，これら自体には毒性は無いが毒本体（リシン，ボツリヌス毒）と複合体を形成し毒性発現していることから，PCとPPLを混合してタンパク質分解活性の有無を検討した．その結果，上記致死性毒物質とレクチンは複合体を形成し，タンパク質分解活性を示している事を明らかにした．また，このタンパク質分解活性がどのような基質解裂特性を持つのか詳細に検討するためMALDI-TOF-MSを用い，インスリンを基質として反応を行い解析に供し，基質の*N*末端，*C*末端から基質特異性を示さずにエキソ型に分解するということを明らかにした．さらに，これら複合体をマウスに投与し，脳切片をBBBのマーカーであるグルコーストランスポーター1抗体（Glut 1）で免疫染色したところ，複合体を投与した検体では染色が低下しBBBが破壊されていることが明らかになった．

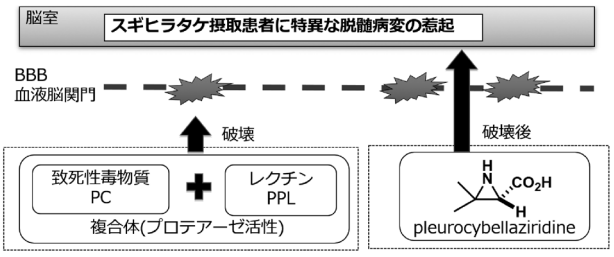


図1　スギヒラタケの仮説急性脳症メカニズム

このきのこによる脳症で亡くなった患者の脳では共通して，大脳白質のミエリン鞘に非常に特異な脱病変が起こっていた．そこで，筆者らはBBB通過後に特異な脱髄病変を惹起するのは特定の低分子物質であるはずと考え，前記の2成分の研究と同時に，低分子の毒性物質の探索を開始し，弱い細胞毒性を示すアミノ酸誘導体を得た[3]．さらに，これら化合物の構造から推定された予想前駆体であるアジリジン化合物（pleurocybellaziridine; PA）の合成に成功し，スギヒラタケ中での存在及びミエリン鞘を構成するオリゴデンドロサイトに特異的な毒性を明らかにした[4]．それら総合的な知見から，PC -PPL複合体がBBBを破壊し，その後神経細胞毒性を持ったPAがスギヒラタケ脳症に特異な脱髄病変を引き起こすという仮説急性脳症メカニズムを提唱した（図1）．

2　きのこ類の遺伝情報解読

筆者らは生物情報学的手法を用いてきのこ類の遺伝情報の解読を行ってきた．特に上述したスギヒラタケのゲノムおよびトランスクリプトーム解析を行い，スギヒラタケに特徴的な機能未知の遺伝子が多数存在することを報告した[5]．さらに上記ゲノムデータを用いて，スギヒラタケのゲノムデータベースの作成も行った[6]．

また，芝が大きな曲線を描いて色濃く繁茂し，後にきのこが発生する現象は「フェアリーリング（病）」と呼ばれているが，このフェアリーリングを惹起するコムラサキシメジ培養液から，シバの成長促進物質2-アザヒポキサンチン（AHX），成長抑制物質イミダゾール-4-カルボキシアミド（ICA）並びにAHXの代謝産物2-アザ-8-オキソヒポキサンチン（AOH）が確認され，“フェアリー化合物”と命名されている．筆者らはこれらのフェアリー化合物は5-aminoimidazole-4-carboxamide ribo-

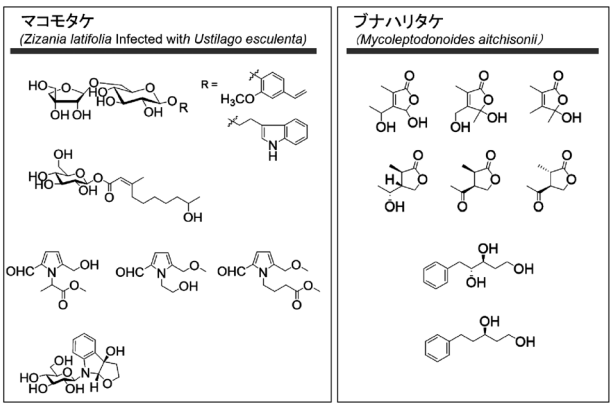


図2 マコモタケおよびブナハリタケから単離した低分子化合物

nucleotide（AICAR）から生合成されると分子構造から推定した．そこで，コムラサキシメジのゲノム解読・データベース構築を行い，さらにAICARの添加によってadenine/5-aminoimidazole-4-carboxamide phosphoribosyltransferase（APRT）の発現が上昇し，AHXが蓄積されることを明らかにし，本菌におけるフェアリー化合物の生合成経路の存在を証明した[7]．

その他，遺伝子解析を通じてエタノール発酵菌である*Phlebia* MG-60株のエタノール発酵メカニズムの解明[8]，木材保存剤の性能基準試験においてJIS規格に規定されるオオウズラタケ（*Fomitopsis palustris*）や薬用きのことして知られるカバノアナタケ（*Inonotus obliquus*）のミトコンドリア・全ゲノム決定も行った[9–11]．

3 その他機能性物質に関する研究

糖鎖は核酸，タンパク質に次いで第三の生命鎖とも呼ばれ，タンパク質や脂質と結合して生体内で重要な機能を果たしている．特定の糖鎖と結合するタンパク質（レクチン）は癌などの疾病に対するバイオマーカーなど，その応用が期待されている．筆者らは前述のスギヒラタケからのレクチンだけでなく，サクラシメジ（*Hygrophorus russula*）からこれまで全く知られていなかったマンノースのα1–6結合のみを特異的に認識する新規レクチンを単離し，その一次アミノ酸配列の決定・遺伝子クローニングを行った[12]．その他，ブナシメジ（*Hypsizygus marmoreus*）などのきのこ抽出物からもレクチンを単離・構造決定し，その糖認識特異性を含めた諸性質を決定した[13]．

また，その他低分子化合物の単離・構造決定も行っている．骨粗鬆症の予防及び治療には破骨細胞による骨吸収を抑制することが有効と考えられるが，筆者らは菌類抽出物の破骨細胞形成阻害スクリーニングの結果をもとに研究を行い，マコモタケ（*Ustilago esculenta*が感染した*Zizania latifolia*）から活性物質の単離・構造決定に成功した[14–15]．その他，ブナハリタケ（*Mycoleptodonoides aitchisonii*）から小胞体ストレス誘導細胞死の抑制物質の単離・構造決定に成功した[16–17]．

（引用文献）

1) Suzuki, T., et al., Purification, characterization and cDNA cloning of a lectin from the mushroom *Pleurocybella porrigens*. Biosci. Biotechnol. Biochem., Vol. 73, p. 702–709 (2009)
2) Suzuki, T., et al., Heterologous expression of a lectin from *Pleurocybella porrigens* (PPL) in *Phanerochaete sordida* YK-624. J. Microbiol. Methods, Vol. 100, p. 70–76 (2014)
3) Kawaguchi, T., et al., Unusual amino acid derivatives from the mushroom *Pleurocybella porrigens*. Tetrahedron, Vol. 66, p. 504–507 (2010)
4) Wakimoto, T., et al., Proof of the existence of an unstable amino acid: Pleurocybellaziridine in *Pleurocybella porrigens*. Angew. Chem. Int. Ed., Vol. 50, p. 1168–1170 (2011)
5) Suzuki, T., et al., A new omics data resource of *Pleurocybella porrigens* for gene discovery. Plos One, Vol. 8, p. e69681 (2013)
6) Yamamoto, N., et al., A-WINGS: an integrated genome database for *Pleurocybella porrigens* (Angel's wing oyster mushroom, Sugihiratake). BMC Res. Notes, Vol. 7, p. 866 (2014)
7) Suzuki T., et al., The biosynthetic pathway of 2-azahypoxanthine in fairy-ring forming fungus. Sci. Rep., Vol. 6, p. 39087 (2016).
8) Wang J., et al., Analysis of ethanol fermentation mechanism of ethanol producing white-rot fungus *Phlebia* MG-60 by RNA-seq. BMC Genomics, Vol. 17, p. 616 (2016).
9) Tanaka Y., et al., The complete genome sequence and phylogenetic analysis of mitochondrial DNA from the wood-decaying fungus *Fomitopsis palustris*. Genes Genom., Vol. 39, p. 1377–1385 (2017)
10) Tanaka Y., et al., A GH family 28 endo-polygalacturonase from the brown-rot fungus *Fomitopsis palustris*: purification, gene cloning, enzymatic characterization and effects of oxalate. Int. J. Biol. Macromol., Vol. 123, p. 108–116 (2018)
11) Agnestisia R., et al., The complete mitochondrial genome sequence of the medicinal fungus *Inonotus obliquus* (Hymenochaetaceae, Basidiomycota). Mitochondrial DNA Part B., Vol. 4, p. 3504–3506 (2019)
12) Suzuki, T., et al., Mannose α 1–6-specific lectin from the mushroom *Hygrophorus russula*. Glycobiol., Vol. 22, p. 616–629 (2012)
13) Suzuki, T., et al., Purification and characterization of a lectin from the mushroom *Hypsizigus marmoreus*. Mycosci., Vol. 56, p. 359–393 (2015).
14) Suzuki, T., et al., Makomotindoline from Makomotake, *Zizania latifolia* infected with *Ustilago esculenta*. Bioorg. Med. Chem. Lett., Vol. 22, p. 4246–4248 (2012)
15) Choi, JH., et al., Makomotines A to D from Makomotake, *Zizania latifolia* infected with *Ustilago esculenta*. Tetrahedron Lett., Vol. 55, p. 3596–3599 (2014)
16) Choi, JH., et al., Endoplasmic reticulum stress suppressive compounds from the edible mushroom *Mycoleptodonoides aitchisonii*. J. Nat. Prod., Vol. 77, p. 1729–1733 (2014)
17) Choi, JH., et al., Thapsigargin-induced ER stress suppressive compounds from the mushroom *Mycoleptodonoides aitchisonii*. Tetrahedron Lett. Vol. 56, p. 5561–5563 (2015)

謝　辞　本研究は静岡大学農学部，静岡大学遺伝子実験施設，宇都宮大学バイオサイエンス教育研究センターを中心に行われたものです．なかでも卒業論文から博士論文の研究指導のみならず，現在もお心配り頂いている恩師である静岡大学の河岸洋和先生に心より感謝申し上げます．また，研究に関する様々な指導・助言・激励を賜った，静岡大学・宇都宮大学・静岡県立大学・明治大学の諸先生方にも深謝いたします．また，本研究にご協力いただいた静岡大学農学部生物化学研究室および宇都宮大学生物分子情報学研究室の修了生，院生，学生，研究補助員諸氏に改めて感謝申し上げます．最後に，本賞にご推薦くださいました米山弘一先生に心より御礼申し上げます．

味覚の脳内伝達とその調節を担う神経機構の解析

自然科学研究機構　生理学研究所　中　島　健一朗

はじめに

摂食行動は動物にとって自身の生存や繁殖のため最も重要な本能行動の１つである．また，ヒトではこれに加え，高度な知能・技術を駆使することで豊かな食文化を築いてきた．食行動を規定する要因のうち，味覚は糖（甘味）・アミノ酸（旨味）など栄養豊富な食物を積極的に摂取し，腐敗物や有毒成分（苦味・酸味）を忌避するなど，食物の価値の判断基準として重要な役割を担う．

味覚情報は舌を起点として脳内の複数の中継点をリレーして最終的に認識されるが，過去20年の研究により，舌の上ではたらく味覚受容体が同定され，末梢における味覚受容のメカニズムがわかりつつある．その一方，脳内で味を伝える神経の特性や実体は未だ不明である．

また，味覚の興味深い特徴として味の感じ方が一定ではなく，空腹や満腹など生理状態に応じて変化することが知られている．例えば，空腹の時には甘味の感受性や嗜好性が高まるが，この現象はヒトだけでなく様々な種でも観察される．しかし，その原因はよくわかっていない．

そこで，筆者らはヒトと同じく味を識別する能力を持つマウスをモデルとして用いることで，脳内で味覚の伝達・調節を担う神経メカニズムを解明すべく，研究を行った．

1.　甘味とそれに伴う心地良さ（美味しさ）を選択的に伝える神経細胞の発見

ヒト同様，マウスにおいても味覚情報は舌→脳幹→視床→大脳皮質の順に脳後部から前部に向かって伝達され味として認識されることが知られている（図1）．そこで，その中の重要な中継点の１つである脳幹において味神経を探索した．過去に報告されている電気生理学実験や免疫組織染色の結果を参考にして検証したところ，脳幹の橋結合腕傍核の一部に味覚に応答する神経が偏在しており，その部位の神経が転写因子SatB2を発現している可能性が示唆された（以降，SatB2神経と記す）．

そこでSatB2が味神経の分子マーカーであると仮定し，この神経特異的にCreリコンビナーゼを発現する遺伝子改変マウスの橋結合腕傍核に様々な分子ツールを搭載した組換えアデノ随伴ウイルスを微量導入することで，その味覚受容における役割を検証した．

はじめに，SatB2神経を選択的に除去したマウスを作出し，その味覚感受性をリック評価試験（10秒間の間に味溶液を舐める回数を計測し，その味に対する嗜好性を評価する方法）により解析したところ，旨味・苦味・酸味・塩味など他の味の感受性は正常なのに対し，甘味感受性だけが大きく欠損していた．

次に，味溶液摂取中のSatB2神経の活動を頭蓋装着型微小顕微鏡を用いたin vivoカルシウムイメージングにより計測したところ，大部分の神経は甘味にだけ応答することがわかった．

一方，光応答性チャネルを用いたオプトジェネティクスにより，SatB2神経を人工的に活性化させると，マウスは無味の純水であっても，まるで甘味溶液のように好んで摂取するようになった．さらに行動試験を行ったところ，マウスはこの神経が活性化された状態を好むことが判明した．

以上の結果から，SatB2神経は甘味の「味」としての情報に加え，味わった際に生じる「心地よさ」（快情動：より具体的には，「美味しさ」）を伝える事が解明された．

本研究により，マウス脳幹においてSatB2神経は，甘味およびそれに伴う心地よさを伝える事が示された（図2）．橋結合腕傍核に味覚応答神経の存在が最初に報告されてから既に40年以上経過するが，哺乳類脳内で味覚伝達神経の特定に成功したのは，本研究が初めてである．また，脳内の味覚応答をカルシウムイメージングにより測定するシステムは，既存の味覚受容体の培養細胞評価系では測定が困難な異なる味同士の複合的な効果を評価する上でも有用であると考えられる．

2.　空腹の際に食物の味を普段より美味しく感じさせる神経ネットワークの発見

「空腹は最高のスパイス」という諺があるように，空腹時に食物を普段より美味しく感じる現象は経験的には知られていたが，その原因はよくわかっていなかった．

近年，筆者らを含む多くのグループの研究により，脳基底の視床下部弓状核に局在するアグーチ関連ペプチド産生神経（AgRP神経）が空腹時に活性化することで食欲が生み出され

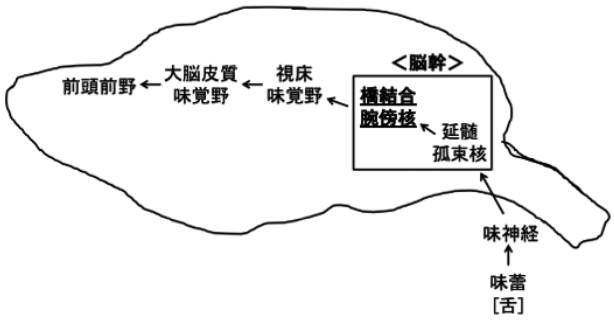


図1　マウス脳内で味覚情報を伝える経路

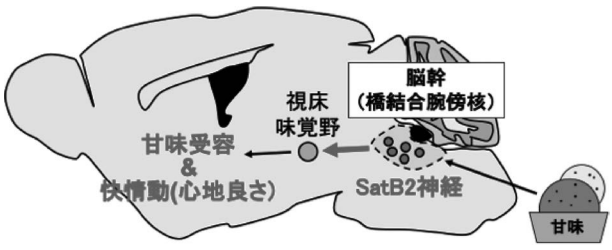


図2　甘味およびそれに伴う心地良さを選択的に伝える神経

ることが明らかになった．また，この神経は脳内の様々な部位と接続（投射）しており，これらの部位の活動を制御することで摂食行動を誘導することが知られている．

そこで，筆者らはAgRP神経が空腹時の味覚の変化に寄与するかどうかを検証した．

はじめに，空腹状態のマウスの味覚をリック評価試験により測定したところ，甘味に対しては通常時よりも嗜好するようになったのに対し，苦味など不快な味に対しては鈍くなることがわかった．

次に，オプトジェネティクスによりAgRP神経を活性化させ脳内を人工的に空腹状態にして味覚を評価したところ，空腹時と同様に好きな味・嫌いな味それぞれで味覚の変化が生じた．この変化は，外側視床下部に投射するAgRP神経を活性化した場合にのみ生じ，他の部位に投射するAgRP神経を刺激しても誘導されなかった．

また，外側視床下部には興奮性神経と抑制性神経の2種類の神経が存在するため，どちらが味覚の調節に関わるかを調べた．これまでの研究からAgRP神経は投射先の神経活動を抑制することで食欲を生み出すことが知られていたため，DREADD法（人工薬剤依存的に神経活動を制御できる人工GPCR）を用いて外側視床下部の神経活動を人工的に抑制して味覚を評価した．その結果，興奮性神経を抑制すると空腹時と同様に甘味や苦味の嗜好性に変化が起こった一方，抑制性神経を操作してもこのような効果はなかった．

最後に，外側視床下部の興奮性神経もAgRP神経同様，脳内の様々な部位に投射していることに注目し，各投射経路の活動をDREADDにより1つずつ抑制して味覚調節部位を調べた．その結果，不安中枢の1つとして知られる外側中隔核へ投射する神経を抑制すると，甘味嗜好性が高まったが，苦味の感受性には変化がなかった．一方，嫌悪情報の応答部位である外側手綱核に投射する神経を抑制すると，苦味の感度は低下したが，甘味嗜好性には有意な変化が生じなかった．以上，一連の実験により，図3に示すように空腹時の味覚の変化は視床下部弓状核AgRP神経を起点に好きな味と嫌いな味とで別経路を介して調節されることが示された（好きな味：AgRP神経→外側視床下部→外側中隔核．嫌いな味：AgRP神経→外側視床下部→外側手綱核）．

AgRP神経を起点とした味覚調節システムは，飢餓が身近な野生環境において，糖など栄養価の高い食物を普段以上に好むように嗜好を変化させ，多少悪くなった食物でも妥協して食べるようにするはたらきがあると考えられる．このような調節は，少しでもエネルギーを摂取して生き延びるために存在していると推定される．また，この神経ネットワークが不安・嫌悪など感情に関わる脳部位の活動を制御することが，空腹時に味をより美味しく感じる現象の神経基盤であると考えられる．

図3　空腹に伴い味覚を変化させる神経ネットワーク

おわりに

本研究において筆者らは最新の分子ツールとマウス行動実験を組み合わせることで，脳内の味覚伝達・調節の仕組みの一端を解明した．直近の目標としては橋結合腕傍核において甘味以外の味情報を伝達する神経細胞を特定すること，外側中隔核や外側手綱核の神経がどのような脳内ネットワークを構築し味覚を制御しているかを解明することが挙げられる．今後，これらの研究を端緒として，これまでヒト官能試験などの心理科学的アプローチでは記述的にしか評価できなかった「美味しさ」の神経基盤の実体解明が期待される．

また，味覚は舌を起点に味神経を介して脳内へとその情報がリレーされていくのに対して，栄養情報の伝達は腸管を起点として迷走神経を介して味覚とよく似た脳部位・神経経路を経て行われることが知られている．今後は，本研究で用いた手法を用いることで，味覚の脳内伝達機構の研究に加え，様々な栄養成分の伝達機構についても研究を行い，より包括的に食と脳の関係の解明を目指したい．

謝　辞　本研究は東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻生物機能開発化学研究室および自然科学研究機構生理学研究所生殖・内分泌系発達機構研究部門（箕越研究室）において実施されたものです．はじめに，日々応援してくれ，支えにもなっている家族，特に妻に感謝いたします．また，一連のプロジェクトの技術的・学術的基礎となるマウス視床下部の摂食中枢研究を行う機会を与えてくださったアメリカ国立衛生研究所のJurgen Wess博士およびZhenzhong Cui博士に感謝いたします．また，アメリカ留学から帰国後に実験を開始するにあたり，多くのサポートをしていただいた生物機能開発化学研究室准教授・三坂巧先生および成川真隆先生に感謝の意を申し上げます．生理学研究所移動後には，研究を迅速かつ継続的に行えるようにご配慮いただき，多くの議論をしていただいた教授・箕越靖彦先生に御礼申し上げます．また，本研究は東京大学大学院生であった傅欧博士・岩井優氏をはじめとする東京大学の大学院生・スタッフの方々，箕越研究室の近藤邦生先生をはじめとするメンバーの協力により達成されたものです．この場を借りて感謝いたします．また，共同研究者である東京大学の東原和成先生，村田健先生，石井健太郎博士，生理学研究所の吉村由美子先生および石川理子先生（現慶應大学）にも御礼申し上げます．両施設においてマウスの飼育管理スタッフの方々の協力なしに研究は成し得ませんでした．この場を借りて御礼申し上げます．栄養化学や食品科学研究の歴史的な流れや基礎についてご指導いただきました東京農業大学総合研究所客員教授・荒井綜一先生に感謝いたします．最後になりましたが，様々な機会にご助言・激励をいただき，本奨励賞に推薦してくださいました東京大学名誉教授・阿部啓子先生に厚く御礼申し上げます．

真菌における膜交通に関する分子細胞生理学研究

九州大学大学院農学研究院　樋　口　裕次郎

はじめに

真核生物において，細胞内タンパク質の局在化や分泌タンパク質の輸送には，小胞輸送経路を含む膜交通（メンブレントラフィック）が関与している．真核微生物である真菌，酵母と糸状菌における膜交通の分子機構については，これまで主に出芽酵母において解析が進んできた．酵母は単細胞である一方，糸状菌は多細胞であり，先端生長をする菌糸先端細胞でのタンパク質の輸送には，糸状菌特有な分子機構が関与していると考えられるが，未解明な点も多い．私はこれまでに，黄麹菌，黒穂菌および分裂酵母を用いて，以下に示すような膜交通に関与する分子及び生理機構に関する研究を行ってきた．

1.　黄麹菌におけるエンドサイトーシスの分子機構解析

黄麹菌*Aspergillus oryzae*は，2006年の日本醸造学会大会にて“国菌”に認定されており，日本において古くから発酵・醸造産業に用いられてきた微生物であり，高い安全性でアミラーゼなどの有用タンパク質を菌体外に大量に分泌する能力を持つ．エンドサイトーシスは，外界や細胞膜から物質を取り込む膜交通における一部であり，真核生物に広く保存された機構である．しかし，黄麹菌を含む糸状菌においてはエンドサイトーシスの明確な指標が存在しなかったために，その詳細な機構や生理的意義に関する解析は行われていなかった．そこで，細胞膜のプリントランスポーターとEGFPとの融合タンパク質を取り込みの指標とすることでエンドサイトーシスを可視化し，解析する実験系を構築した．

次に，黄麹菌の菌糸先端部では，大規模なタンパク質分泌と相補的なエンドサイトーシスも活発に起こっていると予想し，分泌に関与するv-SNAREのAoSnc1を用いて，エンドサイトーシスによるリサイクリングの可視化を試みた．FRAP（Fluorescence Recovery After Photobleaching; 光退色後蛍光回復）解析により，AoSnc1は主に菌糸先端の分泌小胞の集合体であるスピッツェンケルパーに局在し，菌糸先端部をリサイクリングすることが示唆された．そして，黄麹菌の大規模な分泌を可能にするのが，菌糸先端部のエンドサイトーシスによるリサイクリングであると推測された（図1）．

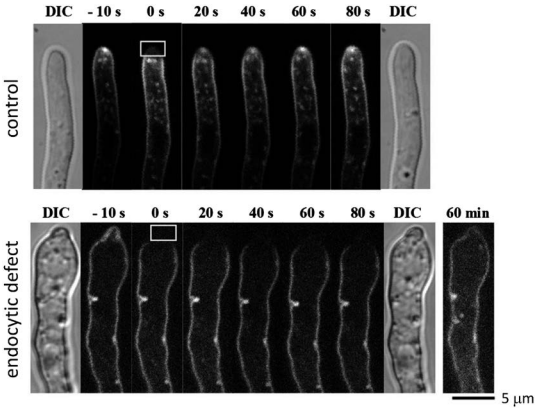


図1.　黄麹菌の菌糸先端部におけるエンドサイトーシスによるリサイクリング

さらに，エンドサイトーシス関連タンパク質であるAoAbp1をbaitにしたyeast two-hybridスクリーニングにより，新規エンドサイトーシス関連因子の探索を行った．その結果，*aipA*～*D*（AoAbp1 interacting protein）を見出した．AipAはAAA（ATPases associated with diverse cellular activities）ATPase様タンパク質であり，エンドサイトーシス関連因子をエンドサイトーシス小胞から細胞質へとリサイクリングするのに機能していると推測された．

2.　黒穂菌と黄麹菌における初期エンドソーム動態の解析

エンドサイトーシス経路のオルガネラである初期エンドソームは広く真核生物において，微小管・モータータンパク質系のはたらきにより，2～3 μm/secで恒常的な長距離動態を示す．しかしこれまでに，そうした初期エンドソーム動態の分子メカニズムは比較的良く研究されてきたが，動態を示す必然性といった生理的意義に関してはあまり理解が進んでいなかった．そこで，初期エンドソーム動態の生理的意義に関する研究を，その分子メカニズムが良く研究されている植物病原性モデル糸状菌である黒穂菌*Ustilago maydis*を用いて行った．まず，RNA結合タンパク質Rrm4が初期エンドソーム上に局在し，mRNAとともに動態を示すことに着目し，細胞質リボソームが同様に動態を示すと予想した．リボソームタンパク質であるRps3とRpl25にそれぞれmCherryとGFPをラベルし，FRAPによる生細胞観察により，リボソームが初期エンドソームおよびRrm4と共に動態を示すことを明らかにした．また，リボソームが動態を示す際に，ポリソームを形成しタンパク質翻訳を行っていることを示した．さらに，初期エンドソーム動態を欠損した細胞を用いることで，初期エンドソーム動態がリボソームの細部内分布に重要な役割を果たすことを明らかにした（図2）．

また，植物感染時の*U. maydis*における初期エンドソーム動態の寄与に関して解析を行った．植物病原菌は，エフェクターと呼ばれるタンパク質を感染時特異的に発現して分泌することにより，植物の免疫システムを抑制する．*U. maydis*の植物感染時には，エフェクター遺伝子の発現調節のため，菌糸先端と核との間で動態を示す初期エンドソームが情報伝達を担っていると予想した．そこで，他の細胞内輸送経路に影響を及ぼさずに，初期エンドソームの動態を特異的に阻害すると，エフェクター遺伝子の発現が抑制され，またそれに対応してエフェクタータンパク質の植物細胞への分泌量の低下が確認され

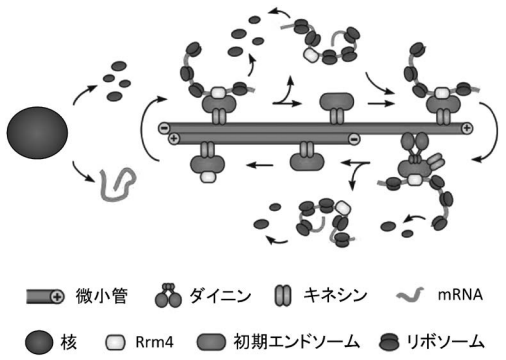


図2. 初期エンドソーム動態によるリボソーム輸送

た．これにより，植物感染する際に，初期エンドソームの動態がエフェクター遺伝子の発現レベルにおいて重要であることを明らかにした．

さらに黄麹菌において，初期エンドソーム動態の生理的意義に関して解析した．初期エンドソームとモータータンパク質のリンカータンパク質をコードする *Aohok1* の破壊株では，初期エンドソーム動態が見られなくなった．菌糸先端の分泌小胞の集合体スピッツェンケルパーを観察すると，*Aohok1* 破壊株では分泌小胞が菌糸先端へ集積されず細胞内分布に異常が見られ，実際に主要な分泌タンパク質である α-アミラーゼの分泌量が有意に減少していた．さらに *Aohok1* 破壊株では，気中菌糸形成が促進するものの無性胞子である分生子形成能が低下することも示され，初期エンドソーム動態が α-アミラーゼの分泌および細胞の分化に関与することを明らかにした．

