ISSN 2186-1315

日本農芸化学会
受賞講演要旨集

2013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/

2013年度学会賞・功績賞・技術賞・奨励賞　受賞者一覧

【日本農芸化学会賞】(2件，50音順)…… 1
重岡　　成（近畿大学農学部）
「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」…… 1
伏木　　亨（京都大学大学院農学研究科）
「油脂の嗜好性に関する栄養生理学的研究」…… 4

【日本農芸化学会功績賞】(2件，50音順)…… 6
久原　　哲（九州大学大学院農学研究院）
「バイオインフォマティックスによる生物機能開発」…… 6
西田　律夫（京都大学大学院農学研究科）
「昆虫生理活性物質の化学生態学的研究」…… 9

【農芸化学技術賞】(2件，企業名50音順)…… 12
竹村　　浩[1]・加田　茂樹[1]・市瀬　秀之[2]・山中　幸人[3]
([1]株式会社ミツカングループ本社・[2]株式会社ミツカン・[3]株式会社ミツカンフレシア)
「納豆菌の系統的育種による商品の差別化と品質向上」…… 12
清水(肖)金忠・宮地　一裕・小田巻　俊孝・米澤　寿美子
(森永乳業株式会社)
「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」…… 14

【農芸化学奨励賞】(10件，50音順)…… 17
荒川　賢治（広島大学大学院先端物質科学研究科）
「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」…… 17
石崎　公庸（京都大学大学院生命科学研究科）
「光合成生物における生存戦略の分子機構に関する研究」…… 19
岡田　晋治（東京大学大学院農学生命科学研究科）
「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」…… 21
小川　哲弘（東京大学大学院農学生命科学研究科）
「tRNA を標的とする毒素に関する研究」…… 23
久世　雅樹（神戸大学大学院農学研究科）
「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」…… 25
面本　　完（(独)農業・食品産業技術総合研究機構　食品総合研究所）
「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」…… 27
広岡　和丈（福山大学生命工学部）
「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」…… 29
水谷　公彦（京都大学大学院農学研究科）
「酵母発現系を用いたハイスループット構造生物学」…… 31
村上　一馬（京都大学大学院農学研究科）
「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」…… 33
山本　兼由（法政大学生命科学部）
「大腸菌環境応答ネットワークに関する包括的研究」…… 35

歴代受賞者一覧…… 37
日本農芸化学会鈴木賞（日本農学会取扱） …… 37
日本農芸化学会鈴木賞（本会取扱） …… 37
日本農芸化学会賞…… 38
日本農芸化学会功績賞…… 38
農芸化学技術賞…… 39
農芸化学賞（日本農学会取扱） …… 42
農芸化学賞（本会取扱） …… 42
農芸化学奨励賞…… 43
2013年度学会賞等受賞者紹介 …… 50
2013年度学会賞等副賞ご寄付会社名 …… 51

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

近畿大学農学部バイオサイエンス学科　教授　重　岡　　成

1. はじめに

植物，藻類などの光合成生物は，なぜビタミンC（アスコルビン酸：AsA）などの抗酸化物質を多く含むのか？　この素朴な疑問を出発点とし，これまでにわれわれは光合成生物におけるAsAをはじめとする抗酸化物質と活性酸素種（ROS）によるレドックス制御を介した環境ストレス応答・耐性やこれと表裏一体にある光合成炭素代謝の分子メカニズムの解明，さらには関連する遺伝子群の導入による環境ストレス耐性や生産性を向上させた形質転換植物の作出（分子育種）に関する研究を行ってきた．本講演では，光合成生物における種々の環境ストレス応答・耐性の分子機構について，それらの概要を紹介したい．

2. 光合成生物の活性酸素種（ROS）代謝およびレドックス制御機構

環境ストレスが植物などの光合成生物にもたらす傷害の多くはROSによる酸化損傷に起因することが知られている．一方，ROSの生成と消去のバランスに依存した細胞内レドックス状態の変化はシグナルとして作用し，環境ストレス応答時の防御系の発現をはじめ，プログラム細胞死や生長・発達などの生理現象の制御に関与することが明らかになってきた．われわれは，真核藻類ユーグレナにおける抗酸化酵素として，AsAを特異電子供与体とするペルオキシダーゼ（APX）を単離・精製し，酵素学的性質を明らかにし，EC 1.11.1.11を登録した．さらに，植物や藻類のAPXアイソザイムの分子特性（遺伝子解析など）を明らかにし，それらを導入した形質転換体を用いた解析から，APXがさまざまな環境ストレス応答に対して主要なROS消去酵素として機能していることを示した（図1）．また興味ある点として，ホウレンソウ由来のチラコイド膜結合型およびストロマ型の二つの葉緑体型APXアイソザイムは，一つの遺伝子にコードされており，選択的スプライシングによりC末端側の二つのエキソンの使い分けにより生成されていた．そして，転写後調節としてのmRNAの（選択的）スプライシング反応の場であるスプライセオソーム形成に関与するセリン／アルギニンリッチ（SR）タンパク質の分子特性と機能解析へと進展し

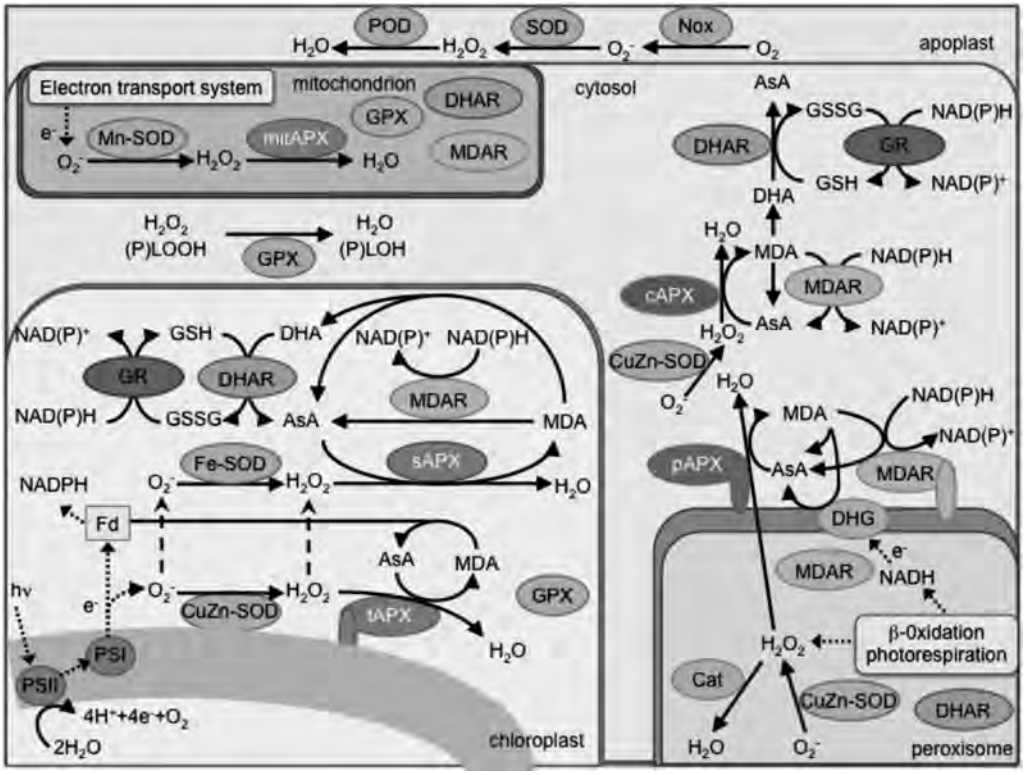


図1　植物細胞内におけるROS代謝
高等植物の細胞内では，APXをはじめとする多くのROS消去酵素がそれぞれのオルガネラに局在し，機能していることを明らかにした．
AsA: アスコルビン酸，APX: アスコルビン酸ペルオキシダーゼ（sAPX: ストロマ型，tAPX: チラコイド膜結合型，cAPX: 細胞質型，pAPX: ペルオキシゾーム型），Cat: カタラーゼ，DHAR: デヒドロAsAレダクターゼ，Fd: フェレドキシン，GPX: グルタチオンペルオキシダーゼ，MDAR: モノデヒドロAsAレダクターゼ，Nox: NADPHオキシダーゼ，POD: ペルオキシダーゼ，SOD: スーパーオキシドジスムターゼ，PSI（II）: 光化学系I（II）

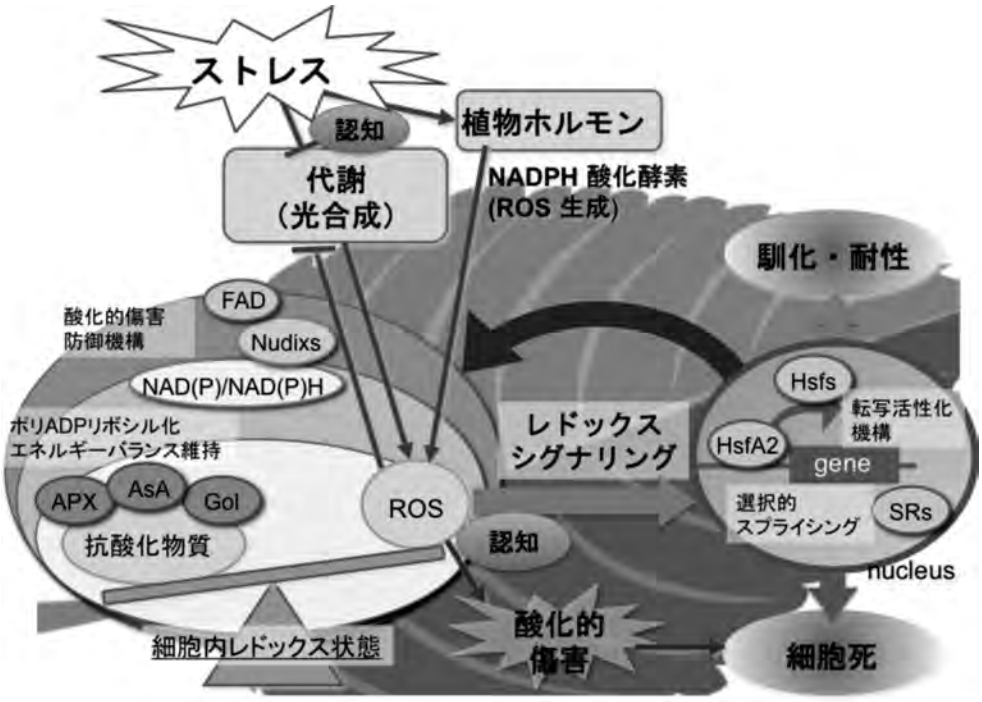


図 2　レドックス制御を介した環境ストレス応答の分子制御機構
植物が受ける種々の環境ストレス（紫外線，強光，酸素濃度，塩，SO_x, NO_x, 高温，低温，乾燥，農薬，重金属など）下での細胞内のROS生成・消去および抗酸化剤・酵素によるレドックスバランスは，シグナルとして機能し，種々の転写因子（Hsf など）や種々の酵素（Nudix など）を発現させ，ストレス応答性に関与する．

た．さらに光合成生物における AsA 生合成系の光による調節機構を明らかにした．最近では，遺伝子破壊株，エストロゲンによる一過的発現抑制系を用いた解析により，APX は ROS 消去酵素として機能しているだけではなく，APX を含めた抗酸化酵素，AsA などの抗酸化剤および ROS 自身による細胞内レドックス制御が，酸化ストレス，病害，ホルモン応答など，種々の細胞応答の遺伝子発現のシグナリングとして重要な役割を果たしていることを明らかにしてきている（図2）．

3.　植物における新たな環境ストレス応答機構

行動の自由をもたない植物は，時々刻々と変化する環境に応答（馴化）し，さらに強光，乾燥，塩，低（高）温など複合的な激しい環境変化に対応する機構（耐性）を獲得することで，生き残ってきた．その機構の一つとして，新たにヌクレオシド 2-リン酸由来の物質を加水分解する Nudix（Nucleoside diphosphate linked some moiety X）hydrolase ファミリーの一つの遺伝子（AtNUDX2）を見いだした（図2）．これを基盤に，シロイヌナズナに存在する 27 種類（細胞質型：12 種，ミトコンドリア型：7 種，葉緑体型：8 種）の Nudix hydrolase タンパク質（AtNUDX: 1～27）を網羅的に解析した．そのなかで，AtNUDX2, 6, 7 は酸化ストレス下で ADP リボース代謝，NADH 代謝を介したポリ ADP リボシル化反応の活性化，さらには病原菌感染に対する植物独自の防御応答である獲得免疫機構（全身獲得抵抗性）に重要な役割を果たしていることを明らかにした．AtNUDX19 は NADPH 代謝に機能しており，ストレス時における葉緑体内の厳密なレドックス制御を行っていた．さらに，AtNUDX1 は植物が酸化ストレスを受けた際に生成される 8-oxo-dGTP･8-oxo-GTP を加水分解し，酸化ヌクレオチドを除去修復することにより，DNA 突然変異を引き起こす原因となるストレス時の DNA 損傷を防いでいた．また，AtNUDX12, 15, 23 は FAD, CoA 代謝制御の主要な調節因子となることを明らかにした．

さらに，ストレス防御遺伝子の発現制御を明らかにするうえで，熱ショック転写因子（Heat shock transcription factor）HsfA2 が，強光・熱ストレスにおけるシグナル伝達の中心的な役割を担っていることを報告した（図2）．HsfA2 は分子シャペロンである熱ショックタンパク質や抗酸化酵素である APX2, 適合溶質としてのラフィノース属オリゴ糖合成にかかわるガラクチノール合成酵素など種々の細胞防御に機能する遺伝子の多くを誘導することによってストレス耐性能を制御していた．そして，シロイヌナズナにおいて Hsf は多くの遺伝子ファミリーを形成しており，さまざまな環境ストレスに対する独自のシグナル伝達機構を発達させていることを明らかにした．さらに，植物で生合成されるガラクチノール（Gol）やラフィノース属オリゴ糖が，適合溶質としてだけでなく生体内抗酸化剤としても機能することを初めて証明した．

4.　藻類の ROS 耐性機構と光合成炭素代謝

これまでに植物において，ストレス応答・耐性と表裏一体にあるカルビン回路で機能するチオール酵素（GAPDH, FBPase, SBPase, PRK）は，フェレドキシン・チオレドキシン系により活性調節を受ける一方で，葉緑体内のレドックスバランスが崩れることによりこれらのシステイン残基（Cys）は容易に酸化され，活性低下をもたらすことが周知の事実として知られていた．しかし，藻類（原核／真核）のチオール酵素には，活性調節に必要な Cys が欠損しておりレドックス調節を受けないこと，さらにはこれらの酵素は ROS による酸化失活を受けず，ROS 存在下でも高い活性を維持している（ROS に対して耐性を有する）ことを明らかにした．さらに，ラン藻カルビン回路においては，真核光合成生物には存在しない特有の新規酵素フルクトース-1,6-/セドヘプツロース-1,7-ビスホスファターゼ

（FBP/SBPase）が機能していることを明らかにした．これを基盤に，FBP/SBPase導入による光合成炭素代謝（ソース／シンク器官）への影響や葉緑体インベルターゼの炭素／窒素バランス制御への関与について研究を展開した．

5.　ストレス耐性／多収量型植物の分子育種

近年，大気中の高CO_2濃度による地球温暖化，SO_x, NO_xなどによる大気汚染，緑地の砂漠化などの環境変化，さらには爆発的な人口増加による食糧危機などの問題が深刻になってきている．したがって，植物の環境ストレス耐性能の増強さらに生産性向上はこれらの問題解決に極めて有効な手段の一つと考えられる．これまでの研究成果を基盤に，ストレス応答・耐性に関与する遺伝子群の導入により，乾燥，強光，塩などのストレス環境下でも生存できる植物の作出に成功している．さらに，上述のラン藻FBP/SBPaseを植物葉緑体で発現させ，光合成能上昇および収量性向上の形質転換体の作出も行った．また最近，葉緑体ゲノムへの形質転換にも成功し，葉緑体（工場）を用いた有用物質や外来タンパク質やビタミンEなどの高生産への開発の道も開いた．

6.　結　　び

以上，われわれが行ってきた研究について，これまでの流れを振り返りつつ，特に最近の成果を中心に概要をまとめた．われわれは，抗酸化剤／抗酸化酵素，ROS, レドックス制御，環境ストレス応答／耐性（Nudix, Hsfなど），カルビン回路，光合成炭素代謝，形質転換植物（分子育種）をキーワードとして，抗酸化物質とROSの生成／消去のバランスに依存したレドックス制御を介した環境ストレス応答・耐性の分子機構および光合成炭素代謝の制御機構を明らかにしてきた．最後に，これらの成果は，大勢の院修了生，卒業生，研究（補助）員，そして現在の研究室のメンバーの努力の結晶の賜物であることを述べておきたい．