3. 分裂酵母由来ピルビン酸転移酵素と糖鎖工学解析

膜交通に関連した糖鎖修飾制御は，細胞の様々な生理機能において重要な機構である．分裂酵母の Pvg1 はピルビン酸転移酵素であり，細胞表層の糖鎖末端にピルビン酸を付加することで細胞表面を負電荷にし，細胞間認識に重要な役割を果たす．しかし，糖鎖のピルビン酸化機構の詳細は真核生物において未解明であった．そこで，Pvg1 の立体構造解析を行い，その情報を基に基質特異性を変化させ，新奇ヒト型糖鎖合成に成功した．このピルビン酸含有新奇糖鎖は，ヒトが作るシアル酸含有糖鎖と類似した性質を持ち，ピルビン酸含有糖鎖のバイオ医薬品への応用の可能性が示唆された（図3）．さらに，ピルビン酸化ガラクトース切断酵素を同定し，結晶構造解析によりその基質特異性に関して明らかにした．

近年製造されるバイオ医薬品の多くは糖タンパク質であるが，細胞から作られる糖タンパク質糖鎖構造は不均一であることが多く，薬効の不安定性につながる．そこで，糖タンパク質から不均一な糖鎖を切り出し，均一な構造の糖鎖に置換する効率的な方法を開発した．まず，糖タンパク質から *N*-型糖鎖を末端の *N*-アセチルグルコサミン（GlcNAc）1分子を残して切り出すエンド-*β*-*N*-アセチルグルコサミニダーゼ（ENGase）を *Coprinopsis cinerea* から見出し，Endo-CC と名付けた．そして Endo-CC により，一度GlcNAc-タンパク質を調製した後，Endo-CC^{N180H} 変異体とオキサゾリン糖を用いた糖転移反応により，高効率に均一糖鎖含有糖タンパク質を調製することに成功した．さらに，黄麹菌のゴルジ体において ENGase である EndoT を発現させることにより，GlcNAc-タンパク質を分泌生産することにも成功した．

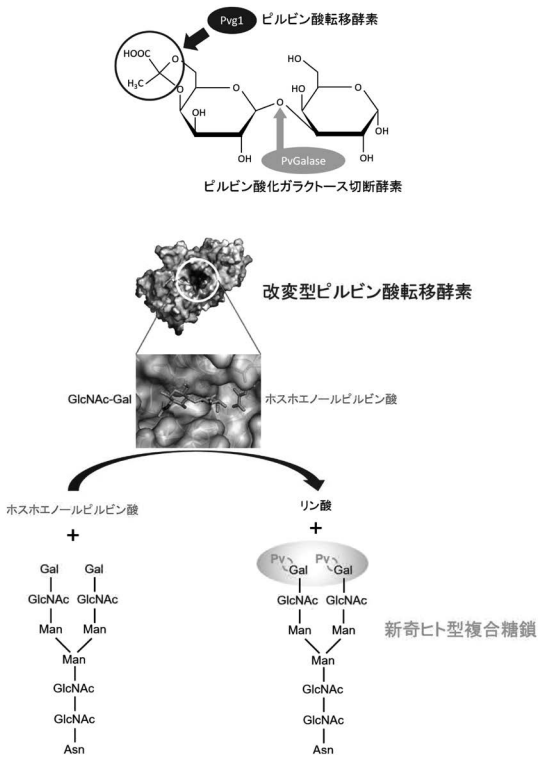


図3. ピルビン酸糖鎖関連酵素と糖鎖改変

おわりに

本研究では，真菌の膜交通に関連した解析により，初期エンドソーム動態の意義といった，真核生物ならではの分子生理機構を明らかにしてきた．また，真菌における糖鎖関連酵素や糖タンパク質糖鎖に着目し，糖鎖構造の改変技術を構築した．今後も基礎と応用の両面からのアプローチによって，農芸化学における本研究領域を推進していきたい．

謝　辞　本奨励賞に御推薦賜りました，日本農芸化学会西日本支部長で九州大学大学院農学研究院教授の酒井謙二先生に御礼申し上げます．本研究は，東京大学大学院農学生命科学研究科微生物学研究室，英国エクセター大学バイオサイエンス学科，そして現所属である九州大学大学院農学研究院発酵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御指導を賜りました，東京大学大学院農学生命科学研究科名誉教授（現日本薬科大学特任教授）北本勝ひこ先生に篤く御礼申し上げます．また，御指導いただきました東京大学大学院農学生命科学研究科准教授の有岡学先生，同特任准教授の丸山潤一先生，同教授の伏信進矢先生に御礼申し上げます．博士研究員時代にお世話になりましたエクセター大学Gero Steinberg教授に感謝致します．着任以来，酵母・糖鎖研究において御指導いただきました九州大学大学院農学研究院教授の竹川薫先生，麹菌研究において御指導いただきました佐賀大学農学部教授の後藤正利先生に御礼申し上げます．また，共同研究で大変お世話になりました九州大学大学院農学研究院教授の片倉喜範先生，同教授の角田佳充先生，そして研究員や学生の皆さんに御礼申し上げます．さらに，西日本支部におきましては庶務幹事を務めさせていただき，多くの先生方に御指導いただきましたことに深く御礼申し上げます．最後に，これまでの研究生活を理解し支えてくれた家族，親族に心より感謝致します．

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

三重大学大学院生物資源学研究科　増　田　裕　一

はじめに

天然由来のペプチドには，特異な三次元構造を形成することにより生物活性を示すものがある．その活性発現に係わる三次元構造の解明は，薬剤の合理的設計につながる．しかしながら，ペプチドの骨格は柔軟であるため，化学構造から三次元構造を予測することは難しい．

筆者は，ペプチドの三次元構造を各種機器分析法により精密に解析し，生物活性との関係を綿密に調べることにより，薬剤の分子設計につながる知見を見出してきた．本講演では，以下に述べる3つの天然由来ペプチドの研究について紹介する．

1.　アルツハイマー病因ペプチドの毒性配座の解明

アルツハイマー病の原因物質である42残基のアミロイドβ（Aβ42, 図1A）は，凝集することにより神経細胞毒性を示すことから，Aβ42の凝集機構の解明ならびにそれに基づく薬剤開発が強く望まれていた．しかしながら，Aβ42は不溶性かつ非結晶性であるため，溶液NMRやX線結晶構造解析などの高分解能立体構造解析法を用いることができない．筆者らは，粉末試料の構造解析に適用可能な固体NMRを用いて，Aβ42凝集体の三次元構造を解析し，アミノ酸残基の25, 26番目と22, 23番目にそれぞれターン構造を有する2種類の配座異性体の存在を明らかにした（図1B）．それぞれの配座固定アナログ（図1C）を設計・合成し，神経細胞毒性を評価した結果，22, 23番目でターン構造を有する配座が，毒性発現に大きく寄与することを明らかにした[1]．

以上の知見を元に，22, 23番目にターン構造を有する毒性配座を特異的に認識する抗体が作製され，アルツハイマー病の病態解明ならびに早期診断へと応用されている[2]．また，Aβ42凝集体の三次元構造モデルは，凝集阻害剤の結合部位解析の基盤データとして役立てられている[3]．

2.　apratoxin類の三次元構造解析とミメティクスの創製

apratoxin類（図2A）は，海洋シアノバクテリアから単離，構造決定された環状デプシペプチドであり，様々な癌細胞株に対して強力な細胞毒性を示す．しかしながら，apratoxin類の環状骨格は柔軟であるため，化学構造の変換が三次元構造に影響を与えることがあり，ミメティクス（活性を模倣した人工類縁体）の合理的設計が困難であった．筆者らは，NMRによる三次元構造解析と計算化学を用いた分子モデリングにより，高精度の三次元構造モデル（図2B）を提示し，Dtena部位の置換基の立体反発が三次元構造の維持に重要であることを示唆した[4]．本知見は，これまで解釈が困難であったapratoxin類の構造－活性相関の一部を明快に説明した．

apratoxin類のmoCys部位は不安定であるため，合成難度が高いだけでなく，非特異的な毒性発現の一因ともなっていた．筆者らは，moCys部位の折れ曲がり構造（図2B）を模倣し，かつ安定で容易に合成可能なミメティクス16種類を設計した（図2C）．これら全てを固相法により合成し，細胞毒性を評価した結果，moCys部位を4-ピペリジンカルボン酸に，Tyr(Me)の側鎖をビフェニルに置換したミメティクス（図2D）が，apratoxin Aを上回る細胞毒性を示した．NMR解析の結果，本ミメティクスはapratoxin Aの特徴的な折れ曲がり構造を模倣しており，全体の三次元構造もほとんど同じであった[5]．本研究成果は，環状ペプチドのミメティクス創製において，三次元構造に着目する重要性を強く指摘している．

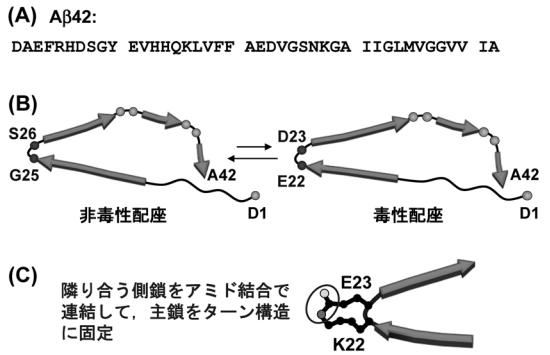


図1.　（A）Aβ42のアミノ酸配列．（B）Aβ42凝集体に存在する2種類の立体配座．（C）毒性配座固定アナログの設計．

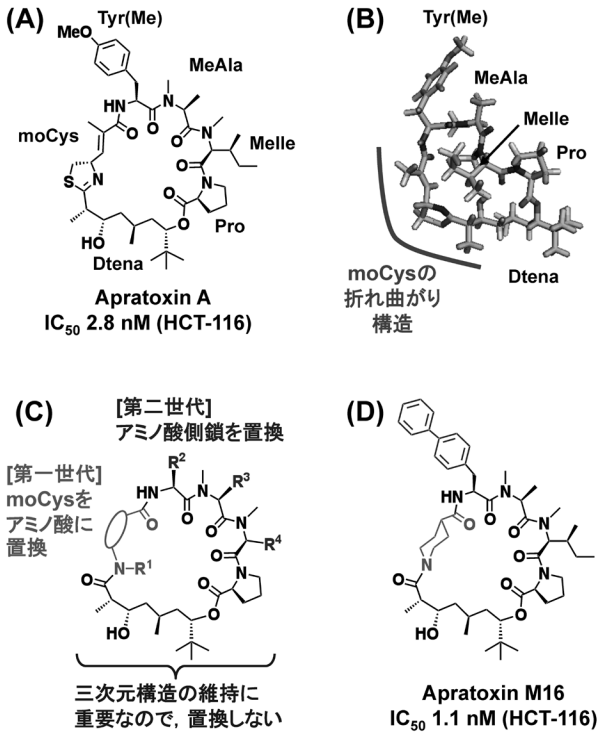


図2.　（A）apratoxin Aの化学構造．（B）NMR解析により提示された三次元構造．（C）apratoxin Aミメティクスの設計．（D）創製された高活性ミメティクス．

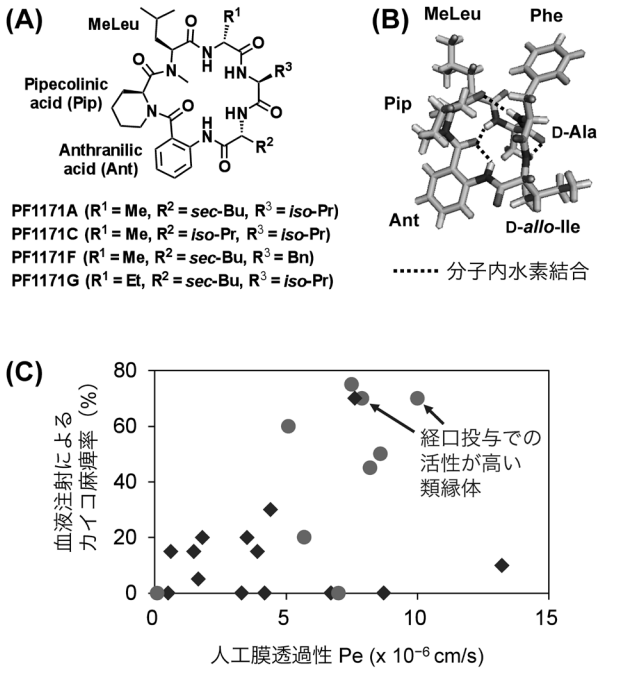


図3. (A) PF1171類の化学構造．(B) PF1171F のX線結晶構造．(C) 三次元構造に着目したカイコ麻痺活性－人工膜透過性－経口吸収性の相関の考察．人工膜透過性を横軸に，血液注射によるカイコ麻痺率を縦軸にして，各類縁体をプロットした．●：結晶構造と同様の三次元構造を形成している類縁体，◆：結晶構造とは異なる三次元構造を形成している類縁体．

3. PF1171類の三次元構造－生物活性－体内動態相関の系統的解析

近年，細胞膜透過性や経口吸収性が高い中分子環状ペプチドの創薬研究が脚光を浴びているが，環状ペプチドのどのような構造がこれらの性質に係わっているかの知見は少ない．筆者はモデル化合物として，子嚢菌が生産する環状ペプチドであり，カイコに対して経口投与で麻痺を引き起こすPF1171類（図3A）に注目した．固相法を用いたペプチド鎖の伸長と液相での環化により，PF1171A, C, F, Gの全合成を初めて達成した[6]．合成したPF1171FのX線結晶構造解析を行い，4本の分子内水素結合が三次元構造の維持に大きな役割を果たしていることを示唆した（図3B）．NMRを用いた三次元構造解析ならびに水素結合の解析により，PF1171Fの有機溶媒中（$CDCl_3$, CD_3OH, DMSOなど）の主な立体配座が結晶構造と類似していることを確認した．

PF1171類の活性発現に係わる三次元構造を明らかにするため，経口投与での麻痺活性が最も高かったPF1171Fを元に23種類の類縁体を系統的に設計・合成し，NMRで解析した三次元構造，血リンパ注射および経口投与でのカイコ麻痺活性，人工膜透過性試験の結果を綿密に比較した．その結果，図3Bの三次元構造を維持している類縁体が活性を維持している傾向が見られた．さらに，図3Bの構造を維持している類縁体は人工膜透過性が高く，経口投与でも高いカイコ麻痺活性を示した（図3C）．その要因として，分子内水素結合の形成により疎水性が向上するとともに，分子サイズがコンパクトになっていることが考えられた[7]．本研究成果は，環状ペプチドの三次元構造–生物活性–体内動態の関係を系統的に論じたものであり，生物活性環状ペプチドの合理的設計法に新知見を与えるものである．

おわりに

以上のように，ペプチド性化合物の構造－活性相関を正確に理解するためには，化学構造（図1A, 2A, 3A）だけではなく，三次元構造（図1B, 2B, 3B）を観る必要がある．このことが，生物活性ペプチド研究の大変なところであり，面白くやりがいのあるところだと筆者は考えている．特に，天然由来のペプチドの三次元構造は，様々な相互作用の絶妙なバランスにより形成された複雑なものが多い．その洗練された三次元構造デザインを学び，分子認識や体内動態に係わる立体構造を明らかにし，薬剤設計への応用へと繋げていきたい．

（引用文献）

1) Masuda Y, Uemura S, Ohashi R, Nakanishi A, Takegoshi K, Shimizu T, Shirasawa T, Irie K. *ChemBioChem* Vol. 10, p 287–295, (2009)
2) Murakami K, Horikoshi-Sakuraba Y, Murata N, Noda Y, Masuda Y, Kinoshita N, Hatsuta H, Murayama S, Shirasawa T, Shimizu T, Irie K. *ACS Chem. Neurosci.* Vol. 1, p 747–756, (2010)
3) Masuda Y, Fukuchi M, Yatagawa T, Tada M, Takeda K, Irie K, Akagi K, Monobe Y, Imazawa T, Takegoshi K. *Bioorg. Med. Chem.* Vol. 19, p 5967–5974, (2011)
4) Masuda Y, Suzuki J, Onda Y, Fujino Y, Yoshida M, Doi T. *J. Org. Chem.* Vol. 79, p 8000–8009, (2014)
5) Onda Y, Masuda Y, Yoshida M, Doi T. *J. Med. Chem.* Vol. 60, p 6751–6765, (2017)
6) Masuda Y, Tanaka R, Kai K, Ganesan A, Doi T. *J. Org. Chem.* Vol. 79, p 7844–7853, (2014)
7) Masuda, Y, Tanaka, R, Ganesan, A, Doi, T. *J. Org. Chem.* Vol. 82, p 11447–11463, (2017)

謝　辞　本研究は，筆者が渡り歩いてきた複数の研究室において，多くの先生方，学生，共同研究者に支えられて達成されたものです．Aβ42の研究は，京都大学大学院農学研究科生命有機化学分野で行ったものであり，終始ご指導ご鞭撻を賜りました入江一浩教授に厚く御礼申し上げます．また，同研究室の大東肇先生（京都大学名誉教授，福井県立大学名誉教授），平井伸博先生（京都大学名誉教授），村上明先生（現兵庫県立大学環境人間学部教授），村上一馬博士（現准教授）には，多くの助力を頂きました．固体NMRを用いた研究は，京都大学大学院理学研究科分子構造化学研究室の竹腰清乃理教授，大橋竜太郎博士（現金沢大学理工学域助教），中西梓博士のご協力が不可欠であり，大変感謝しております．apratoxin類とPF1171類の研究は，東北大学大学院薬学研究科反応制御化学分野で行ったものであり，多大なご支援とご助言を賜りました土井隆行教授，塚本裕一博士（現横浜薬科大学薬学部教授），吉田将人博士（現筑波大学数理物質系化学域准教授）に心から感謝申し上げます．PF1171類の研究について貴重なご助言を頂いた，イースト・アングリア大学のGanesan教授に深謝致します．また，apratoxin類の実験を担当した藤野雄太氏，鈴木淳氏，恩田勇一博士，PF1171類の実験を担当した田中錬氏に，心より御礼申し上げます．

現所属の三重大学大学院生物資源学研究科生理活性化学・創薬化学研究室において，協力して教育・研究を進められる環境を与えて頂いた稲垣穣教授に深く感謝しております．最後に，本奨励賞にご推薦くださいました日本農芸化学会中部支部長の名古屋大学教授人見清隆先生，ならびにご支援賜りました諸先生方に厚く御礼申し上げます．

脂肪酸の栄養状態で変化する生体応答の制御機構に関する研究

お茶の水女子大学基幹研究院　市　育　代

はじめに

超高齢社会にあるわが国において栄養状態の改善は重要な課題である．わが国は栄養障害の二重負荷にあり，低栄養と栄養過剰が混在している．哺乳動物の重要なエネルギー源である脂肪酸は生体膜の主要な構成成分であり，生体の恒常性維持に必要な栄養素である．我々はこれまで，脂肪酸の欠乏と過剰状態に着目し，脂肪酸の栄養状態で変化する生体応答に関する研究を行ってきた．本講演では，それらの研究成果について紹介する．

1. 多価不飽和脂肪酸欠乏における生体応答の制御機構

1-1. 多価不飽和脂肪酸欠乏時に増加するミード酸の産生酵素の同定

哺乳動物において多価不飽和脂肪酸（PUFA）は生体膜の主要な構成成分であり，その代謝物は免疫応答など生体の恒常性維持に必要である．生体において食事由来のPUFAが欠乏すると，皮膚障害や易感染症，脂肪肝などがみられることが報告されている．同時に，生体内に存在するオレイン酸（18:1n-9）からミード酸（20:3n-9）というn-9系PUFAが内因的に産生されるが，その産生酵素は明確にはされていなかった．我々はこれまで，ミード酸が存在する培養細胞を用いて，脂肪酸の不飽和化酵素と鎖長伸長酵素のsiRNAによる網羅的な遺伝子発現抑制を行い，ミード酸の産生酵素の同定を行った．その結果，ミード酸はn-3系脂肪酸のα-リノレン酸からEPA, n-6系脂肪酸のリノール酸からアラキドン酸と同様の酵素（FADS1, FADS2, ELOVL5）と経路でオレイン酸から産生されることを明らかにした[1]（図1）．

1-2. ミード酸のリン酸化修飾を介した産生機構

ミード酸はn-6系及びn-3系PUFAが欠乏することで産生されるが，我々はその産生機構に脂肪酸伸長酵素ELOVL5の翻訳後修飾が関わっていることを見出している．ELOVLは小胞体に局在する膜タンパク質で脂肪酸伸長反応の律速酵素である．哺乳動物のELOVLには7つのサブタイプが存在し，脂肪酸の鎖長や不飽和度によって基質特異性が異なる．これまでの研究においてELOVL5はC18PUFAやC20PUFAに対して伸長活性を有する酵素であることが報告されている．一方，我々はミード酸が存在するPUFA欠乏細胞の膜タンパク質を用いたElongation assayにおいて，ELOVL5が一価不飽和脂肪酸であるオレイン酸（18: 1n-9）に対しても伸長活性を有し，ミード酸の産生に関与していることを明らかにしている（図1）．そして，PUFAが十分に存在する細胞では，ELOVL5のオレイン酸に対する伸長活性は消失し，ミード酸の産生が抑えられることを示している．

ELOVL5は7つある脂肪酸伸長酵素のうち，唯一リン酸化部位が存在することが報告されている．また，酵母の脂肪酸伸長酵素ELO2にもリン酸化タンパク質が存在し，GSK3の欠損株でリン酸化が消失することが報告されている．我々はこれまで，ELOVL5においてもPUFAを添加した細胞でリン酸化タンパク質が存在し，そのリン酸化はPUFA欠乏細胞で消失することを見出した（図2）．そこで，PUFAを添加した細胞にGSK3の阻害剤を添加したところELOVL5のリン酸化タンパク質が消失し，PUFAが十分存在するにも関わらず18:1n-9に対する活性の消失もみられなくなった（図2）．また，ELOVL5のリン酸化部位と予想されるC末端のアミノ酸領域をアラニンに置換した変異体ELOVL5を導入した細胞においても，PUFAを添加しているにも関わらず18:1n-9の活性消失はみられなかった．したがって，GSK3を介したリン酸化修飾はPUFA欠乏時に生じるELOVL5の基質特異性の変化の要因であることがわかった（図2）．このようなELOVL5のリン酸化を介した基質特異性の変化は，PUFA欠乏時に長鎖のPUFAを補うための新奇的な産生機構であることが示唆された．

1-3. 多価不飽和脂肪酸欠乏時のミード酸の生理作用

食事由来のPUFAが欠乏すると内因的に産生されるミード酸は，アラキドン酸やEPAと同じ高度不飽和脂肪酸である．高度不飽和脂肪酸はリン脂質膜の流動性を確保する物理的特性があることから，PUFA欠乏時のミード酸は生体膜の機能維持に重要な可能性がある．ミード酸の生理作用に関しては，いくつか報告されているが，PUFA欠乏下でのミード酸の作用は不明である．脂肪酸不飽和化酵素FADS2の機能不全では，C18PUFAの不飽和化が行えないことからC20PUFAが生成されず，高度不飽和脂肪酸の欠如をもたらす．また，FADS2はミード酸の産生酵素でもあることから，PUFA欠乏時のFADS2

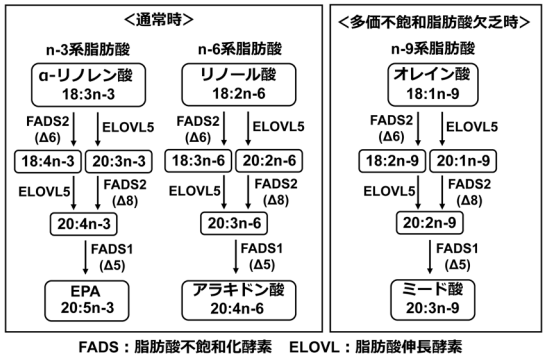


図1.　多価不飽和脂肪酸の脂肪酸代謝

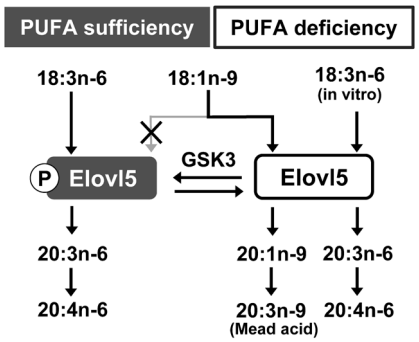


図2.　多価不飽和脂肪酸欠乏時のELOVL5のリン酸化修飾を介した基質特異性の変化

の機能不全ではミード酸も産生されないことが予想される．そこで，食事由来のPUFA欠乏食を与えたマウスにFADS2の阻害剤を与え，肝臓における表現型を調べた．すると，PUFA欠乏時にFADS2の阻害剤を与えたマウスの肝臓ではミード酸のみが減少し，中性脂肪やコレステロールの蓄積が観察された．また，その要因として肝臓から血中への脂質の移行を担うVLDLの分泌障害があることを明らかにしている[2]．したがって，PUFA欠乏時に産生されるミード酸は肝臓の脂肪蓄積に対して抑制的に作用し，食事由来のPUFAの代替作用を担っている可能性が示唆された．さらに，FADS2欠損マウスにPUFA欠乏食を与えるとミード酸は全く検出されず，肝臓の脂肪蓄積がより顕著であった．現在，このマウスを用いてミード酸を含めた高度不飽和脂肪酸の欠乏下における新たな生理作用について検討を行っている．

2. 脂肪滴の肥大化における膜リン脂質の脂肪酸鎖の生物学的意義の解明

脂肪細胞では過剰な脂肪酸が中性脂肪となって蓄積することで脂肪滴が大型化し，脂肪細胞の肥大化がみられる．そして肥大化した脂肪細胞は，様々な疾患の憎悪因子となることが知られている．生体膜におけるリン脂質の脂肪酸鎖は栄養状態に応じて変化するが，その変化が細胞機能にもたらす影響はよく分かっていない．多くの細胞小器官はリン脂質の二重膜で囲まれているが，脂肪滴は中性脂肪がリン脂質の一重膜で覆われた特徴的な構造をしている．近年，脂肪滴は単なる脂肪の貯蔵庫ではなく，脂肪滴自身が脂質の合成・分解を調節するオルガネラであることが明らかになってきた．我々はこれまで脂肪蓄積に伴う脂肪滴サイズの大型化に着目し，大型化脂肪滴に特徴的なリン脂質膜の脂肪酸組成を明らかにした[3]．

また，脂肪滴膜における脂肪酸鎖の不飽和度の違いが脂肪蓄積においてどのような意義を持つか検討を行った．脂肪酸の不飽和度の異なる合成リン脂質を用いてoil-in-water型のエマルションを作成すると，飽和脂肪酸が結合したリン脂質DSPC（18:0-PC）のエマルションは不飽和脂肪酸が結合したリン脂質DOPC（18:1-PC）のエマルションに比べて，大型のものが多く観察された（図3A）[4]．また，蛍光分子のLaurdanで脂肪滴の膜密度を測定したところ，飽和脂肪酸のリン脂質DSPCのエマルションは不飽和脂肪酸のリン脂質DOPCのエマルションより膜密度が高いことがわかった[4]．これらの結果より，膜密度の高い飽和脂肪酸のリン脂質では膜の側方移動が制限されるため，脂肪滴内部の中性脂肪が露出し，エマルションの安定性が低く融合しやすい状態にあることが示唆された（図3B）．したがって，脂肪滴において膜リン脂質の脂肪酸鎖は脂肪滴の大型化に関与している可能性があり，脂肪細胞の肥大化における新たなターゲットとなりうることが示唆された．

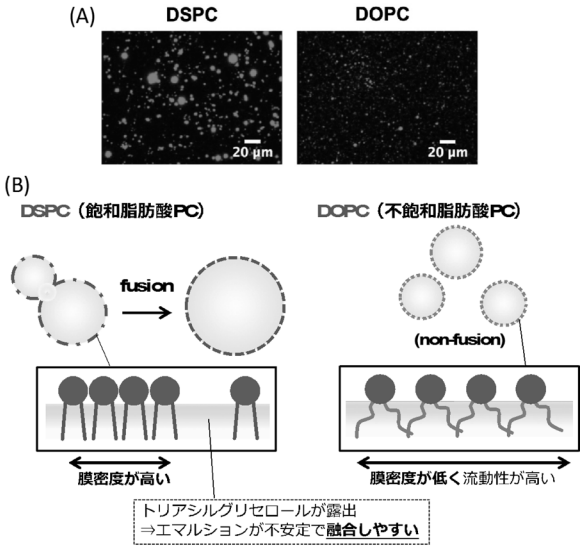


図3. 脂肪滴におけるリン脂質脂肪酸の不飽和度によるエマルションサイズの違い
（A）脂肪滴エマルションをNile Redにて染色
（B）脂肪酸鎖の違いがエマルションの膜表面に及ぼす影響

おわりに

これまで我々は，脂肪酸の栄養状態による生体応答の違いに着目して研究を行ってきた．近年，低栄養による病態悪化が健康寿命の短縮を促し，わが国における医療費の増大を招いている．低栄養にはタンパク質の栄養が重要であることは周知されているが，それだけでは低栄養の症状に改善がみられないことが指摘されている．ヒトには食事から摂らなければならない必須の脂肪酸があるにも関わらず，低栄養における脂質栄養の重要性は明確にされていない．また，PUFA欠乏時の生体応答は十分に研究されておらず，欠乏症の要因は明確にされていない部分もある．今後，PUFA欠乏時に生じる代謝制御の違いを明らかにすることで，脂質栄養の観点から低栄養における病態悪化の予防および治療の解明に繋がる研究を行いたい．

（引用文献）

1）Ichi I., Kono N., Arita Y., Haga S., Arisawa K., Yamano M., Nagase M., Fujiwara Y., Arai H., Identification of genes and pathways involved in the synthesis of Mead acid (20:3n-9), an indicator of essential fatty acid deficiency, Biochim. Biphys. Acta, 1841, 204–213, (2014)
2）Hayashi Y., Shimamura A., Ishikawa T., Fujiwara Y., Ichi I., FADS2 inhibition in essential fatty acid deficiency induces hepatic lipid accumulation via impairment of very low-density lipoprotein (VLDL) secretion, Biochem. Biophys. Res. Commun., 496, 549–555, (2018)
3）Arisawa K., Ichi I., Yasukawa Y., Sone Y., Fujiwara Y., Changes in the phospholipid fatty acid composition of the lpid droplet during the differentiation of 3T3-L1 adipocytes, J. Biochem., 154, 281–289, (2013)
4）Arisawa K., Mitsudome, H. Yoshida K., Sugimoto S., Isikawa T., Fujiwara Y., Ichi I., Saturated fatty acid in the phosphlipid monolayer contributes to the formation of large lipid droplets, Biochem. Biophys. Res. Commun., 480, 641–647, (2016)

謝　辞　本賞にご推薦頂きましたお茶の水女子大学教授藤原葉子先生には，研究においてこれまで多くのご助言，ご協力を賜りまして心より感謝申し上げます．また本研究を進めるにあたり，多くのご指導，ご鞭撻を賜りました元東京大学大学院薬学研究科教授（現：医薬品医療機器総合機構（PMDA）審査センター長）新井洋由先生には深く感謝申し上げます．また，数々の激励とご助言を賜りました奈良女子大学名誉教授小城勝相先生，本研究のご助言を頂きました東京大学大学院薬学研究科准教授河野望先生に厚く御礼申し上げます．そして，学生時代より細やかなご指導を賜りました九州大学名誉教授今泉勝己先生，東北大学教授池田郁男先生，九州大学教授佐藤匡央先生には深謝申し上げます．本研究は，お茶の水女子大学の大学院生および学部生の皆さんにより行われたものです．この場をお借りして改めて感謝申し上げます．

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

宮崎大学農学部　稲　葉　靖　子

はじめに

種子植物の花（花序や球果を含む）による発熱には，訪花昆虫の誘引や昆虫との相利共生等，原始種子植物の生殖機構に絡む主要な役割がある．一般的に，花の温度を外気温に対して0.5℃以上上昇させる能力を持つ植物のことを「発熱植物」と呼び，発熱能力の高い植物では，花の温度が外気温に対して20℃以上も上昇する．これまでに報告された発熱植物の中で，約半数は裸子植物のソテツ（ソテツ科とザミア科から成る）が占め，残りを占める被子植物の大部分はサトイモ科植物である．本講演では，発熱植物の中で，我が国にも自生するソテツ（*Cycas revoluta*）とサトイモ科植物ザゼンソウ（*Symplocarpus renifolius*）を用いて行った一連の研究について紹介する．

1.　裸子植物ソテツの発熱に関する研究

1-1.　ソテツ（*C. revoluta*）の発熱諸特性

日本に自生する *Cycas revoluta* という学名を持つソテツは，ソテツ科に属し，九州南部から沖縄諸島にかけて広く分布する．発熱植物の中でソテツは約半数を占めるが，植物の発熱研究はこれまで被子植物が中心であった．

ソテツが発熱植物であることを最初に報告したのは，アメリカの植物学者ウィリアム・タングであり，彼は，約40種のソテツの花（正確には，球果）の温度を測定して，ザミア科に含まれる複数のソテツで，花の温度が外気温に対して10℃以上も上昇していることを発見した[1]．彼はこの論文の中で *C. revoluta* を含むソテツ科植物の発熱性についても検討したが，ザミア科に比べてソテツ科植物の発熱能力は微弱であると結論付けている．特に *C. revoluta* は，外気温に対して花の温度の上昇がわずか1.6℃であったため，その後，十分な検証はなされなかった．

しかしながら，我々の調査では，本植物の雄花は，花の体温を外気温に対して最大で11.5℃，雌花は8.3℃も上昇させる能力を持ち，両者とも花の体温は10日以上に渡り外気温より高く保たれていた．また，日射量の影響が排除できる夜間等であれば，赤外線サーモグラフィーにより雄花の発熱を熱画像として明瞭に捉えられることも確認できた．ソテツの花の熱画像撮影は，*C. revoluta* に限らず，全てのソテツの中で初めての例であり，我々の撮影したソテツ花の熱画像は，雑誌の表紙にも採用された[2]．さらに，野外のソテツから採取した雄花と雌花を，22℃の明条件に設定した人工気象器内に静置して体温の変動を計測したところ，雄花の体温は，雌花に比べて，常に高い温度で変動したが，雄花・雌花ともに，自発的な発熱による体温の振動が観測された．一連の実験から，*C. revoluta* の花は，雄花・雌花ともに，発熱植物の中で中程度の発熱能力を持ち，*C. revoluta* 雄花の発熱能力は，雌花に比べて高いことが明らかとなった[2]．

1-2.　*C. revoluta* 雄花の発熱分子機構

植物の発熱分子機構研究は，1980年代後半から1990年代初頭にかけて，サトイモ科発熱植物ブードゥー・リリーからシアン耐性呼吸酵素（AOX）が単離されたことに端を発する．AOXは，ミトコンドリア膜上で余剰エネルギー解消に役割を持つこと，被子植物に含まれる複数の発熱植物において，発現や活性が発熱組織で高いことなどから，植物の発熱に重要な役割を持つタンパク質と考えられてきた．しかしながら，ソテツのような発熱性を備える裸子植物において，AOXと発熱との関連性に関して十分な調査は行われていなかった．

上記を踏まえ，我々は，*C. revoluta* の雄花を用いて，ソテツの発熱分子機構研究を進めることにした．まず，雄花を構成する2つの主要な組織である小胞子葉（発熱組織）と小胞子のう（非発熱組織）から生化学的にミトコンドリアを単離して，両組織間でAOXを介したミトコンドリア呼吸の程度に違いがあるかを検討した．その結果，小胞子葉と小胞子のうのミトコンドリアはともに，呼吸基質としてコハク酸を用いた際に酸素消費を開始して，小胞子葉ミトコンドリアでは，小胞子のうミトコンドリアに比べて，AOX経路の働きが活発であることがわかった．また，イムノブロッティングによる解析で，AOXタンパク質は，小胞子葉ミトコンドリアでは検出されたが，小胞子のうミトコンドリアでは検出されなかった．さらに，雄花で発現する2つの *AOX* 遺伝子（*CrAOX1* および *CrAOX2*）の単離・同定を行い，qPCR解析により，小胞子葉における *CrAOX1* 遺伝子の発現は，*CrAOX2* 遺伝子の発現に比べ，100倍も高いことがわかった．以上の結果から，小胞子葉ミトコンドリアにおけるCrAOX1を介した呼吸経路が，ソテツ雄花の発熱に役割を持つことが示唆された[2]．

1-3.　*C. revoluta* 雄花ミトコンドリアの形態的特性

動物の発熱組織では，ミトコンドリアの細胞内密度や大きさ

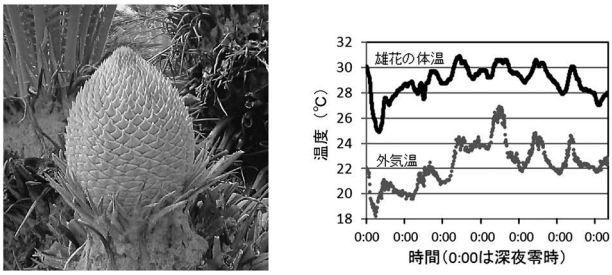


図　ソテツ（*Cycas revoluta*）雄花（左）とその発熱（右）
右のグラフは，2017年6月22日から28日にかけて宮崎市内で測定したソテツ雄花の体温と外気温の変化を示す．

などの形態的特徴が発熱能力に影響していることが知られている．一方，植物の発熱組織では，後述するザゼンソウ等の一部の例を除いて，ミトコンドリアの形態と組織の発熱性とには，明瞭な関係性が見いだされていなかった．そこで我々は，*C. revoluta* 雄花の小胞子葉（発熱組織）と小胞子のう（非発熱組織）の細胞内構造を透過型電子顕微鏡（TEM）により詳細に観察して，両者のミトコンドリア形態に違いがあるかを検討した[2]．その結果，小胞子葉では，円形でマトリックス密度が一様のミトコンドリアが多数観察されたのに対し，小胞子のうでは，特定の形態を持つミトコンドリア集団は観察されなかった．また，小胞子葉では，断面積が2 μm^2 以上の大きさを持つ巨大なミトコンドリアが，表皮において全体の1割程度観察されたが，類似のミトコンドリアは，小胞子のうでは観察されなかった．

2. 被子植物ザゼンソウの発熱に関する研究

サトイモ科植物ザゼンソウ（*S. renifolius*）は，花序における安定した発熱を長期に渡り持続できるため，植物の発熱を研究する上では優れた研究材料である．ザゼンソウの発熱を最初に報告したのは，アメリカの植物学者ロジャー・ヌットソンであり，彼は本植物の発熱は低温により誘導され，呼吸を活発化して体温を上昇させることを見出している[3]．

我々がザゼンソウ研究に着手した当時，AOX とは異なる機構で余剰エネルギー解消に役割を持つ脱共役蛋白質（UCP）が，本植物の熱生産に寄与すると考えられていた．そこでまず，当時報告されていた2つの UCP アイソフォーム（SrUCPA/B）の解析を進め，発熱組織で主に発現しているのは SrUCPA であることを見出した[4]．また，ザゼンソウ花序におけるミトコンドリアの形態的特徴を，花弁，めしべ，おしべの各組織において精査したところ，特に花弁では，発熱終了期に比べ，発熱期において，多くのミトコンドリアを含んでいた[5]．さらに，熱産生能力を持たない近縁種ミズバショウとの比較により，花序における AOX の働きはザゼンソウの方がより活発であることを明らかとした[6]．トランスクリプトーム解析では，発熱期の花で呼吸やミトコンドリア機能に関わる遺伝子の発現が高く，発熱を終えると，これらの遺伝子に代わりストレス応答や液胞代謝に関わる遺伝子の発現が上昇することを見出した[7,8]．以上の結果から，ザゼンソウの熱産生には，AOX の働きに加えて，ミトコンドリアの量的効果や呼吸代謝に絡む遺伝子の発現が重要であることが示唆された．

おわりに

上記の研究により，裸子植物でも被子植物でも，生殖器官における熱産生には AOX を介した呼吸経路が主要な役割を持つことを明らかとし，当該器官に含まれるミトコンドリアの特徴的形態の一端を解明することにも成功した．しかし一方で，AOX と植物の発熱との因果関係については今なお不明な点も多く，AOX 以外の分子が，植物の発熱に直接的に関与する可能性は十分に考えられる．現在，ソテツとザゼンソウの双方において *de novo* RNA-seq の解析を進めており，興味深い分子が多数見いだされている．並行して，最近我々は，発熱植物から取り出した遺伝子をモデル植物に導入して，機能解析を行い得ることを示した[9]．さらに，当該遺伝子を酵母や発熱植物から単離した細胞に導入して，機能解析を行う実験系も確立しつつある．今後は，これらの研究を粘り強く続け，得られた候補分子の中から，発熱誘導に関わる真の遺伝子を同定することが我々の研究目標の一つであり，日々，精進していきたいと考えている．

（引用文献）

1) Tang, W., Heat production in cycad cones. *Bot Gaz*, Vol. 148, pp. 165–174, (1987).
2) Ito-Inaba, Y., *et al.*, Alternative oxidase capacity of mitochondria in microsporophylls may function in cycad thermogenesis. *Plant Physiol.*, Vol. 180, pp. 743–756, (2019).
3) Knutson, RM., Heat production and temperature regulation in eastern skunk cabbage. *Science*, Vol. 186, pp. 746–747, (1974)
4) Ito-Inaba, Y., *et al.* Characterization of the plant uncoupling protein, SrUCPA, expressed in spadix mitochondria of the thermogenic skunk cabbage. *J. Exp. Bot.*, Vol. 59, pp. 995–1005, (2008).
5) Ito-Inaba, Y., *et al.* Developmental changes and organelle biogenesis in the reproductive organs of thermogenic skunk cabbage (*Symplocarpus renifolius*). *J. Exp. Bot.*, Vol. 60, pp. 3909–3922, (2009).
6) Ito-Inaba, Y., *et al.* What is critical for plant thermogenesis? Differences in mitochondrial activity and protein expression between thermogenic and non-thermogenic skunk cabbages. *Planta*, Vol. 231, pp. 121–130, (2009).
7) Ito-Inaba, Y., *et al.* The gene expression landscape of thermogenic skunk cabbage suggests critical roles for mitochondrial and vacuolar metabolic pathways in the regulation of thermogenesis. *Plant Cell Environ.*, Vol. 35, pp. 554–566, (2012).
8) Ito-Inaba, Y., *et al.* Isolation and gene expression analysis of a papain-type cysteine protease in thermogenic skunk cabbage (*Symplocarpus renifolius*). *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, Vol. 76, pp. 1990–1992, (2012).
9) Ito-Inaba, Y., *et al.* Characterization of two PEBP genes, SrFT and SrMFT, in thermogenic skunk cabbage (*Symplocarpus renifolius*). *Sci. Rep.*, 6, article number: 29440, (2016).

謝　辞　学生時代，オリジナリティーを大切にして，粘り強く研究を続ける醍醐味を教えて下さった神尾好是先生（東北大学名誉教授），そして，私の頭脳を鍛え，研究者としての基礎，素養を学ばせて頂いた徳田元先生（東京大学名誉教授），松山伸一先生（立教大学教授）に厚く御礼申し上げます．博士研究員時代，研究活動の遂行に惜しみないご支援を賜りました上村松生先生（岩手大学教授），鈴木幸一先生（岩手大学名誉教授），渡辺正夫先生（東北大学教授）に深く感謝申し上げます．また，宮崎大学での研究室立ち上げに際し，多くのご指導ご助言を頂きました國武久登先生（宮崎大学教授），榊原陽一先生（宮崎大学教授），鉄村琢哉先生（宮崎大学教授），加藤丈司先生（宮崎大学教授）に深く御礼申し上げます．さらに，共同研究で大変お世話になっている豊岡公徳先生（理化学研究所上級技師），林哲也先生（九州大学教授），小椋義俊先生（九州大学准教授）に感謝申し上げます．

なお，本研究は，博士研究員時代から現在の所属先で行った研究をまとめたものです．研究の遂行にご協力頂きました多くの共同研究者の皆様，学生の皆さん，そして，研究時間の捻出に協力してくれた家族に感謝致します．最後に，本賞へのご推薦を賜りました水光正仁先生（宮崎大学理事・副学長）に厚く御礼申し上げます．

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

国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構（農研機構）　西　村　麻里江

はじめに

糸状菌（いわゆるカビ）と人との関わりは，人，家畜，農作物の病気に始まり，発酵食品・調味料の生産への利用，さらには近代の酵素等の工業生産まで人間の生活の歴史と重なっている．

日本のように温暖，湿潤な環境下では様々な場所で糸状菌が増殖する．なかでも，農作物での糸状菌の増殖（植物病害）や住環境や機械・設備等での糸状菌の増殖（カビ汚染）等は食料の損失，アレルギー，劣化等の大きな問題を引き起こしており，人体に安全な糸状菌の制御技術の開発は社会ニーズが高い．現状の抗菌技術は直接的な殺菌が中心であるが，菌の生育を異なる方法で制御できればより望ましい．

糸状菌の発芽や増殖や胞子形成が水分，浸透圧，栄養素，特定の光に応答することは知られている．しかし多くの植物病原性糸状菌は感染する植物が決まっており（宿主特異性），さらに感染器官形成にも誘導条件があることから，それ以外の環境因子も菌はセンシングして厳密に応答しているのではないかと推測した．この推測を確認するために，環境への応答が明確なイネ病原性糸状菌であるイネいもち病菌（*Pyricularia oryzae*）をモデルに用いて研究を行い，得られた知見を新たな抗菌技術に展開することを試みた．

1.　糸状菌における表面認識と形態形成

1-1.　イネいもち病菌における付着器形成

イネいもち病菌はイネ科植物に深刻な被害をもたらす糸状菌であり，世界のコメ生産の約30％に損失をもたらすといわれている[1]．

イネ葉に対してイネいもち病菌は付着器と呼ばれる感染期に特異的に形成される球形の器官を形成し，付着器を介して植物体に侵入する．付着器はいもち病菌胞子から伸長した発芽菅（菌糸）の先端に形成される．付着器は植物表面上だけではなくプラスチック表面や植物ワックスの存在やcAMPの添加により形成が誘導されることから，本菌には表面特性を認識して細胞内にその認識シグナルを伝達する機構があり，cAMPが関与していると考えられた．そこで，当時研究が先行していたパン酵母やヒトでのシグナル伝達経路の研究成果を参考に，イネいもち病菌において環境認識シグナルやcAMPシグナルに関係するシグナル経路に含まれる遺伝子の探索を行った．ヘテロ3両体Gタンパク質はα, β, γサブユニットからなる膜タンパク質であり，センサーを介して外界からフェロモン等のシグナルを受け取るとαサブユニット，$\beta\gamma$サブユニットの片方もしくは両方が細胞内にシグナルを伝達する．イネいもち病菌ではヘテロ3両体Gタンパク質βサブユニット欠損株では付着器形成が全く見られないことから，表面特性の認識シグナル伝達にヘテロ3両体Gタンパク質βサブユニットが必須であることが植物病原性糸状菌で初めて明らかになった[2]．

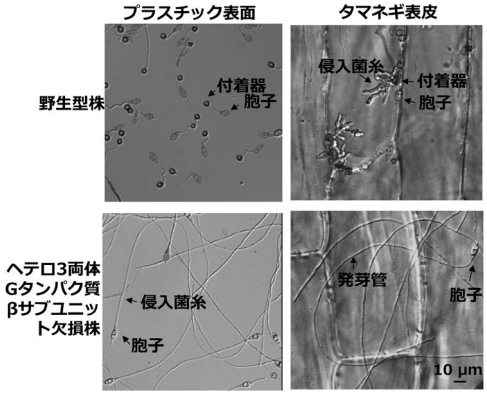


図1.　付着器形成誘導表面上でのヘテロ3両体Gタンパク質βサブユニット欠損株
ヘテロ3両体Gタンパク質βサブユニット欠損株では誘導表面であっても付着器は形成されない（文献2より図を改変）

1-2.　付着器形成に関わる表面特性の解析と応用

これまでイネいもち病菌の付着器形成誘導には，表面の疎水性と硬さが認識のカギとなると考えられてきた[3,4]．　そこで，金を蒸着したシリコンに対して自己組織化法で表面を分子修飾した基板を用いて，表面の化学的特性がイネいもち病菌の接着に及ぼす影響を検証した．ほぼ同じ疎水性を示すが異なる官能基により修飾された基板でイネいもち病菌の付着器形成を観察したところ，疎水性と付着器形成率には相関がないことが明らかになった．また，水酸基やメトキシオリゴエチレングリコール修飾などの分子修飾表面上ではイネいもち病菌は発芽するものの，発芽官の接着と付着器の形成が阻害された．さらにメトキシオリゴエチレングリコール修飾表面ではイネいもち病菌のみならず，多くの糸状菌カビの接着性が大きく低下することを見出した[5]．本結果は，表面特性により糸状菌の接着を制御できることを示しており，殺菌性のない抗菌コーティング技術への応用が期待できると考えている．

2.　植物病原性糸状菌における植物因子の認識

2-1.　感染時特異的な細胞壁多糖分布の再構成

糸状菌（子嚢菌，担子菌）において，キチンやβ-グルカンは細胞壁の必須構成多糖であり，菌体のコア構造を形成している．一方，植物はキチンやβ-グルカンの分解酵素を持ち，これらの酵素により体内に侵入してきた糸状菌を直接的に攻撃すると考えられている．さらに近年，植物には非自己（異物）を認識する自然免疫があり，キチンのような菌細胞壁の必須構成多糖の分解産物がこの自然免疫の発動させることが知られている．しかし植物病原菌はこのような植物の防御システムを回避して植物体内に侵入（感染）する．そこで，イネいもち病菌を用いて病原性糸状菌がどのような機構で植物免疫を回避して侵入を

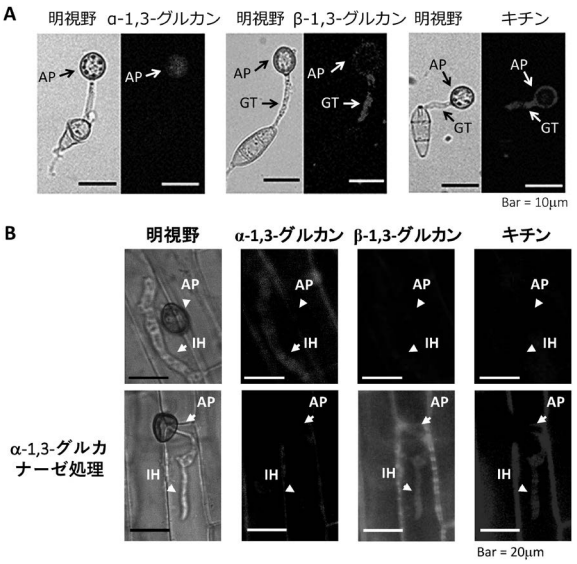


図2. イネいもち病菌の細胞壁多糖分布
(A) スライドガラス上で培養した菌体 (B) イネ侵入後の菌糸 (文献6より図を改変) AP：付着器，GT：発芽管，IH：侵入菌糸

成功させるのか解析を行った．組織化学等の手法を用いて菌の細胞壁の構成を観察しところ，イネいもち病菌では植物感染時に特異的に α-1,3- グルカンが細胞壁表面に蓄積して細胞壁のキチンと β-1,3- グルカンを覆い隠すことを発見した[7]．

感染時特異的な細胞壁表層への α-1,3-グルカンの蓄積は，イネの重要病害であるゴマ葉枯病菌 (*Bipolaris oryzae*) だけではなく，分類学上門の異なる担子菌の紋枯病菌 (*Rhizoctonia solani* AG1-1A) においても観察された[6]．

いずれの菌においても α-1,3-グルカンの細胞壁表面への蓄積により，菌体がキチナーゼに分解されにくくなり，α-1,3-グルカンが欠損したイネいもち病菌ではイネへの感染能を失った．イネは α-1,3-グルカン分解酵素を持たない．そこで，バクテリア由来の α-1,3-グルカン分解酵素遺伝子をイネに導入し，イネいもち病菌，ゴマ葉枯病菌，門枯病菌を接種したところ，感染が抑制されることが確認された．以上の発見から，多様なイネ病原性糸状菌が植物難分解性の α-1,3-グルカンで鎧のように細胞壁表層を覆うことにより，植物の細胞壁分解酵素から菌体を保護し，さらには植物免疫を回避してこっそり忍び込むするという「ステルス感染戦略モデル」を提唱した[6,7]．

2-2. 植物成分による細胞壁再構築の誘導

イネ病原性糸状菌では α-1,3-グルカンによる細胞壁保護が植物感染時に特異的に起きたことから，植物由来の因子の認識が α-1,3-グルカンの蓄積誘導に関与していると推測した．そこで，いもち病菌を用いて解析を行ったところ，イネいもち病菌では，イネクチクラワックスの構成成分の1つである 1,16-hexadecanediol が MAP キナーゼシグナル伝達経路の1つである Mps1 MAPK 経路を活性化し，α-1,3-グルカンの蓄積を誘導することを見出した．しかし 1,16-hexadecanediol はゴマ葉枯病菌，紋枯病菌に対しては α-1,3-グルカン蓄積誘導活性を示さなかった．そこで，様々な植物に感染できる多犯性の植物炭疽病菌 (*Colletotrichum fioriniae*) を用いて，α-1,3-グルカン蓄積誘導活性を持つ植物因子の探索を行ったところ，植物カロテノイドであるルテインが強い誘導活性を示すことをみいだした．さらにルテインは複数の *Colletotrichum* 属菌だけではなくゴマ葉枯病菌に対しても誘導活性を示したが，いもち病菌には活性を示さなかった．一方，ルテインに近い化学構造を持つ β-carotene に対して Colletotrichum 属菌は α-1,3-グルカン蓄積誘導活性を示さなかった．つまり，病原性糸状菌には植物由来の特定の化合物の化学構造を認識するメカニズムがあり，菌がこの化合物を認識すると α-1,3-グルカンが表層に蓄積され，植物への感染準備を行うことが強く示唆された．

おわりに

植物病原性糸状菌をモデルに用いた研究により，これらの菌が自身の置かれている環境の認識により，ダイナミックに菌の構造を変化させていることが明らかになった．菌の環境認識をより詳細に解析し，理解することにより，菌の環境応答を利用した安全かつ効果的な糸状菌盛業技術の開発に貢献できるのではないかと考えている．

(引用文献)

1) Nally et al. Economic and Environmental Impact of Rice Blast Pathogen (*Magnaporthe oryzae*) Alleviation in the United States. PLoS ONE, 11, e0167295, (2016)
2) Nishimura M, Park G, Xu JR The G-beta subunit MGB1 is involved in regulating multiple steps of infection-related morphogenesis in *Magnaporthe grisea*. Molecular Microbiology, 50, 3, p 231–244, (2003)
3) Lee YH, Dean R Hydrophobicity of contact surface induces appressorium formation in *Magnaporthe grisea*. FEMS Microbiology Letters, Vol. 115, 1, p 71–75, (1994)
4) Xiao J-Z, Watanabe T, Kamakura T, Ohshima A, Yamaguchi I Studies on cellular differentiation of *Magnaporthe grisea*. Physicochemical aspects of substratum surfaces in relation to appressorium formation. Plysiologicnl and Molecular Plant Pathology, Vol. 44, p 227–236, (1994)
5) 中野美紀，三宅晃司，西村麻里江 基体表面を有機分子で修飾することにより，菌体を除去できる表面処理剤及び該有機分子による表面処理方法並びに抗菌処理した基体，特許 6294443, (2018)
6) Fujikawa T, Kuga Y, Yano S, Yoshimi A, Tachiki T, Abe K, Nishimura M. Dynamics of cell wall components of *Magnaporthe grisea* during infectious structure development. Molecular Microbiology, 73, p 553–570, (2009)
7) Fujikawa T, Sakaguchi A, Nishizawa Y, Kouzai Y, Minami E, Yano S, Koga H, Meshi T, Nishimura M. Surface α-1,3-glucan facilitates fungal stealth infection by preventing innate immunity in plants. PLoS Pathogens, 8, e1002882, (2012)
8) Otaka J, Seo S, Nishimura M Lutein, a natural carotenoid, induces α-1,3-accumulation on the surface of the cell wall in fungal plant pathogens. Molecules, 21, 980, (2016)

謝 辞 本研究の成果は農研機構生物機能利用部門 (旧 農業生物資源研究所) における研究から得られました．研究を支えてくれた研究室のメンバー，共同研究者の皆様，研究所の同僚に心より感謝いたします．特に様々な御助言とサポートをくださった東北大の五味勝也先生，阿部敬悦先生，金沢工大の町田雅之先生，Purdue大JinRong Xu先生をはじめ，糸状菌研究者の皆様にお礼申し上げます．卒業後も見守ってくださった別府輝彦先生，堀之内末治先生，吉田稔先生，西山真先生にお礼申し上げます．本研究は生研センター，科研費，JST，農林水産省からの支援を受けて実施されました．