謝　辞　本研究は近畿大学農学部バイオサイエンス学科植物分子生理学研究室（旧 食品栄養学科　栄養化学研究室，食品分子生理学研究室）で行われたものである．研究者としての道を拓かせていただき，公私にわたり終始ご指導，ご鞭撻をいただいた大阪府立大学名誉教授　北岡正三郎先生，大阪府立大学名誉教授（現 大阪女子短期大学学長）中野長久先生，奈良先端科学技術大学院大学教授　横田明穂先生に心より感謝申し上げます．また，数々の激励と温かいご助言をいただいた近畿大学農学部（故）飯塚義富先生，（故）大西俊夫先生，光永俊郎先生，平山　修先生，さらに共同研究者として多大なご協力をいただいた大阪府立大学名誉教授　和田野　晃先生，西村勁一郎先生をはじめ多くの先生方に深謝いたします．これまでの研究を支えてくれた研究仲間（石川孝博，田茂井政宏，吉村和也，渡辺文雄，薮田行哲，丸田隆典，東田（宮川）佳子，小川貴央，田部記章，横井（西澤）彩子，三枝尚洋，武田　徹，Gaber Ahmed, Rapolu Madhusudhan, Aqib Iqbal, 村上　恵，松村浩由，足立崇，和田　啓，谷岡由梨，多淵知樹，森下輝之，石川和也，伊藤大輔，Daniel Padilla-Chacon, 大鳥久美，作山治美），大勢の修士修了生，卒業生，現在の研究室のメンバーそして家族に心から感謝します．

油脂の嗜好性に関する栄養生理学的研究

京都大学大学院農学研究科　伏　木　　亨

純粋で新鮮な油脂に対し人間は特別な味や匂いを感じない．しかし，食品中に油脂を添加すると食品の味わいが格段に増強される．無味無臭なのにおいしさとして強く認識され，好まれることは不思議である．これまでは脂肪の柔らかいテクスチャーがおいしさの原因と説明されてきた．しかし，食感の変化がなくとも食品でも油脂を添加することによるおいしさの改善効果は顕著であり，食品開発の現場では直接的な口腔内化学受容の存在が想像されてきた．

1.　油脂は口腔内で受容されることの証明

油脂が口腔内を化学的に刺激し神経系によって信号が脳に伝達されていることを証明するために，膵消化酵素の頭相分泌が舌上の油脂滴下で反射的に生じることを示した．この反射的な膵応答は甘味によるインスリン分泌のような内分泌にも観察されてきた．

食道を切断したラットの舌上に滴下した油脂は数分以内に膵外分泌を強く惹起した．分泌が観察されたのは長鎖の脂肪酸を滴下したときのみであり，中鎖脂肪酸やトリアシルグリセロール，脂肪酸のメチルエステルあるいはエチルエステルにはそのような刺激がなかった．この特異性は脂肪関連物質に対するラットやマウスの選択実験と同じであった．

2.　油脂は鼓索神経応答を惹起しない

甘味や酸味など多くの味覚に関与する舌の前半部分の味蕾細胞を支配する鼓索神経は，試験した総ての油脂関連物質に対して何らの応答も記録されなかった．甘味や塩味などの味覚神経応答は油脂が共存しても変化が観察されない．

油脂の味は定義されていない．既存の味覚を飛躍的に増強することも神経応答のレベルでは検出されない．したがって油脂そのものの味わいは，いわゆる古典的な味の範疇には入らないと思われる．味とは異なる刺激として脳に伝わると表現するしかない．

3.　舌咽神経に対しては応答が見られた

舌の奥を支配する舌咽神経舌枝については，河合らは脂肪酸に対する応答を記録した．トリアシルグリセロールや脂肪酸のメチルエステルには応答しない．福渡らは，舌咽神経を両側切断したラットが脂肪に対する強い嗜好をもたないことを2瓶選択実験で明らかにした．このマウスは砂糖に対する嗜好は失っていない．舌の奥を支配する舌咽神経が味覚とは異なる油脂の刺激を脳に伝えている可能性が高い．

4.　油脂に対する動物の選択と特異性

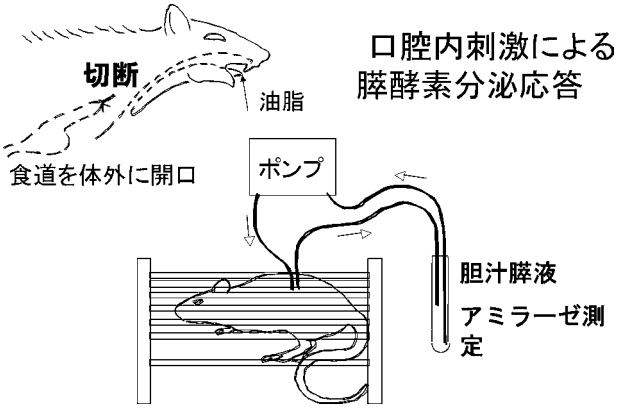
油脂は脂肪酸の形で細胞に認識されることが共通して報告されている．トリアシルグリセロールが化学受容されるという報告はない．新谷，小寺らは，動物を用いた消化管ホルモン分泌の惹起，ならびに腸管細胞および腸管培養細胞内のカルシウム動員のいずれもが，長鎖脂肪酸に特異的で，カルボキシル基がエステルになったものやトリアシルグリセロールには反応しないことを示し，細胞には脂肪酸を特異的に受容する系があることを示唆した．さらに，鶴田らはラットの油脂の選択が全く同じ特異性をもつことを示している．

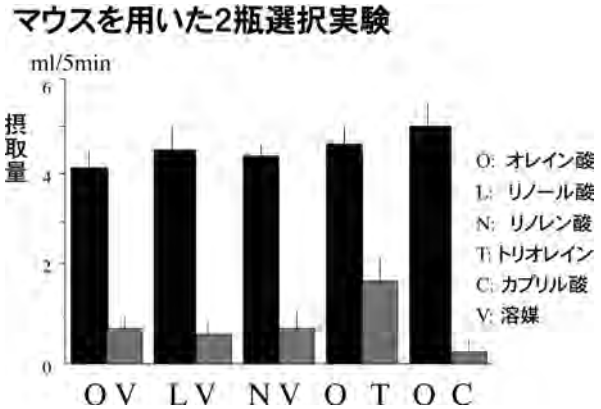
食品中の油脂はほとんどがトリアシルグリセロールであり脂肪酸は微量しか含まれない．河合らはラットの有郭乳頭や葉状乳頭近傍に分泌されるリパーゼが数秒である程度の量の脂肪酸を生成すること，このリパーゼを阻害するとラットはトリアシルグリセロールを選択しなくなることを示した．

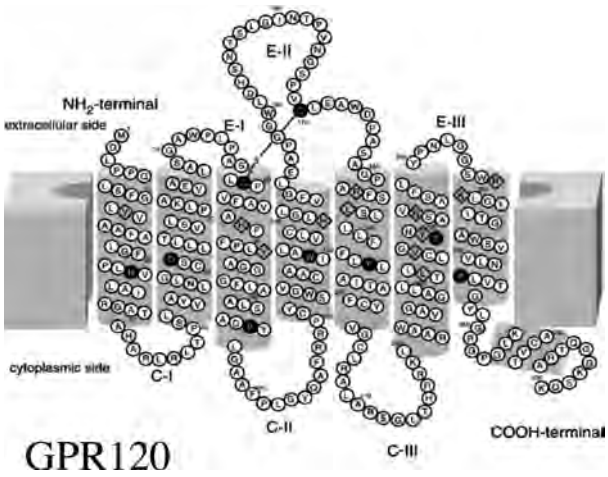
人間のエブネル腺リパーゼの分泌はげっ歯類ほどは高濃度ではない．人間の口腔内は食品中に残存する脂肪酸や，熟成・調理加工中に生じた脂肪酸を油脂の存在として認識している可能性が高い．

5.　油脂の口腔内受容機構：受容体候補物質の発見

福渡らは，舌の奥に分布する有郭乳頭の味蕾細胞のアピカル側に2回膜貫通構造を持つ脂肪酸結合タンパク質）CD36）が特異的に発現していることを示し，油脂の化学受容との関係を示唆した．CD36ノックアウトマウスはワイルドタイプと異なり二瓶選択実験でミネラルオイルと食用油を同程度に摂取することから，油脂の化学受容が欠損している可能性が強く示唆される．







味覚受容体の多くはGタンパク質とリンクした七回膜貫通型受容体である．そのうちで脂肪酸と相互作用をするものとして，GPR120の発現が大腸で明らかになっている．松村らはGPR120がラット舌の有郭乳頭の味蕾細胞に発現していることを示した．江口らの実験ではGPR120は長鎖の脂肪酸に対する特異性が高く，マウスやラットの油脂に対する嗜好性の特異性とよく一致している．CD36とともに油脂の受容に対する生理的な関与が期待される．

6.　油脂の摂取には強化効果があることの発見

今泉は，油脂の3日間の自由摂取がマウスの強化効果（やみつきとも言える）を惹起することを初めて明らかにし，ドーパミンならびにオピオイド受容体の関与を示した．

油脂を好きになるプロセスについて，水重は，毎日一定時刻にコーン油をラットに与え続けた．3日目以降にはラットが研究者の入室時刻にコーン油を期待する行動をとる．実験5日目のラットでは，コーン油を摂取する前から，視床下部の弓状核でβエンドルフィンの前駆タンパク質であるPOMCのmRNA濃度が上昇した．しかし，脳脊髄液中にβエンドルフィンタンパク質の漏出はない．ラットが油脂を口にすると，15分以内に脳脊髄液中のβエンドルフィン濃度が上昇した．報酬系にかかわると指摘されているオレキシンもβエンドルフィンと同様の挙動を示した．これらの行動は，オピオイド受容体のアンタゴニストの投与によって消失する．ラットが油脂を好きになるための3日間の間に，油脂の生物的価値が認識され，POMC-mRNAが増加しβエンドルフィンの分泌を準備すると考えられる．最近，松村はニューロンの活動からこのプロセスを支持する結果を得た．

一方，長期間のトレーニングですでに油脂を好きになっている実験動物では，油脂の呈示初日から油脂の摂取量は最大値を示す．油脂の口腔内認識のみで積極的な摂取行動が惹起される．最近，中野は，微量の脂肪酸やその関連物質が嗅覚を介して口腔内刺激を強めている可能性も示している．いったん生物的価値が確認された後は，味覚や嗅覚など油脂の手がかりを与えるCephalicな刺激の寄与が大きくなる．

7.　口腔内刺激には1%の脂肪酸で十分である

米田らは，レバー押しパラダイムによるオペラント条件づけ法によって，油脂に対する強化効果を定量的に示した．実験動物にはあらかじめコーン油を与えてトレーニングしている．100%コーン油を強化子としてレバー押しをやめた時点でのレバー押し回数をbreak-pointとして評価したところ，油脂は砂糖水よりもはるかに強い強化効果をもつことが明らかになった．

8.　100%コーン油と1%脂肪酸の口腔内刺激はほぼ同等である

実験動物が呈示された溶液を摂取し始めて数十秒以内のリック（なめる行動）回数を，動物の口腔内刺激に対する嗜好性を評価する方法として利用した．数十秒以内のリック回数は嗜好性と相関があり，消化吸収の影響がない．

100%コーン油とほぼ同様のリック回数がミネラルオイルで希釈した1%リノール酸に対して観察された．油脂を好きになったマウスにとっては，1%脂肪酸は100%コーン油に匹敵するほどの刺激がある．マウスがリパーゼによる分解の結果生じた微量の脂肪酸を油脂として認識していることを支持している．

9.　脂肪への執着の成立には口腔内刺激とともに摂取後のエネルギー情報が必要

油脂に対する高度の嗜好性には口腔内刺激のみならず，摂取後に油脂としての認識が体内で行われることが必要である．鈴木らは，消化吸収されない脂肪酸のソルビトールエステルが実験開始直後から1時間程度しかマウスの嗜好性を維持できないことを示した．エネルギーがないことを察知するメカニズムが存在し，代謝とリンクしている可能性が高い．

長期の嗜好が維持されない脂肪酸ソルビトールエステルに対しては強化効果（報酬効果）が観察されない．エネルギーが十分得られるという価値の保証がある油脂のみに対して動物は執着を許している．

一方，口腔内に消化されない油脂を与え，同時に胃内にコーン油を与える実験では，消化されない油脂に対して報酬効果が観察された．しかも胃内にグルコースを投与しても，口腔内の消化されない油脂に対して執着が観察された．油脂は口腔内と胃以降では異なった認識機構が存在することが明らかである．両者の脳内でのすりあわせが，報酬系を介して人間や動物をやみつきにさせるものと思われる．

謝　辞　受賞研究は京都大学農学研究科栄養化学分野で行われたものです．引用した実験者以外にも多くの教室員ならびに共同研究者にご協力いただきました．深く感謝します．本研究の一部は，日本学術振興会未来開研究拓推進事業，生研センター基礎研究推進事業，ならびに同イノベーション創出基礎的研究推進事業の支援を得ました．深謝します．

バイオインフォマティックスによる生物機能開発

九州大学大学院農学研究院生物機能部門　久　原　　哲

1990年代に巻き起こったゲノム研究の急激な発展は，その塩基配列決定法の飛躍的な進歩が最も大きな要因である．1995年のインフルエンザ菌の全ゲノム配列の決定を皮切りに2002年のヒトゲノム配列の決定を経て多くの生物のゲノム配列が決定され，現在では，さらなる改良・開発が継続されヒトゲノムが1,000ドルで解析できる状況になり，より早く，安く，長く塩基配列が決定できる時代となっている．これらのゲノム解技術の発展は従来からの解析手法では処理不可能な巨大なデータを生み出し，コンピュータを用いたデータの解析法の開発が喫緊の重要課題となってきている．また，ゲノム配列決定後の網羅的オミックス解析に至っては，コンピュータを用いた網羅的な解析手法の開発なくしては行えない状況となってきている．われわれは，この網羅的解析法，特に1）ゲノム配列解析手法，2）遺伝子発現解析手法，3）発現制御ネットワーク解析手法などをわが国において先駆的に生物学分野に導入し，バイオインフォマティックス分野の先導的開拓を行ってきた．

1.　ゲノム配列解析手法の開発と応用

DNA データバンク GenBank が設立され DNA シークエンスデータの配布が始められた1980年代の始めに，われわれは世界に先駆けて DNA-データベースシステム GENAS（*Nucleic Acids Res.*, 1984）を九州大学大型計算機センターに構築しネットワーク上に公開した．このシステムは GenBank の塩基配列データベース，アミノ酸配列データベースを基盤とし，解析用のプログラムを付加した本格的データベースシステムであり，多くの研究者に利用された．このシステムを応用して，榊氏らの研究グループと共同で当時開発されたダイデオキシ DNA 塩基配列決定法このデータベースとを基盤として，霊長類の反復配列である L1 ファミリーが1,294アミノ酸配列タンパク質をコードしていることを明らかにした．決定されたアミノ酸配列をアミノ酸配列データベースに対してホモロジー検索を行い，図1に示すように，この配列が出芽酵母の RNA 依存 DNA polymerase などに高い類似性をもつことを明らかにし1986年に *Nature* 誌に発表した．この塩基配列解析技術を微生物のゲノム解析分野に応用し，バイオインフォマティックスの基盤を構築してきた，2000年代に入ると，ゲノムのショットガンシークエンシング法が開発されたことに伴い，いっそうのコンピュータを用いた解析が展開された．2001年に PNAS に発表した *Clostridium perfringens*（ウエルシュ菌）はグラム陽性，嫌気性の桿菌であり，多数の毒素タンパク質を産生し，その協調作用でガス壊疽を起こす病原性細菌であり，全塩基数が3,031,430 bp, 2,260個のタンパク質をコードすることを明らかにした．また，その病原性発症の機構は，一般の病原性細菌で見られるような，挿入された病原性のカセットに存在する原因毒素で引き起こされるものではなく，コラゲナーゼ，ヒアルロニダーゼなどの20個以上の病原性関連の酵素や毒素がゲノム上に散在し，これらの酵素や毒素がそれぞれの標的を効率よく破壊し，分解することによって成立することを明らかにした．

このようなゲノム解析手法は2000年以降飛躍的に拡張され，現在多くのゲノム解析支援システムの構築につながり，ゲノム配列決定の効率化の基盤となっている．

2.　トランスクリプトーム解析手法の開発と応用

決定されたゲノム配列を基盤とし，マイクロアレイを用いた

図 1　L1 ファミリーのコンセンサス ORF のアミノ酸配列と RNA 依存性 DNA ポリメラーゼの類似性

トランスクリプトーム研究が2000年から増加してきた．この研究領域は全く新規に立ち上がったため，従前の機器が全く利用できず，基盤となる機器開発から始めなければならなかった．われわれのスタンスとしては，日本での技術開発を念頭におき，研究の基盤となるマイクロアレイの作製システム（SP-BIO）の開発を日立ソフトウエアエンジニアリング株式会社と測定機器（FAL1000）の開発を富士フィルム株式会社と行い，現在のトランスクリプトーム解析分野の発展に大きく貢献し，研究コミュニティーとの共同研究を行ってきた．その一例として，多くの遺伝子の協調作用として病原性を起こすことで知られているウエルシュ菌を対象として，病原遺伝子の発現機構の解明を行った．2成分制御系の遺伝子破壊および異なる培養条件を含めた100条件でのトランスクリプトーム解析を行い，図2に示すようにウェルシュ菌の2成分制御系センサーVirSが，外界のシグナルをリン酸化を介して制御タンパク質VirRに伝え，活性化VirRは37の遺伝子の転写を直接制御することを明らかにした．加えてVR-RNA遺伝子は転写調節RNAとして働き，下流にある複数の毒素遺伝子を含む94の遺伝子の転写を制御することを示した．このようにVirR/VirSシステムの包括的制御下ある遺伝子群はウェルシュ菌のガス壊疽の発症に強く関与している可能性を明らかにし，VirR/VirSシステムによるグローバル制御系が本菌の病原性発現に関与するメカニズムであることを明らかにした．