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

三重大学大学院生物資源学研究科　國　武　絵　美

はじめに

糸状菌は自然環境に存在する多様な炭素源を分解・資化することが可能である．この能力は古くから醸造・発酵に使用され，また多糖分解酵素を含む糸状菌由来の酵素が食品分野，化学工業分野，医薬分野など多くの分野で利用されてきた．さらに近年，バイオマス資源の有効利用の観点からセルラーゼやヘミセルラーゼの重要性は極めて高まった．しかし，糸状菌によるこれら酵素の生産制御メカニズムに関しては十分に解明されておらず，これが酵素生産コスト低減に対して障壁のひとつとなっている．植物体はセルロースやキシランなどのヘミセルロースといった多糖類を主成分とする．糸状菌は土壌中などでこれら混合物を感知し，適切なタイミングで適切な組成の分解酵素を生産すると考えられるため，酵素生産制御メカニズムを解明することは分解者としての生態を理解することにもつながる．セルラーゼ・ヘミセルラーゼ生産はそれらの基質となる多糖由来の少糖による転写誘導と，グルコースのような資化しやすい炭素源によるカーボンカタボライト抑制により制御される．筆者は*Aspergillus*属糸状菌を研究対象として，誘導と抑制の両面から解析を行い，セルラーゼ・ヘミセルラーゼ遺伝子の発現制御経路の全容解明を目指して研究を進めてきたので，その成果について紹介する．

1. セルラーゼ・ヘミセルラーゼ遺伝子の転写誘導機構の解明

1-1. *Aspergillus aculeatus* のセルラーゼ遺伝子発現を制御する新奇転写活性化因子の同定

研究開始当初，糸状菌におけるセルラーゼ，ヘミセルラーゼ遺伝子発現誘導に関わる制御因子はキシラナーゼ遺伝子特異的な転写活性化因子XlnRのみが知られており，これがセルラーゼ遺伝子の制御にも関与していることが報告されていた．一方でXlnR非依存的な発現を示すセルラーゼ遺伝子の存在も見出されていたことから，筆者はセルラーゼ生産菌*A. aculeatus*を対象として，XlnR非依存的経路を介したセルラーゼ遺伝子の発現に関与する転写制御因子を遺伝学的手法により同定することに着手した．まず，本菌においてランダム変異導入及び変異遺伝子の特定の容易なT-DNAタギング法の利用を可能にした[1]．次にXlnR非依存的な誘導パターンを示すセロビオハイドロラーゼ遺伝子（*cbhI*）プロモーター制御下でピリミジン生合成に関与するOrotidine-5′-phosphate decarboxylase遺伝子（*pyrG*）を発現する株を作出し，変異導入の宿主として用いた．当該酵素は基質であるオロチン酸のアナログ5-fluoroorotic acid（FOA）を代謝して毒性物質に変換する．そのためこの株ではセルラーゼ誘導条件下でのFOA含有培地で生育することができない．しかしT-DNA挿入により*cbhI*の発現誘導因子が破壊されると，*pyrG*の発現が消失することによりFOA耐性を示すため，セルラーゼ遺伝子発現誘導因子欠損株をポジティブスクリーニングすることができる．この戦略に則ってスクリーニングを実施し，真菌特異的転写活性化因子に見られる$Zn(II)_2Cys_6$型DNA結合ドメインを持つタンパク質をコードする遺伝子を同定し*clbR*と命名した．ClbRはセルラーゼ遺伝子の発現に必須ではないものの，セルロースに応答した遺伝子発現誘導に重要であることを示した[2]．また*clbR*高発現によりセルラーゼとキシラナーゼを持続的に高生産させることに成功した[3]．

1-2. *Aspergillus nidulans* のセルラーゼ遺伝子発現を制御する2種の転写因子の相互作用解析

モデル糸状菌*A. nidulans*におけるセルラーゼ遺伝子の特異的転写活性化因子は後に単離された$Zn(II)_2Cys_6$型のClrBである．セルラーゼ遺伝子発現制御にはそれに加え，MADS-boxタンパク質McmAが関与する．McmAはプロテアーゼ生産，有性生殖，分生子形成の制御にも関与する広域転写因子である[4]．セルラーゼ遺伝子発現誘導において，ClrBは必須であるのに対しMcmAの依存性は遺伝子により異なることを見出し，この機構を二つの転写因子のDNA結合特性から解析した．セルラーゼ遺伝子の転写誘導に重要なシスエレメントは$CCGN_2CCN_6GG$及びその類似配列である．この配列はMcmA依存的な遺伝子プロモーター上に存在しており，CCN_6GGにMcmAがダイマーで結合した．ClrBはモノマーとしてCCG tripletに結合したが，McmAなしでは結合できなかったことから，ClrBの上記のシスエレメントへのリクルートをMcmAが促進すると考えられる．一方，ClrB制御下にある非セルラーゼである*β*-マンノシダーゼ遺伝子*mndB*の発現はMcmAによる制御が見られず，プロモーター上に$CCGN_2CCN_6GG$及びその類似配列は存在しない．この遺伝子の場合，ClrBはダイマーとしてMcmA非依存的に$CGGN_8CCG$に結合することを明らかにした．部分的にMcmA依存的な発現を示す遺伝子のプロモーターには両方の配列が存在しており，2種のシスエレメントがMcmA依存性を決定付けていることを示した（図1）．以上の結果より，セルラーゼ遺伝子が最大の発現量を示すためにはMcmAの作用が重要であると考えられる[5]．

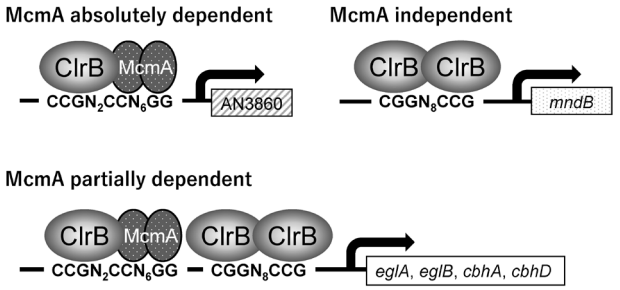


図1. ClrBとMcmAのDNA結合特性の違いによるセルラーゼ遺伝子の協調的な発現制御機構

1-3. *Aspergillus oryzae* 転写因子 XlnR と AraR によるペントース代謝系酵素遺伝子の発現制御

XlnR はキシラナーゼ遺伝子の転写活性化因子であり，ペントース代謝系酵素遺伝子の制御にも関与している．XlnR にはパラログ因子 AraR が存在するため，これらの機能の違いを解析した．まず XlnR と AraR は両者ともキシロース，アラビノースに応答して制御下遺伝子の転写活性化を行うことを明らかにした．また XlnR と AraR はペントース代謝系酵素遺伝子プロモーター上に存在するほぼ同一の配列（CGGNTAAW と CGGDTAAW）に競合的にモノマーで結合し，一方で，XlnR はキシラナーゼ遺伝子プロモーター上のパリンドローム構造を持つ TTAGSCTAA にダイマーとして結合することを示した[6]．このように XlnR と AraR は誘導物質応答性や DNA 結合特性は類似しているものの同一ではなく，この機能分化が自然環境中に存在する誘導物質の濃度に応じて酵素生産を複雑に制御していると考えられる．

1-4. *A. nidulans* の pH 応答に関わる転写因子 PacC によるセルラーゼ遺伝子発現制御

環境 pH は酵素生産に影響を与える重要因子の一つである．筆者らはセルラーゼ生産能が極めて低い変異の原因遺伝子が pH シグナリング因子の変異によるものであることを特定し，その最下流にある転写因子 PacC によりセルラーゼ遺伝子の発現が制御されることを明らかにした．*pacC* 破壊株では ClrB に制御されるほぼ全ての遺伝子群の転写量が減少していた．転写解析と PacC の DNA 結合実験より，ClrB の活性が PacC 制御下の遺伝子産物により制御される可能性を示した[7]．

2. *A. nidulans* における新奇なカーボンカタボライト抑制機構の発見

セルラーゼ遺伝子の発現は，様々な糖により抑制される．このカーボンカタボライト抑制（CCR）には転写抑制因子 CreA が関与することが古くから知られている．しかしアミラーゼとは異なり，セルラーゼの CCR は *creA* 変異株で解除されないことから，CreA 非依存的経路が主要であると考えられた．筆者らはプロテインキナーゼ破壊株ライブラリーのスクリーニングにより，cAMP 依存性プロテインキナーゼ（PkaA）が CreA 非依存的なセルラーゼ生産の CCR に関与することを見出し，PkaA の上流因子である G タンパク質 α サブユニット 3 種のうち group III の GanB が主としてこれに関与すること明らかにした．各因子遺伝子の単独・二重破壊株を用いたセルラーゼ生産性の解析及びセルラーゼ遺伝子発現解析により，PkaA/GanB が CreA とは独立した CCR 経路に関与することを示した．CreA, PkaA, GanB の CCR に対する寄与の大きさは，抑制炭素源の種類や培養方法（形態分化を伴うプレート培養又は液体培養）によって異なっていることから，糸状菌が生育環境に応じて最も適した組成の多糖分解や糖質資化に関する酵素遺伝子群を発現するため，複雑な制御機構を獲得したのではないかと考えている[8]．

おわりに

セルラーゼ，ヘミセルラーゼ遺伝子の発現誘導機構には共通して $Zn(II)_2Cys_6$ 型の転写活性化因子が関与するが，その分子レベルでの発現誘導機構は個々の因子によって大きく異なる．誘導物質の感知やこれら因子の活性化機構など，不明な点は多く残されている．CCR に関しても，特にセルラーゼは従来考えられていたモデルよりも極めて複雑な制御が行われていることが判明した．本研究の成果は糸状菌の持つ炭素源資化戦略の解明に貢献するものであるものの，新たな課題の発見でもあった．今後，これらの因子が関与する制御機構をより深く解析し糸状菌の基盤研究の進展に寄与するとともに，その成果を安定的なセルラーゼ，ヘミセルラーゼ生産を支える分子育種へと展開し，応用的な研究開発にも貢献していきたい．

（引用文献）

1) Kunikake E, Tani S, Sumitani J, Kawaguchi T. *Agrobacterium tumefaciens*-mediated transformation of *Aspergillus aculeatus* for insertional mutagenesis. AMB express, 1, 46, (2011)
2) Kunikake E, Tani S, Sumitani J, Kawaguchi T. A novel transcriptional regulator, ClbR, controls the cellobiose- and cellulose-responsive induction of cellulase and xylanase genes regulated by two distinct signaling pathways in *Aspergillus aculeatus*. Appl Microbiol Biotechnol, 97(5), 2017–2028, (2013)
3) Kunitake E, Kawamura A, Tani S, Takenaka S, Ogasawara W, Sumitani J, Kawaguchi T. Effects of *clbR* overexpression on enzyme production in *Aspergillus aculeatus* vary depending on the cellulosic biomass-degrading enzyme species. Biosci Biotechnol Biochem, 79(3), 488–495, (2015)
4) Li N, Kunitake E, Endo Y, Aoyama M, Kanamaru K, Kimura M, Kato M, Kobayashi T. Involvement of an SRF-MADS protein McmA in regulation of extracellular enzyme production and asexual/sexual development in *Aspergillus nidulans*. Biosci Biotechnol Biochem, 80(9), 1820–1828, (2016)
5) Li N, Kunitake E, Aoyama M, Ogawa M, Kanamaru K, Kimura M, Koyama Y, Kobayashi T. McmA-dependent and -independent regulatory systems governing expression of ClrB-regulated cellulase and hemicellulase genes in *Aspergillus nidulans*. Mol Microbiol, 102(5), 810–826, (2016)
6) Ishikawa K, Kunitake E, Kawase T, Atsumi M, Noguchi Y, Ishikawa S, Ogawa M, Koyama Y, Kimura M, Kanamaru K, Kato M, Kobayashi T. Comparison of the paralogous transcription factors AraR and XlnR in *Aspergillus oryzae*. Curr Genet, 64(6), 1245–1260, (2018)
7) Kunitake E, Hagiwara D, Miyamoto K, Kanamaru K, Kimura M, Kobayashi T. Regulation of genes encoding cellulolytic enzymes by Pal-PacC signaling in *Aspergillus nidulans*. Appl Microbiol Biotechnol, 100(8), 3621–3635, (2016)
8) Kunitake E, Li Y, Uchida R, Nohara T, Asano K, Hattori A, Kimura T, Kanamaru K, Kimura M, Kobayashi T. CreA-independent carbon catabolite repression of cellulase genes by trimeric G-protein and protein kinase A in *Aspergillus nidulans*. Curr Genet, 65(4), 941–952, (2019)

謝　辞　本研究は，大阪府立大学大学院生命環境科学研究科，名古屋大学大学院生命農学研究科，三重大学大学院生物資源学研究科で行われたものです．挑戦的な研究を行う機会を与えていただき糸状菌の面白さを教えてくださった大阪府立大学教授　川口剛司先生，あらゆる面で細部にわたってご指導いただき，研究者としての道へ導いてくださった准教授　谷修治先生，幾度も有意義なご助言をくださった准教授　炭谷順一先生には心より感謝申し上げます．名古屋大学教授　小林哲夫先生には，糸状菌の遺伝子発現制御に関して広く深く研究する機会や，多大な知識，手技，考え方，研究者としての姿勢などの様々なご指導を賜り，本研究の多くの成果をあげることが出来ました．本賞へのご推薦もいただき心より厚く感謝申し上げます．現在自由に研究を行う環境を与え，数多くの有意義なご助言を賜っております三重大学教授　木村哲哉先生に心より御礼申し上げます．本研究を遂行するにあたり，多大なるご助力をくださった全ての先生方，学生諸氏に深く感謝申し上げます．

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

岐阜大学研究推進・社会連携機構生命の鎖統合研究センター（G-CHAIN）　河村　奈緒子

はじめに

生物の細胞表面に存在するシアル酸含有糖鎖（シアロ糖鎖）は，細胞内外のコミュニケーションに深く関与する重要な生体分子である．また一方で，これらはウイルス・毒素の認識部位でもあることから，創薬研究の対象としても注目が高い．近年，シアロ糖鎖のなかでも糖脂質（ガングリオシド）は，タンパク質やコレステロールが集積した細胞膜ドメイン（脂質ラフト）を形成することによって，細胞間・細胞膜内外の重要かつ多彩なシグナル伝達を担うと考えられている．従って，これらの機構解明には脂質ラフトの理解が必要であるが，これまではその存在状態が不明であるばかりか，存否論争が長らく続いてきた．我々は，脂質ラフトの形成機構及び構造の解明を目的に，独自の合成化学を基盤とした細胞膜のケミカルバイオロジー研究を推進してきた．そのツールであるガングリオシドプローブを開発するためには，糖鎖合成化学における50年来の課題，すなわちシアル酸のグリコシド化における課題の解決が必要であった．我々は，この難題を解消する新たなアプローチを発想し，ガングリオシドのみならず，全てのシアロ糖鎖の合成を迅速化する強力な合成化学の開発に注力してきた．そして，構築した手法を基に，生細胞上でのガングリオシドの1分子イメージングを可能とする蛍光プローブ，さらに，分子捕捉用プローブを開発し，ガングリオシドが関わる細胞膜ドメインのケミカルバイオロジーの開拓に取り組んできた．

1.　シアル酸の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殆どは，αグリコシド結合により糖鎖に結合している．しかしながら，化学合成においては，これまで，シアル酸のα結合とβ結合の完全な作り分けが不可能であった．そこで，我々は，グリコシド化の反応点となるアノマー炭素を橋頭位とすることで，S_N1反応のグリコシド化において一方の結合様式のみの合成が可能と発想した．α結合のシアル酸は，1位カルボキシル基と5位アミノ基がβ側に配向し，1,4-cis配置の関係にある．そのため，これを架橋することができれば，グリコシド化の際に橋頭位オキソカルベニウムイオンのβ側が架橋部により完全に遮蔽されるため，結果として生成物はα-グリコシドに限定されると考えた（図1）．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なカチオンの生成を許容する架橋部の鎖長を検討した．その結果，鎖長によってグリコシド化の収率は大きく異なり，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見出した．さらに，5位側の架橋部末端を2,2-dichloroethoxycarbonylとすることによって，二環性シアル酸供与体の大幅な反応性向上に成功した．加えて，カーバメート部分は亜鉛と酢酸による温和な条件下で，遊離のアミノ基へ変換できるため，天然にみられる多様な5位アミノ基修飾体への展開を可能にした．我々は，立体選択性が完全な本手法を用いれば，天然に存在する全てのシアロ糖鎖の合成が可能であることを証明し，従前は最難関であったガングリオシド，シアル酸多量体の効率的合成も達成した．さらに，天然型の*O*-グリコシドのみならず，創薬開発の応用も期待できる*C*-グリコシド合成も可能とした．このように，ガングリオシドをはじめとしたシアロ糖鎖の化学合成に必要であった実用的で応用範囲の広い基礎技術を確立した[1]．

2.　脂質ラフトの観察を可能とする蛍光ガングリオシドプローブの開発

脂質ラフトの観察を目的に，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．ガングリオシドの糖鎖には，タンパク質との相互作用に重要な官能基（カルボキシル基やアミド基）が存在する．そこで，これらの官能基の機能を妨げないようにするため，標的水酸基のみ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確立した．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17種類の開発に初めて成功した[2-4]．続いて，沖縄科学技術大学院大学の楠見明弘先生，岐阜大学・G-CHAINの鈴木健一先生らとの共同研究のもと，生細胞上での1分子イメージングを行った．その結果，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捉えることに成功した（図2）．これによって脂質ラフトの可視化・存在証明に初めて成功し，20年にわたる脂質ラフト存否論争を終結させた[2-6]．

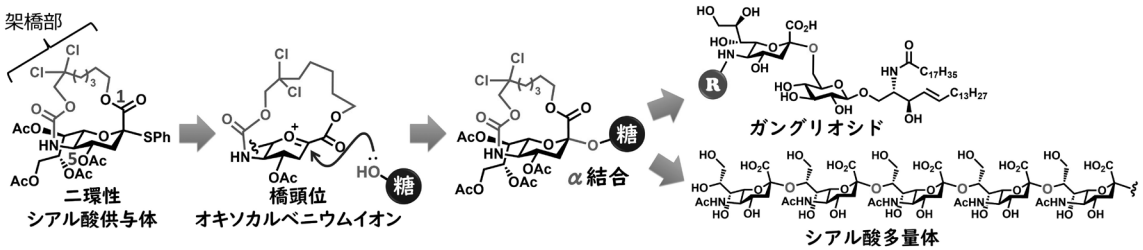


図1.　本研究で開発したシアル酸の完全な立体選択的グリコシド化法

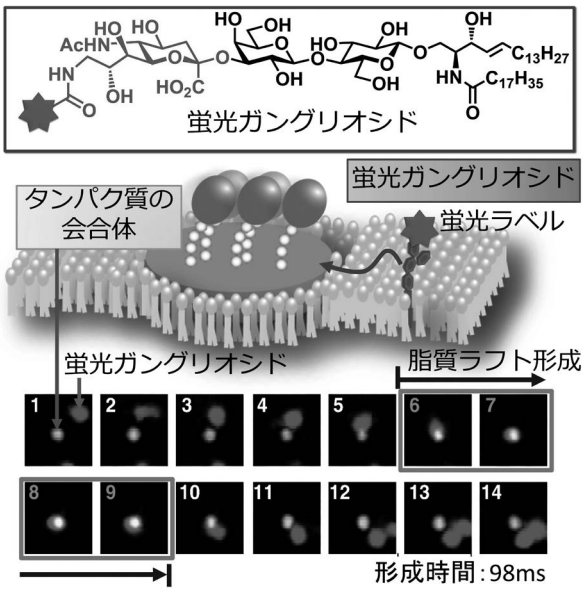


図2. 脂質ラフト形成の1分子イメージング

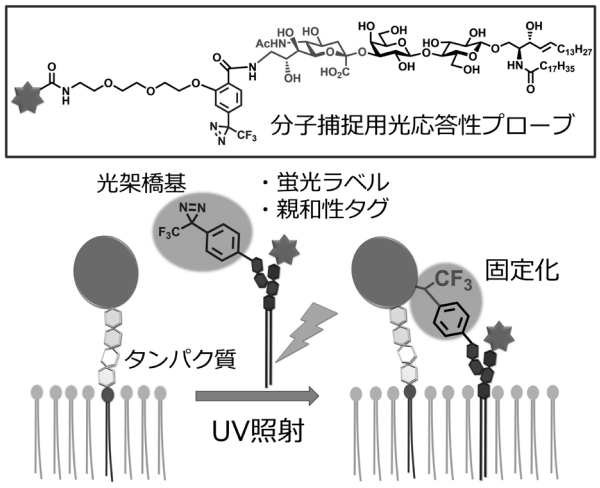


図3. 光架橋反応による親和性分子の捕捉

3. 脂質ラフトの構造解析のための分子捕捉用光応答性ガングリオシドプローブの開発

脂質ラフトの機能を明らかにするためにはその構造解析が必要である．1分子イメージングにより，脂質ラフトは極めて動的で不安定な性質を有することが明らかとなったが，このようなドメインの構造解析法は確立されていない．そこで，我々は，細胞膜上で近接分子の捕捉が可能な新たなガングリオシドプローブを発想した．すなわち，光照射により近接分子との架橋形成が可能な光架橋基（ジアジリン基）と検出基（蛍光ラベル，親和性タグ）を有した分子捕捉用光応答性ガングリオシドプローブを考案した（図3）．これにより，1）安定なガングリオシド－タンパク質会合体の1分子イメージング，2）脂質ラフト構成分子の抽出・同定，が可能と考えた．我々は，糖鎖のシアル酸9位水酸基に光架橋基と検出基の両方を結合させる方法を確立することで，二官能性のガングリオシドプローブの化学合成に初めて成功した．このような糖鎖末端で分子捕捉が可能な分子プローブに加え，脂肪酸C17位に光架橋基を有するガングリオシドプローブも開発し，脂質間で相互作用する膜分子の捕捉も可能とした．我々は，ガングリオシドGM3及びGM1を対象に，分子捕捉用光応答性プローブ5種類を化学合成することに成功した[7]．

おわりに

シアロ糖鎖の機能はこれまでも大きな関心が寄せられてきた．しかしながら，その機能研究さらには応用研究の推進には，シアロ糖鎖の強力な化学合成技術が望まれてきた．我々が確立した合成化学は，シアロ糖鎖合成の簡便化・迅速化を実現するものであるため，これらの研究の進展に貢献できると考えている．一方で，本研究で開発したガングリオシドプローブは，これまで不明であった脂質ラフトの性状の一端を明らかにした．しかしながら，ドメインの形成と機能にはまだ多くの謎が残されている．今後も化学と生物学の異分野融合研究によって，シアロ糖鎖の機能の理解を基に，細胞膜ドメインの理解を深めていきたいと考えている．

（引用文献）

1）N. Komura *et al.* Constrained sialic acid donors enable selective synthesis of α-glycosides; *Science*, 364, 677–680 (2019).
2）N. Komura *et al.* Raft-based interactions of gangliosides with a GPI-anchored receptor; *Nat. Chem. Biol.*, 12, 402–410 (2016).
3）N. Komura *et al.* Syntheses of fluorescent gangliosides for the studies of raft domains; *Methods in Enzymology*, 597, 239–263 (2017).
4）M. Koikeda, N. Komura*, H.-N. Tanaka, A. Imamura, H. Ishida, M. Kiso, H. Ando*, Synthesis of ganglioside analogues containing fluorescently labeled GalNAc for single-molecule imaging; *J. Carbohydr. Chem.*, 38, 509–527 (2019).
5）K. G. N. Suzuki, H. Ando, N. Komura, T. K. Fujiwara, M. Kiso, A. Kusumi, Development of new ganglioside probes and unraveling of raft domain structure by single-molecule imaging; *Biochim. Biophys. Acta*, 1861, 2494–2506 (2017).
6）K. G. N. Suzuki, H. Ando, N. Komura, M. Konishi, A. Imamura, H. Ishida, M. Kiso, T. K. Fujiwara, A. Kusumi, Revealing the raft domain organization in the plasma membrane by single-molecule imaging of fluorescent ganglioside analogs; *Methods in Enzymology*, 598, 267–282 (2018).
7）N. Komura, *et al.* Syntheses of bifunctional photoaffinity ganglioside probes for studying raft-associated interactions; *Trends Carbohydr. Res.*, 9, 1–26 (2017).

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）サテライトおよび岐阜大学生命の鎖統合研究センター（G-CHAIN）糖鎖コアグループで行われたものです．糖鎖の化学合成に携わる機会と恵まれた研究環境をお与え下さいました木曽真先生，石田秀治先生に深く感謝申し上げます．本研究の遂行にあたり，多大なご指導とご支援をいただくとともに，本賞にご推薦くださいました安藤弘宗先生に心より感謝申し上げます．日頃よりご助言とご指導をいただきました，今村彰宏先生，田中秀則先生に深く御礼申し上げます．二環性シアル酸の立体配座解析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，ラフトプローブ開発で多大なお力添えを頂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並び再生医科学研究所），岐阜大学・G-CHAINの鈴木健一先生（前京都大学iCeMS）に心より御礼申し上げます．最後に，昼夜実験に励み，本研究に貢献していただいた生理活性物質学研究室の研究員，学生の方々にこの場を借りて深謝いたします．

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

理化学研究所　生体機能触媒研究チーム　千　葉　洋　子

はじめに

私は生物の代謝経路および酵素がどのような過程を経て生まれ多様化していったのかという視点から，生命の進化を理解することを目指している．しかし，これまでのところ我々人類は現存する生物の代謝・酵素，しかも中心的代謝のそれについてすら十分に理解しているとは言い難い．過去の代謝を予測する上で，現存する代謝・酵素について正確な情報を得ておくことは必須である．そのため，これまで私は現存生物の有する未知の中心的代謝を明らかにすることを目的とし，新規酵素の同定および性状解析を行ってきた．

1. アミノ酸生合成経路の多様性―新規セリン合成酵素の同定と性状解析

多くの生物において，セリンは解糖系もしくは糖新生系の中間代謝産物である3-P-glycerateから3つの酵素反応を経て作られることが知られている（図1）．しかし，ゲノム情報を精査したところ，3ステップの内最初の2反応を担う酵素遺伝子を有しているものの，最後の反応を担う酵素phosphoserine phosphatase（PSP）遺伝子を欠く生物が多数存在することが明らかになった[1]．そこでそれら生物から3種を選定し，それぞれPSPの有無を確認した．以下に示す研究により，セリン合成酵素PSPには遺伝的な多様性が存在し，生物は進化の過程で少なくとも3回PSPを「発明」したことが明らかになった．また，新たに2種類のPSPを同定したことで，図1に示すセリン生合成経路の存在の有無をゲノム情報から高精度で予測することが可能となった．

1.1 Type 2 PSPの発見：*Hydrogenobacter thermophilus*

好熱性独立栄養性細菌*H. thermophilus*の細胞破砕液からPSP活性が検出されたので，本反応を担う酵素を精製・同定した．既知のPSPは全て明確な相同性を有するタンパク質（type 1 PSP）であるのに対し，*H. thermophilus*のPSPは既報のそれと進化系統的に全く異なるsuperfamilyに属した（type 2 PSP）[1]．さらにX線結晶構造解析および変異体解析を行い，様々な生物が有するtype 2 PSPと類似のタンパク質がPSPとして機能しうるかを*in silico*で高精度に予測することを可能にした[2]．加えて，本酵素の酵素的および代謝的な特徴も報告した[3,4]．

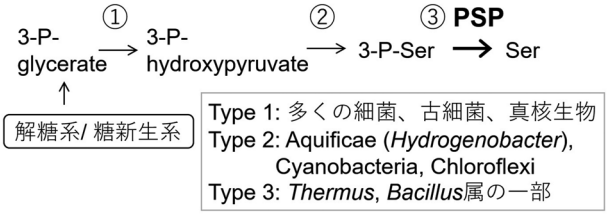


図1. 3ステップのセリン生合成経路およびPSPの生物間分布

1.2 Type 3 PSPの発見：*Thermus thermophilus*

好熱性従属栄養性細菌*T. thermophilus*についても同様にタンパク質を精製・同定した．本菌のPSPはtype 1 PSPと同じsuperfamilyに属するものの，アミノ酸配列間の相同性が極めて低く，既報のPSPとは独立してPSP触媒活性を獲得したことが強く示唆された[5]．

1.3 赤痢アメーバ（*Entamoeba histolytica*）はPSPを欠く

一方，ヒトの寄生虫であるの赤痢アメーバ（*E. histolytica*）はセリン生合成経路の第1，第2酵素を有するものの第3酵素のPSPを欠くことが明らかになった．本生物に近縁で爬虫類の寄生虫である*Entamoeba invadens*にはtype 1 PSPが存在することから，同属の寄生虫内においてPSPの有無およびセリン生合成能力に多様性があることが示された[6]．

2. エネルギー代謝の理解 ―無機二リン酸（ピロリン酸；PPi）利用酵素の起源解明を目指した性状解析

PPiは2分子のリン酸が高エネルギーリン酸結合で結ばれた分子である．本分子はエネルギー通貨としてのATPの最小単位を有するため，原始のエネルギー通貨であった可能性があると言われてきた．一方，現存生物においてPPiはDNAやタンパク質合成など多くの反応で副産物として生じていて，本PPiのエネルギーの多くは熱として失われている．しかし現存生物ほどふんだんにATPを産生できなかったと思われる原始的な生命においては，本PPiのエネルギーが現在よりも有効活用されていた可能性が考えられる．実際，現存する酵素の一部は，リン酸およびエネルギー供与体としてATPの代わりにPPiを使用している．これらPPi利用酵素はATP利用酵素の元となったのではないかと過去には期待されたが，系統解析により現存のPPi利用酵素は同機能を有するATP型酵素から派生したというのが現在の定説となっている（図2A）．