これらのマイクロアレイを用いたトランスクリプトーム解析は現在多くの生物で適用され，発現制御解明に多大な貢献をしている．

3.　遺伝子発現ネットワーク解析手法の開発と応用

次に技術的に大きく発展したのが，トランスクリプトーム解

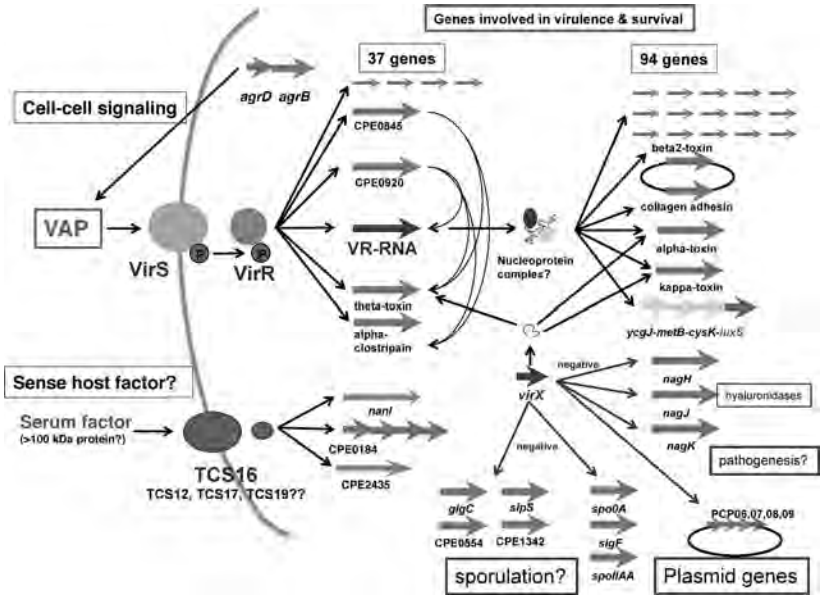


図 2　ウエルシュ菌におけるVirR-VIrSの2成分制御系を中心とする毒素関連遺伝子の発現制御システム

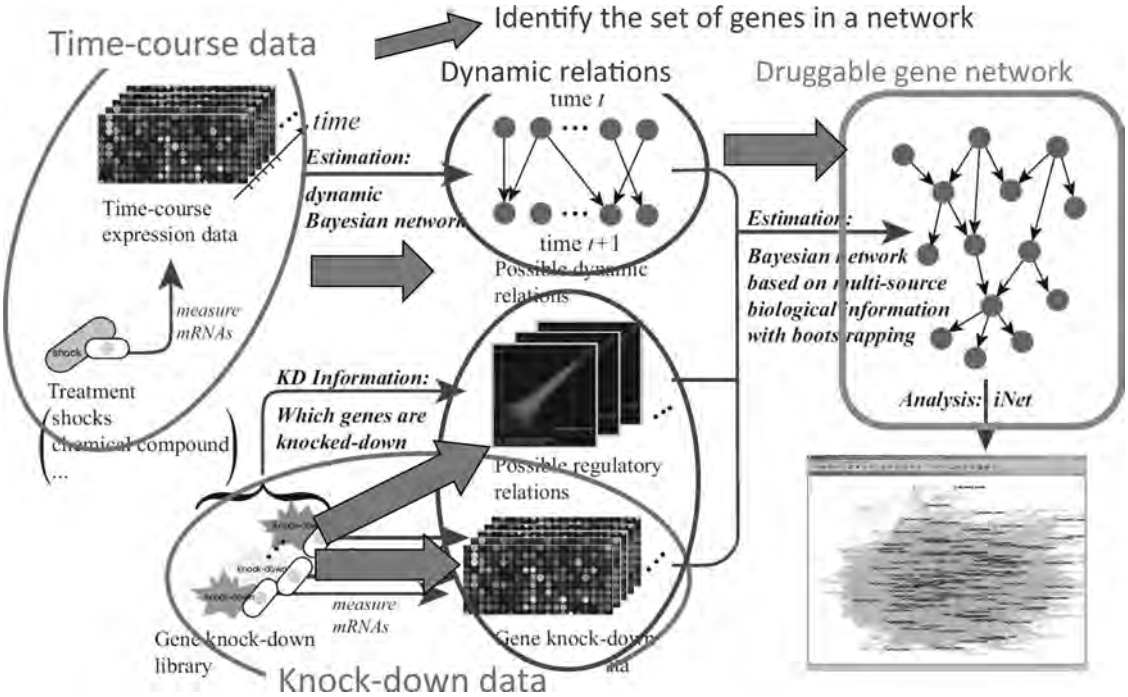


図 3　遺伝子発現データからの遺伝子発現制御ネットワーク構築システムの概要

析である．特に，遺伝子発現の制御を網羅的に明らかにする試みが行われ，現在ではヒト全遺伝子産物を対象にした遺伝子ネットワーク推定が可能となり，創薬ターゲット遺伝子などの推定が可能となってきている．われわれは，遺伝子をグラフ上のノード，遺伝子と遺伝子の制御関係をノードとノードを結ぶエッジ，遺伝子の制御関係のネットワークは実験データを満足するグラフィカルモデルの構造推定であると考え，図3に示したベイジアンネットワークを基盤とした大規模遺伝子ネットワークを推定するためのアルゴリズムを開発した．このベイジアンネットワークはマイクロアレイデータに基づく遺伝子ネットワーク推定において極めて広く用いられている．

この方法論を用い，ヒト血管内皮細胞のプライマリーカルチャー細胞に対して270遺伝子のノックダウンのマイクロアレイ発現データと高脂血症薬（フェノフィブラート）を添加したタイムコースのマイクロアレイ発現データとを統合して解析した．その結果，世界で初めて約1,000遺伝子から構成される遺伝子発現制御のネットワークの構築に成功した．このネットワークの中から，フェノフィブラートのターゲット遺伝子であるPPARαが関与する制御パスウェイを明らかにした．また，これらのネットワークの構造を検討し，ハブ遺伝子の概念を導入し新たな創薬ターゲットの候補を発見している．

この解析プロセスはこれ以後多くの薬剤開発に適用されている．候補者らが2000年に遺伝子発現制御解析の手法を発表して以来，欧米でも遺伝子発現制御ネットワーク解析が盛んになり，バイオインフォマティックスの大きな分野を形成した．この波及効果は今や農芸化学分野を含む全生物学分野の研究に及んでいる．

昆虫生理活性物質の化学生態学的研究

京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻　教授　西　田　律　夫

昆虫は植物の生産する豊富な一次代謝物質に依存し，地球上で多様に進化を遂げてきた最大の生物種群である．一方，植物は，昆虫をはじめとする植食者の攻撃に対抗するためアルカロイド・テルペノイド・フェノリックスなど多くの二次代謝物質を発達させてきた．これに対して昆虫側は，独特の解毒機構でこれらの化学障壁を克服してきた．植物は虫たちを排斥するばかりではなく，花粉を運んでもらうためカラフルな花の色素と香り，そして花蜜で巧みに誘う．このような‘食う食われる’の攻防も‘もちつもたれつ’の共存も生物間相互の“共進化”により促されたと考えられている．私は，昆虫と植物の間で繰り広げられる相互作用のなかで重要な働きをしている植物化学因子とそれを的確に認識・利用する昆虫側の‘本能’に興味を抱き，以下の四つの課題を中心に研究を進めてきた．

1.　昆虫の寄主選択に関わる植物化学因子

「アゲハチョウはなぜミカンやサンショウ（ミカン科）の葉に産卵するのか？」子供の頃から，このことをとても不思議に思っていた．農芸化学科に入学したことを契機に何とかこの謎を解いてみたいと思った．ミカンの葉のメタノール抽出液を作り，このエキスをしみ込ませたろ紙片をアゲハチョウの母蝶に差し出してみたところ，チョウは直ちに産卵を始めた．いろいろなチョウに試してみると，それぞれの食草エキスにだけ産卵し，極めて特異性の高い‘産卵刺激因子’の存在がうかがわれた．当初は，ミカン葉などに特有の匂い成分と思われていたが，意外にも水溶性であり，前肢の化学感覚毛でドラミング（葉表を激しく叩く行動）して‘味覚’として認識することが判明した．アゲハチョウの産卵刺激成分は，ミカン葉に含まれるフラボノイド・アルカロイド・サイクリトールなど計10種の物質群から構成されていた（図1）．世界に約500種生息するアゲハチョウ科の大半はミカン科かウマノスズクサ科を食草としている．進化の頂点にあるミカン科食の真正アゲハ族も後者を食する原始的なギフチョウもフラボノイド配糖体を産卵の鍵物質としていた（図1下段）．種特異的な産卵刺激物質の組成の比較から，なお断片的ではあるが，食性進化の底流にある共通的／特異的な化学因子について考察を試みている．

一方，ミカン科でありながらアゲハチョウが産卵忌避するコクサギ葉から産卵阻害因子としてフラボノイド quercetin 3-*O*-(2^G-*β*-D-xylopyranosylrutinoside) などのフェノリックスが寄与していることを明らかにした．相互に関連した植物二次代謝物質が産卵刺激／産卵阻害制御因子として機能していることは昆虫の味覚センサーの進化の観点からも興味深い．

吸汁性の農業害虫アブラムシ類についても同様の視点から研究を進めた．アブラムシ類は植物の新芽に寄生し篩管から養分を吸汁する．ソラマメヒゲナガアブラムシにおいては植物組織への口吻挿入を促進する因子としてカラスノエンドウの植物体より新規フラボノイド配糖体quercetin 3-*O*-*α*-L-arabinopyranosyl-(1→6)-[2″-*O*-(*E*)-*p*-coumaroyl]-*β*-D-galactopyranosideを単離した．これに対して，同属でありながら全く寄生されないスズメノエンドウからは新規ヘミテルペン配糖体 (*E*)-2-methyl-2-butene-1,4-diol 4-*O*-*β*-D-glucopyranoside を吸汁阻害因子として同定した．昆虫の寄主認識は極めて複雑なプロセスであるが，植物が発信する一連の化学情報に同調した的確な受容システムの重要性が示唆された．

2.　昆虫の化学防御機構と植物化学因子

昆虫の多くは，外敵から身を守るために独特の防御機構を備えている．とくに，派手な色彩をもつチョウ類や昼行性のガ類のなかには有毒植物から選択的に薬理成分を摂取・蓄積するものが多い（図2上段）．テルペノイド，アルカロイドなど植物二次代謝成分の選択的な生体濃縮（sequestration）に注目し，虫体内に蓄積した防御物質の生態学的機能を解析した．たとえば，ジャコウアゲハは幼虫時代，毒草ウマノスズクサを食べ，aris-

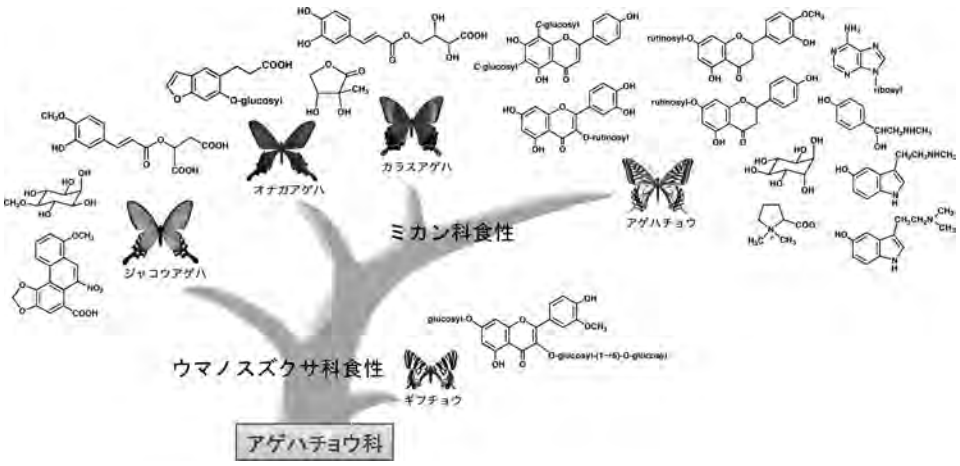


図 1　アゲハチョウの系統と産卵刺激物質

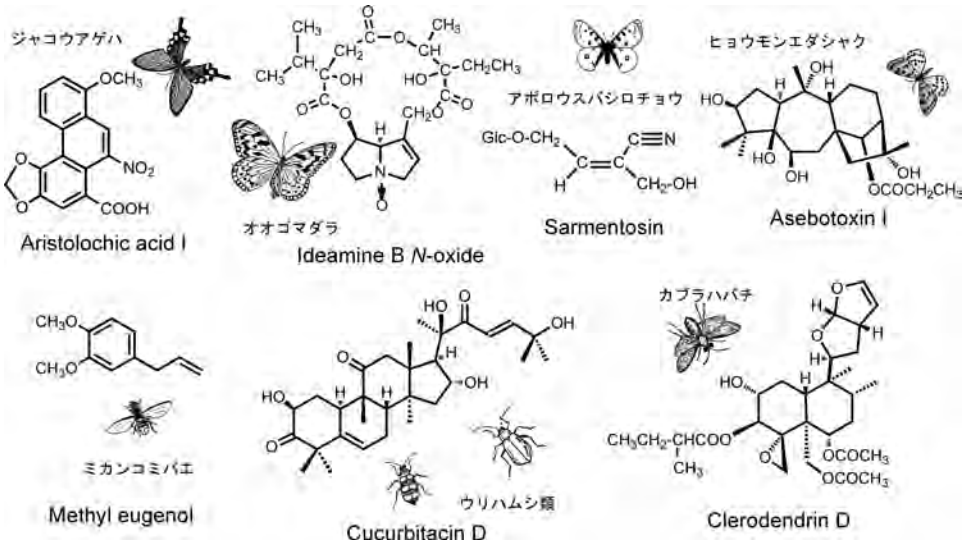


図 2　植物由来の有毒・苦味成分を防御物質として選択的に蓄積する昆虫

tolochic acid類を防御分泌器官に蓄積し，蛹・成虫から卵にまで‘リサイクル’することによって天敵から身を守っている．同物質は幼虫の摂食刺激物質／成虫の産卵刺激物質としても機能し，毒草に依存した適応的な生活環が明らかになった．また，チョウ目以外の昆虫ではそれまでほとんど知られていなかった“pharmacophagy（薬物食性：成虫による‘薬理成分’の選択的な獲得現象）”に関して，甲虫目（ウリハムシ類）・ハチ目（カブラハバチ類）・ハエ目（ミバエ類）など多くの農業害虫で実証し，その生態学的意義について解析した（図2下段）．

3.　花香を介した昆虫と植物の送粉共生系

植物にとって花粉媒介は種族維持に必須のプロセスである．地上の生物相をこれほどまで多様にしたのは，送粉者としての昆虫と被子植物相互の急速な適応放散によるところが大きいと考えられている．‘花の香り’を介した送粉共生系の進化プロセスに注目して両者の関係を追究した．

熱帯果実の大害虫であるミカンコミバエとウリミバエは沖縄などにおいて甚大な被害を及ぼしてきた．Methyl eugenol（ME）および cue-lure（CL）はそれぞれの種に特異的な雄誘引物質であり，大量誘殺剤として活用することにより根絶事業に成功している．しかし，ミバエの雄成虫が，なぜ特定の芳香族化合物に強く誘引されるのか，その生物学的意味はミバエ根絶後も不明であった．筆者らは，ミバエ原産地の東南アジア熱帯雨林で *Bulbophyllum* 属「ミバエラン」の花香を介した共生系の解析に取り組んできた．ミバエ類はランの花が発散する強力な誘引物質に誘われ，独特の可動式構造をもった花唇部にトラップされ固有の送粉者として雇われる．ミバエはこの過程でフェロモン原料となる花香成分を獲得する（後述）．*B. cheiri* は ME を発散してミカンコミバエ種群を誘引し，*B. apertum* は raspberry ketone（RK）（CL のデアセチル体）でウリミバエ種群を誘引する（図3）．興味深いことに，*B. patens* は zingerone（ZN）を産生し，ミカンコミバエ種群もウリミバエ種群も誘引する．ZN は ME と RK のハイブリッド的な化学構造をもっており，このことが両タイプのミバエを誘引する要因となっているようである．複雑な熱帯ファウナの中で，送粉者を限定しつつも複数のタイプのミバエを誘引できるので1対1の相互依存に伴う共倒れリスクを回避できるというユニークな構図が推定された．