2.1 PPi型phosphoenolpyruvate carboxykinase（PPi-PEPCK）の遺伝子同定

PEPCKは基質によって，PPi型，ATP型，GTP型の3種類に分類される．詳細な解析が進められていたATP-およびGTP-PEPCKに対し，PPi-PEPCKについては1960–70年代に活性が報告された後遺伝子が同定されておらず，3者間の進化的関係を論じることが不可能であった．そこで我々は前出の*E. histolytica*からPPi-PEPCKを精製し，その遺伝子を同定した．既存の一般的な配列およびモチーフ解析によりPPi-PEPCKがATP-, GTP-PEPCKを含む既知タンパク質と全く類似性を示さなかったことから，これらは独立に誕生したことが示唆された．また，本酵素が様々な細菌および限られた，しかし系統的に多様な単細胞真核生物に存在することを示した[7]．

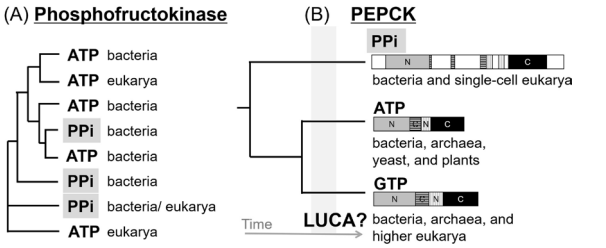


図2. 同じ機能を有するATP型酵素とPPi型酵素の進化的関係の比較
(A) 研究が進んでいたphosphofructokinaseの例．ATP型が元となり，そこからPPi型が複数回出現したことが示唆される．(B) PEPCKの進化的関係．3者の共通祖先からまずPPi型の先祖が分かれ，その後ATP型とGTP型が分岐したことが示唆される．

2.2 X線結晶構造解析で明らかになった意外なこと

PPi-PEPCKのX線結晶構造解析を行ったところ，驚くことに約1100アミノ残残基からなるPPi-PEPCKは約600残基からなるATP-, GTP-PEPCKの構造と一致するcore domainと複数の付加構造によって形成されていることが明らかとなった[8]．また3種類のPEPCKにおいて，core domainを形成する2次構造の順番は1次構造上で完全に保存されていた．さらに，活性に直接関与する残基も保存されていた．これらの結果は，3種類のPEPCKが共通祖先を有することを強く示唆する．3種類のPEPCKの系統関係，生物間分布，PPi-PEPCKのみに付加構造が存在することを総合すると，以下の進化的ストーリーが考えられる．すなわち，まずPPi-PEPCKの祖先が共通祖先から分岐し，その後ATP型とGTP型が分岐した．このATP型とGTP型の分岐は現存生物の共通祖先（LUCA）の誕生以前と考えられることから，PPi-PEPCKの誕生もLUCAより古いと推察される（図2B）．本結果は，PPi利用酵素がLUCA以前に存在したことを初めて実験的に示唆したものである．

おわりに

微生物を大量に培養し，そこから活性を指標にタンパク質を精製するのは体力的・精神的にけっこう大変だ．しかし自分が同定したタンパク質が公共のデータベースでhypothetical protein（あるいは間違った酵素名）から正しい名前に変更され，KEGG map上で歯抜けになっていた代謝経路がつながると，ほんの小さなこととはいえ世界中で知が共有されたことが実感できてうれしい．生命の誕生と進化を理解すべく今後様々な研究手法を取り入れていきたいが，同時に新規タンパク質の同定もこれまで通り続けようと思う．

（引用文献）

1) Chiba, Y., Oshima, K., Arai, H., Ishii, M., and Igarashi, Y. Discovery and analysis of cofactor-dependent phosphoglycerate mutase homologs as novel phosphoserine phosphatases in *Hydrogenobacter thermophilus*. Journal of Biological Chemistry, 287, 11934–11941 (2012)
2) Chiba, Y., Horita, S., Ohtsuka, J., Arai, H., Nagata, K., Igarashi, Y., Tanokura, M., and Ishii, M. Structural units important for activity of a novel-type phosphoserine phosphatase from *Hydrogenobacter thermophilus* TK-6 revealed by crystal structure analysis. Journal of Biological Chemistry, 288, 11448–11458 (2013)
3) Kim, K.T., Chiba, Y., Arai, H., and Ishii, M. Discovery of an intermolecular disulfide bond required for the thermostability of a heterodimeric protein from the thermophile *Hydrogenobacter thermophilus*. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry 80, 232–240 (2015)
4) Kim, K.T., Chiba, Y., Kobayashi, A., Arai, H., and Ishii, M. Phosphoserine phosphatase is required for serine and one-carbon unit synthesis in *Hydrogenobacter thermophilus*. Journal of Bacteriology 199, e00409–e00417 (2017)
5) Chiba, Y., Yoshida, A., Shimamura, S., Kameya, M., Tomita, T., Nishiyama, M., Takai, K. Discovery and analysis of a novel type of the serine biosynthetic enzyme phosphoserine phosphatase in *Thermus thermophilus*. The FEBS Journal 286, 726–736 (2019)
6) Chiba, Y., Makiuchi, T., Jeelani, G., Nozaki, T. Heterogeneity of the serine synthetic pathway in *Entamoeba* species. Molecular and Biochemical Parasitology 207, 56–60 (2016)
7) Chiba, Y., Kamikawa, R., Nakada-Tsukui, K., Saito-Nakano, Y., and Nozaki, T. Discovery of PPi-type phosphoenolpyruvate carboxykinase genes in eukaryotes and bacteria. Journal of Biological Chemistry 290, 23960–23970 (2015)
8) Chiba, Y., Miyakawa, T., Shimane, Y., Takai, K., Tanokura, M., Nozaki, T. Structural comparisons of phosphoenolpyruvate carboxykinases reveal the evolutionary trajectories of these phosphodiester energy-conversion enzymes. Journal of Biological Chemistry 294, 19269–19278 (2019)

謝　辞　本研究は博士後期課程時代に東京大学大学院農学生命科学研究科応用微生物学研究室で着手し，国立感染症研究所および海洋研究開発機構で展開したものです．「せっかくやるならど真ん中を」と言って中心的代謝経路に目を向けるようご助言くださいました東京大学の五十嵐康夫先生，ゴードン会議参加を通じて世界の広さを教えてくださり，また本賞に推薦してくださいました石井正治先生，冷静なアドバイスをくだいました新井博之先生，とことん議論に付き合ってくださいました亀谷将史先生に心から感謝申し上げます．また，共にPSPの性状解析を行ってくれたKeug Tae Kim博士にも感謝いたします．国立感染症研究所の野崎智義部長（現・東京大学医学部）および筑波大学の橋本哲男先生には嫌気性真核生物ならではの代謝の複雑さ，面白さを教えていただきました．海洋研究開発機構では高井研分野長に学際的な視点で生命をとらえるエネルギッシュな姿を間近で見せていただき，また，布浦拓郎博士および山本正浩博士には研究の進め方について多大なるアドバイスをいただきました．また，所属した各研究室で多くの方からサポートしていただくとともに，効率よく研究を進めるノウハウ等も学ばせていただきました．限られた紙面で全ての方のお名前を挙げることは叶いませんが，この場を借りて御礼申し上げます．

本研究は共同研究なくしてはなしえませんでした．タンパク質の立体構造解析については，東京大学大学院農学生命科学研究科の田之倉優先生，永田宏次先生，宮川拓也先生，堀田彰一朗（現・福島県立医科大学）博士のお力をお借りしました．*T. thermophilus*の生理学的試験は東京大学生物生産工学研究センターの西山真先生，富田武郎先生，吉田彩子博士のご協力を得ました．分子系統解析については法政大学大島研郎先生，京都大学神川龍馬先生，順天堂大学牧内貴志先生にご指導いただきました．深謝いたします．

最後に本研究をさらに発展させる場を与えてくださっている現所属，理化学研究所の中村龍平チームリーダーおよび研究室員に感謝し，謝辞を結びます．

日用品・食品の開発につながる微生物制御の基礎研究

花王株式会社　スキンケア研究所　久保田　浩　美

はじめに

我々の身の回りには様々な微生物が存在し，人は常に微生物と接してくらしている．これらの微生物は時に人に危害を与え，また不快な思いをさせる．例えば，様々な感染症を発症させる，アレルギーの原因となる，食中毒を起こす等，人に対して直接的に危害を与えるのみではなく，自然環境あるいは生活環境において微生物は，腐敗，悪臭の発生，着色汚れの発生，基材の生物学的劣化等の人にとって不快な現象の発生の原因にもなっている．生活に身近な日用品，例えば，衣料用洗剤や仕上げ剤などのファブリックケア製品，台所用洗剤や住居用洗剤などのホームケア製品，歯磨き粉などのオーラルケア製品，シャンプーなどのヘアケア製品，化粧品類，洗顔料，ボディソープ，ハンドソープなどのスキンケア製品では，こういった微生物由来の危害を防いだり不快な現象を低減させたりするような機能を有することが期待される場合が多くある．このような機能を付加させる技術の一つとして，微生物を制御する技術の開発が必要となってくる．

一方，企業が製品を開発，製造し消費者に届ける際には，その品質を保証する責務があり，その一つに微生物学的品質の保証も含まれる．日用品では製造からお客様が使い終わるまで，食品や飲料等ではお客様の手に渡るまでの間，微生物学的品質の確保が必要である．例えば，食品の製造においては，原料，製造管理（環境，設備，方法等），処方設計，包装容器設計，流通方法等様々な視点で微生物汚染対策を実施する．この対策が十分でないと，製品の変敗，異臭，あるいはパッケージの膨張などの品質劣化を引き起こすことがある．通常このような問題を引き起こす「危害菌」（「変敗菌」，「汚染菌」とも言う）を意識した制御対策を講じ，品質上問題のない製品が流通している．しかしながら製品の特性や危害菌の性質によってはその制御が難しく，制御のために特別な工夫が必要であったり，製造時に様々な制限が生じることで製造方法や商品設計の自由度が低くなったりするため，これらを解決できる微生物制御技術の開発が望まれている．

なお「微生物制御」を広義にとらえ，有用物質生産にむけた産生微生物の生育や代謝などのコントロール，活性汚泥のコントロール等の「有用微生物やその集合体のコントロール」を含める場合もあるが，ここでは，一般に「除菌」，「抗菌」，「静菌」，「殺菌」，「消毒」，「防腐・防黴」，「バイオフィルム除去」，「バイオフィルム分散」，などの言葉で代表されるような「人に害をもたらす微生物やその集合体のコントロール」を指す．

1.　研究戦略

日用品の商品機能としての微生物制御であっても製品の微生物学的品質を確保するための微生物制御であっても制御技術を開発する上では対象をしっかりと把握すること，すなわち，対象となる環境と制御すべき微生物を正しく理解することが近道であると考えて研究を実施してきた[1]．すなわち，課題の発生する環境とその環境における微生物のありのままの姿をとらえる基礎研究が鍵になると考えた．

製品開発の最終段階では，実際の使用場面での評価が欠かせないのであるが，技術を開発する段階では，その技術の能力を正しく把握することが必要であり，そのためには適切な試験法・評価法を採用することが重要となる．演者らは得られた基礎的な知見が技術開発のヒントとなると同時に技術を適切に評価する評価系の構築につながると考えて研究を進めてきた．

本講演では，このような研究戦略で実施した微生物制御の基礎研究について代表的な３つの例を紹介する．

2.　衣類から発生する不快なニオイ[2-5]

日本では洗濯ものを室内で干す場合が多く，干している間や乾燥後の使用時に，いわゆる「生乾きのニオイ（生乾き臭）」を経験し，不快に感じる人が多い．また，衣類の着用中，汗をかくような運動をした場合，衣類から汗のようなにおい（汗臭）を強く感じ不快になる人も多い．

生乾き臭を有する衣類を集め，成分を解析したところ，4-メチル-3-ヘキセン酸（4M3H）（図1）という微量にしか存在しないが嗅覚閾値の非常に低い物質がキー成分であることが判明した．物質の構造からニオイの発生には微生物の関わりがあると考え，衣類上の微生物を分離して解析したところ，衣類上において4M3Hの発生に大きく関わる微生物として *Moraxella osloensis* の存在が明らかとなった．本菌種については衣類上での検出やニオイとのかかわりに関する報告はなかったが，様々な生活環境中から検出され，特にタオルなどの木綿の衣類にはニオイの有無にかかわらず頻度高くかつ数量多く存在すること，分離源によらず衣類の汚れ成分から4M3Hを生成させる能力を有することが見いだされた．さらに環境ストレス耐性を評価したところ，洗濯環境中に生存しやすい特徴を有することも明らかとなった．

一方，着用中に感じる汗臭については，主成分が単鎖・中鎖の種々の脂肪酸であること，ニオイの発生には汚れ成分と *Micrococcus* 属細菌の関与があることが分かってきた．

3.　浴室に見られるピンク色の汚れ（ピンク汚れ）[6-8]

ピンク汚れは浴室の排水口，床，壁等に見られ，着色により目立つ，こすらないと落ちない，落としてもすぐに再発するといった問題があり，生活者が浴室において気になる汚れとして

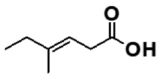


図1.　4-メチル-3-ヘキセン酸（4M3H）

カビ汚れに次いで多く挙げられていた．

様々な家庭の浴室からピンク汚れを採取し解析に供した．走査型電子顕微鏡（SEM）での観察，分離菌の解析，およびFluorescence in situ hybridization（FISH）による解析を行うことにより，ピンク汚れがいわゆるバイオフィルム状態であり，この中に優占する微生物種は*Methylobacterium*属細菌であることが明らかとなった．浴室から分離された本属細菌は浴室で優占する要因としての様々な特性を有しており，その一つとしてバイオフィルム状態でなくとも洗浄剤成分に対し比較的高い耐性を有することも判明したため，本属に対して効果的に働く殺菌技術の開発を目指した．

*Methylobacterium*属細菌に対し短時間では殺菌効果が認められない濃度の洗浄剤成分であっても長時間接触させた場合は殺菌性が認められたことから，基剤の微生物表層への浸透促進に着目し，殺菌性のある基剤の効力を増強させることを試みた．その結果，本属の殺菌に有効である界面活性剤と特定の溶剤の組み合わせが見いだされた．

4. 食品危害菌のバイオフィルム [9–11]

食品の危害菌の中でも依然として制御が難しい微生物の一つとして知られている乳酸菌について，より制御が難しくなると予想されたバイオフィルム状態に着目してその特性を把握することを試みた．食品原料であるタマネギより分離された乳酸菌43株及び標準株3株はすべてポリスチレン（親水化処理）上にバイオフィルムを形成した．最もバイオフィルム形成量が多かった*Lactobacillus plantarum* subsp. *plantarum* JCM1149や分離株である*L. plantarum* M606株を用いて食品製造や処方設計における制御因子とされている種々の有機酸，エタノール，および次亜塩素酸ナトリウムに対する耐性を評価した．その結果，いずれに対してもバイオフィルム状態が浮遊状態に比べて高い耐性を有していた．

また，分離された*L. plantarum*では，2種類のコロニー形態，①大きさが比較的小さく粘着性の低いコロニー（Compact colony）と②粘着性のあるコロニー（Mucoid colony）が観察された．これらの可逆的な相変異が何らかの環境の変化と関連してその存在比の変化，バイオフィルムの構造の変化，ストレス耐性の変化が起こる可能性も考えられた．

おわりに

上述の2の研究では洗濯環境における制御の対象として*M. osloensis*や*Micrococcus*属細菌の重要性が認識され，評価系の構築や制御技術開発につながり，衣料用洗剤や柔軟仕上げ剤等の開発の一助となった．また，*M. osloensis*が一般社団法人繊維評価技術協議会の抗菌性試験の「オプション菌」として採用された[12]．3の研究によりピンク汚れの予防にも有効な洗浄剤の開発に寄与することができた．4の研究分野では，これまでバイオフィルムに関する研究は実学的研究のみで基礎的な研究の例が圧倒的に少なかったため，得られた知見は微生物試験系の構築，製造管理等にとって貴重なものとなった．日用品や食品等の製品開発のためには幅広い分野の基礎研究，処方開発研究，包装容器設計等多くの研究が必要である．演者らは微生物制御の基礎研究がその一端を担い，製品を通して社会や人々の生活のお役に立てることを願って研究を続けている．

（引用文献）

1）Kubota, H. How to study microbial biofilms in a company. Bacterial Adherence & Biofilm. 27, 11–16, (2013)
2）Takeuchi, K., Hasegawa, Y., Ishida, H., and Kashiwagi, M. Identification of novel malodour compounds in laundry. Flavour. Fragr. J., 27, 89–94, (2012)
3）Kubota, H., Mitani, A., Niwano, Y., Takeuchi, K., Tanaka, A., Yamaguchi, N., Kawamura, Y., and Hitomi, J. Moraxella species are primarily responsible for generating malodor in laundry. Appl. Environ. Microbiol., 78, 3317–3324, (2012)
4）Goto T., Hirakawa, H., Morita, Y., Tomida, J., Sato, J., Matsumura, Y., Mitani, A., Niwano, Y., Takeuchi, K., Kubota, H., and Kawamura, Y. Complete genome sequence of *Moraxella osloensis* strain KMC41, a producer of 4-methyl-3-hexenoic acid, a major malodor compound in laundry. Genome Announcements. 4, 1–2, (2016)
5）半田拓弥，松村佑太，佐藤惇，今井真美，大野哲，久保田浩美，牧昌孝，柳澤友樹　衣類の汗臭とその原因菌の解析，繊維学会予稿集，71, 2E03, (2016)
6）Yano, T., Kubota, H., Hanai, J., Hitomi, J., and Tokuda, H. Stress tolerance of *Methylobacterium* biofilms in bathrooms. Microbes Environ 28, 87–95, (2013)
7）Miyahara, Y., Yano, T., Hanai J., Yokohata, R., Matsuo, S., Hiratsuka, H., Okano, T., and Kubota, H. Development of novel strategies to control pink biofilms in bathrooms. Bacterial Adherence & Biofilm 27, 55–58, (2013)
8）Yano, T., Miyahara, Y., Morii, N., Okano, T., and Kubota H. Pentanol and benzyl alcohol attack bacterial surface structures differently. Appl. Environ. Microbiol. 82, 402–408, (2016)
9）Kubota, H., Senda, S., Nomura, N., Tokuda, H. and Uchiyama, H. Biofilm formation by lactic acid bacteria and resistance to environmental stress J. Biosci. Bioeng., 106, 381–386, (2008)
10）Kubota, H., Senda, S., Tokuda, H., Uchiyama, H., and Nomura, N. Stress resistance of biofilm and planktonic *Lactobacillus plantarum* subsp. *plantarum*. Food Microbiology, 26, 592–597, (2009)
11）Ehashi, Y., Kawashima, I., Obana,N., Kubota, H., Kiyokawa, T., Yashiro, S., Kakihara, K., Koyama, N., Hasumi, M., and Nomura, N. Two types of colony morphologies detected in *Lactobacillus plantarum* environmental isolates Bacterial Adherence & Biofilm, 30, 25–27, (2016)
12）一般財団法人繊維技術評議会製品認証部，JEC301 SEKマーク繊維製品認証基準，2019年4月1日改定版，p14

謝　辞　ここに紹介いたしました2および3の研究は，花王株式会社において演者の旧所属である安全性学科学研究所のほか，ハウスホールド研究所，感覚科学研究所（旧香料開発研究所），解析科学研究所および生活者研究部（旧生活者研究センター）のコラボレーションにより多くの研究員とともに行われたものです．*Moraxella*属の分類・同定におきましては，愛知学院大学薬学部教授河村好章先生にご指導いただきました上，お力添えを賜りましたことに厚く御礼申し上げます．また，4の研究の多くは花王株式会社と筑波大学との共同研究により実施されたものです．筑波大学名誉教授内山裕夫先生，筑波大学生命環境系・微生物サステイナビリティ研究センター教授野村暢彦先生，筑波大学医学医療系助教尾花望先生に多大なご指導を賜りましたことに心より御礼申し上げますとともに貢献いただきました学生の皆様に感謝申し上げます．一連の研究を通し，研究環境を整えていただきました花王株式会社の各研究所長，および共に研究に携わって参りました各研究所の研究員の方々に深く感謝いたします．最後になりましたが，本賞にご推薦下さいました花王株式会社生物科学研究所影山泰主席研究員に御礼申し上げます．

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

キリンホールディングス株式会社　土　屋　友　理

はじめに

ホップはビールに特有の苦味と香りを付与する原料である（図1）．ホップのビールに対する機能としては，ほかにも，抗菌性の付与，見た目の清澄性や泡持ちにまで寄与しており，ビールにとってなくてはならない原材料の一つである．

近年，クラフトビールの世界的な流行に伴い，ホップの香りを強調したビールの需要が増えてきている．キリンビール社では，発酵中にホップを添加することにより，ビールに豊かなホップ香を付与できる独自技術を開発した[1]．

筆者はこの技術がホップ香の付与以外にも，発酵中にホップと酵母との相互作用の効果があるのではないかと考え，発酵とビール品質への影響を明らかにしようと試みた．結果として，以下のとおり３つのホップと酵母の相互作用とその機構の一端を明らかにすることができた．本稿では，それらの研究と応用について，紹介する．

1.　ホップと酵母の相互作用に関する研究

1-1.　発酵促進効果

発酵中でのホップの添加有無による発酵経過を詳細に比較したところ，ホップ添加をしたことにより，糖消費速度の上昇と浮遊酵母数の増加が見られ，発酵が促進されることを見出した（図2）．ホップには僅かに糖分解酵素が含まれることが知られていたが[2]，このような発酵促進効果は煮沸したホップを用いても認められたことから，ホップに由来する酵素活性の寄与は少ないと考えられた．一方で，発酵中にホップを添加することで，発酵液中の溶存炭酸ガスの濃度が低下することが確認できた（図3）．過飽和状態の溶存炭酸ガスは，酵母の増殖を阻害することが知られており[3]，発酵液に存在するホップ固形分の疎水性基が溶存炭酸ガスの放出を促進し，溶存炭酸ガス濃度が減少すると考えられた．そのほかの固形分として，過去の研究で報告がある活性炭[4]やオレンジピール等の添加によっても，同様に糖消費が促進されることが確認された．このことから，発酵中にホップを添加することによる発酵促進効果は，ホップ固体粒子に起因することが示唆された[5]．

1-2.　発酵由来の硫黄系オフフレーバーの低減

発酵によって酵母に生成されるビールに望ましくない香りとして，硫黄系オフフレーバーが知られているが，発酵中にホップを添加することによって硫黄系のオフフレーバーの１つである 2-mercapto-3-methyl-1-butanol の生成量の低減が観察された（図4）．

この現象は，前述した溶存炭酸ガスの放出促進による硫化水素のパージアウト効果，および酵母のメタボローム解析[6]から硫化水素からホモシステインへの代謝経路の活性化による効果の可能性が示唆された．

上記の現象による，発酵由来のオフフレーバーの低減によって，良好なホップ香気を引き出すことができると考えられた．

1-3.　プリン体低減効果

プリン体とは，核酸を構成する成分の一つで，様々な食品に含まれている．プリン体が肝臓で分解されると尿酸がつくられるが，尿酸が一定の濃度以上になると血中で結晶化し体に悪影響を及ぼすことがあるため，プリン体を低減した発泡酒や新ジャンルなどのビール類が開発されている．

図1.　ビールの原料となるホップ

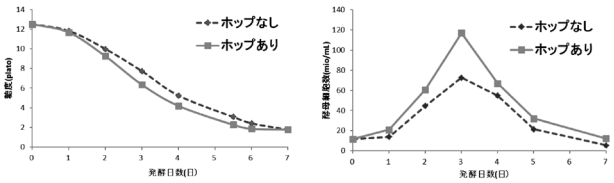


図2.　発酵中の糖度と浮遊酵母数の推移（ホップの添加量は３g/l）

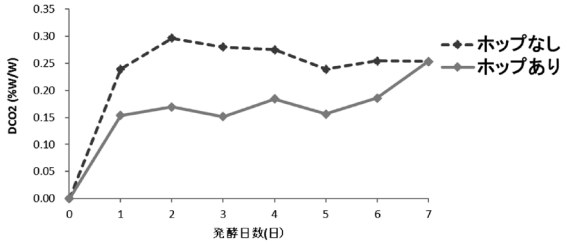


図3.　発酵中の溶存炭酸ガス濃度の推移

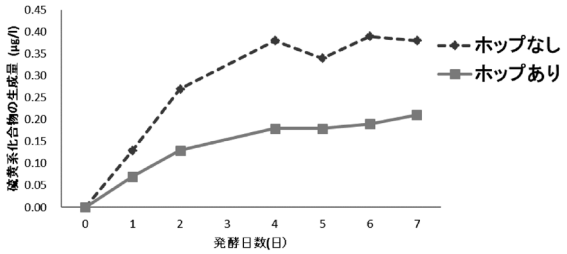


図4.　発酵中の硫黄系化合物（2-mercapto-3-methyl-1-butanol）の推移

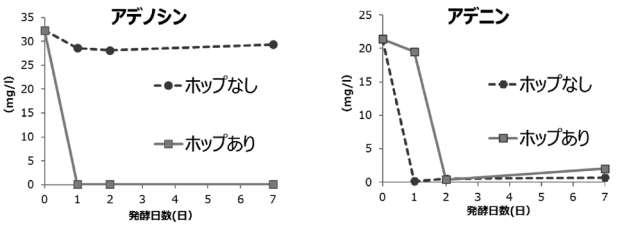


図5. 発酵中のアデノシンとアデニンの推移

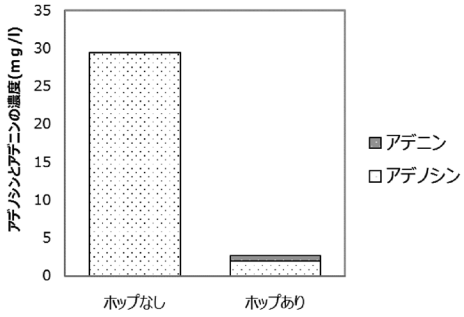


図6. 発酵後のアデノシンとアデニンの濃度

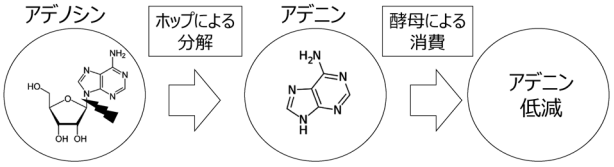


図7. ホップによるプリン体低減技術

筆者らは様々なビール類のプリン体を分析した結果，ホップの使い方によって含まれるプリン体が異なることを明らかにした．そこで麦汁にホップを添加し，プリン体成分を分析したところ，アデノシンが分解され，アデニンが生成された．この分解は，ホップを熱処理すると観察されなくなったことから，ホップに含まれる酵素の作用と考えられた．以上より，ホップはアデノシン分解活性を有することを明らかにした[7]．このアデノシン分解活性を活用して，プリン体を低減する製造技術を開発した．発酵中にホップを添加する方法を検討した結果，麦汁に含まれる非資化性のアデノシンが資化性のアデニンに変換され（図5），酵母によりアデニンが資化されることによって発酵液のプリン体を低減することができた（図6, 7）[8]．

2. ビール醸造への応用

これまで述べてきた3つの効果から，ホップを発酵時に添加する方法は，苦味を抑えて華やかなホップ香気を付与することができることに加え，酵母の発酵を促進し，オフフレーバーを抑えることができることを明らかとした．また本製法をプリン体オフの商品の製造に応用することでプリン体を低減しつつ，ホップ由来の香味の優れた，新たな製造技術を確立することができた．この現象はホップと酵母のコラボレーションによって生まれた産物であり，「おいしさと健康」に関する技術の進化へ貢献することができた．

おわりに

今回得られた研究成果を，科学的なエビデンスのある活用方法として，商品のリニューアルや新商品開発に展開を行った．本研究技術が活用されたキリンビール社の商品における，「おいしさ」や「プリン体オフ」に関する科学的エビデンスとして，商品と連動して訴求を行うことができた．今後も，ホップと酵母の相互作用の原理解明に向けた研究を進め，基礎研究から市場創出への貢献を目指していきたいと考えている．