4.　昆虫フェロモンとその生態学的機能

昆虫の配偶行動や集合を制御する多種多様なフェロモン成分について構造解析・有機合成・行動解析を進めてきた．上記のミカンコミバエの場合は花香 ME を摂取，体内で2種類の酸化体に化学変換し，雌を誘惑する性フェロモンとして直腸フェロモン腺に蓄える（図3）．‘花の香水’を呈示できない雄は雌に対して有利に求愛できない．なぜミバエの雄が身を滅ぼすほど執拗に花の香りを集めるのか，その謎が明らかになった．花香を介した相互の繁殖政略［ラン（受粉）；ミバエ（交尾）］とその協調的共進化のプロセスが興味深い．雄成虫が独特の性フェロモン分泌器官（ヘアペンシル）をもつガ類害虫や，チョウ類においても，植物由来の性フェロモン成分（ナシヒメシンクイにおける methyl epijasmonate やオオゴマダラにおける viridifloric β-lactone など）を同定し，異性に対する作用ならびにユニークなフェロモン分子の起源について考察した．

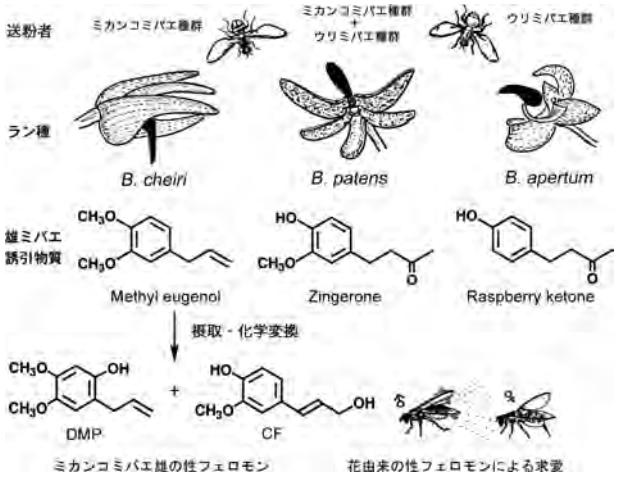


図 3　花香を介したミバエとミバエランの共生．*Bulbophyllum* 属ミバエラン3種（上段）は独特の花香を放ち，可動式唇弁（黒部分）でミバエをトラップし受粉する．中央のランは花香 zingerone で両種群のミバエを誘引する．Methyl eugenol 花香を獲得した雄ミバエは代謝物［4,5-dimethoxy-2-allylphenol（DMP）と（*E*）-coniferyl alcohol（CF）］を直腸腺に蓄え，雌を誘惑する性フェロモンとして煙霧状に放出する（下段）．

おわりに

自然生態系は誘引物質や忌避物質をはじめ昆虫の行動・生理を効果的に制御しうる可能性を秘めた多くの素材を提供してくれている．先に述べたミバエとミバエランの例のように，虫本来の生活史に則した新規の誘引剤も開発されつつあるが，そのヒントを与えてくれたランの花香成分をミバエ駆除のため乱用すれば，花は送粉者を失い自滅することになりかねない．自然のバランスをよりグローバルにとらえ，かけがえのない生態系ネットワークを理解し保全していくことも今後の重要な課題である．

生物種間相互の関わり合いの界面では，上述のような‘情報化学物質’の生合成系（発信者）と，それらを鋭敏にとらえる‘化学センサー’（受信者）の発達が共進化的に促されたと考えられている．分子生物学の進歩により，相互の適応・進化の背景を遺伝子にたどることも夢ではなくなってきた．生態系ネットワークには‘化学情報’を介して生物種間を緊密につなぐ接点は無数にあり，今後この境界領域のますますの発展に期待したい．

謝　辞　本研究は，主に京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻化学生態学研究室（旧農薬研究施設）において実施してきた．長年にわたりご指導いただいた深海　浩先生，故 石井象二郎先生に厚く御礼申し上げます．また三重大学農学部在学時代に研究の基礎となる指針を与えてくださった熊澤善三郎先生と故 山下善平先生に心より感謝いたします．海外ではコーネル大学W. S. Bowers, W. L. Roelofs教授，マレーシア理科大学K. H. Tan博士，英国故Miriam Rothschild博士をはじめ多くの先駆者との交流の中で研究を進めることができた．先輩・同輩・学生諸君，地域の方々はじめ，この研究に携わり支えてくださった皆様に心から謝意を表します．

納豆菌の系統的育種による商品の差別化と品質向上

①　②　③　④
株式会社ミツカングループ本社　中央研究所主席研究員　竹　村　　浩①
株式会社ミツカングループ本社　中央研究所　加　田　茂　樹②
株式会社ミツカン　MD本部　市　瀬　秀　之③
株式会社ミツカンフレシア　館林工場品質管理課課長　山　中　幸　人④

はじめに

納豆は，代表的な無塩大豆発酵食品である．筆者らの所属するミツカングループは，1997年に多角化の一環として納豆の製造販売に参入した．われわれが参入した当時，納豆製造販売を行う会社は，大手から中小まで数百社あったが，販売されている納豆の品質は，比較的均一であり，個性の強い，特徴のある納豆はあまり販売されていなかった．納豆の品質が均一であった原因の一つに，同一の納豆種菌が広く使われていたことが挙げられる．当時も，多くの納豆製造業者により，納豆の品質差別を図る努力が続けられていたが，多くの製品は，使用する大豆（品種，形状（小粒，大粒，ひきわり，など），産地，栽培方法（有機栽培，など）），容器，添付のたれ，などを切り口にしたものであり，納豆自体に特徴のあるものが少なかった．われわれミツカングループは，食酢醸造を行う食品メーカーとしては200年近い歴史があったが，納豆に関しては後発メーカーであったため，特徴ある差別化された納豆を製造販売することにより存在感を発揮する必要があった．そのため，食酢醸造で培った微生物を扱う技術を生かし，納豆メーカーが従来あまり行っていなかった納豆菌の育種改良を通じた特徴のある納豆の開発，商品化を15年以上継続し，ミツカン「金のつぶ」ブランドの納豆を「一工夫された納豆」として市場に定着させるとともに，納豆の多様化が進むきっかけを作った．

以下，われわれが行った，1. 差別化品質納豆開発の事例として，低臭納豆，柔らかい納豆，ビタミンK_2高含有納豆の開発商品化，2. 納豆の基本品質を向上させた事例として，品質劣化の少ない納豆の開発に関して紹介する．

1.　差別化品質納豆の開発と商品化

①低臭納豆の開発と利用

一般にもよく知られているとおり，納豆は臭いの強い食品であり，この臭いが特に西日本では嫌われ，納豆の普及の妨げになっている．その対策として，低臭納豆開発の試みが過去にも行われており，それらの多くは添加物や発酵時間の適正化によってアンモニア発生の抑制を図ることを目的としていたが，アンモニア臭はいわゆる納豆臭とは官能的に明らかに異なると考えられた．われわれは，短鎖分岐脂肪酸（イソ吉草酸，イソ酪酸，2-メチル酪酸）に注目し，その非生産納豆菌の分離を試みた．短鎖分岐脂肪酸は，分岐脂肪酸の合成系を介してバリン，ロイシン，イソロイシンから合成されたイソブチリル-CoA，イソバレリル-CoA，2-メチルブチリル-CoAが加水分解されて生じると推測し，その最初の反応を触媒するロイシン脱水素酵素欠損株を当社保有の納豆菌O-2株から化学変異法により分離した．得られた納豆菌で作製した納豆は，仮説どおり，短鎖分岐脂肪酸をほとんど含まず，納豆臭が弱い低臭納豆と呼べる品質であった．これにより，短鎖分岐脂肪酸が納豆臭の本体であることも検証できた．本低臭納豆は，2000年に気になる臭いを抑えた納豆「金のつぶ　におわなっとう」として商品化され（図1），納豆のにおいが気になり納豆が苦手だった人に，納豆を食べる機会を提供した．さらに，納豆の臭いが苦手ではないが，納豆を食べた後の口臭が気になっていた人にも，朝から気兼ねなく納豆を食べられる環境を提供した．また，臭いが少ないのでたれの風味が生きるという低臭納豆の特徴を利用し，梅風味の黒酢たれ，たまご醤油たれなど（図1），特徴的なたれを添付した納豆を商品化し，新たな納豆の食べ方を提案することができた．

②柔らかい納豆の開発と商品化

当社にて，収集保管している納豆菌の評価をする中で，納豆が柔らかく仕上がる納豆菌を見いだし，本菌を用いて製造した納豆を「金のつぶ　超柔らか納豆とろっ豆」として2007年に商品化した（図1）．従来，柔らかすぎる納豆はおいしくないといわれていたが，実際に商品化することにより，柔らかい納豆に商品価値があることが確認できた．現在のところ，納豆がなぜ柔らかくなるのか，メカニズムは不明であるが，今後明らかにしていきたいと考えている．

③ビタミンK_2高含有納豆の開発と骨強化機能検証，特定保

図 1　「金のつぶ」ブランド納豆

健用食品許可取得，商品化

ビタミン K_2 は納豆菌によって作られ，納豆に多く含まれるビタミンである．ビタミン K_2 は，骨形成に関与するタンパク質であるオステオカルシンを活性化するカルボキシラーゼの補酵素として働くため，骨粗しょう症の治療薬として利用されている．われわれは，ビタミン K_2 を高生産する納豆菌を開発して，ビタミン K_2 高含有納豆を実現するとともに，その骨形成に対する促進効果を実証して特定保健用食品の表示許可を受け商品化した．

i）　ビタミン K_2 高生産納豆菌の開発

単純に，醗酵によるビタミン K_2 の高生産を目指すならば，培地，醗酵条件を改善することもできる．しかし，ビタミン K_2 高含有納豆の開発を目的とした場合，培地は煮豆に限定され，食品なので特殊な栄養源の使用も不可能である．さらに，納豆の品質に悪影響を与えるので，醗酵温度や時間を極端に変更することもできない．そのため，ビタミン K_2 高生産納豆菌を分離することとした．枯草菌のビタミン K_2 合成経路に関する知見をもとに，ビタミン K_2 生合成中間体のアナログ化合物に対する耐性株（ジヒドロキシナフトエ酸アナログ耐性変異，芳香族アミノ酸アナログ耐性変異）を化学変異法で納豆菌O-2株から分離した．得られた株について納豆を試作し，ビタミン K_2 生産性と納豆品質の両立している株（OUV23481株）を選択した．本納豆菌を用いて製造した納豆は，通常の納豆の1.5倍（1,300 μg/100 g納豆）以上のビタミン K_2 を含有している．

ii）　ビタミン K_2 高含有納豆の骨強化機能の検証と特定保健用食品許可取得

納豆は，いわゆる健康機能がマスコミなどによりさまざまに語られており，健康イメージの強い食品である．しかし，その根拠の科学的検証は必ずしも十分になされていなかった．また，納豆の骨強化機能に関しては，疫学的研究データはあったものの，直接的にその効果を検証した試験はなされていなかった．そこで，ビタミン K_2 高含有納豆の商品化に先立ち十分な科学的根拠をもっておくため，納豆菌の作るビタミン K_2 の骨強化機能について，動物実験，ヒト介入試験による検証を進めた．そして，本納豆を1日1パック食べることにより，血中のビタミン K_2 濃度が上昇し，その結果，オステオカルシンのグルタミン残基が γ-カルボキシル化され，活性型のオステオカルシンが増えることを検証した．得られた検証結果をもとに，上記ビタミン K_2 高含有納豆に関し，納豆初の特定保健用食品の表示許可を受け，「金のつぶ　ほね元気」として2000年に商品化した（図1）．「金のつぶ　ほね元気」は，昨今の健康志向に合致する商品として納豆消費者に受け入れられ，発売から12年経過した現在も納豆市場に定着している．

2.　納豆の基本品質の向上

納豆は，生きた納豆菌，納豆菌が作った菌体外酵素を含むため，長時間常温に置くと，納豆菌の活動や，酵素反応による急速な品質変化が起こる．そのため，納豆の流通や，保存は，冷蔵状態で行う．しかし，冷蔵状態であっても，酵素反応による品質変化が起こる．このような品質変化は，熟成といわれる工程でもあるため，一定の範囲で起こる分には問題ないが，進みすぎると品質劣化を引き起こす．冷蔵中に起こる代表的な品質劣化に，ストラバイト（$MgNH_4PO_4 \cdot 6H_2O$）およびチロシンの結晶生成がある．これらの結晶は，「シャリ」と呼ばれ，食感を損ねたり，白い粒子として析出し，納豆の外観を損ねたりする．一方，納豆が適切に冷蔵されなかった場合，納豆菌が活動を再開し，アンモニアを発生させることがある．アンモニア臭は，通常の納豆臭とは異なり，異臭と認識されるため，その発生は納豆の代表的な品質劣化といえる．

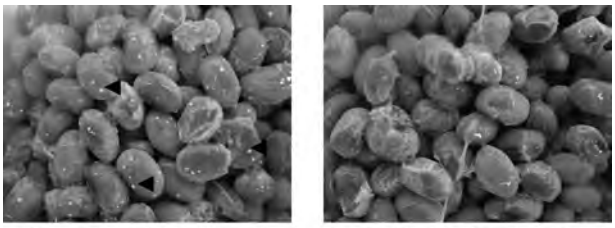


図 2　シャリ対策
過酷な条件におけるシャリ対策効果の一例
シャリの代表的な部分を矢頭で示した．

われわれは，納豆菌の改良により，ストラバイト，アンモニア発生の抑制を実現し，納豆の保存性を高めることにより，基本品質を向上させることに成功した．

i）　ストラバイト対策

納豆菌が作る菌体外酵素であるフィターゼは，大豆由来のフィチン酸を分解し，ストラバイトの原料となるリン酸を遊離させる．納豆菌のフィターゼ活性を欠失させることにより，シャリの生成を抑制できることを明らかにした．

ii）　アンモニア臭防止

普通の納豆からは，ほとんどアンモニア臭がしない．しかし，適切な醗酵管理がなされず，醗酵温度が上がりすぎたり，醗酵時間が長くなりすぎたりすると，アンモニア臭のする納豆ができる．また，醗酵過程に問題がなくても，納豆を長時間常温に放置するとアンモニア臭が発生する．このアンモニアが，アルギニンから生じた尿素の分解および，グルタミン酸脱水素酵素によるグルタミン酸の酸化的脱アミノ反応により生じていることを明らかにした．

iii）　実用菌への導入

実用納豆菌の一つである低臭納豆菌にフィターゼ欠損変異，アルギニン非資化性変異（尿素由来のアンモニア抑制），プロリン非資化性変異（グルタミン酸由来のアンモニア抑制）を導入した．得られた変異株で製造した納豆では，冷蔵中のシャリ生成が抑制された（図2）．また，製造後納豆を常温に放置したときに生じるアンモニア発生も抑制された．現在，本納豆菌は「金のつぶ　におわなっとう」などの低臭納豆に使用されている．今後，そのほかの実用菌にも同様の形質を付与し，順次納豆生産に導入して納豆の基本品質向上を図る予定である．

謝　辞　本研究を行うにあたり，元 静岡県立大学　山口正義先生，浜松医科大学　梅村和夫先生，神戸大学　吉田健一先生に，ご指導いただきました．ここに深く感謝の意を表します．また，本研究開発に携わった，ミツカングループ関係者の皆様に深謝申し上げます．

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

①　②　③　④

森永乳業株式会社　清水（肖）金忠①
森永乳業株式会社　宮地一裕②
森永乳業株式会社　小田巻俊孝③
森永乳業株式会社　米澤寿美子④

はじめに

近年の研究から腸内細菌は肥満や糖尿病，アレルギー疾患，潰瘍性大腸炎，大腸ガン，さらには自閉症など様々な疾病との関連が示唆されている．*Bifidobacterium* 属細菌（以下ビフィズス菌）は，ヒト腸管細菌叢の主要構成菌であり，酢酸や乳酸を産生することで悪玉菌の増殖を抑制する他，様々な生理機能が報告されている．

森永乳業(株)では母乳栄養児の腸内にビフィズス菌が優勢に棲んでいることに着目し，1960年代からビフィズス菌に関する研究を開始した．1969年に健康な乳児から *Bifidobacterium longum* BB536株（以下BB536）を分離し，1971年にはビフィズス菌を含有するヨーグルトの開発に成功した．40年以上に渡る基礎・機能性・応用研究から，BB536は腸内環境改善作用を基本とする多くの生理機能を有していることが明らかになっている．現在，BB536は国内のみならず，世界中の多くの国においてもサプリメントや育児用粉乳などに利用されており，2007年には米国FDAからGRAS（Generally Recognized As Safe）認定を受けている．

ビフィズス菌などのプロバイオティクスによる生理作用を期待するには，ある程度の生きた菌数を摂取することが好ましい．しかし，本来は腸管に棲む偏性嫌気性菌であるビフィズス菌，特にヒトの腸管に多く棲息する *B. longum* などの菌種を牛乳中で増殖させ，長く生存させるには困難を伴う．その理由として，①牛乳にはビフィズス菌の生育にとって必要な遊離アミノ酸やビタミンなどの栄養素が不足していること，②製造工程において酸素が混入してしまうこと，③発酵乳製造に一般的に用いられるいわゆるヨーグルトスターター乳酸菌である *Streptococcus thermophilus* や *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* 等が産生する乳酸や過酸化水素によりビフィズス菌の増殖及び生残が妨げられること，等が挙げられる．そのため，これまでには酵母エキス等のビフィズス菌増殖促進物質の添加や，酸及び酸素耐性を有するビフィズス菌株の選抜，酸素透過性の低い容器の使用，ビフィズス菌の増殖及び生残に影響の少ない乳酸菌株の使用など様々な工夫がなされていた．しかし，これら工夫には追加コストが必要な上に，最終製品の風味に悪影響を及ぼす可能性も考えられる．また，フルーツを含有するヨーグルトやドリンクタイプヨーグルトは，酸や酸素の影響をより強く受けるため，利用をプレーンタイプヨーグルト等に限定せざるを得ない状況にあった．