（引用文献）

1）村上敦司，川崎由美子，目瀬友一朗，蒲生徹　ホップ香気を強調した発酵麦芽飲料の製造方法．特許wo2013/099535
2）Kaylyn R. Kirkpatrick, Thomas H. Shellhammer, A Cultvar-based screening of hops for dextrin degrading enzymatic potential. Journal of The ASBC Vol. 76, No. 4, 247–256 (2018)
3）Jones RP, Greenfield, PF: Effect of carbon dioxide on yeast growth and fermentation. Enzyme Microb. Technol., 4, 210 (1982)
4）福田典雄，平松幹雄，産本弘之，福崎智司　粉末活性炭素添加による溶存炭酸ガス濃度の低減および酵母への影響．醸協，91(4)，279–283 (1996)
5）土屋友理，太田拓，小林統，善本裕之，稲留弘乃　ビール発酵中におけるホップ添加が酵母へ及ぼす影響について．日本農芸学化学会2019年度大会講演要旨集 (2019)
6）Yoshida S, Imoto J, Minato T, Oouchi R, Sugihara M, Imai T, Ishiguro T, Mizutani S, Tomita M, Soga T, Yoshimoto H.: Development of bottom-fermenting Saccharomyces strains that produce high SO2 levels using integrated metabolome and transcriptome analysis. Appl. Environ. Microbiol., 74(9): 2787–96 (2008).
7）太田拓，土屋友理，杉山巧，太田惣介，加藤優，今井健夫，稲留弘乃　ホップに含まれるアデノシン分解活性の発見とビール醸造への応用可能性．生物工学会2019年度大会講演要旨集 (2019)
8）土屋友理，太田拓，杉山巧，羽場清人，加藤優，今井健夫，稲留弘乃　ホップのアデノシン分解活性を活用したプリン体オフビール系飲料の開発．生物工学会2019年度大会講演要旨集 (2019)

謝　辞　本研究は，キリンホールディングス株式会社酒類技術研究所において多くの方々に支えていただきながら行われたものです．研究にあたり，ご支援とご理解いただきました，酒類技術研究所井戸田裕二所長，また多大なるご助言とご指導を賜りました，稲留弘乃博士，善本裕之博士，小林統博士，太田拓氏，ならびにキリングループ各社の多くの関係者の尽力によるものであり，皆様の支えなくしてはこの賞をいただくことはできませんでした．深く感謝申し上げます．

日本農芸化学会
鈴　木　賞

日本農学会扱

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

本　会　扱

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

日本農芸化学会賞

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

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

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
3	昭和62年（1987）	抗生物質研究における生物有機化学的展開	大岳　望	東大応微研
4	昭和62年（1987）	デンプン科学における物理化学的手法の展開	小野宗三郎	前阪府大
5	昭和63年（1988）	酢酸菌の生化学的研究	飴山　實	山口大農
6	昭和63年（1988）	微生物の化学分類に関する研究	駒形　和男	東大応微研
7	平成元年（1989）	ユーグレナの細胞機能の解析と新規資源生物としての利用	北岡正三郎	阪府大農
8	平成元年（1989）	生理活性物質の構造活性相関と分子設計に関する研究	藤田　稔夫	京大農
9	平成2年（1990）	微生物の好気条件における応答機能の解明と分子育種に関する研究	矢野　圭司	東大農
10	平成2年（1990）	生体異物による代謝変動と制御に関する栄養学的研究	吉田　昭	名大農
11	平成3年（1991）	生物活性物質を生産する微生物とその応用に関する研究	岡見　吉郎	微化研
12	平成3年（1991）	食品・生体系におけるアミノカルボニル反応に関する研究	加藤　博通	東大農
13	平成4年（1992）	酵素反応の速度論的解析の展開	廣海啓太郎	福山大工
14	平成4年（1992）	植物起源の生理活性蛋白質の構造と機能に関する研究	船津　軍喜	九大農
15	平成5年（1993）	抗菌性物質の生産，作用，耐性に関する研究	伊﨑　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的解析と生命科学への応用	長谷川　明	岐阜大農
20	平成7年（1995）	生物間相互作用に関わる植物二次代謝産物の化学的研究	水谷　純也	北大農
21	平成8年（1996）	生体触媒の機能解析と応用に関する研究	小田　順一	京大化研
22	平成8年（1996）	微生物機能の資源・環境問題への利用に関する基礎的研究	児玉　徹	東大院農生科
23	平成9年（1997）	産業酵素の機能開発に関する分子論的研究と応用	一島　英治	東北大農
24	平成9年（1997）	コレステロール並びに脂肪酸代謝の制御に関する食品栄養学的研究	菅野　道廣	九大農
25	平成10年（1998）	動物の遺伝子，クロマチン，染色体の分子細胞生物学的研究	水野　重樹	東北大農
26	平成10年（1998）	生理活性タンパク質の構造と機能に関する研究	山﨑　信行	九大農
27	平成11年（1999）	グリコシダーゼの分子機構に関する研究	千葉　誠哉	北大農
28	平成11年（1999）	X線結晶解析とタンパク質工学による酵素の構造と機能に関する研究	松澤　洋	東大院農生科
29	平成12年（2000）	生理活性物質を用いた免疫系および骨代謝系細胞の分化と機能発現機構の解析	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	冨田　房男	北大院農
35	平成15年（2003）	有用微生物酵素に関する基礎と応用	荒井　基夫	阪府大院農生
36	平成15年（2003）	糖蛋白質の合成及び細胞内輸送の阻害剤の発見と作用機構の研究	高月　昭	理研
37	平成16年（2004）	微生物の新規な代謝機能の解明とその応用に関する研究	加藤　暢夫	京大院農
38	平成16年（2004）	古細菌新規エーテル型リン脂質に関する進化的，分類学的，生態学的研究	古賀　洋介	産医大医
39	平成17年（2005）	微生物の形態分化・二次代謝の遺伝生理学的解析と応用研究	越智　幸三	食総研
40	平成17年（2005）	環境分野における微生物の新規な代謝機能の開発と分子基盤	古川　謙介	九大院農
41	平成18年（2006）	フラボノイドの生態生物化学に関する研究	田原　哲士	北大院農
42	平成18年（2006）	ジベレリンの生理作用の多様性解明に関する研究	山口五十麿	東大院農生科
43	平成19年（2007）	酵母の糖鎖生物学および糖鎖工学に関する研究	地神　芳文	産総研
44	平成19年（2007）	枯草菌代謝ネットワークのカタボライト制御の分子機作	藤田泰太郎	福山大生命工
45	平成20年（2008）	微生物による合成高分子の分解・代謝に関する生化学的・分子生物学的研究	河合富佐子	岡山大資生研
46	平成20年（2008）	食品機能分子と腸管系の相互作用の解析	清水　誠	東大院農生科
47	平成21年（2009）	枯草菌の遺伝・育種に関する先導的研究	河村富士夫	立教大理
48	平成21年（2009）	菌類の生理活性二次代謝産物に関する生物有機化学的研究	佐々　武史	山形大名誉教授
49	平成22年（2010）	食品成分に関する脂質栄養学的研究	今泉　勝己	九大院農
50	平成22年（2010）	好熱菌由来の極限酵素の機能開発	大島　敏久	九大院農
51	平成23年（2011）	麹菌の細胞生物学的解析と応用に関する研究	北本勝ひこ	東大院農生科
52	平成23年（2011）	微生物によるヘテロオリゴ糖代謝の分子細胞学的解析と複合糖質工学の新展開	山本　憲二	石川県大資源研
53	平成24年（2012）	植物に含まれる生理活性物質の化学と生理機能に関する研究	山根　久和	東大生物工学セ
54	平成24年（2012）	有用微生物の細胞機能に関する分子遺伝生化学的研究	依田　幸司	東大院農生科
55	平成25年（2013）	バイオインフォマティ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）	微生物による芳香族化合物分解システムの生化学的・分子生物学的解明	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

農芸化学技術賞

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
1（イ）	昭和43年（1968）	清酒製造法の機械化	安藤　智雄	大倉酒造
（ロ）			栗山　一秀	大倉酒造
（ハ）			今安　聰	大倉酒造
2（イ）	昭和43年（1968）	新型屋外醗酵貯酒タンクの開発と実用化	髙柳　正	朝日麦酒
（ロ）			原田　恒雄	朝日麦酒
3（イ）	昭和44年（1969）	イミドメチル菊酸エステルの創製に関する研究	加藤　武明	住友化学工業
（ロ）			植田　賢三	住友化学工業
4（イ）	昭和44年（1969）	黒麹菌の耐酸性プロテアーゼの研究並びにその工業化	吉田　文彦	キッコーマン醤油
（ロ）			一島　英治	キッコーマン醤油
5（イ）	昭和45年（1970）	洗剤配合用アルカリ・プロテアーゼの研究ならびに工業生産	草井　清	長瀬産業

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
（ロ）			小巻　利章	長瀬産業
6	昭和45年（1970）	デキストランの工業的製造法の確立	篠田　　晃	名糖産業
7	昭和46年（1971）	発酵工程の自動化についての貢献	七字　三郎	微工研
8（イ）	昭和46年（1971）	注射用無水結晶ぶどう糖（α-D-型およびβ-D-型）の製造	山下　一男	東海糖業
（ロ）			服部　圭助	東海糖業
（ハ）			伊藤　芳直	東海糖業
9	昭和47年（1972）	活性スラッジ法による産業排水の処理	小野　英男	住友重機械工業
10	昭和48年（1973）	コラーゲンの新しい応用	宮田　暉夫	日本皮革
11（イ）	昭和49年（1974）	清酒泡なし酵母の造成およびその実用化	大内　弘造	醸試
（ロ）			布川弥太郎	醸試
（ハ）			熊谷知栄子	醸試
（ニ）			秋山　裕一	国税庁鑑定企画
12（イ）	昭和49年（1974）	甜菜糖製造におけるメリビアーゼ応用新技術の開発とその工業化	鈴木　英雄	微工研
（ロ）			上林　　明	微工研
（ハ）			小原　潤一	北海道糖業
13	昭和50年（1975）	ジベレリンを利用する無発芽麦芽製造法の開発	田原　早苗	朝日麦酒
14（イ）	昭和51年（1976）	発酵排液を活用した有機入り化成肥料の製造法	河盛　好昭	協和発酵工業
（ロ）			平野　欣也	協和発酵工業
15（イ）	昭和51年（1976）	微生物加水分解酵素の応用開発	辻阪　好夫	阪市工研
（ロ）			岡田　茂孝	阪市工研
16	昭和52年（1977）	配合飼料生産技術の改良	麻生　和衛	日本農産工業
17（イ）	昭和52年（1977）	ポリビニルアルコールの微生物分解とその含有排水処理への応用	鈴木　智雄	微工研
（ロ）			太宰　宙朗	微工研
（ハ）			福永　和二	クラレ
18	昭和53年（1978）	高強度コンクリート用高性能減水剤の研究開発	服部　健一	花王石鹸
19（イ）	昭和53年（1978）	醸造酢の新生産技術と利用法の開発	正井　博之	中埜酢店
（ロ）			川村　吉也	中埜酢店
（ハ）			山田　弘毅	中埜酢店
20	昭和54年（1979）	ビール製造技術に関する化学的並びに微生物学的研究	天羽　幹夫	朝日麦酒
21（イ）	昭和55年（1980）	酵素法による L-リジン製造法の開発	福村　　隆	阪市大理
（ロ）			加藤　嵩一	東レ
22（イ）	昭和55年（1980）	サリノマイシンの発見と発酵生産技術の開発	宮崎　幸雄	科研化学
（ロ）			原　　正幸	科研化学
23（イ）	昭和56年（1981）	新ステロイド醗酵の開発	今田　幸男	三菱化成
（ロ）			石川　八郎	三菱化成
（ハ）			西川大吉郎	三菱化成
24	昭和56年（1981）	酵母を用いる食品工業排水新処理法の開発	吉沢　　淑	醸試
25（イ）	昭和57年（1982）	セラチオペプチダーゼの工業生産とその医薬への利用	友田　勝巳	武田薬品工業
（ロ）			宮田　孝一	武田薬品工業
（ハ）			磯野　正雄	元武田薬品工業
（ニ）			大村栄之助	武田薬品工業
26（イ）	昭和58年（1983）	3-フェノキシベンジル系合成ピレスロイドの発明・開発	板谷　信重	住友化学工業
（ロ）			松尾　憲忠	住友化学工業
（ハ）			奥野　吉俊	住友化学工業
（ニ）			吉岡　宏輔	住友化学工業
27（イ）	昭和58年（1983）	有用キラーワイン酵母によるワイン純粋醸造法の開発と産膜病の防止	原　　昌道	醸試
（ロ）			飯村　　穣	醸試
（ハ）			大塚　謙一	元醸試
28（イ）	昭和59年（1984）	穀類原料の無蒸煮・低温蒸煮アルコール醗酵技術の開発	松元　信也	サントリー
（ロ）			吉栖　　肇	サントリー
（ハ）			宮田　　進	サントリー
（ニ）			井上　　繁	サントリー
29（イ）	昭和59年（1984）	微生物によるリパーゼの工業生産とその利用	町田　晴夫	名糖産業
（ロ）			東　　俊彦	名糖産業
（ハ）			国生　純孝	名糖産業
30（イ）	昭和60年（1985）	L-システインの新製造法の開発と工業化	佐野孝之輔	味の素
（ロ）			山本　　泰	味の素
（ハ）			楠本　勇夫	味の素
（ニ）			横関　健三	味の素
31（イ）	昭和61年（1986）	植物細胞培養によるシコニン系化合物の生産	藤田　泰宏	三井石油化学工業
（ロ）			菅　　忠三	三井石油化学工業
（ハ）			原　　康弘	三井石油化学工業
（ニ）			松原　浩一	三井石油化学工業
32（イ）	昭和61年（1986）	酵素法によるヒト・インシュリンの半合成	森原　和之	東宝薬品工業
（ロ）			岡　　達	塩野義製薬
（ハ）			続木　博茂	塩野義製薬
33（イ）	昭和62年（1987）	ライトビールの創成～香味品質の設計技法の開発と応用	木村　良臣	キリンビール
（ロ）			橋本　直樹	キリンビール
（ハ）			長島　義明	キリンビール
（ニ）			吉岡　和夫	キリンビール
34（イ）	昭和62年（1987）	フラクトオリゴ糖の工業生産とその利用開発	日高　秀昌	明治製菓
（ロ）			栄田　利章	明治製菓
（ハ）			足立　　堯	明治製菓
（ニ）			斉藤　安弘	明治製菓
35（イ）	昭和63年（1988）	微生物によるアクリルアミド製造法の開発と工業化	中井　公忠	日東化学工業
（ロ）			渡辺　一郎	日東化学工業
（ハ）			佐藤　好昭	日東化学工業
（ニ）			榎本　兼彦	三菱レイヨン
36（イ）	昭和63年（1988）	家畜用抗生物質チオペプチン，ビコザマイシンの発見と開発	三好　歳雄	藤沢薬品工業
（ロ）			青木　初夫	藤沢薬品工業
（ハ）			向阪　正信	藤沢薬品工業

No.		受賞年度		業績論文表題	氏名	所属（当時）
	（ニ）				許斐　聡雄	藤沢薬品工業
37	（イ）	平成元年	（1989）	酵素法による7-アミノセファロスポラン酸（7ACA）製造技術の研究	都築　勝昭	旭化成工業
	（ロ）				渋谷　友三	東洋醸造
	（ハ）				小松　謙一	旭化成工業
	（ニ）				市川　茂彰	旭化成工業
38	（イ）	平成元年	（1989）	アミノ配糖体抗生物質アストロミシンの開発	奈良　　高	協和発酵工業
	（ロ）				岡地　　諒	協和発酵工業
	（ハ）				手柴　貞夫	協和発酵工業
	（ニ）				倉都　祥行	協和発酵工業
39	（イ）	平成2年	（1990）	シアル酸及び関連酵素の発酵生産と臨床検査薬の開発	塚田　陽二	マルキン醤油
	（ロ）				太田　泰弘	マルキン醤油
	（ハ）				杉森　恒武	マルキン醤油
40	（イ）	平成2年	（1990）	洗剤用アルカリセルラーゼの開発	伊藤　　進	花王
	（ロ）				川合　修次	花王
	（ハ）				岡本暉公彦	花王
41	（イ）	平成3年	（1991）	圧力をプロセスに用いる果実加工食品の開発	堀江　　雄	明治屋
	（ロ）				木村　邦男	明治屋
	（ハ）				堀　　恵一	三菱重工業
42	（イ）	平成3年	（1991）	工業生産用ファージベクターの開発とそれによる診断用酵素の生産	中野　衛一	キッコーマン
	（ロ）				小山　泰二	キッコーマン
	（ハ）				鈴木　　勝	キッコーマン
	（ニ）				増田　　力	野田産研
43	（イ）	平成4年	（1992）	性フェロモンによる害虫防除	小川　欽也	信越化学工業
	（ロ）				山本　　昭	信越化学工業
	（ハ）				手塚　晴也	信越化学工業
	（ニ）				福本　毅彦	信越化学工業
44	（イ）	平成4年	（1992）	実用的なATP再生系の構築とヌクレオチド類生産への応用	藤尾　達郎	協和発酵工業
	（ロ）				丸山　明彦	協和発酵工業
	（ハ）				杉山　喜好	協和発酵工業
	（ニ）				古屋　　晃	協和発酵工業
45	（イ）	平成5年	（1993）	アサヒスーパードライの開発	薄葉　　久	アサヒビール
	（ロ）				中川　正人	アサヒビール
	（ハ）				江藤　正和	アサヒビール
46	（イ）	平成5年	（1993）	家庭・防疫用ピレスロイド―エトック®―の開発	梅村　武明	住友化学工業
	（ロ）				広原日出男	住友化学工業
	（ハ）				矢野　俊彦	住友化学工業
47	（イ）	平成6年	（1994）	フェロモンを利用したトラップの開発	小野　幹夫	富士フレーバー
	（ロ）				森　　正隆	日本たばこ産業
	（ハ）				Leal, Walter Soares	蚕糸・昆虫農技研
48	（イ）	平成6年	（1994）	鶏卵抗体の大量生産および産業利用技術の開発	八田　　一	太陽化学
	（ロ）				赤地　重光	太陽化学
	（ハ）				金　　武祚	太陽化学
49	（イ）	平成7年	（1995）	免疫抑制剤FK506（タクロリムス）の発見と開発	木野　　亨	藤沢薬品工業
	（ロ）				後藤　俊男	藤沢薬品工業
	（ハ）				細田　純而	藤沢薬品工業
	（ニ）				奥原　正国	藤沢薬品工業
50	（イ）	平成7年	（1995）	トランスグルタミナーゼの有用性研究とその実用化	本木　正雄	味の素
	（ロ）				添田　孝彦	味の素
	（ハ）				安藤　裕康	天野製薬
	（ニ）				松浦　　明	天野製薬
51	（イ）	平成8年	（1996）	タンパク質誘導体新薬「ノイアップ」の開発	伊藤　菁我	協和発酵工業
	（ロ）				久我　哲郎	協和発酵工業
	（ハ）				岡部　正実	協和発酵工業
	（ニ）				横尾　義春	協和発酵工業
52	（イ）	平成8年	（1996）	遺伝子組換え法によるpre-S2含有B型肝炎ワクチン製造法の開発	藤沢　幸夫	武田薬品工業
	（ロ）				黒田　俊一	神戸大バイオ研
	（ハ）				小林　　真	武田薬品工業
	（ニ）				垣沼　淳司	名大農
53	（イ）	平成9年	（1997）	耐熱性酵素の工業的生産と利用	中島　　宏	ユニチカ
	（ロ）				永田　和彦	ユニチカ
	（ハ）				影山　雅夫	ユニチカ
	（ニ）				近藤　仁司	ユニチカ
54	（イ）	平成9年	（1997）	Coryneform bacteria MJ-233株の分子育種法の確立とその菌学的特徴を利用した新規バイオプロセスの開発	湯川　英明	三菱化学
	（ロ）				寺沢　真人	三菱化学
	（ハ）				小林　　幹	三菱化学
	（ニ）				内田　康一	三菱化学
55	（イ）	平成10年	（1998）	新規酵素による澱粉からのトレハロース製造法の開発	杉本　利行	林原
	（ロ）				久保田倫夫	林原生物化学研究所
	（ハ）				仲田　哲也	林原生物化学研究所
	（ニ）				津崎　桂二	林原生物化学研究所
56	（イ）	平成10年	（1998）	バクテリアセルロースの生産，物性の特徴とその利用	山中　　茂	味の素
	（ロ）				渡部乙比古	味の素
	（ハ）				井口　正俊	物質工学研
	（ニ）				西　　美緒	ソニー
57	（イ）	平成11年	（1999）	プロアントシアニジンの機能性解明と開発	有賀　敏明	キッコーマン
	（ロ）				細山　　浩	キッコーマン
	（ハ）				徳武　昌一	キッコーマン
	（ニ）				山越　　純	キッコーマン
58	（イ）	平成11年	（1999）	*Bacillus brevis* による上皮細胞増殖因子の工業的製造法の確立	高木　広明	ヒゲタ醤油
	（ロ）				東條　　敬	ヒゲタ醤油
	（ハ）				恵比須省吾	ヒゲタ醤油

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
（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　弘挙	サッポロビール
60（イ）	平成12年（2000）	D-アミノ酸生産用バイオリアクターの開発	高橋　里美	鐘淵化学工業
（ロ）			池中　康裕	鐘淵化学工業
（ハ）			難波　弘憲	鐘淵化学工業
（ニ）			矢島　麗嘉	鐘淵化学工業
61（イ）	平成13年（2001）	クレアチニン分解酵素群の開発および改良―クレアチニン測定検査薬の高性能化を目指して―	西矢　芳昭	東洋紡績
（ロ）			山本　和巳	東洋紡績
（ハ）			川村　良久	東洋紡績
（ニ）			愛水　重典	東洋紡績
62（イ）	平成14年（2002）	花色デザイン技術と花卉新品種の開発	久住　高章	サントリー
（ロ）			田中　良和	サントリー
（ハ）			鈴木　賢一	サントリー
（ニ）			勝元　幸久	サントリー
63（イ）	平成14年（2002）	新規機能性を付加した加工米の開発研究	森山　信雄	アルファー食品
（ロ）			篠崎　隆	アルファー食品
（ハ）			金山　功	アルファー食品
（ニ）			矢冨　伸治	アルファー食品
64（イ）	平成15年（2003）	新規昆虫成長制御剤ピリプロキシフェンの開発	波多腰　信	住友化学工業
（ロ）			西田寿美雄	住友化学工業
（ハ）			岸田　博	シンク・ケミカル
（ニ）			大内　晴	イージーエス
65（イ）	平成15年（2003）	*Helicobacter pylori* 抑制効果に優れたプロバイオティクスヨーグルトの開発	古賀　泰裕	東海大医
（ロ）			木村　勝紀	明治乳業
（ハ）			福井　宗徳	明治乳業
（ニ）			新井　秀武	明治乳業
66（イ）	平成16年（2004）	ホタルルシフェラーゼの応用開発	村上　成治	キッコーマン
（ロ）			辰巳　宏樹	キッコーマン
（ハ）			梶山　直樹	キッコーマン
（ニ）			榊原　達哉	キッコーマン
67（イ）	平成16年（2004）	抗真菌剤 Micafungin（FK463）の発見と開発	橋本　正治	藤沢薬品工業
（ロ）			岩元　俊朗	藤沢薬品工業
（ハ）			鶴海　泰久	藤沢薬品工業
（ニ）			橋本　道真	藤沢薬品工業
68（イ）	平成18年（2006）	高効率バイオ不斉還元システムの開発と工業化	八十原良彦	カネカ
（ロ）			木崎　憲之	カネカ
（ハ）			川野　茂	カネカ
（ニ）			長谷川淳三	カネカ
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
（ニ）			小野　佳子	サントリー
73（イ）	平成20年（2008）	新規ネオニコチノイド系殺虫剤クロチアニジンの開発	采女　英樹	住友化学
（ロ）			高延　雅人	住友化学
（ハ）			横田　篤宜	住友化学
（ニ）			赤山　敦夫	住友化学
74（イ）	平成21年（2009）	L-テアニンの工業的生産技術の確立と機能性食品としての研究開発	ジュネジャ レカ ラジュ	太陽化学
（ロ）			朱　政治	太陽化学
（ハ）			大久保　勉	太陽化学
（ニ）			小関　誠	太陽化学
75（イ）	平成22年（2010）	*Corynebacterium glutamicum* を用いたタンパク質分泌生産系の開発	菊池　慶実	味の素
（ロ）			萬年　輝久	味の素
（ハ）			竹中　康浩	味の素
（ニ）			小島淳一郎	味の素
76（イ）	平成22年（2010）	新奇蛋白質修飾酵素プロテイングルタミナーゼの発見と食品加工用酵素としての開発	山口庄太郎	天野エンザイム
（ロ）			松原　寛敬	天野エンザイム
（ハ）			佐藤　公彦	天野エンザイム
（ニ）			天野　仁	天野エンザイム
77（イ）	平成23年（2011）	ビール製造における微生物品質保証技術開発について～食の安心・安全を守るために～	佐見　学	アサヒビール
（ロ）			坂本　幹太	アサヒビール
（ハ）			鈴木　康司	アサヒビール
（ニ）			飯島　和丸	アサヒビール
78（イ）	平成23年（2011）	FAD グルコース脱水素酵素の発見と，それを応用した新規血糖値センサの開発	中南　貴裕	パナソニックヘルスケア
（ロ）			中山　潤子	パナソニックヘルスケア
（ハ）			小村　啓悟	池田糖化工業
（ニ）			眞田　浩一	池田糖化工業
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

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
（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	カルピス
（ロ）			中村　康則	カルピス
84	平成26年（2014）	ジペプチド発酵技術の開発と工業化	協和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
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	牧野　聖也	明治
（ロ）			池上　秀二	明治
（ハ）			狩野　宏	明治
（ニ）			伊藤　裕之	明治
87	平成27年（2015）	血漿中の遊離アミノ酸プロファイルを活用した新規疾病リスク評価法の開発	味の素株式会社（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	サッポロビール株式会社（賛助会員）	
89（イ）	平成27年（2015）	分析・合成・調香技術の総合による新規食品香料開発	南木　昂	長谷川香料
（ロ）			黒林　淑子	長谷川香料
（ハ）			渡辺　広幸	長谷川香料
（ニ）			前田　知子	長谷川香料
90	平成27年（2015）	交流高電界殺菌法を利用した果汁製品の製造	ポッカサッポロフード＆ビバレッジ株式会社（賛助会員）	
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	山本　万里	農研機構食総研
（ロ）			立花　宏文	九大院農学研究院
（ハ）			酒瀬川洋児	JA かごしま
（ニ）			岡本　武久	アサヒ飲料
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	上田　恭義	カネカ
（ロ）			植田　尚宏	カネカ
（ハ）			久保　博司	カネカ
（ニ）			北野　光昭	カネカ
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	キッコーマン株式会社（賛助会員）	
94（イ）	平成28年（2016）	ウイルス感染防御機能を持つ *Lactococcus lactis* JCM5805 の発見と事業応用	藤原　大介	キリン
（ロ）			城内　健太	小岩井乳業
（ハ）			杉村　哲	キリン
（ニ）			藤井　敏雄	キリン
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	味の素株式会社（賛助会員）	
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	塩野　貴史	キリン
（ロ）			河合淳一郎	キリンビバレッジ
（ハ）			山本研一朗	キリン
（ニ）			四元　祐子	キリン
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	サントリーホールディングス株式会社（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用いた難消化性グルカンの生産	日本食品化工株式会社（賛助会員）	
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