本演題では，これらの課題を解決するに至った，高菌数・高生残性ビフィズス菌BB536含有ヨーグルトの製造方法の開発およびその作用機序解析など，森永乳業(株)で取り組んだ内容を紹介する．

1. 発酵乳中におけるビフィズス菌の増殖および生残性を改善する乳酸菌の探索

筆者らは先述の課題解決に向けて，まずBB536を対象に増殖促進作用を示す乳酸菌について幅広く探索したところ，一部の *Lactococcus*（*L.*）*lactis* 菌株との混合発酵により，乳培地におけるBB536の増殖が著しく促進されることを見いだした．その効果はBB536以外のビフィズス菌種に対しても見られ，幅広い有用性が示された（図1A）．BB536に対しては，非添加時と比較し1000倍以上もの増殖作用を示す *L. lactis* 菌株も存在した．さらに一部の *L. lactis* 菌株と混合発酵した際には，さらに冷蔵保存中におけるビフィズス菌の生残性についても大

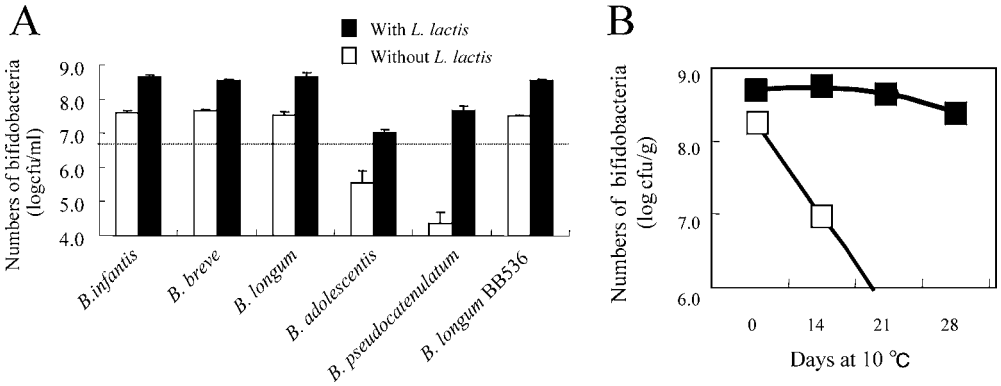


図1　*Lactococcus lactis* とビフィズス菌の共発酵によるビフィズス菌の増殖（A）および保存生残性（B）に対する改善作用
□：*L. lactis* を含まない発酵方法；■：*L. lactis* との組み合わせによる発酵方法．（A）で株名の標記のないものはすべてタイプストレインを用いた．

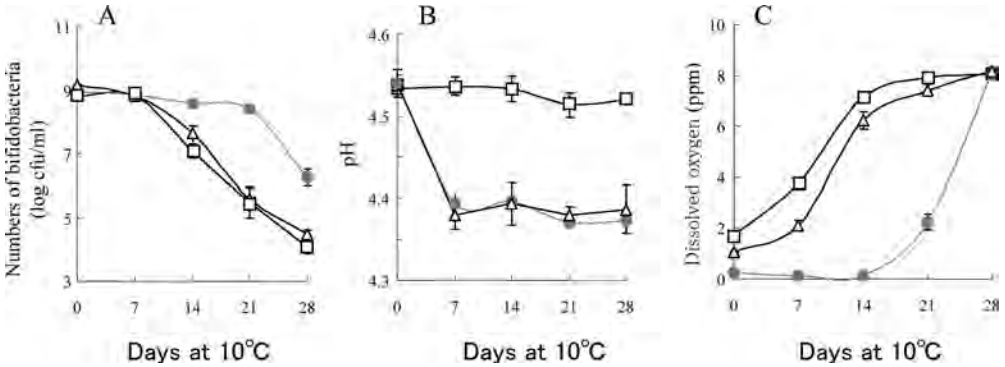


図 2　冷蔵保存中における発酵乳の（A）ビフィズス菌数，（B）pH および（C）溶存酸素濃度
□：*B. longum* BB536 の単独培養，△：*B. longum* BB536 と保存生残性改善作用の無い *L. lactis* 株との共培養，●：*B. longum* BB536 と保存生残性改善作用を有する *L. lactis* 株との共培養.

幅に改善されることを見出した（図1B）.

2.　*L. Lactis* との混合発酵による製品開発

ところが，この作用は *L. lactis* 菌株と BB536 の 2 種混合系では問題なく再現できたものの，実際ヨーグルトを製造するためにヨーグルトスターター乳酸菌と共に複数菌種で混合発酵した場合には，発酵がうまく進まない問題が生じた．そこで，ヨーグルトスターターと相性のよい *L. Lactis* 菌株の選定や混合比率等の検討を繰返し，最終的に複数菌種での混合発酵ヨーグルトの製品化に成功した．その際，より良い *L. lactis* 菌株を取得するために *Lactococcus* 属細菌7種を同時に検出できる新規 Multiplex-PCR 法の考案と，*L. lactis* 菌種と菌株を同時に識別可能な *L. lactis* 特異的 rep-PCR 法を開発し，自然界から菌株の分離・収集を行い，豊富な菌株蓄積に至った．これらの研究により開発された技術によって，様々な発酵乳製品における十分なビフィズス菌数の維持が可能となり，酸度の高いフルーツタイプや，溶存酸素濃度が高くなりやすいドリンクタイプのヨーグルト中でも，BB536 の保存生残性が安定した製品の開発に成功した.

3.　*L. lactis* によるビフィズス菌の増殖促進機序

これまでにも一部のビフィズス菌種（*B. breve*，*B. animalis* など）に限定して増殖および生残性を改善する作用のある *L. lactis* 菌株の使用に関する技術が開発されていたが，*B. longum* など他のビフィズス菌に対して汎用的な技術ではなく，その作用機序も解明されていなかった.

ビフィズス菌は，発酵乳ベース中で乳糖を利用し炭素源を確保できるが，タンパク質分解酵素をもっていないことから自ら充分な窒素源を確保することができない．本研究で得られたビフィズス菌増殖作用を示す *L. lactis* 菌株は，細胞壁結合性タンパク質分解酵素（PrtP）を保有しており，この酵素により産生されたペプチドやアミノ酸を混合発酵中にビフィズス菌が効率良く利用し，その増殖が促進されていることがわかった（図3）．この活性物質の特定を試みたところ，ビフィズス菌を増殖させる物質は，*L. lactis* 菌株により異なることが示唆された.

また，発酵中の溶存酸素濃度を測定したところ，*L. lactis* との共培養では溶存酸素が著しく減少していたことから，酸化還元電位の低下もビフィズス菌の増殖促進に寄与していると考えられた.

4.　*L. lactis* によるビフィズス菌の冷蔵保存時における生残性改善作用機序

発酵乳に含まれるビフィズス菌は，冷蔵保存中に環境中の様々なストレスにさらされる．特に生残性に影響を与える因子と考えられる保存中の pH と溶存酸素の挙動について計測をしたところ，pH 値は差が認められなかったが，保存期間中の溶存酸素については，改善作用のある *L. lactis* 株では低い濃度で維持されていた（図2）．以上より，ビフィズス菌の生残性改善作用は，酸よりも酸素によるストレスを緩和することが重要であると考えられた．*B. longum* および *L. lactis* は共にカタラーゼを有していないため，NADH オキシダーゼをはじめとする特徴的なフラボタンパク質により酸素消費を行うことが知られている．そこで，*L. lactis* における遺伝子発現の比較解析を行ったところ，その一つである 2 成分性 NADH ペルオキシダーゼの構成成分であるアルキルハイドロペルオキシドレダクターゼ（*ahpF*, *ahpC*）が，保存2週間後において改善作用のある株での遺伝子発現量が改善作用のない株よりも有意に高い値を示

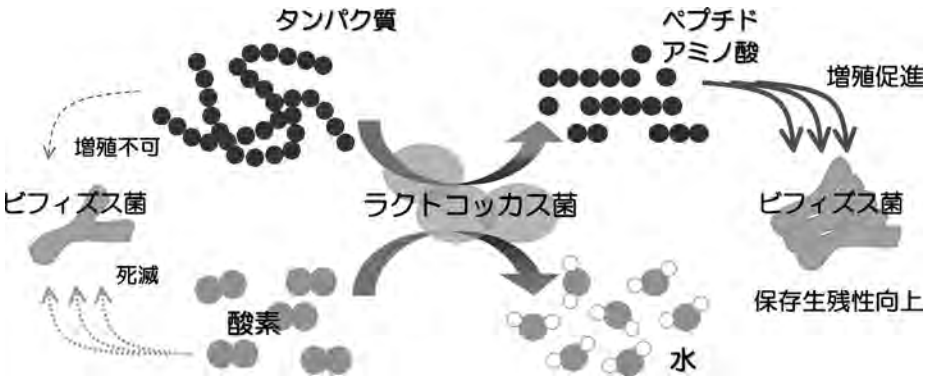


図 3　*Lactococcus lactis* によるビフィズス菌増殖促進作用，および冷蔵保存中のビフィズス菌生残性改善作用のメカニズム

したため，この活性がヨーグルト中の酸素消去に重要な役割を担っていると推測された（図3）.

さらに，保存生残性に効果のある *L. lactis* 菌株では，保存期間中を通じて2価鉄イオン輸送システム（*feoB*）の発現が高く維持されており，ヨーグルト中の遊離鉄濃度も減少していたことから，フェントン反応が抑えられ，結果としてBB536はヒドロキシラジカルによる酸化も受けにくくなっている可能性が考えられた.

おわりに

ヨーグルトに代表される発酵乳製品は私たちの身近な食品であり，特定保健用食品として効果効能を謳った製品も多く発売されている．ヨーグルト中のビフィズス菌数を維持させるこれまでの工夫は，風味やコスト，製品タイプの制限と多くの課題が残されていた．これら課題を解決し開発された製品群「**森永ビヒダスシリーズ**」は2008年より販売を開始し，現在は常時10種類以上の製品ラインナップを展開している．本技術を活用し，よりおいしい製品の開発を続けていくことで，人々の健康へ役立つ製品を今後も広く提供していきたい.

謝　辞　本研究開発は森永乳業(株)における基礎研究，製品開発およびマーケティングなどの関連部門との協働により達成された成果であります．携わっていただいた関係者の皆様に深謝申し上げます.

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

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　准教授　荒　川　賢　治

はじめに

放線菌は微生物由来二次代謝産物の7割近くを生産する土壌微生物である．近年では抗生物質生合成遺伝子の改変による非天然型抗生物質の創製も盛んに行われており，創薬の研究シーズとして期待される．放線菌*Streptomyces rochei* 7434AN4株は構造の異なる二つのポリケチド抗生物質ランカサイジン（LC）およびランカマイシン（LM）を生産し，それら生合成遺伝子群は全長210 kbの巨大線状プラスミドpSLA2-L上にコードされていた（図1）．とくにLCは炭素–炭素結合による17員環構造を有しており，また骨格形成を司るポリケチド合成酵素（PKS）は，その塩基配列から通常のモジュール型PKSと異なる反応様式が示唆された．筆者らはpSLA2-L上にコードされた特異な抗生物質生合成系および生産制御機構の総合的解明を目指し，LCの特異な分子構築機構の精密解析を中心として以下に示す成果を上げた．

1. LCの大員環形成機構解析

ポリケチド化合物の生合成研究に関しては世界中で数多くのグループにより研究が進められている．ポリケチド化合物にはしばしば大環状構造を有するものが見られるが，これらはいずれも分子内脱水縮合による大環状ラクトン・ラクタムであり，LCで見られるような炭素–炭素結合によるものはいまだ例がなかった．筆者らはLCのC2–C18間の炭素–炭素結合が，アミンの酸化による*N*-アシルイミンの形成を鍵反応としていると考え，LCクラスター中に存在するアミンオキシダーゼ遺伝子*lkcE*の遺伝子破壊株を構築したところ，本株はC2–C18間の炭素–炭素結合が失われた線状中間体LC-KA05を蓄積した（図2）．これをLkcEとの*in vitro*反応に賦したところ，アミンの酸化が確認でき，17員環閉環体が取得できた．以上の結果より，まず線状中間体のC-18位アミンが酸化されて*N*-アシルイミニウム中間体が生じ，これがC-2位エノラートから分子内求核付加反応を受けて17員環が形成される，という反応機構が示唆された（図2）．これにより従来のマクロライド生合成には見られない特異な炭素–炭素大員環生合成機構を提唱できた．

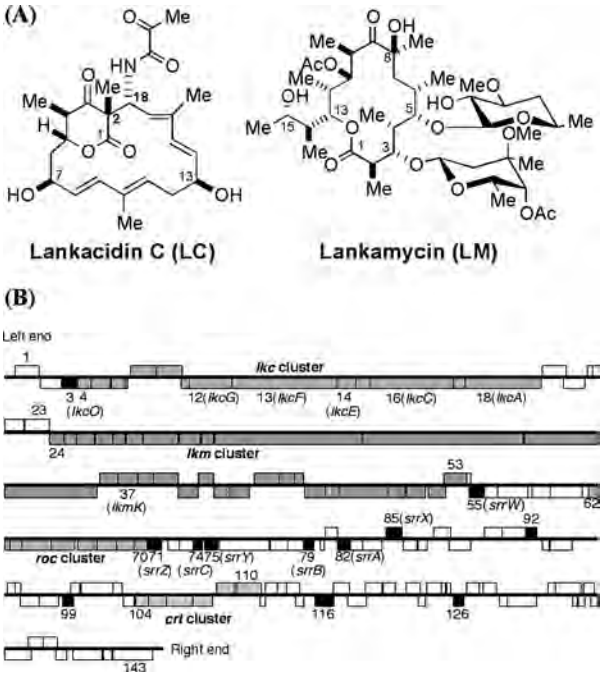


図1　（A）ランカサイジン（LC）・ランカマイシン（LM）の化学構造．（B）線状プラスミドpSLA2-Lの遺伝子地図．*lkc*, LC生合成遺伝子クラスター；*lkm*, LM生合成クラスター；*roc*, タイプ2型ポリケチド生合成クラスター；*crt*, カロテノイド生合成遺伝子クラスター．

2. LC生合成を司るモジュラー・反復混合型PKSの解析

LCの骨格形成には8分子の酢酸の縮合が必要であるが，縮合に関与するケト合成酵素ドメインはLC生合成クラスター（*lkcA–lkcO*）中に五つしか存在しておらず，モジュール・反復混合型PKSであると示唆された．LC生合成におけるモジュール・反復混合型PKSは，LCのほかにはborrelidin, aureothin生合成クラスターなどでも見いだされており，国外の生合成研究グループでも盛んに研究がなされているが，鍵中間体の取得による実験的証明には至っていない．この仮説を証明するために，まず*Streptomyces lividans*での異種発現を行い，LCの骨格形成には*lkcA–lkcO*が必要十分であることを明らかにした．また，三つのマルチドメインPKS（LkcC, LkcF, LkcG）の翻訳融合実験および各PKSの変異解析を行ったところ，LkcF, LkcGはモジュラー型で機能し，LkcCが反復機能型PKSであ

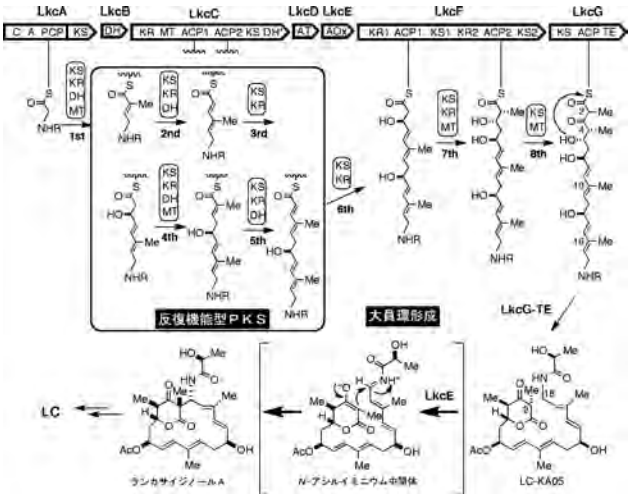


図2　ランカサイジンの推定生合成経路（模式図）
C, condensation domain; A, adenylation domain; PCP, peptidyl carrier protein; KS, ketosynthase; DH, dehydratase; KR, ketoreductase; MT, *C*-methyltransferase; ACP, acyl carrier protein; AT, acyltransferase; AOx, amine oxidase; TE, thioesterase. R = $CH_3CH(OH)C(=O)$–.