農芸化学賞および農芸化学奨励賞

農芸化学賞（日本農学会扱）

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

農芸化学賞（本会扱）

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
1	昭和27年（1952）	結晶性カタラーゼに関する研究	白川　正治	福岡女大
2（イ）	昭和27年（1952）	イソアミラーゼに関する研究	丸尾　文治	東大農
（ロ）			小林　恒夫	東大農
3	昭和28年（1953）	酵母のグルタチオンに関する研究	黒岩　芳朗	キリン麦酒
4	昭和28年（1953）	鎖状高分子分裂の動力学及びその関連研究	千手　諒一	九大農
5	昭和28年（1953）	ペニシリン分解酵素に関する研究	村尾　澤夫	鳥取大農
6	昭和29年（1954）	牛のビタミン B_{12} 欠乏とその代謝機構に関する研究	岩本　喜一	滋賀県立農短大
7	昭和29年（1954）	生体内における蛋白質の合成機作に関する研究	志村　憲助	東北大農
8	昭和29年（1954）	菌核菌の生化学的研究	里村　幸男	阪市大理工
9	昭和30年（1955）	稲熱病菌の代謝生産物に関する研究	玉利勤治郎	新潟大農
10	昭和30年（1955）	油脂の酸化防止に関する研究	田村　三郎	東大農
11	昭和30年（1955）	黒斑病甘薯の病理化学的研究	瓜谷　郁三	名大農
12（イ）	昭和31年（1956）	酸化細菌による麹酸及び新γ-パイロン誘導体の生成に関する研究	池田庸之助	東大応微研
（ロ）			相田　　浩	東大応微研
13	昭和31年（1956）	*Aspergillus versicoler* の代謝産物に関する研究 新色素Sterigmatocystin及びVersicolorinの構造決定	初田　勇一	鳥取大農
14	昭和31年（1956）	過沃素酸酸化による生理的活性蛋白質の研究	前川　一之	愛媛大農
15	昭和32年（1957）	乳製品のアミノ・カルボニル反応に関する研究	足立　　達	東北大農
16	昭和32年（1957）	糸状菌のアミラーゼに関する研究	岡崎　　浩	三共
17	昭和32年（1957）	微生物のクエン酸分解に関する研究	高橋　　甫	東大応微研
18	昭和33年（1958）	*Mentha rotundifolia* 精油の新テルペンケトン rotundifolone の研究	清水　純夫	信州大農
19	昭和33年（1958）	脂質のクロマトグラフ的研究	野田万次郎	西京大農
20	昭和33年（1958）	微生物の Phenolsulphatase について	原田　篤也	阪大産研
21	昭和34年（1959）	第二菊酸の完全合成並びにピレトリン類の絶対配置の決定	井上　雄三	京大化研
22	昭和34年（1959）	火落菌の新生育因子Hiochic Acid に関する研究	田村　學造	東大農
23	昭和34年（1959）	複合脂質に関する研究	藤野　安彦	帯畜大酪農
24（イ）	昭和35年（1960）	黒麹菌の澱粉分解酵素系に関する研究	上田誠之助	九大農
（ロ）			林田　晋策	九大農
25	昭和35年（1960）	酵母リボ核酸関連化合物の酵素的分解並びに呈味作用に関する研究	國中　　明	ヤマサ醤油
26	昭和35年（1960）	*Penicillium islandicum* の生産する毒性物質，islanditoxin の化学構造に関する研究	丸茂　晋吾	理研
27	昭和36年（1961）	抗滲透圧性酵母の研究	大西　　博	野田産研
28	昭和36年（1961）	結晶Phosphoglyceric acid mutase に関する研究	千葉　英雄	京大農
29	昭和36年（1961）	*Streptomyces griseus* の生産する新プロテアーゼに関する研究	野本　正雄	理研
30	昭和36年（1961）	fungisporin に関する研究	宮尾　興平	エーザイ
31	昭和36年（1961）	植物過酸化酵素に関する研究	森田　雄平	京大食研
32	昭和36年（1961）	細菌アミラーゼの酵素化学的性質に関する研究	山本　武彦	阪市大理工
33	昭和37年（1962）	テルペン類代謝を中心とした罹病甘藷の生化学的研究	赤沢　　堯	名大農
34（イ）	昭和37年（1962）	『はなひりのき』の有効成分“Grayanotoxin”の構造に関する研究	岩佐　順吉	岡山大農
（ロ）			熊沢善三郎	京大農
35	昭和37年（1962）	微生物のケト酸代謝に関する研究	栃倉辰六郎	京大農
36	昭和37年（1962）	フラボノイド色素の化学的研究	中林　敏郎	静岡大農
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	福井　作蔵	東大応微研
38	昭和37年（1962）	ロテノンおよび関連化合物の完全合成	宮野　眞光	東大農
39	昭和38年（1963）	サリゲニン環状燐酸エステルの研究	江藤　守總	九大農
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	桐村　二郎	味の素中研
41	昭和38年（1963）	パパインの酵素作用に関する研究	副島　正美	東北大農
42	昭和38年（1963）	有機燐殺虫剤の研究	西沢　吉彦	住友化学工業
43	昭和38年（1963）	X線ディフラクトメーターによる澱粉の研究	檜山　　進	阪大産研
44	昭和38年（1963）	乳酸菌のイソメラーゼに関する研究	山中　　啓	香川大農
45	昭和39年（1964）	植物による硫酸からの含硫アミノ酸合成の生化学的研究	旭　　正	名大農
46	昭和39年（1964）	アントシアニンとその褪色酵素に関する研究	坂村　貞雄	北大農
47	昭和39年（1964）	放線菌の生産する殺虫成分Piericidin A に関する研究	高橋　信孝	東大農
48	昭和39年（1964）	グルタミン酸醗酵におけるビオチンの作用に関する研究	田中　勝宣	協和発酵
49	昭和39年（1964）	麦類赤黴病菌の色素Rubrofusarin の化学構造	田中　　博	名大農
50	昭和39年（1964）	糸状菌の耐酸性α-アミラーゼに関する研究	蓑田　泰治	東大農
51	昭和40年（1965）	蚕黒きょう病菌の生産する毒素Destruxin B の化学構造	久山　眞平	東大農
52	昭和40年（1965）	テアニンの生合成に関する研究	佐々岡　啓	京大食研
53	昭和40年（1965）	麹菌のα-アミラーゼの生成に関する研究	外村　健三	醗酵研
54	昭和40年（1965）	鶏卵卵白の泡立ちに関する研究	中村　　良	名大農
55	昭和40年（1965）	Ciliatine の生化学的研究	堀口　雅昭	東大農
56	昭和40年（1965）	ジベレリン関連諸物質の合成に関する研究	森　　謙治	東大農
57	昭和41年（1966）	合成薄荷に関する研究	上田　博夫	阪府大農
58	昭和41年（1966）	糸状菌のペクチン質分解酵素に関する研究	遠藤　　章	三共
59	昭和41年（1966）	新植物生長調節物質abscisin II に関する化学的研究	大熊　和彦	理研
60	昭和41年（1966）	Blasticidin S の化学構造の決定	大岳　　望	東大応微研
61	昭和41年（1966）	微生物に対する表面活性剤の作用とその応用	大林　　晃	鹿児島大農
62	昭和41年（1966）	天然フェノール化合物の合成に関する研究	深海　　浩	京大農
63	昭和41年（1966）	筋肉蛋白質の代謝回転	舩引　龍平	岩手大農
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	掘越　弘毅	理研
65	昭和41年（1966）	微生物プロテアーゼのエラスターゼ活性と特異性に関する研究	森原　和之	塩野義製薬

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
66	昭和41年（1966）	結晶アミン酸化酵素に関する研究	山田　秀明	京大食研
67	昭和42年（1967）	微生物によるビオチンの生合成に関する研究	岩原章二郎	香川大農
68	昭和42年（1967）	細菌のグルタミン酸生合成系における代謝制御	大石　邦夫	東大応微研
69	昭和42年（1967）	食品の非酵素的褐変に関する研究	加藤　博通	東大農
70	昭和42年（1967）	タバコアルカロイドの立体特異的分解および生合成機構に関する研究	木佐木卓郎	専売中研
71	昭和42年（1967）	コムギ斑点病菌の生産する新植物生長調整物質ヘルミントスポロールとその関連物質に関する研究	桜井　　成	東大農
72	昭和42年（1967）	微生物による炭化水素の利用に関する研究	髙橋　穣二	東京教育大農
73	昭和42年（1967）	生理活性と化学構造との相関性の解析に関する研究	藤田　稔夫	京大農
74	昭和42年（1967）	タバコモザイクウイルス蛋白質の化学構造に関する研究	船津　軍喜	九大農
75	昭和42年（1967）	家蚕幼虫の核酸消化酵素に関する研究	向井純一郎	九大農

農芸化学奨励賞

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
76	昭和43年（1968）	ルーピン未熟種子に含まれる植物生長調整物質に関する研究	小清水弘一	京大農
77	昭和43年（1968）	枯草菌プロテアーゼに関する研究	鶴　　大典	阪市大理
78	昭和43年（1968）	シリル法によるヌクレオシドの合成	西村　卓三	三共中研
79	昭和43年（1968）	青葉アルコール反応に関する研究	畑中　顯和	京大化研
80	昭和43年（1968）	大豆蛋白質に関する研究	福島　男児	キッコーマン中研
81（イ）	昭和43年（1968）	病、傷害植物におけるポリフェノールの生成と酸化に関与する酵素類の生化学的研究	南川　隆雄	都立大理
（ロ）			兵藤　　宏	名大農
82	昭和43年（1968）	結晶*p*-hydroxybenzoate hydroxylase に関する研究	矢野　圭司	東大農
83	昭和43年（1968）	ニコチン、ピレスリン殺虫剤の毒理学的研究	山本　　出	東農大農
84	昭和44年（1969）	ポリオキシンの化学構造の研究	磯野　　清	理研
85	昭和44年（1969）	新抗生物質ピロールニトリンに関する研究	今中　　宏	藤沢薬品工業
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）	セリン生合成系と解糖系の代謝分岐に関係する酵素類の構造と機能	杉本　悦郎	京大農
96	昭和45年（1970）	微生物糖イソメラーゼに関する研究	高崎　義幸	微工研
97	昭和45年（1970）	*Candida utilis* によるアルドペントースよりケトペントースへの変換酵素とその制御機構に関する研究	堀津　浩章	岐阜大農
98（イ）	昭和45年（1970）	高等植物に含まれる新ジベレリンおよびジベレリングルコシドの単離と構造解明	室伏　　旭	東大農
（ロ）			横田　孝雄	東大農
99	昭和45年（1970）	Protoplast bursting facter に関する研究	山口　　務	東洋醸造研
100（イ）	昭和46年（1971）	大豆蛋白質の酵素分解―プラステイン合成に関する研究	荒井　綜一	東大農
（ロ）			山下　道子	東大農
101	昭和46年（1971）	牛乳カゼインの非酵素的凝固現象に関する研究	伊藤　敞敏	東北大農
102	昭和46年（1971）	枯草菌の生産する新界面活性ペプチドリピド“サーファクチン”に関する研究	垣沼　淳司	武田薬品工業
103	昭和46年（1971）	青かびの生産するプロテアーゼ・インヒビターに関する研究	嶋田　　協	三重大農
104	昭和46年（1971）	ビタミン類の糖化合物に関する研究	鈴木　幸雄	岡山大農生研
105	昭和46年（1971）	微生物によるコレステロール側鎖の切断に関する研究	長澤道太郎	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生合成の調節機構に関する研究	鬼頭　　誠	京大食研
112	昭和47年（1972）	微生物による Ribonucleotide 関連物質の代謝と利用に関する研究	坂井　拓夫	阪府大農
113	昭和47年（1972）	蚕黒きょう病に関する化学的研究	鈴木　昭憲	東大農
114	昭和47年（1972）	コリシンの作用機構に関する研究	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）	Φx174DNA の合成とそれにおよぼす宿主機能に関する研究	駒野　　徹	京大農
119	昭和48年（1973）	細菌による L-グルタミン酸の菌体外透過蓄積機構に関する研究	渋川　　満	旭化成工業
120	昭和48年（1973）	Phytohemagglutinin（植物性赤血球凝集素）の生化学的研究	髙橋　孝雄	三重大農
121	昭和48年（1973）	蝿毒草殺虫成分の研究	谷口　栄二	九大農
122（イ）	昭和48年（1973）	マロラクチック発酵と同発酵細菌増殖促進―新化合物“グルコシルパントテン酸”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）	牛肉の加熱香気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（ポリオキシン J の全合成など）	葛原　弘美	理研
（ロ）			大類　　洋	理研
127	昭和49年（1974）	酵母の有機酸代謝に関する研究	斉　　敏行	朝日麦酒
128	昭和49年（1974）	食品香気成分の合成的研究	中谷　陽一	お茶大
129	昭和49年（1974）	酵母のカルボキシペプチダーゼに関する研究	林　　力丸	京大食研
130	昭和49年（1974）	タンク培養における酸素と炭酸ガスの生理的役割とその制御	廣瀬　義夫	味の素
131	昭和49年（1974）	高温性放線菌と耐熱性酵素	水沢　　清	キッコーマン醤油
132	昭和50年（1975）	エポキシドンならびに関連化合物の合成・生合成研究	市原　耿民	北大農
133	昭和50年（1975）	細胞内産生の溶菌酵素によるクロストリジウム属細菌の溶菌	緒方　靖哉	九大農
134	昭和50年（1975）	澱粉の構造と利用に関する研究	貝沼　圭二	食総研

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
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　　俶	京大農
151	昭和52年（1977）	麹菌の自己消化に関する研究	魚住　武司	東大農
152	昭和52年（1977）	ジメチルスルホキシド-五酸化リンを用いる糖質の新酸化法とその生物化学的応用	柏村　直樹	京大農
153	昭和52年（1977）	多面的生理作用をもつジホスホグリセリン酸の多機能酵素による新代謝調節	佐々木隆造	京大農
154	昭和52年（1977）	哺乳動物におけるシリアチン（2-アミノエチルホルホン酸）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）	スズやケイ素を用いる糖及びヌクレオシド系化合物の合成	小川　智也	理研
159	昭和53年（1978）	多糖類ビリドキサール酵素の反応機構とアミノ酸合成への応用に関する研究	熊谷　英彦	京大農
160	昭和53年（1978）	昆虫のフェロモンに関する研究	桑原　保正	筑波大応生化
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、セファロスポリン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）	バーレー葉たばこ香気成分の化学的研究	藤森　　嶺	専売中研
（ロ）			金子　　肇	専売中研
171	昭和54年（1979）	大豆グリシニンの生合成に関する研究	森　　友彦	京大食研
172	昭和55年（1980）	複雑な生物活性天然物の立体特異的全合成	磯部　　稔	名大農
173	昭和55年（1980）	微生物のメタノール代謝に関する酵素化学的研究	加藤　暢夫	鳥取大工
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 *Selenomonas ruminantium* の表層膜の構造に関する研究	神尾　好是	信州大医
183	昭和56年（1981）	生物活性を有する脂環式化合物の合成研究	北原　　武	東大農
184	昭和56年（1981）	固定化酵素の利用に関する理論的ならびに実験的研究	小林　　猛	名大農
185	昭和56年（1981）	食品の脂質系におけるアミノ・カルボニル反応に関する研究	須山　享三	東北大農
186	昭和56年（1981）	ポリオーマウイルスの全遺伝子構造の決定と発癌遺伝子の同定	添田　栄一	国立遺伝研
187	昭和56年（1981）	米のタンパク質顆粒およびアリューロン顆粒に関する研究	田中　國介	京大食研
188	昭和56年（1981）	微生物の生産する糸状細胞壁溶解酵素に関する研究	富永　嘉男	阪市工研
189（イ）	昭和56年（1981）	植物の成長制御に関与する内生生理活性物質の生物有機化学的研究	山口五十麿	東大農
（ロ）			山根　久和	東大農
190	昭和57年（1982）	鱗翅目昆虫性フェロモンに関する生物有機化学的研究	安藤　　哲	カリフォルニア大
191	昭和57年（1982）	サガミシンおよび関連アミノ配糖体抗生物質の生合成と発酵	加瀬　　広	協和発酵工業
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	宍戸　和夫	理研
194	昭和57年（1982）	枯草菌プラスミドを使った枯草菌遺伝子操作系の開発	田中　暉夫	三菱化成生命研
195	昭和57年（1982）	真菌細胞壁多糖の構造と生合成に関する研究	中島　　佑	東北大農
196	昭和57年（1982）	特異な環構造を有する生理活性天然物の合成研究	中原　義昭	理研
197	昭和57年（1982）	タンパク食品の開発に対するペプチド化学的研究	的場　輝佳	京大食研
198	昭和57年（1982）	レダクトン類による細胞内DNA 鎖の切断に関する研究	村上　浩紀	九大農
199	昭和57年（1982）	細菌の新しい酵素合成調節機構の解明と *in vivo* 遺伝子操作系の開発	室岡　義勝	広島大工
200	昭和58年（1983）	免疫調節活性を有する細菌細胞表層複合糖質成分の有機合成化学的研究	木曾　　真	岐阜大農
201	昭和58年（1983）	生体高分子の水和現象に関する物理化学的研究	月向　邦彦	名大農
202	昭和58年（1983）	DNA に働く酵素およびタンパク質の遺伝生化学的研究	柴田　武彦	理研
203	昭和58年（1983）	細菌におけるグルタミン–グルタミン酸生合成系の機能解析と応用	立木　　隆	京大農
204	昭和58年（1983）	大腸菌における抗生物質高感受性変異の機構	玉城　成夫	東大応微研
205	昭和58年（1983）	カイコ脳ホルモンの精製と単離	長澤　寛道	東大農
206	昭和58年（1983）	酸化型アスコルビン酸とアミノ酸の反応による新しい遊離基化合物の生成と褐変化反応	林　　建樹	名大農
207	昭和58年（1983）	*Bacillus subtilis* の変異株によるグアノシンの生産に関する研究	松井　　裕	味の素中研
208	昭和58年（1983）	メチオニン、スレオニンによる体タンパク質節約作用に関する研究	横越　英彦	名大農
209	昭和58年（1983）	カゼインの特殊構造と特性に関する解析とその応用	吉川　正明	京大農
210	昭和59年（1984）	微生物におけるビオチンの代謝機構とその制御に関する研究	和泉　好計	京大農
211	昭和59年（1984）	DNA 傷害突然変異に関する生化学的研究	井上　　正	国立遺伝研

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
212（イ）	昭和59年（1984）	トウモロコシ病害における宿主特異性の化学	河野　芳樹	理研
（ロ）			鈴木　義勝	理研
213	昭和59年（1984）	生物活性を有する複素環天然有機化合物の合成研究	榊原　和征	東大農
214	昭和59年（1984）	植物性抗菌物質および関連化合物の生物有機化学的研究	田原　哲士	北大農
215	昭和59年（1984）	タバコシバンムシの性フェロモン・セリコルニンの化学的研究	中馬　達二	専売中研
216	昭和59年（1984）	ニカメイチュウ幼虫表皮の組織培養系を用いた昆虫成育制御物質の作用機構の研究	西岡　孝明	京大農
217	昭和59年（1984）	植物オルガネラに関する細胞生化学的研究	西村　幹夫	名大農
218	昭和59年（1984）	機能性高分子物質特に核酸の菌代外生産とその遺伝情報に関する研究	原　敏夫	九大農
219	昭和59年（1984）	プロリン特異性ペプチダーゼとそのインヒビターに関する研究	芳本　忠	長崎大薬
220	昭和60年（1985）	数種の酵素・タンパク質のX線結晶構造解析に関する研究	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気成分生成に関する研究	関谷　次郎	山口大農
225	昭和60年（1985）	RuBPカルボキシラーゼ/オキシゲナーゼの分子進化に関する研究	高倍　鉄子	名大農
226	昭和60年（1985）	植物フレーバー成分の化学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ン化と微生物における形質発現に関する研究	西森　克彦	東大応微研
228	昭和60年（1985）	アワヨトウ幼虫の体色黒化ホルモン（MRCH）の単離と構造解析	松本　正吾	東大農
229（イ）	昭和60年（1985）	異担子菌酵母の性分化とその引き金反応	宮川　都吉	広島大工
（ロ）			阿部　恵子	東大応微研
230	昭和61年（1986）	水素ガス資化性微生物に関する研究	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
234	昭和61年（1986）	ウニ胚の初期発生解析に基づく細胞分裂阻害物質の検索と化学的研究	小林　昭雄	岡山大農
235	昭和61年（1986）	デキストランの生合成および分解に関する酵素化学的研究	小林　幹彦	東北大農
236	昭和61年（1986）	好塩細菌における Na^+ 駆動型呼吸鎖の発見ならびにその生化学的研究	徳田　元	千葉大生物活性研
237	昭和61年（1986）	微生物の新しいアミノ酸代謝酵素の特性とその応用	長沢　透	京大農
238	昭和61年（1986）	有用物質生産のためのバイオリアクターに関する基礎的研究とその応用	中西　一弘	京大農
239	昭和61年（1986）	A-ファクターによる放線菌の二次代謝及び分化調節機構の分子遺伝学的研究	堀之内末治	東大農
240	昭和62年（1987）	生体膜リン脂質に対する環境因子の影響に関する研究	石永　正隆	広島女大家政
241	昭和62年（1987）	枯草菌ファージベクター系の開発とその利用	河村富士夫	東大応微研
242	昭和62年（1987）	植物病原菌の毒素の化学	菅原二三男	理研
243	昭和62年（1987）	特異な生物活性を有する光学活性天然物の有機化学的研究	杉山　長美	東北大農
244	昭和62年（1987）	プロテアーゼ阻害剤を用いた枯草菌胞子形成機構に関する研究	西野　豊和	倉敷紡績
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*Saccharomyces cerevisiae*の育種	山下　一郎	広島大工
259	昭和63年（1988）	大腸菌*phoA*遺伝子を用いた有用蛋白の分泌生産	依田　幸司	東大農
260	平成元年（1989）	大腸菌の細胞分裂酵素の研究	石野　史敏	東大応微研
261	平成元年（1989）	種子タンパク質の高品質化に関する食品化学的並びに遺伝子工学的研究	内海　成	京大食研
262	平成元年（1989）	細菌の含硫，含セレンアミノ酸代謝関連酵素の新しい機能と応用	江崎　信芳	京大化研
263	平成元年（1989）	植物細胞壁多糖キシログルカンに関する研究	加藤　陽治	弘前大教育
264	平成元年（1989）	植物培養細胞における炭酸固定機能に関する研究	佐藤　文彦	京大農
265	平成元年（1989）	昆虫–植物間相互作用に関与する化学因子	西田　律夫	京大農
266	平成元年（1989）	特異な生理活性を有する微生物生産物の検索とその化学的研究	林　英雄	阪府大農
267	平成元年（1989）	微生物が生産するカルモデュリン依存性ホスホジエステラーゼの阻害剤に関する研究	松田　譲	協和発酵工業
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*in vivo*機能形態と光呼吸の機構	横田　明穂	阪府大農
270	平成2年（1990）	cAMPによる大腸菌細胞増殖制御機構	内海龍太郎	近畿大農
271	平成2年（1990）	昆虫の脱皮、変態に関与する神経ペプチド類の単離，構造解析	片岡　宏誌	東大農
272	平成2年（1990）	食品タンパク質の変性と機能特性の発現	北畠　直文	京大食研
273	平成2年（1990）	新しい蛋白質修飾酵素，Peptidylarginine deiminaseの機能と応用に関する研究	高原　英成	茨城大農
274	平成2年（1990）	酵母菌における増殖・分化の調節機構に関する研究	土屋　英子	広島大工
275	平成2年（1990）	食品・生体における脂質過酸化物の生成と作用機構に関する研究	寺尾　純二	食総研
276	平成2年（1990）	サイトカイニン活性物質の構造―活性相関に関する研究	西川　司朗	三重大生資
277	平成2年（1990）	食品に内在する膵酵素分泌情報の解明と動物消化管における情報認識機構	伏木　亨	京大農
278	平成2年（1990）	酸性α-グルコシダーゼの活性部位に関する反応速度論的研究	松井　博和	北大農
279	平成2年（1990）	植物生理機能の化学調節に関する研究	米山　弘一	宇都宮大農
280	平成3年（1991）	新規微生物酵素を用いる有用アミドおよびアミノ酸の合成に関する研究	浅野　泰久	富山県大工
281	平成3年（1991）	カラム液体クロマトグラフィーの連続化に関する基礎的研究とそのバイオリアクターへの応用	安達　修二	京大農
282	平成3年（1991）	ステロールの吸収機構に関する研究	池田　郁男	九大農
283	平成3年（1991）	細胞毒性を持つ海産天然物の立体選択的合成研究	市川　善康	三重大教育
284	平成3年（1991）	動物細胞の増殖分化を制御する微生物二次代謝産物に関する化学的生物学的研究	長田　裕之	理研
285	平成3年（1991）	無血清培養法による動物細胞の代謝調節に関する研究	白畑　実隆	九大院農
286	平成3年（1991）	植物培養組織を用いたトロパンアルカロイド生合成の解析	橋本　隆	京大農
287	平成3年（1991）	魚介類食中毒の原因となるポリエーテル化合物の化学構造	村田　道雄	東北大農
288	平成3年（1991）	メタロセン型有機金属化合物の酵素的不斉変換	山崎　幸苗	工技院微工研

No.	受賞年度		業績論文表題	氏名	所属（当時）
289	平成3年	(1991)	G1・G2期に特異的な新しい阻害剤の発見と真核細胞増殖制御機構の解析	吉田　稔	東大農
290	平成4年	(1992)	DNA複製と遺伝子発現制御におけるDNA反復配列の機能に関する研究	伊藤　義文	食総研
291	平成4年	(1992)	癌の多剤耐性に関するヒトP-糖蛋白質の機能の解析	植田　和光	京大農
292	平成4年	(1992)	多量体構造を有する植物由来抗菌性中分子の精密構造解析	川端　潤	北大農
293	平成4年	(1992)	耐熱性および好塩性細菌リボゾーム蛋白質の構造と進化に関する研究	木村　誠	九大農
294	平成4年	(1992)	活性酸素代謝の分子的機作の解明	重岡　成	近畿大農
295	平成4年	(1992)	免疫系蛋白質（TNFおよびIgG）の構造と機能に関する研究	中村　聡	東工大生命理工
296	平成4年	(1992)	海洋生物の生物活性天然物に関する研究	中村　英士	北大理
297	平成4年	(1992)	植物細胞表層糖鎖の細胞生物学的研究	林　隆久	京大木研
298	平成4年	(1992)	アレルゲン糖タンパク質の抗原構造と免疫系による認識に関する研究	松田　幹	名大農
299	平成4年	(1992)	枯草菌の胞子形成と蛋白質分泌遺伝子の機能に関する研究	吉川　博文	東大応微研
300	平成5年	(1993)	複合糖質糖鎖の合成化学的および酵素化学的研究	伊藤　幸成	理研
301	平成5年	(1993)	動物細胞オルガネラに特異的なタンパク質および脂質代謝に関する研究	裏出　令子	京大食研
302	平成5年	(1993)	阻害剤を活用したDiels–Alder型微生物代謝産物の生合成研究	及川　英秋	北大農
303	平成5年	(1993)	ヒトセントロメア蛋白質機能の分子機構	杉本　憲治	阪府大農
304	平成5年	(1993)	レニン・アンジオテンシン系の生物化学的研究	鈴木　文昭	岐阜大農
305	平成5年	(1993)	部位特異的変異による有用酵素・蛋白の改良と構造―機能相関の解析	西山　真	東大農
306	平成5年	(1993)	炭素―リン共有結合の生成機構に関する研究	日高　智美	東大応微研
307	平成5年	(1993)	昆虫神経活性物質と生育・挙動制御に関する研究	平島　明法	九大農
308	平成5年	(1993)	高等植物生体膜エネルギー変換酵素の生化学的，細胞生物学的研究	前島　正義	北大低温研
309	平成5年	(1993)	大腸菌のタンパク質膜透過装置に関する生化学的研究	松山　伸一	東大応微研
310	平成6年	(1994)	枯草菌ゲノム工学の確立に向けた基礎的研究	板谷　光泰	三菱化成生命研
311	平成6年	(1994)	発癌プロモーター・テレオシジンの作用機構に関する有機化学的研究	入江　一浩	京大農
312	平成6年	(1994)	生理活性蛋白質の機能発現における膜–蛋白質相互作用の解析	内海　俊彦	山口大農
313	平成6年	(1994)	核内脂溶性リガンド受容体による遺伝子転写調節機構の解析	加藤　茂明	東農大農
314	平成6年	(1994)	グルタチオン合成酵素のX線結晶構造解析	加藤　博章	京大化研
315	平成6年	(1994)	キノコ由来の細胞機能調節物質の生物有機化学的・生化学的研究	河岸　洋和	静岡大農
316	平成6年	(1994)	キチナーゼ阻害物質に関する研究	作田　庄平	阪大工
317	平成6年	(1994)	生体触媒を用いる不斉合成に関する研究および有用物質生産への応用	須貝　威	慶応大理工
318	平成6年	(1994)	二酸化炭素固定における炭酸脱水酵素の機能と遺伝子発現調節	福澤　秀哉	京大農
319	平成6年	(1994)	X線結晶構造解析によるβ-アミラーゼの構造と機能に関する研究	三上　文三	京大食研
320	平成7年	(1995)	ハロゲン化ペルオキシダーゼ酵素の解析とその応用に関する研究	伊藤　伸哉	福井大工
321	平成7年	(1995)	細胞内情報伝達系を阻害する物質の発見と細胞応答の解析	井本　正哉	慶応大理工
322	平成7年	(1995)	糖類を出発原料とする光学活性有用化合物の合成研究	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　束穂	三重大遺伝実施
326	平成7年	(1995)	ジャガイモYウイルスの増殖過程の解析とその阻害剤の開発	日高　真誠	東大院農生科
327	平成7年	(1995)	遺伝子レベルでのカロチノイド生合成経路の解明並びにその代謝工学的研究	三沢　典彦	キリンビール
328	平成7年	(1995)	花色発現における分子会合機構の解明に関する研究	吉田　久美	椙山女大生科
329	平成7年	(1995)	細胞のD-アミノ酸代謝関連酵素の構造と機能の特性	吉村　徹	京大化研
330	平成8年	(1996)	微生物の環境応答におけるタンパク質リン酸化反応を介した情報伝達機構の発見	饗場　浩文	名大農
331	平成8年	(1996)	好酸性細菌の機能開発と利用に関する研究	稲垣　賢二	岡山大農
332	平成8年	(1996)	蛋白質修飾因子をプローブとした酸化ストレス障害の解析に関する研究	内田　浩二	名大農
333	平成8年	(1996)	動物ゲノムの構造と複製に関する分子細胞遺伝学的研究	奥村　克純	三重大生資
334	平成8年	(1996)	生物間の相互作用に関わる機能性物質の合成化学的研究	桑原　重文	茨城大農
335	平成8年	(1996)	天然高分子から形成されるゲルの工学的諸特性の解析	崎山　高明	岡山大工
336	平成8年	(1996)	澱粉生合成の分子機構に関する研究	馬場　忠	筑波大応生化
337	平成8年	(1996)	エネルギー代謝変異による有用微生物の育種に関する研究	横田　篤	北大農
338	平成8年	(1996)	必須脂肪酸代謝及び細胞応答に関する分子細胞生物学的研究	横田　一成	島根大生資
339	平成8年	(1996)	プロリン残基に着目したタンパク質耐熱化に関する研究	渡部　邦彦	京府大農
340	平成9年	(1997)	IGF-Iの活性発現機構に関する分子生物学的研究	加藤　久典	宇都宮大農
341	平成9年	(1997)	ニトリル変換酵素の物質生産への機能開発	小林　達彦	京大農
342	平成9年	(1997)	グルタチオン代謝の細胞生理の酵素分子生物学的解明と代謝酵素の構造と機能に関する研究	鈴木　秀之	京大農
343	平成9年	(1997)	蛋白質工学的手法による枯草菌プロテアーゼ・サチライシンの機能変換に関する研究	高木　博史	福井県大生資
344	平成9年	(1997)	生物発光・化学発光の励起分子形成機構に関する有機化学的研究	寺西　克倫	三重大生資
345	平成9年	(1997)	*N*-アシルアミノ酸ラセマーゼの機能と応用に関する研究	徳山　真治	静岡大農
346	平成9年	(1997)	酸素による遺伝子発現制御現象の解明とその動物細胞工学への応用に関する研究	永尾　雅哉	京大農
347	平成9年	(1997)	放線菌の気菌糸誘導に関する生物有機化学的研究	夏目　雅裕	東農工大農
348	平成9年	(1997)	海産無脊椎動物レクチンの構造と機能に関する研究	畠山　智充	長崎大工
349	平成9年	(1997)	消化酵素分泌細胞における開口分泌機構の研究	福岡　伸一	京大食研
350	平成10年	(1998)	好熱好気性・絶対独立栄養性水素細菌*Hydrogenobacter thermophilus* TK-6株のCO_2・エネルギー代謝に関する研究	石井　正治	東大院農生科
351	平成10年	(1998)	セレクチンブロッカーを中心とする生理活性複合糖質の分子設計と合成に関する研究	石田　秀治	岐阜大農
352	平成10年	(1998)	植物糖蛋白質糖鎖の構造と機能及び植物細胞由来の*N*-グリカン遊離酵素に関する研究	木村　吉伸	岡山大農
353	平成10年	(1998)	メタノール資化性酵母における細胞機能制御の分子機構と応用開発に関する研究	阪井　康能	京大院農
354	平成10年	(1998)	ヒト抗体の機能発現とその多面的制御に関する研究	立花　宏文	九大農
355	平成10年	(1998)	ブドウ球菌ロイコシジン及びγヘモリジンの構造と血球崩壊機構に関する研究	成谷　宏文	東北大農
356	平成10年	(1998)	軸性キラル試薬を用いるNMR構造解析法の開発とその応用	福士　幸治	北大農
357	平成10年	(1998)	呼吸鎖電子伝達系キノン・コネクションの生物有機化学的研究	三芳　秀人	京大院農
358	平成10年	(1998)	細菌胞子における発芽の分子論的解明	森山　龍一	名大農
359	平成10年	(1998)	植物病害虫に関わる生物活性物質の合成研究	渡邉　秀典	東大院農生科
360	平成11年	(1999)	植物特異的生理現象の解明に向けた機能プローブの創製研究	浅見　忠男	理研
361	平成11年	(1999)	*Saccharomyces cerevisiae*のストレス応答におけるグルタチオン代謝の遺伝生化学的研究	井上　善晴	京大食研
362	平成11年	(1999)	分裂酵母の分化を制御する情報伝達系の解析	川向　誠	島根大生資
363	平成11年	(1999)	組織培養によるコケ植物の二次代謝産物の生合成研究	田崎　弘之	帯畜大畜産
364	平成11年	(1999)	腸球菌の性フェロモンシグナリングに関する生物有機化学的・分子生物学的研究	中山　二郎	東大院農生科
365	平成11年	(1999)	酵母の細胞増殖に必須な機能分子に関する研究	平田　大	広島大院先端
366	平成11年	(1999)	有機合成化学的手法を用いた生体触媒の機能解析と応用に関する研究	平竹　潤	京大化研
367	平成11年	(1999)	イネ種子発芽制御の分子メカニズム	三ツ井敏明	新潟大院自然科学

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
368	平成11年（1999）	新規微弱発光系による活性酸素消去能に関する研究	吉城由美子	東北大院農
369	平成11年（1999）	ビタミン B_{12} の細胞内代謝に関する比較生化学的研究	渡辺　文雄	高知女大生科
370	平成12年（2000）	立体選択性を示す生体触媒の機能解析と光学活性化合物生産への応用	片岡　道彦	京大院農
371	平成12年（2000）	ヒト型ハイブリドーマの抗体産生促進機構に関する研究	菅原　卓也	愛媛大農
372	平成12年（2000）	ユニークな反応を触媒する抗生物質生合成酵素・遺伝子群の解析	大利　　徹	富山県大工
373	平成12年（2000）	糖質をキラルプールとして用いた酵素阻害活性天然物の合成化学的研究	高橋　俊哉	理研
374	平成12年（2000）	糖タンパク質糖鎖の機能解析とそのリモデリングに関する基礎及び応用研究	竹川　　薫	香川大農
375	平成12年（2000）	植物の病害および生理機能に関与する生理活性物質の合成研究	戸嶋　浩明	北大院農
376	平成12年（2000）	環境を汚染する有機塩素系農薬γ-HCH の微生物代謝系の解明	永田　裕二	東大院農生科
377	平成12年（2000）	植物生理活性短鎖アルデヒド生合成系の生理・生化学的研究	松井　健二	山口大農
378	平成12年（2000）	テトロドトキシンに関する生物化学的研究	山下　まり	東北大院農
379	平成12年（2000）	大腸菌の新規RNA 分解酵素 RNase G の発見とその機能解析	和地　正明	東工大生命理工
380	平成13年（2001）	微生物由来脱窒遺伝子群の発現調節に関する研究	新井　博之	東大院農生科
381	平成13年（2001）	培養肝細胞の機能維持に関する細胞生物学的・分子栄養学的研究	小田　裕昭	名大院生農
382	平成13年（2001）	黄色ブドウ球菌の２成分性細胞崩壊毒素のファージ変換及び標的細胞との作用に関する研究	金子　　淳	東北大院農
383	平成13年（2001）	新規イソペンテニル２リン酸生合成経路、「非メバロン酸経路」に関する研究	葛山　智久	東大分生研
384	平成13年（2001）	プロテインキナーゼ C 結合タンパク質を介する新しい細胞内シグナル伝達機構	黒田　俊一	阪大産研
385	平成13年（2001）	海洋生物毒の精密構造解析と起源生物の追求に関する研究	佐竹　真幸	東北大院農
386	平成13年（2001）	プロトン情報の生物学的エネルギー変換に関する研究	三本木至宏	阪大産研
387	平成13年（2001）	エリスロポエチンの組織特異的発現調節の発見と応用生化学的研究	増田　誠司	京大院生命
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
391	平成14年（2002）	細胞の生死を抑制する天然有機化合物を利用した化学生物学的研究	掛谷　秀昭	理研
392	平成14年（2002）	T 細胞による細胞殺傷機能発現の制御機構に関する研究	片岡　孝夫	東工大生実セ
393	平成14年（2002）	葉緑体機能発現と光制御の分子機構に関する研究	河内　孝之	奈良先端大バイオ
394	平成14年（2002）	新しい NMR 構造解析法の開発と微生物の生産する新規生物活性物質の精密構造解析に関する研究	越野　広雪	理研
395	平成14年（2002）	耐塩性酵母 *Pichia farinosa* のキラートキシン SMKT の構造と作用機構に関する研究	鈴木　チセ	食総研
396	平成14年（2002）	真正細菌における主要シグマ因子の多型性に関する研究	田中　　寛	東大分生研
397	平成14年（2002）	真正細菌 SRP RNA の蛋白質分泌・翻訳過程における多機能性についての研究	中村　幸治	筑波大生科
398	平成14年（2002）	皮膚表皮に存在するカルシウム依存性蛋白質架橋酵素の発現と活性調節機構に関する研究	人見　清隆	名大院生農
399	平成14年（2002）	ゲノム情報に基づく枯草菌の逆遺伝学的研究	吉田　健一	福山大工
400	平成15年（2003）	シロアリ―微生物共生系の分子生態学的研究	大熊　盛也	理研
401	平成15年（2003）	放線菌の二次代謝・形態分化に関する分子遺伝学的研究	大西　康夫	東大院農生科
402	平成15年（2003）	麹菌 CCAAT-box 結合複合体のアセンブリと転写促進能に関する研究	加藤　雅士	名大院生農
403	平成15年（2003）	細胞増殖シグナルの足場依存性に関与する新規細胞骨格蛋白質に関する研究	木岡　紀幸	京大院農
404	平成15年（2003）	生物活性解明と応用を指向した微量天然有機化合物の合成化学的研究	清田　洋正	東北大院農
405	平成15年（2003）	硫酸転移酵素の多様な機能に関する研究	榊原　陽一	宮崎大農
406	平成15年（2003）	新たな分子標的機序を有する特異的な生理活性物質による生命現象解明研究	新家　一男	東大分生研
407	平成15年（2003）	二次代謝産物を介した高等植物と着生微生物の相互作用研究	橋床　泰之	北大院農
408	平成15年（2003）	細菌の形態形成制御と高分子物質の輸送・分解機構に関する構造生物学的研究	橋本　　渉	京大院農
409	平成15年（2003）	アリジゴクの殺虫性蛋白質および関連物質の分子構造と作用機構に関する研究	松田　一彦	近畿大農
410	平成16年（2004）	光合成微生物の光誘導性遺伝子発現調節機構：転写・後転写に関与するシス配列とトランス因子	朝山　宗彦	茨城大農
411	平成16年（2004）	核酸および脂質の代謝に関与する新規微生物反応の探索と開発	小川　　順	京大院農
412	平成16年（2004）	細胞老化を規定する分子機構の解明とその応用に関する研究	片倉　喜範	九大院農
413	平成16年（2004）	糸状菌と植物におけるジベレリン生合成酵素の構造と機能に関する研究	川出　　洋	東農工大農
414	平成16年（2004）	有機ハロゲン化合物の微生物酵素変換：精密反応解析による新しい分子論展開と応用	栗原　達夫	京大化研
415	平成16年（2004）	微生物のポリリン酸研究の新展開	黒田　章夫	広島大院先端物質
416	平成16年（2004）	有用な生物活性および特異な構造を有する天然有機化合物の合成研究	滝川　浩郷	神戸大農
417	平成16年（2004）	天然有機化合物の構造解析のための NMR 法の開発研究とその応用	福士　江里	北大院農
418	平成16年（2004）	食品膜利用プロセスの工学的基盤研究	藤井　智幸	新潟薬大応生科
419	平成16年（2004）	蛋白質分解シグナルとしての糖鎖機能の発見	吉田　雪子	東京都医学研究機構
421	平成17年（2005）	微生物の増殖と分化に関わる共生的相互作用と環境因子群との応答に関する分子生物学的研究	上田　賢志	日大生資科
422	平成17年（2005）	細胞骨格を標的とした低分子化合物の作用機構解析	臼井　健郎	理研
423	平成17年（2005）	ハナショウガ主成分等を利用した高選択的反応の開発と有用生理活性物質合成に関する研究	北山　　隆	近畿大農
424	平成17年（2005）	重要穀類に感染する多犯性病原糸状菌に関する研究	木村　　真	理研
425	平成17年（2005）	カビの嫌気的エネルギー獲得機構の多様性	高谷　直樹	筑波大院生環
426	平成17年（2005）	アレルギー初期応答の分子機構と免疫担当細胞の分化に関する研究	西山　千春	順天堂大院医
427	平成17年（2005）	バクテリアによるリグニン由来化合物代謝系の解明	政井　英司	長岡技科大工
428	平成17年（2005）	糖鎖ライブラリーを活用した分子認識プローブの構築に関する研究	村田　健臣	静岡大農
429	平成17年（2005）	動物の新規酵素の探索とホスホジエステラーゼ類に関する基盤的研究	矢中　規之	広島大院生圏
430	平成18年（2006）	アーバスキュラー菌根共生における共生制御物質に関する研究	秋山　康紀	阪府大院生命
431	平成18年（2006）	圧力生理学から見た高水圧による酵母生理機能の活性化	阿部　文快	海洋研究開発機構
432	平成18年（2006）	麹菌酵素の O-結合型糖鎖機能と糖鎖合成機構	後藤　正利	九大院農
433	平成18年（2006）	アブラナ科植物の自家不和合性における花粉因子の研究	柴　　博史	奈良先端大バイオ
434	平成18年（2006）	抗体産生を制御する機能分子に関する研究	高橋　宜聖	国立感染症研
435	平成18年（2006）	核内レセプターリガンドの生理作用発現機構に関する研究	武山　健一	東大分生研
436	平成18年（2006）	食物アレルゲン構造の解析とそのアレルギー対応食品開発への応用	田辺　創一	広島大院生圏
437	平成18年（2006）	新規な二原子酸素添加反応を含むダイオキシン関連化合物生分解系の構造生物学的・分子遺伝学的研究	野尻　秀昭	東大生物工学セ
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	島根大生資科
441	平成19年（2007）	X 線結晶構造解析による酵素反応の分子機構に関する研究	角田　佳充	九大院農

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
442	平成19年（2007）	微生物NAD キナーゼの構造と機能に関する研究	河井　重幸	京大院農
443	平成19年（2007）	有用糖質関連酵素遺伝子の構造と機能に関する研究	高島　　晶	理研
444	平成19年（2007）	ゲノム安定化維持に必要な DNA 複製チェックポイント機構に関する研究	田中　克典	関西学院大理工
445	平成19年（2007）	高等植物と糸状菌におけるジテルペン生合成・環化酵素遺伝子に関する研究	豊増　知伸	山形大農
446	平成19年（2007）	発生・分化に関わるペプチド・タンパク質の立体構造解析と構造―機能相関	永田　宏次	東大院農生科
447	平成19年（2007）	求電子性食品成分の機能性/安全性に関する化学生物学的研究	中村　宜督	岡山大院自然科学
448	平成19年（2007）	糖タンパク質糖鎖の機能解明に向けた化学的アプローチ	松尾　一郎	理研
449	平成19年（2007）	微生物による C_1 化合物代謝とその生理機能に関する分子細胞生物学的研究	由里本博也	京大院農
450	平成20年（2008）	酵母のストレス応答における mRNA 代謝機構に関する研究	井沢　真吾	京大院農
451	平成20年（2008）	複素環を中心とする生理活性天然環式化合物の合成研究	石神　　健	東大院農生科
452	平成20年（2008）	DNA 修復や複製に関係する蛋白質のテロメアにおける機能の解明	上野　　勝	広島大院先端物質
453	平成20年（2008）	放線菌由来ヘテロ環含有抗生物質の生合成に関する分子生物学的研究	尾仲　宏康	富山県大工
454	平成20年（2008）	微生物の多様な環境応答とその分子機構	金丸　京子	名大院生農
455	平成20年（2008）	酵母における脂質の代謝と膜輸送に関する研究	福田　良一	東大院農生科
456	平成20年（2008）	糖質分解酵素と特殊環境で働く酵素の構造生物学的研究	伏信　進矢	東大院農生科
457	平成20年（2008）	糖と脂質の恒常性維持に関与する ABC タンパク質の研究	松尾　道憲	京大院農
458	平成20年（2008）	DNA 合成酵素の分子種選択的阻害剤の探索研究	水品　善之	神戸学院大栄養
459	平成20年（2008）	生合成機能の高度異種発現に基づく次世代物質生産	渡辺　賢二	南カリフォルニア大薬
460	平成21年（2009）	細胞内輸送を介した植物の多様な環境応答機構に関する研究	稲葉　丈人	岩手大21世紀COE
461	平成21年（2009）	抗酸化食品因子の生体内標的部位と酸化ストレス制御機構に関する研究	河合　慶親	徳島大院ヘルスバイオ
462	平成21年（2009）	油糧微生物の代謝工学と機能性脂質生産への応用に関する研究	櫻谷　英治	京大院農
463	平成21年（2009）	腸管免疫系におけるアレルギー反応機構とその腸内共生菌による制御に関する分子生物学的研究	高橋　恭子	日大生資科
464	平成21年（2009）	レクチンの構造・機能解析と糖鎖生物学への応用	舘野　浩章	産総研
465	平成21年（2009）	ゲノム解析によるシロアリ腸内共生難培養性細菌の機能解明	本郷　裕一	理研
466	平成21年（2009）	味覚シグナル伝導路の解明	松本　一朗	東大院農生科
467	平成21年（2009）	種子タンパク質に関する食糧科学・細胞生物学的研究と食源性疾患を予防する作物への展開	丸山　伸之	京大院農
468	平成21年（2009）	テルペノイド植物ホルモンの生合成と生理機能に関する研究	山口信次郎	理研
469	平成21年（2009）	高等植物における二成分制御系関連分子の体系的解析	山篠　貴史	名大院生農
470	平成22年（2010）	枯草菌の二次代謝制御機構に関する研究	稲岡　隆史	食総研
471	平成22年（2010）	植物のイソプレノイド生合成酵素遺伝子の機能と発現制御機構に関する研究	岡田　憲典	東大生物工学セ
472	平成22年（2010）	枯草菌のクオラムセンシングフェロモンに見られる新規翻訳後修飾の解明	岡田　正弘	東北大院理
473	平成22年（2010）	α-グリコシダーゼの機能と構造に関する研究	奥山　正幸	北大院農
474	平成22年（2010）	分子遺伝学的手法を用いた亜鉛トランスポーターの機能に関する研究	神戸　大朋	京大院生命
475	平成22年（2010）	グラム陰性細菌の細胞表層形成に関与する ABC トランスポーターの研究	成田新一郎	東大分生研
476	平成22年（2010）	ホモポリアミノ酸の生合成に関する研究	濱野　吉十	福井県大生資
477	平成22年（2010）	植物多糖に作用する糖質分解酵素の構造生物学的研究	藤本　　瑞	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連する生体機能分子の合成	田代　卓哉	理研
486	平成23年（2011）	光合成炭素代謝の制御機構に関する研究	田茂井政宏	近畿大農
487	平成23年（2011）	天然発がんプロモーター研究の新展開	中川　　優	理研基幹研
488	平成23年（2011）	昆虫の摂食行動に関する生物有機化学的研究	永田　晋治	東大院農生科
489	平成23年（2011）	時間軸に注目した昆虫と線虫の発育調節機構の解明	丹羽　隆介	筑波大院生環
490	平成24年（2012）	構造が複雑なシアル酸含有糖鎖および糖脂質の合成化学的研究	安藤　弘宗	岐阜大応生科・京大iCeMS
491	平成24年（2012）	酸味受容体の発見とその味覚伝達機構の解明	石丸　喜朗	東大院農生科
492	平成24年（2012）	生物活性の探索と解明を指向した有用化合物の合成研究と化学生物学的研究	倉持　幸司	京府大院生命環境
493	平成24年（2012）	天然物合成を基軸とした小分子プローブ創成と化学生物学研究	齊藤安貴子	大阪電通大工
494	平成24年（2012）	腸管における食品因子の吸収及び機能性・安全性に関する細胞生物学的研究	薩　　秀夫	東大院農生科
495	平成24年（2012）	セスクアテルペン（C_{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　和丈	福山大生命工
507	平成25年（2013）	酵母発現系を用いたハイス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エアの開発	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	広島大院生圏
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的基盤解明	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

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
519	平成26年（2014）	植物Nudix hydrolaseファミリーの生理機能に関する研究	吉村　和也	中部大応生
520	平成27年（2015）	光合成CO_2固定酵素RuBisCOの機能進化研究	蘆田　弘樹	神戸大院人間発達環境
521	平成27年（2015）	立体構造に基づく糖質関連酵素の反応機構の解明とポストゲノミクスへの新展開	伊藤　貴文	福井県大生資
522	平成27年（2015）	甲殻類ペプチドホルモンに関する生物有機化学的研究	片山　秀和	東海大工
523	平成27年（2015）	糖質代謝酵素の分子機構の解明と有用糖質の効率合成への応用展開	佐分利　亘	北大院農
524	平成27年（2015）	植物二次代謝生産における自己耐性と輸送の分子機構に関する研究	士反　伸和	神戸薬大薬
525	平成27年（2015）	一般細菌が示す多様な環境応答の分子メカニズムに関する研究	高野　英晃	日大生資科
526	平成27年（2015）	植物のストレス応答・生長制御に関する構造生物学的研究	宮川　拓也	東大院農生科
527	平成27年（2015）	食品成分と内因性分子による生活習慣病の促進メカニズムと予防に関する生物化学分析	三好　規之	静岡県大食栄
528	平成27年（2015）	植物における光酸化的ストレス応答のシグナル伝達に関する研究	薮田　行哲	鳥取大農
529	平成27年（2015）	昆虫の脂肪酸―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	静岡大学学術院工学領域
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	東大生物工学セ
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）	芳香族ポリケタイドの生合成研究と物質生産への応用	鮒　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
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	筑波大数理物質系
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）	細菌の酸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	東薬大生命科学
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	兒島　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基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

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	東大生物工学セ
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	島根大学術研究院

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	東大生物工学セ

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　　繭	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	冨森菜美乃	サントリーウエルネス

2020年度学会賞等受賞者紹介（敬称略）

○日本農芸化学会賞（2件，50音順）

河岸　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，静岡大学グリーン科学技術研究所・教授

高木　博史（たかぎ　ひろし）
1957年生まれ／1982年名古屋大学大学院農学研究科生化学制御専攻博士前期課程修了，農学博士／現在，奈良先端科学技術大学院大学先端科学技術研究科バイオサイエンス領域・教授

○日本農芸化学会功績賞（2件50音順）

板谷　光泰（いたや　みつひろ）
1953年生まれ／1983年東京大学大学院理学系研究科生物化学専門専攻課程博士課程修了，理学博士／現在，高機能遺伝子デザイン技術研究組合・理事長

鈴木　秀之（すずき　ひでゆき）
1957年生まれ／1987年京都大学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，京都工芸繊維大学大学院・教授

○農芸化学技術賞（3件，会社名　50音順）

日下部　均（くさかべ　ひとし）
1946年生まれ／1969年東北大学農学部卒，農学博士／現在，株式会社エンザイム・センサ・代表取締役

野口　利忠（のぐち　としただ）
1958年生まれ／1983年東京大学大学院農学研究科修士課程修了，農学博士／現在，ヤマサ醤油株式会社医薬・化成品事業部・常務取締役

稲垣　賢二（いながき　けんじ）
1956年生まれ／1985年京都大学大学院博士課程修了，農学博士／現在，岡山大学大学院環境生命科学研究科・教授

松本　光晴（まつもと　みつはる）
1973年生まれ／1997年信州大学大学院農学研究科修士課程修了，農学博士（論文博士，岐阜大学大学院連合農学研究科）／現在，協同乳業株式会社　研究所・主幹研究員

植田　文教（うえだ　ふみたか）
1962年生まれ／1989年東北大学薬学部製薬化学科博士課程前期修了，薬学修士／現在，富士フィルム株式会社・研究員

小田　由里子（おだ　ゆりこ）
1981年生まれ／2007年東京大学大学院新領域創成科学研究科修士課程修了，農学博士／現在，富士フィルム株式会社・研究員

○農芸化学奨励賞（10件，50音順）

赤沼　元気（あかぬま　げんき）
1980年生まれ／2007年立教大学大学院理学研究科生命理学専攻博士課程後期課程修了，博士（理学）／現在，学習院大学理学部生命科学科・助教

池田　丈（いけだ　たけし）
1980年生まれ／2007年東京大学大学院農学生命科学研究科博士課程修了，博士（農学）／現在，広島大学大学院統合生命科学研究科・助教

榎本　賢（えのもと　まさる）
1982年生まれ／2009年東北大学大学院農学研究科後期課程修了，博士（農学）／現在，東北大学大学院農学研究科・准教授

尾形　慎（おがた　まこと）
1980年生まれ／2008年岐阜大学大学院連合農学研究科博士後期課程修了，博士（農学）／現在，福島工業高等専門学校　化学・バイオ工学科・准教授

落合　秋人（おちあい　あきひと）
1979年生まれ／2008年京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻博士後期課程修了，博士（農学）／現在，新潟大学工学部工学科・准教授

杉山　暁史（すぎやま　あきふみ）
1981年生まれ／2008年京都大学大学院農学研究科博士課程修了，博士（農学）／現在，京都大学生存圏研究所・准教授

鈴木　智大（すずき　ともひろ）
1981年生まれ／2009年静岡大学創造科学技術大学院修了，博士（農学）／現在，宇都宮大学バイオサイエンス教育研究センター・准教授

中島　健一朗（なかじま　けんいちろう）
1980年生まれ／2008年東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻修了，博士（農学）／現在，自然科学研究機構　生理学研究所・准教授

樋口　裕次郎（ひぐち　ゆうじろう）
1981年生まれ／2010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，九州大学大学院農学研究院・助教

増田　裕一（ますだ　ゆういち）
1981年生まれ／2009年京都大学大学院農学研究科博士後期課程修了，博士（農学）／現在，三重大学大学院生物資源学研究科・准教授

2020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（3件，50音順）

市　育代（いち　いくよ）
1976年生まれ／2005年九州大学大学院生物資源環境科学府生物機能科学専攻後期博士課程修了，博士（農学）／現在，お茶の水女子大学基幹研究院・講師

稲葉　靖子（いなば　やすこ）
1976年生まれ／2005年東京大学大学院農学生命科学研究科博士後期課程修了，博士（農学）／現在，宮崎大学農学部・准教授

西村　麻里江（にしむら　まりえ）
1968年生まれ／1993年東京大学大学院（農学系）応用生命工学専攻修士課程修了，農学博士／現在，農業・食品産業技術総合研究機構・理事長補佐役

○農芸化学若手女性研究者賞（3件，50音順）

國武　絵美（くにたけ　えみ）
1984年生まれ／2012年大阪府立大学大学院生命環境科学研究科応用生命科学専攻博士後期課程修了，博士（応用生命科学）／現在，三重大学大学院生物資源学研究科・助教

河村　奈緒子（こうむら　なおこ）
1986年生まれ／2018年岐阜大学大学院連合農学研究科論文博士取得，博士（農学）／現在，岐阜大学研究推進・社会連携機構生命の鎖統合研究センター（G-CHAIN）・特任助教

千葉　洋子（ちば　ようこ）
1984年生まれ／2012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後期課程修了，博士（農学）／現在，理化学研究所・環境資源科学研究センター・研究員

○農芸化学女性企業研究者賞（2件，50音順）

久保田　浩美（くぼた　ひろみ）
筑波大学大学院博士課程生命環境科学研究科，博士（農学）／現在，花王株式会社スキンケア研究所・主席研究員

土屋　友理（つちや　ゆり）
1986年生まれ／2009年共立女子大学家政学部卒業，学士（家政学）／現在，キリンホールディングス株式会社・・酒類技術研究所・研究員

【2020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
◇ 協和キリン 株式会社
◇ キリンホールディングス 株式会社
◇ サッポロホールディングス 株式会社
◇ サントリーホールディングス 株式会社
◇ 日本コカ・コーラ 株式会社
◇ 株式会社 明治
◇ 森永乳業 株式会社
◇ 株式会社 ヤクルト本社

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。
©2020 Japan Society For Bioscience, Biotechnology, and Agrochemistry Printed in Japan

日本農芸化学会2020年度受賞講演要旨集
2020年3月17日発行　非売品

発行者　公益社団法人日本農芸化学会　113–0032　東京都文京区弥生2–4–16　学会センタービル内
電話03（3811）8789 http://www.jsbba.or.jp/ soumu@jsbba.or.jp
印刷者　株式会社国際文献社　162–0801　東京都新宿区山吹町358–5　電話03 (6824) 9362