ることが強く示唆された．現段階ではモジュール・反復混合型PKSの直接証明につながる鍵ポリケチド中間体の単離には成功していないが，世界に先駆けてモジュール・反復混合型PKSの分子認識機構を明らかにしたいと考えている．

3. LM生合成経路の全容解明

14員環マクロライド化合物LMは臨床医学上重要な抗生物質エリスロマイシンと化学構造が類似しており，創薬の研究ツールとして期待される．重水素標識アミノ酸の合成および取り込み実験を行い，LMポリケチドのスターターユニットはイソロイシン起源であることを明らかにした．また，LM生合成クラスターに存在するタイプ2型チオエステラーゼ遺伝子*lkmE*に注目し，遺伝子破壊株の代謝産物解析を行ったところ，13位分岐炭素鎖が一つ短い15-nor-LM誘導体が取得できた．このことよりLkmEは，loading moduleに誤って導入されたバリン由来スターターを加水分解して除去することが示唆された．また，P450水酸化酵素遺伝子*lkmF*, *lkmK*および糖転移酵素遺伝子*lkmI*, *lkmL*破壊株の代謝産物構造解析を行い，8,15-dideoxylankanolide→LkmK（15位水酸化）→LkmL（3位*O*-グリコシル化）→LkmF（8位水酸化）→LkmI（5位*O*-グリコシル化）→LMというpost-PKS生合成経路を明らかにした．

4. 抗生物質制御カスケードの解析とシグナル分子の構造決定

*Streptomyces*属放線菌の二次代謝は，*Streptomyces griseus*のA-factorに代表されるシグナル分子を介した制御カスケードに調節されており，pSLA2-L上にもこれらのホモログ（シグナル分子SRB合成遺伝子*srrX*; *tetR*型リプレッサー遺伝子*srrA*, *srrB*, *srrC*; SARP型アクティベーター遺伝子*srrY*, *srrZ*, *srrW*）がコードされていた（図1）．候補者は遺伝子破壊などにより制御遺伝子群の網羅的解析を行い，図3に示す抗生物質制御カスケードの存在を明らかにした．また複数のリプレッサー遺伝子解析から，*srrB*変異による抗生物質大量生産株の取得にも成功した．これは潜在的二次代謝産物のゲノムマイニングにつながる成果であり，工業微生物としての放線菌の有用性を改めて示すことができた．

放線菌のシグナル分子はnMオーダーで抗生物質生産を誘導するが，その生産量はごく微量であり，単離・構造決定は困難を極める．*S. griseus*のA-factor, *Streptomyces virginiae*のvirginia butanolideなどのシグナル分子は，いずれも*γ*-ブチロラクトンを共通骨格としていた．しかし近年*Streptomyces coelicolor*からフラン骨格を有するシグナル分子methylenomycin furan, *Streptomyces avermitilis*からブテノライド型分子avenolideが発見され，*S. rochei*が生産するシグナル分子SRBの構造に興味がもたれた．そこで筆者らは本菌を大量培養（160リットル）し，ゲルろ過・シリカゲルカラムクロマトグラフィーによりSRB画分を精製した（250 μg）．なおSRB活性画分は，*srrX*破壊株のLC, LM生産性回復により検出した．精製した活性成分の高分解能質量分析を行ったところ，二つの化合物（SRB1, SRB2）の存在が確認でき，分子式はそれぞれ$C_{16}H_{26}O_5$, $C_{15}H_{24}O_5$であった．それらの構造を各種二次元NMRで解析したところ，図3記載の構造であることが決定でき，いずれも2,3-二置換4-ヒドロキシブテノライド骨格を有する新規シグナル分子であった．また，分岐鎖のC-1′位水酸基の立体化学は最終的に化学合成により（*R*）と決定し，SRBの誘導活性は40 nMであることがわかった．本化合物は従来のシグナル分子と構造が異なっており，放線菌シグナル分子の構造多様性を示すことができた．

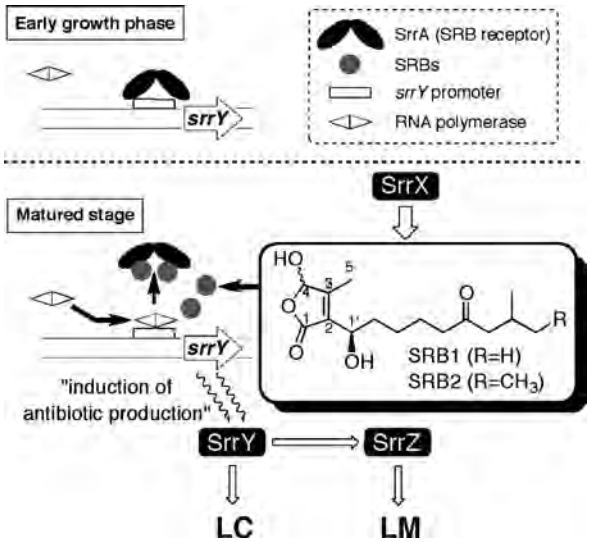


図 3 *S. rochei*抗生物質生産制御カスケードおよびシグナル分子SRBの化学構造．

おわりに

筆者らは，微量代謝産物の単離・構造決定・化学合成などの有機化学的手法と遺伝子変異解析を組み合わせたアプローチにより，放線菌*S. rochei*線状プラスミドにコードされた抗生物質生合成系・制御系の一部を明らかにすることができた．LC, LMはともにタンパク質合成阻害剤として作用するが，イスラエル・ワイズマン研究所Ada Yonath教授との共同研究により，前者はペプチド合成の活性中心，後者は隣接した合成ペプチドの排出部に結合して抗菌シナジー効果を示すことが明らかとなった．本菌が構造の異なる二つの抗生物質を生産し，それらの生合成が同一プラスミド上にコードされ，かつ同一の制御カスケードでコントロールされることは，放線菌の生存戦略や生物進化の観点からもたいへん興味深い．今後も未解明の生合成機構や制御カスケードの解析，さらには制御因子の多面発現制御によるゲノムマイニングなどにも積極的に取り組み，化学の視点から放線菌生命現象を追究していきたいと考えている．

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・細胞機能化学研究室において行われたものです．本研究開始当初から終始多大なご指導ご鞭撻を賜り，本奨励賞にご推薦いただきました木梨陽康先生（広島大学名誉教授）に深甚なる感謝の意を表します．また，研究遂行に多大なご協力をいただいた広島国際学院大学教授・新川英典先生に感謝いたします．本研究を行うにあたり，常に懇切丁寧なご助言をいただいた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および日本農芸化学会中四国支部の諸先生方に厚く御礼申し上げます．放線菌生合成研究を開始する機会を作っていただいた米国ワシントン大学名誉教授・Heinz G. Floss先生に感謝いたします．また，研究の手ほどきをしていただいた学生時代の恩師である東京工業大学教授・（故）柿沼勝己先生，同教授・江口　正先生に深く御礼申し上げます．本研究は多くの共同研究者ならびに研究室メンバーの皆様のご協力によって成り立っており，最後にこの場を借りて厚く御礼申し上げます．

光合成生物における生存戦略の分子機構に関する研究

京都大学大学院生命科学研究科　助教　石　崎　公　庸

はじめに

固着性である植物は，刻一刻と変化する外的環境に適応する仕組みを発達させてきた．私は，光合成生物が外的環境に巧みに適応し，子孫を残すための分子機構を理解することを目指し研究している．特に生物機能発現の基盤であるゲノムを意識し，被子植物に加え陸上植物進化の基部に位置するコケ植物を材料に研究を行ってきた．まず光合成を十分に行うことができないストレス条件下で植物が生存するための分子機構について，ゲノム情報を生かした網羅的アプローチから着想を得，分子遺伝学とメタボロミクス技術を駆使して解析した．また，陸上植物としての体制の成り立ちと進化を解析するため陸上植物進化の基部に位置するコケ植物ゼニゴケに着目し，ゲノム解析に基づく分子遺伝学の基盤を構築した．とくに植物細胞の分化全能性に基づく繁殖様式である栄養繁殖に着目し，ゼニゴケをモデルとして研究している．以下に各研究成果の概略を述べる．

1.　植物の糖欠乏におけるミトコンドリアの機能

植物は光エネルギーを用いて，大気中の CO_2 を固定することができる．しかし光が不十分な環境やストレス条件下では光合成が十分に行えず，しばしば糖欠乏状態になることが知られている．私はシロイヌナズナのマイクロアレイデータの解析から，電子伝達フラビンタンパク質複合体（ETF/ETFQO）が糖欠乏条件で誘導されることを見いだし，糖欠乏環境におけるETF/ETFQO複合体の機能解析を開始した．電子伝達フラビンタンパク質（ETF）はミトコンドリアマトリクスに局在する種々の脱水素酵素群の電子受容体であり，ETFによって受け取られた電子は，ミトコンドリア内膜に結合する電子伝達フラビンタンパク質–ユビキノン酸化還元酵素（ETFQO）を介してミトコンドリア電子伝達系のユビキノンに渡される．動物においてETF/ETFQO電子伝達系は，脂肪酸のβ酸化，アミノ酸分解，コリン代謝に必須の役割をもつことが知られているが，植物におけるミトコンドリアETF/ETFQO電子伝達系に関する知見は皆無であった．動物ではミトコンドリアに局在する脂肪酸のβ酸化経路が，植物ではペルオキシソームに局在することが知られており，ETF/ETFQO電子伝達系がかかわる代謝経路の違いとその意義を調べる観点からも興味深い．そこでシロイヌナズナETFおよびETFQO遺伝子の機能欠損変異体を単離し解析を行ったところ，ETF/ETFQO電子伝達系が糖欠乏条件における生存に重要な役割をもつことを見いだした．さらに糖欠乏条件における野生株と変異体のメタボロミクス解析を行い，ETF/ETFQO複合体が分岐鎖アミノ酸代謝およびリジン代謝にかかわることを明らかにした（図1）．植物は日照不足など種々のストレスにより糖が枯渇した条件下においては，タンパク質分解により生成されたアミノ酸の分解を亢進することでエネルギー（ATP）を獲得しており，ミトコンドリアETF/ETFQO電子伝達系は糖欠乏時のエネルギー供給の鍵であることを示唆した．

2.　基部陸上植物ゼニゴケにおける分子遺伝学研究基盤の構築

植物は，約5億年前に水中の環境から陸上へと進出したと考えられている．陸上は水中に比べ気温や湿度の変化が大きく紫外線も降り注ぐ過酷な環境である．固着性の生活様式をとる植物はどのように過酷な陸上の環境に適応し，現在の体制に進化したのか？　そのような問題に答えを見つけるべく，私たちは陸上植物進化の基部に位置するコケ植物ゼニゴケに注目し，分子遺伝学の基盤となる実験手法の開発を進めた．ゼニゴケは半数体が主となる生活環，高い分化能と増殖能，雄雌異株であり交配による遺伝学が簡便であること，など実験モデルとしてさまざまな利点を備えている．私たちは，ゼニゴケが植物として

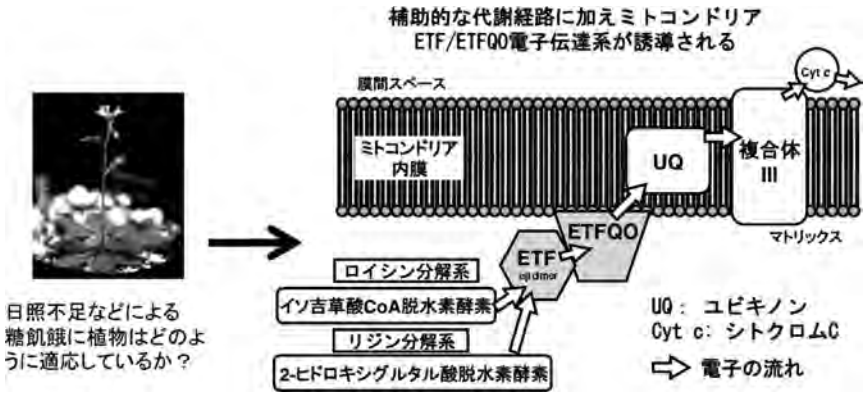


図 1　植物の糖飢餓状態におけるETF/ETFQO電子伝達系の機能
植物は糖飢餓条件になると，ETFQOの発現が上昇し，ETF/ETFQO電子伝達系の機能が誘導される．ETFはロイシン分解系のイソ吉草酸CoA脱水素酵素，およびリジン分解系の2-ヒドロキシグルタル酸脱水素酵素の電子受容体である．糖飢餓で誘導されるタンパク質分解から生成されたアミノ酸を呼吸基質とし，ETF/ETFQO電子伝達系を介して，生存に必要なエネルギー（ATP）が生産されると考えられる．

比較的小さな性染色体をもつことに着目し，ゼニゴケを材料として世界に先駆けて植物の性染色体の構造解析を行う成果を上げた．さらに近年，進化的位置づけの重要性から，米国エネルギー省Joint Genome Instituteによる全ゲノム解析プロジェクトに採択され，現在までに常染色体を含む全ゲノム解析がほぼ完了している．ゲノム解析に加え，光質による成長相転換制御技術，アグロバクテリウムを介した高頻度形質転換系，選抜マーカーとレポーター遺伝子の開発，葉状体再生断片を用いた形質転換系，T-DNAタギングを基盤とする順遺伝学アプローチ，相同組換えの原理に基づくジーンターゲティング法などの実験基盤を確立した．これまで私たちが開発したゼニゴケの研究基盤を軸に，細胞生物学から発生学まで，陸上植物の生存戦略の成り立ちと進化に着目した研究が国内外に広がりを見せている．

3. ゼニゴケにおける栄養繁殖の分子機構の解析

動物とは異なり植物は，体細胞が分化してもなおさまざまな種類の細胞に分化できる能力，「分化全能性」を有する．この性質に基づき植物は，交配／受精による有性生殖のほかに，栄養器官に分化した体細胞から個体を再生する無性生殖の一様式・栄養繁殖を行うものが多い．「交配」を経ずに次世代を増殖することができる栄養生殖は，農業や園芸の分野でも重要な繁殖様式である．しかし，順遺伝学が可能な栄養繁殖のモデル植物がなく，陸上植物における栄養繁殖の詳細なメカニズムについては，ほとんど知見がない．私は，ゼニゴケの分子遺伝学研究基盤を活用し，栄養繁殖機構の研究を進めてきた．ゼニゴケは，受精による有性生殖に加え，栄養成長期に無性芽という組織を分化し多数のクローンを増殖する栄養繁殖を行う（図2a）．これまで無性芽の発生過程において顕著なレベルのオーキシンが杯状体の底部に蓄積することを明らかにした．次に20万株のT-DNAタグラインの選抜から10株のオーキシン低感受性株を単離し，6株において杯状体もしくは無性芽の発生に異常を確認した．それらのうち2株はオーキシン応答を制御する転写活性因子をコードする*ARF1*の破壊株であることを同定した．*ARF1*の機能欠損変異体では，無性芽におけるメリステムの形成に顕著な異常が認められた．これらのことから，オーキシンの蓄積と*ARF1*を介した転写活性化が無性芽発生プロセスの鍵となることを示唆した（図2b）．本研究で得られた知見は，植物における栄養繁殖の機構解明に貢献するだけでなく，オーキシンを介した転写制御の仕組みが植物の陸上進出の時点で獲得されていたことを示唆している．今後，配偶体優占の生活環をもつゼニゴケにおけるオーキシンの機能について，進化発生学の視点からも研究を深めたい．

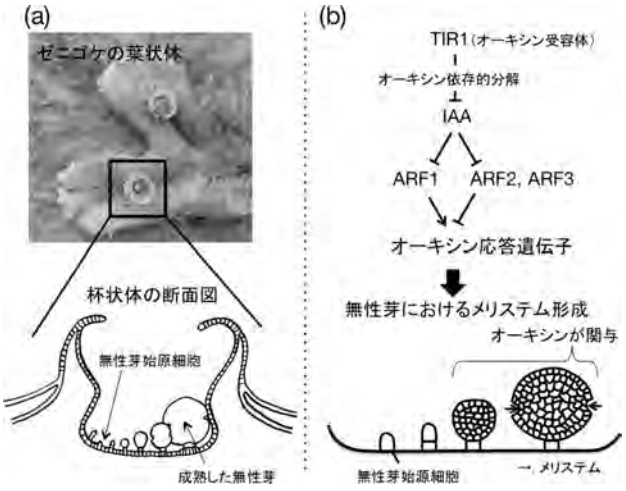


図 2 ゼニゴケの栄養繁殖におけるオーキシンの役割
a: ゼニゴケの栄養繁殖．ゼニゴケは，その栄養成長期の植物体（葉状体）の背面に，杯状体と呼ばれる器官を形成し，その中に多数のクローン個体（無性芽）を作る．無性芽が雨水等によって離脱し散布されることでクローン個体が迅速に繁殖する．b: ゼニゴケの栄養繁殖におけるオーキシンの機能モデル．

謝　辞　本研究は，京都大学大学院生命科学研究科統合生命科学専攻遺伝子特性学分野で行われたものです．本研究を行う機会を与えていただき，日頃よりご指導ご鞭撻を賜わりました京都大学教授・河内孝之先生に深甚なる感謝の意を表します．そして学生時代より温かいご指導をいただいた京都大学名誉教授・大山莞爾先生（残念ながら平成24年9月にご逝去されました）に心より御礼申し上げます．また学生時代より長年にわたり数々の激励とご助言を賜りました福澤秀哉先生（現 京都大学教授），大和勝幸先生（現 近畿大学准教授）に深謝いたします．同様に多大なご協力をいただきました当研究室の多くの卒業生，在学生，スタッフの方々に心より感謝いたします．ポスドクとして在籍したオックスフォード大学植物科学部（Christopher J. Leaver教授）では，多くの研究成果を得ることができただけでなく，さまざまなことを学ぶことができました．Leaver教授と研究室のメンバーに深く御礼申し上げます．また共同研究者として多大なご協力をいただきましたマックス・プランク研究所のAlisdair R. Fernie博士と研究室の方々に深く感謝いたします．本研究を行うにあたってご協力いただきましたすべての共同研究者の皆様に厚く御礼申し上げます．最後になりましたが，本奨励賞にご推薦くださいました河内孝之先生ならびにご支援賜りました京都大学大学院農学研究科応用生命科学科の諸先生方に厚く御礼申し上げます．

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

東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻　助教　岡　田　晋　治

はじめに

食は生命と健康の源である．生物は食物として外界から生命活動に必須の栄養素を取り込んでいる．外界には体に害になる物質も存在しており，食物を取り込むべきか否かの最終判断は味覚という化学感覚が担っている．味覚は，食物中の呈味性化合物（味物質）の受容，情報の神経伝達，および中枢における認識，という一連の機構を経て生じる．脊椎動物では口腔や咽頭などの上皮層に存在する味蕾という器官で味物質が受容され，味蕾に投射する神経（味神経）を介して中枢へと情報が伝達される．

脊椎動物の味覚システムの研究は主にマウスやラットといったげっ歯類をモデル動物として進められており，一定の成果が上がっているが，他の生物種に関しての知見は少ない．一方，他の研究分野では，メダカやゼブラフィッシュなどの小型魚類が脊椎動物のモデルとして解析に広く用いられ，成果を上げている．小型魚類はげっ歯類に比べいくつかの長所をもち，各分野の研究にブレークスルーをもたらした．しかし，味覚システム研究においては，分子細胞生物学的な研究が進んでいないこと，げっ歯類で確立されているような味覚変化の行動生理学的解析手法がないことなどの理由から小型魚類は解析にほとんど利用されていない．

われわれは，小型魚類を用いた新たなアプローチからの解析を行い，味覚システム研究のブレークスルーを目指してきた．現在までに，①小型魚類の味覚システムの分子細胞生物学的解明を進め，研究モデルとしての基盤的知見を集積すること，②味覚応答の行動生理学的解析手法を開発すること，という基盤的な研究を経て，③小型魚類を味覚情報伝達・処理を担う神経回路の解析に適用し，成果を得た．

1.　小型魚類における味覚情報シグナル伝達分子の同定と機能解析

味覚受容体をはじめ，味覚受容細胞でのシグナル伝達を担う分子機構は，近年，マウス，ラット，ヒトでは解明が進んできたが，他の生物種での知見は少なかった．そこで，小型魚類での解明を進めた．

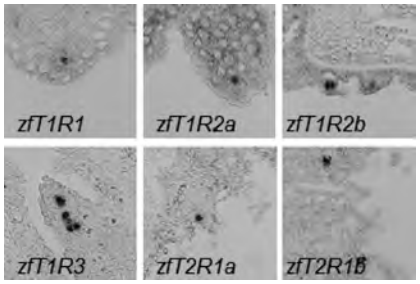


図 1　ゼブラフィッシュ味蕾には T1R, T2R の二つの味覚受容体ファミリー遺伝子が発現

まず，T1R と T2R という二つの味覚受容体ファミリーがマウス，ラット，ヒトと同様に味蕾細胞に発現することを見いだした（図1，*Mech. Dev.*, 2005）．これは味覚受容体発現に関する哺乳類以外で初めての知見であった．さらに，味覚受容体からの細胞内シグナル伝達を担う G タンパク質，脱分極チャネルを同定し，これら味覚情報シグナル伝達分子の小型魚類味蕾における発現相関を明らかにした．

続いて，同定した味覚受容体 T1Rs，T2Rs についてヘテロ発現系を用いて機能解析を行い，これら受容体の受容特性を明らかにした（図2，*J. Neurosci.*, 2007）．哺乳類 T1Rs が甘味（糖）と旨味（アミノ酸）の受容体として機能するのに対し，魚類 T1Rs は糖には応答せず，特性の異なる複数の旨味（アミノ酸）受容体を構成することを示した．魚類は糖の代わりにアミノ酸をエネルギー生産に用いていることから，生息環境によって味物質に違いがあるものの，脊椎動物において T1R は食物中のエネルギー源とタンパク質源のセンサーとして働くという基本原理を提示した．また，T2R は哺乳類，魚類ともに苦味受容体として機能することを示した．さらに，上述の発現相関解析，後述2の味覚応答解析の結果を合わせ，T1Rs 発現細胞の応答は食物への嗜好性を，T2Rs 発現細胞の応答は忌避性を規定する，つまり，味物質への嗜好・忌避行動は末梢の味蕾細胞レベルで規定される，という機構が哺乳類から魚類まで保存されている脊椎動物の共通原理であることを示した．

以上のように，脊椎動物における味覚受容の分子細胞機構の共通原理を示した．これらの結果は，小型魚類を味覚システム研究に利用するうえで基盤となる知見である．

2.　小型魚類における味覚応答の行動生理学的解析系の開発

ある味物質を嗜好するか忌避するかという行動生理について，げっ歯類などの陸棲生物では，味物質の水溶液を提示し，

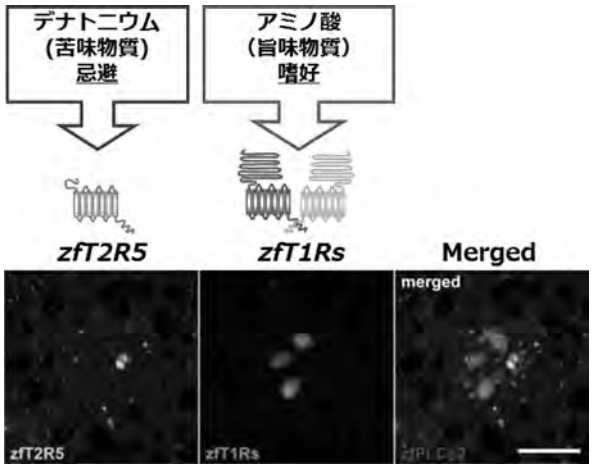


図 2　旨味物質を受容する T1Rs と苦味物質を受容する T2Rs は異なる味蕾細胞集団に排他的に発現

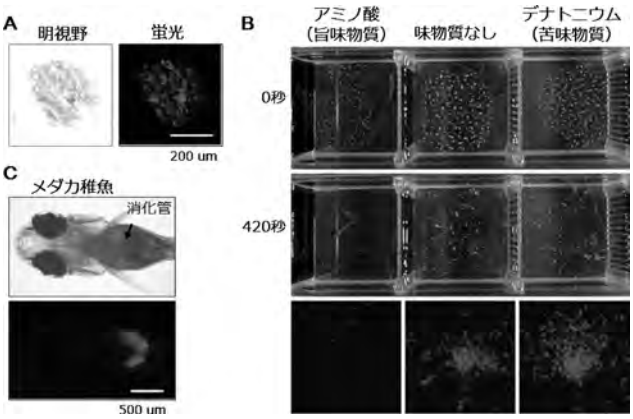


図 3　小型魚類の味覚応答行動生理解析系を開発

飲量やなめる回数を計測して定量するという手法が確立しており，広く用いられている．一方，水棲生物には，この方法は適用できず，味覚応答の定量的な解析法はなかった．

本研究では，味物質と蛍光物質を含有した人工餌を作製し，小型魚類の味覚応答を定量的に解析する系を開発した（図3A）．旨味物質（アミノ酸）と苦味物質（デナトニウム）とを含む人工餌をゼブラフィッシュに給餌し，残存した人工餌の量から嗜好性を評価した．その結果，旨味物質を嗜好し，苦味物質を忌避することを明らかにした（図3B，*J. Neurosci.*, 2007）．

この人工餌を体の透明性が高いメダカ稚魚に給餌した場合は，消化管内の人工餌由来の蛍光強度として摂食量を定量できる（図3C）．さらに最近，人工餌を改良し，水溶性の高い酸味や塩味物質を含むすべての基本味への味覚応答を解析可能な系を確立した．

3. 小型魚類メダカを活用した味覚情報伝達・処理神経回路の解析

これらの解析を経て，われわれは小型魚類メダカをモデルとし，その特徴を生かして味覚システム研究を推し進めることを試みた．メダカを用いて味覚情報伝達・処理を担う神経回路の解析を行った．

小麦胚芽レクチン（WGA）は，経シナプス的に輸送される神経トレーサーであり，WGA遺伝子を発生工学的に標的細胞で発現させ，輸送されたWGAタンパク質を免疫染色で検出することにより，標的細胞を起点とする神経回路を標識できる．このWGA技術はマウスの味覚情報伝達・処理を担う神経回路解析に用いられたが，脳の味覚一次中枢までの標識が限界であった．われわれは，メダカでは，多数の味蕾細胞から脳へと神経の連絡が収斂していることを発見した．このことから，WGA技術をメダカに適用することで，高次まで味覚情報伝達・処理神経回路を明らかにできると期待し，解析を行った．

旨味・苦味細胞の2種の味受容細胞にWGAタンパク質を発現するトランスジェニックメダカ，mfplcb2-WGAメダカを作出し，接続する神経回路へのWGAタンパク質の輸送を観察した．その結果，WGAタンパク質の輸送は味覚一次中枢はもちろん，二次中枢を経て，終脳まで観察された（図4）．さらに，経時的な観察によって神経細胞間の連絡様式を大まかに解明できることも示した（*J. Comp. Neurol.*, in press）．この成果は，末梢の味受容細胞から味の認識に至るまでの情報伝達・処理に

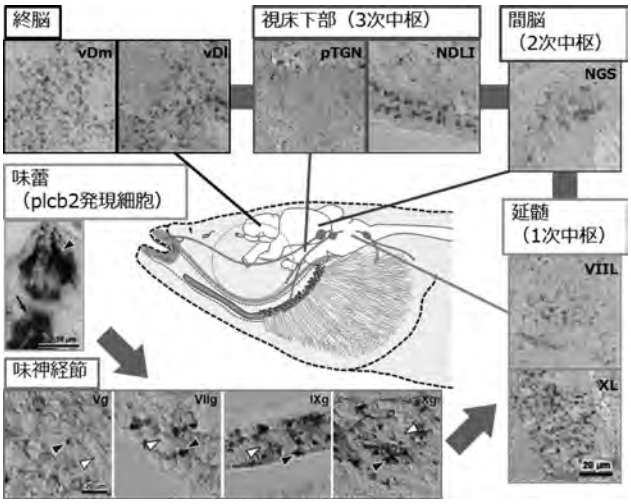


図 4　メダカにおける旨味・苦味情報伝達・処理神経回路の同定

かかわる神経細胞群の標識に脊椎動物で初めて成功したものであり，味覚システム研究において長年の課題である，五つの異なる基本味の情報をどのように伝達・処理して認識しているかという問題（味情報のコーディング・デコーディング問題）の解明に大きく寄与することが期待される．

今後，標識された神経細胞群の分子的特徴の記述を行うことや，すべての基本味の情報伝達神経回路の標識，さらには，体の透明性が高いというメダカの特徴を利用して光遺伝学による神経細胞機能の解析を行うことなどによって，味情報のコーディング・デコーディング問題の解明を進めることができると考えている．

以上のように，小型魚類味覚システムについて分子・細胞レベルでの解明を進め，脊椎動物における味覚の共通原理の一端を解き明かした．さらに，小型魚類の味覚システム研究における有用性を示し，脊椎動物の味覚システム研究に新たな方向性を切り開いた．

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ILSI Japan寄付講座「機能性食品ゲノミクス」で行われたものです．学生時代から厳しくそして温かくご指導ご鞭撻を賜り，本研究を開始するきっかけを与えていただきました東京大学名誉教授・阿部啓子先生に心より御礼申し上げます．また，本研究を進めるうえで多大な助言をいただきました松本一朗先生，安岡顕人先生，三坂　巧先生，石丸喜朗先生，應本　真先生に御礼申し上げます．本研究成果は，共に研究を行った多くの皆様の多大なるご支援によるものであります．大池秀明博士，永井俊匡博士，藍原祥子博士，内藤紘子氏，家木誉史氏をはじめ，研究室で共に研究を行ったすべての卒業生，在学生，在籍者の皆様方に深く感謝いたします．味神経応答解析は奥羽大学の丸井隆之先生，古山　昭先生と共同研究をさせていただきました．心より感謝申し上げます．そして，これまでご指導ならびにご協力を賜りました指導者・共同研究者の皆様に深く感謝いたします．最後になりましたが，さまざまな機会にご助言を賜り，本奨励賞にご推薦くださいました東京農業大学客員教授・荒井綜一先生に厚く御礼申し上げます．

tRNA を標的とする毒素に関する研究

東京大学大学院農学生命科学研究科　小　川　哲　弘

はじめに

微生物は，毒素を生産して他細胞を殺すことで，生態的優位性を獲得している．コリシンは，大腸菌およびその近縁種が生産する毒素であり，生産菌がもつ Col プラスミドに特異的インヒビターとともにコードされている．C 末端に局在する活性ドメインが，大腸菌表層レセプターを介して細胞内に侵入し，標的因子に作用する．タンパク質合成を阻害するタイプの既知のコリシンは，すべて rRNA を切断してリボソームを失活させるリボヌクレアーゼ型であった．一方，コリシン E5，コリシン D は，タンパク質合成を阻害することが示唆されていたが，具体的な作用機構は不明であった．

1. tRNA のアンチコドンを特異的に切断する毒素の発見

翻訳を阻害するタンパク質毒素は，バクテリアに限らずこれまで多数報告されているが，ほぼすべて感受性細胞のリボソームを失活させる．これに対し，筆者らはコリシン E5 とコリシン D が，大腸菌 tRNA のアンチコドンループを特異的に切断するリボヌクレアーゼであることを明らかにした．コリシン E5 は，$tRNA^{Tyr}$, $tRNA^{His}$, $tRNA^{Asn}$, $tRNA^{Asp}$ を，34 および 35 位の間（アンチコドン 1 および 2 文字目間）で切断する（図 1A）．一方，コリシン D は，4 種類の $tRNA^{Arg}$ アイソアクセプターのうち細胞内量が最も多い $tRNA^{Arg}_{ICG}$ を第一標的とし，38 および 39 位間を切断する（図 1B）．以上の結果は，tRNA を標的とする生物毒として世界初の報告となった．また，RNase A や T1 などの既知の環状化リボヌクレアーゼは，切断末端に 5′-OH と 3′-リン酸基を形成する．ところが，コリシン E5，D の切断末端は，ともに 2′,3′-環状リン酸であり，新規の触媒機構をもつことが示唆された．その後，酵母 *Kluyveromyces lactis* や *Pichia acaciae* が生産するキラー毒素が，それぞれ出芽酵母の $tRNA^{Glu}_{UUC}$, $tRNA^{Gln}$ のアンチコドンループを切断することがわかった．これに加え，*prr* 遺伝子座をもつ大腸菌や，*Salmonalla enterica* serovar Typhimurium LT2 などは，自身のもつ tRNA のアンチコドンを切断するリボヌクレアーゼを発現する．以上を踏まえると，tRNA のアンチコドンループを特異的に切断するリボヌクレアーゼの一群が，自然界に広範に存在と考えられる．

2. コリシン E5, D の基質認識・触媒機構

コリシン E5, D の活性ドメイン（それぞれ E5-CRD, D-CRD と呼ぶ）の分子量は 1 万程度である．このようなコンパクトなタンパク質が，膨大な RNA の中からどのように標的 tRNA を認識するか，興味がもたれた．生化学的実験により，E5-CRD が基質 tRNA の 34, 35 位に共通に存在する QU 配列（Q は G の修飾塩基）を認識することを明らかにした（図 1A）．また，34 位が未修飾の G である前駆体 tRNA も切断することから，Q と G とを区別しないことがわかった．特異性を保った最小基質は GpUp ジヌクレオチドであり，YGUA 配列（Y: ピリミジン）をループ内にもつヘアピン構造を最も効率良く切断する「RNA 制限酵素」であった．さらに，基質アナログ dGpdUp の結合した E5-CRD の結晶構造を決定した．その結果，E5-CRD が，RNA のワトソン・クリック塩基対と同じ化学結合で G および U を認識することがわかった．すなわち，E5-CRD は，mRNA のコドンを擬態して tRNA のアンチコドンを巧妙に認識し，切断する（図 2）．E5-CRD は，既知の環状化リボヌクレアーゼと相同性がなく，また触媒残基として共通に使われる His をもたない．代わりに Arg が必須の触媒残基として働き，転移反応による RNA 切断と，続けて起こる環状リン酸の加水分解という 2 段階の環状化リボヌクレアーゼ機構のうち，第 1 段階で反応が終了する新規の機構をもつことがわかった．さらに，D-CRD とインヒビター（ImmD）との共結晶構造を決定し，ImmD のアミノ酸残基が，基質 tRNA を分子擬態して D-CRD と結合することを明らかにした．この情報を基に，D-CRD と tRNA とのドッキングモデルを作製したところ，D-CRD が tRNA のアンチコドン 3 文字目の G36，および D アームと相互作用することが示唆され，実際，D-CRD の切断が G36 に強く依存することを実験で確認した（図 1B）．コリシン E5 とコリシン D の基質選択性は，アミノアシル tRNA 合成酵素などの翻訳に必須な酵素群に比べると厳密さに欠ける．これは，毒素であるがゆえに，認識の厳密性を二の次にして，第一標的を効率良く切断する戦略を取るためと考えられ，タンパク質・基質間の相互作用を考えるうえで重要な視点を提示した．

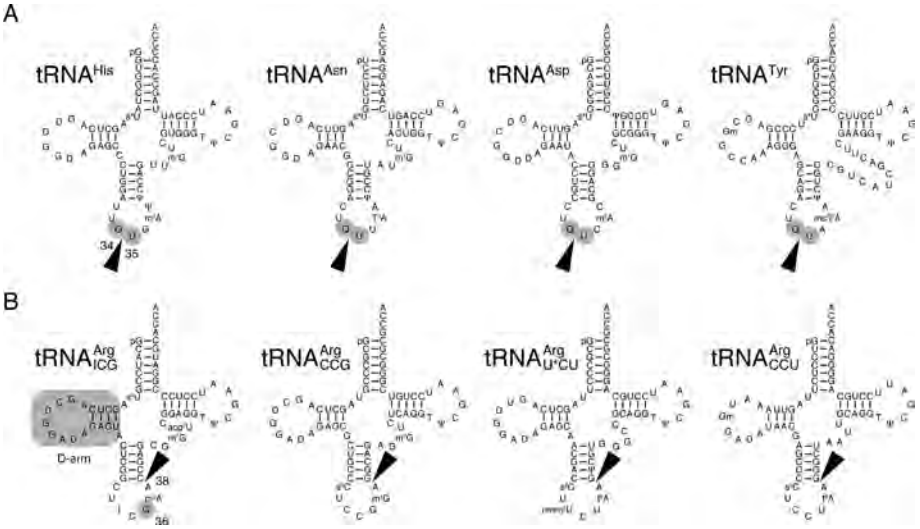


図 1　コリシン E5, D の標的 tRNA
矢印は切断部位を，塩基に添えた数字（34, 35, 36, 38）は塩基番号を表す．認識される塩基および D アームを灰色で示した．

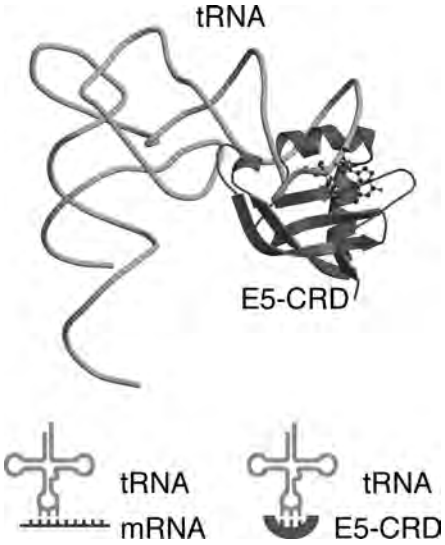


図 2　E5-CRD による分子擬態

3. tRNA 切断による本当の翻訳阻害機構

コリシン D は，切断により $tRNA^{Arg}$ を分解，枯渇させて翻訳を阻害すると思われた．ところが，殺菌活性は，未切断 $tRNA^{Arg}$ 量には依存しなかった．また，試験管内翻訳系に対し，切断した $tRNA^{Arg}$ を加えると，ドミナントネガティブ様効果により翻訳が阻害された．これより，翻訳阻害は単純に tRNA 量が減少するためではないと考えた．切断された $tRNA^{Arg}$ は，細胞内で高次構造を維持することから，リボソームに運ばれる可能性がある．GTP で活性化された翻訳伸長因子 EF-Tu は，アミノアシル化された tRNA の 3′末端と結合し，これをリボソーム A 部位へと運ぶ．EF-Tu と結合した tRNA のアンチコドンはむき出しになっており，コリシン D が切断できると考えた．そこで，D-CRD で切断した $tRNA^{Arg}$ の，EF-Tu･GTP との結合能を調べたところ，未切断 $tRNA^{Arg}$ と同等に結合した．また，EF-Tu･GTP･$tRNA^{Arg}$ 複合体中の $tRNA^{Arg}$ は，D-CRD により効率良く切断された．つまり，D-CRD は EF-Tu と競合せず $tRNA^{Arg}$ に作用する．以上より，コリシン D が切断した $tRNA^{Arg}$ は，EF-Tu により積極的にリボソーム A 部位へと運ばれることが推定された．しかし，切断された tRNA はペプチド転移できないため，リボソームが停滞し，翻訳が阻害されると結論した（図3）．すでに述べたとおり，E5-CRD も標的 tRNA のアンチコドンループを認識する．また，前述のキラー毒素の認識もアンチコドンループに集約されており，EF-Tu と競合せずに基質 tRNA に作用すると考えられる．したがって，ここで提唱した翻訳阻害機構は，tRNA を標的とする毒素に普遍的である可能性が高い．さらに，これら毒素の標的 tRNA は，共通して細胞内存在量が多い．このことが翻訳渋滞の重篤化をもたらし，毒素としての殺菌効果を高めていると考えられる．毒素が効率良く翻訳を阻害するうえで，「何を」「どのように」認識するか，その巧妙性を垣間見ることができた．これらの成果は，翻訳反応の動作原理を理解するうえで，重要な知見である．

4. tRNA を標的とする毒素の真核生物への利用

コリシン E5, D が標的とする tRNA は，生物に普遍的に存在する因子である．これに注目し，真核である出芽酵母，および HeLa 細胞内で発現させたところ，特異的 tRNA を切断して翻訳が阻害された．また，D-CRD を発現するトランスジェニックマウスを作出した結果，野生株に比べて有意に体重が減少しており，真核生物でも機能しうることがわかった．そこで，臨床への応用を目指し，ミトコンドリア病モデル細胞の樹立を試みた．ミトコンドリア病は，ミトコンドリアの機能障害が第一原因となる疾患の総称であるが，大多数の患者のミトコンドリア tRNA（mt tRNA）遺伝子に，点変異や欠失が認められる特徴をもつ．これに対し，D-CRD を用いて mt tRNA 異常を人為的に誘発することを考えた．そこで，HeLa 細胞においてミトコンドリア移行シグナル（COX8）を融合した D-CRD を

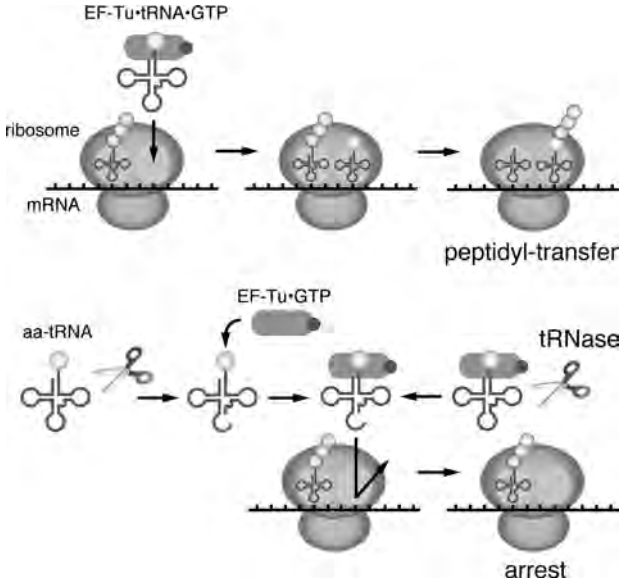


図 3　tRNA の切断による翻訳阻害モデル

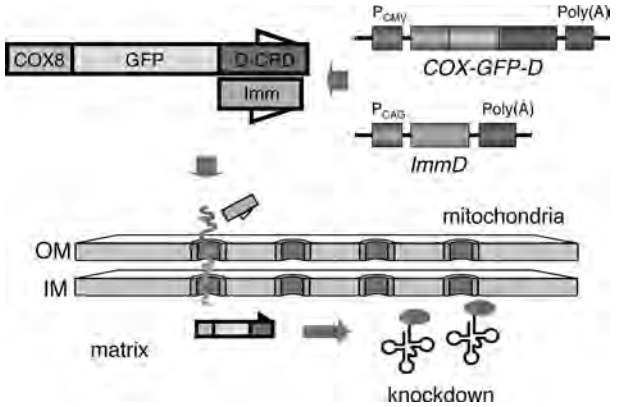


図 4　D-CRD を用いた mt tRNA のノックダウン

発現させた．同時に，細胞質で ImmD を発現させて細胞質 tRNA の切断を防いだ．ミトコンドリア表層では，移行タンパク質は一端構造がほどけるため，ImmD が解離することを期待した．その結果，予想どおり D-CRD のみがミトコンドリア内へ移行した．そして，主に mt $tRNA^{His}$ のアンチコドンを特異的に切断し，呼吸鎖活性を低下させることに成功した（図4）．mt tRNA はミトコンドリア DNA にコードされるが，現在の技術ではミトコンドリア DNA を改変することは不可能である．本研究成果は，これに代わる mt tRNA のノックダウン技術であり，ミトコンドリア病の発症機構解明に大いに貢献すると期待される．

謝　辞　本研究は，東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命工学専攻分子育種学研究室にて行われたものです．本研究を行うにあたり，ご指導，ご鞭撻をいただきました東京大学名誉教授・魚住武司教授に厚く御礼申し上げます．また，本研究テーマを与えてくださり，終始ご指導，ご支援くださいました東京大学・正木春彦教授に深く感謝申し上げます．有意義な議論，ご協力をいただきました日高真誠准教授，中村　顕准教授に御礼申し上げます．実験全般の技術的なご指導，ご討論をいただきました渡辺公綱名誉教授，上田卓也教授，富田耕造博士に感謝申し上げます．タンパク質の結晶構造解析に関して共同研究をいただきました矢嶋俊介教授に御礼申し上げます．細胞培養およびマウス取り扱いに関してご指導をいただきました河野憲二教授，米川博通博士，岩脇隆夫博士に感謝申し上げます．研究室の諸先輩方，卒業生ならびに在校生の方々，特に，伊藤考太郎，伊藤（井上）咲良，中西孝太郎，髙橋一敏各氏には深く感謝いたします．最後になりましたが，本奨励賞にご推薦くださいました日本農芸化学会関東支部長・星野貴行教授ならびにご支援を賜りました諸先生方に心より御礼申し上げます．

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

神戸大学大学院農学研究科　准教授　久　世　雅　樹

1. はじめに

生物発光に関する生物有機化学的研究の目的と意義は，以下のとおりである．

1. 神秘的に発光する生物を目の当たりにし，「一体どのようにして発光しているのだろうか？」と素朴に抱く疑問が本研究における原点である．有機化学でどのように答えられるのか，という天然物化学の中心的題目に挑戦する学術的意義がある．生物種によって発光機構は異なるため，個々の生物に対する研究手法を確立しなければならない難しさが常につきまとう．そうした状況において本研究では，発光を司る化学構造に着目し，有機合成化学を駆使して分子プローブを合理的に設計し，機器分析を用いた分子間相互作用の解析による生物発光機構の解明を目指している．
2. 生物発光に必要となる分子種（生体成分）が明らかになると，これら生体成分の可視化手段として生物発光は利用できる．そのため，研究成果は周辺の研究分野における利用価値が極めて大きい．本研究は有機合成化学を基盤として展開しており，研究結果に基づいて非天然型分子を合理的に設計し，化学合成により供給できる長所がある．発光効率の向上や発光波長の改変が発光基質の化学修飾によって可能になるので，共同研究を展開するうえで大きく貢献できる．

本研究では，海洋発光生物であるトビイカとヒカリカモメガイについて，その発光タンパク質に関する生物有機化学的研究を行ってきた．この発光タンパク質は活性酸素種（ROS）で発光を開始する特徴があるので，ROS シグナル伝達の新しい可視化手段として利用が期待されるが，発光機構の詳細は不明であった．この発光を司る化学構造に着目し，発光機構を解明することを目的とした一連の研究により，以下に詳細を示す成果を上げることができた．

2. 発光タンパク質について

発光タンパク質には，アポタンパク質と発光基質が結合したクロモフォア（発光を司る化学構造）があり，このクロモフォアが酸化されると発光する．この酸化には発光を誘発する因子が必要であり，トビイカとヒカリカモメガイの発光タンパク質では ROS である．クロモフォアは酸化され過酸化物となり，これが分解するときに生じるエネルギーを光として放出し，発光後は酸化物となる（図1）．

3. トビイカの発光タンパク質（シンプレクチン）

シンプレクチンは発光基質としてデヒドロセレンテラジン（DCL）を利用し，クロモフォア（発光を司る化学構造）を形成する発光タンパク質である．このクロモフォアの構造を証明するために，DCL を ^{13}C（100%）で同位体標識する独自の化学合成経路を開発した．安価なヨウ化メタン-^{13}C を出発原料として DCL を同位体標識することができた（図2）．

この ^{13}C 標識DCL と低分子チオール化合物からシンプレクチンモデルを再構成し，シンプレクチンの発光を再現することに成功した．同位体標識した炭素を手がかりに，発光前と発光後のクロモフォア構造を解析することで，シンプレクチンの発光機構を明らかにした．

次に，クロモフォア形成部位の特定を試みた．クロモフォアはシンプレクチンの状態では安定だが，ペプチド断片としたところ，DCL が脱落してしまい形成部位は解析できなかった．クロモフォアは DCL と平衡関係にあり，シンプレクチン中ではクロモフォアに偏っているが，タンパク質による安定化が消失すると DCL を放出した遊離型のほうが安定であった．そこで，DCL にフッ素を導入した非天然型基質を創製したところ，安定なクロモフォアが不可逆的に生成することがわかった（図3）．このフッ素化DCL を用いてシンプレクチンを再構成し，発光前と発光後のシンプレクチンをプロテアーゼで消化し，クロモフォアを含むペプチド断片を切り出し，質量分析で解析した．その結果，390番目のシステイン残基に DCL が結合してクロモフォアを形成していることを明らかにした（図3）．これは DCL を発光基質としている発光系で最初の証明例となった．

フッ素を2個導入した DCL 誘導体は天然型基質よりも明るく発光することを明らかにし，シンプレクチンを生体成分の高感度検出手段として利用するうえで，最適な非天然型基質が創製できた．実際，フッ素化誘導体は共同研究者らにより植物細

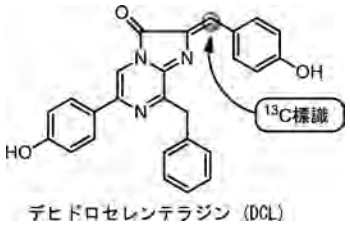


図 2　デヒドロセレンテラジンの構造と同位体標識部位

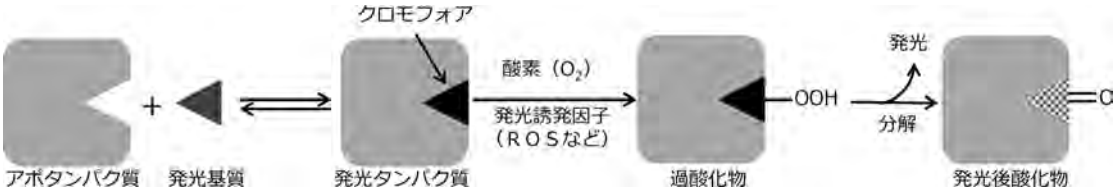


図 1　発光タンパク質における発光機構の概略図

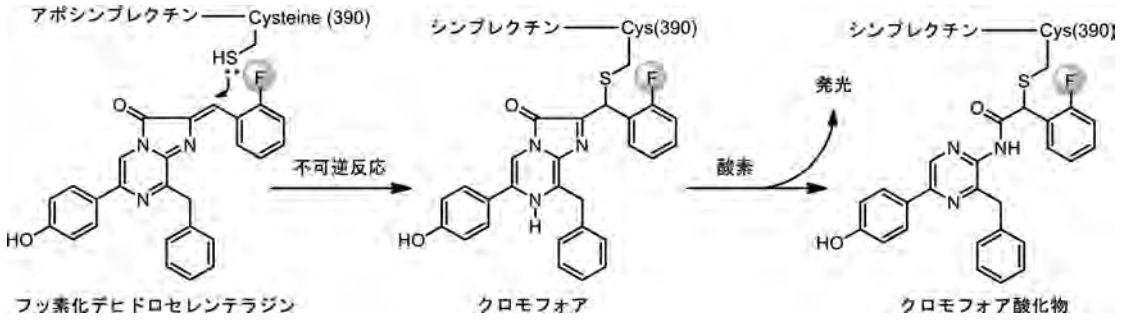


図 3　フッ素化DCL はシンプレクチンの 390番目のシステイン残基と安定なクロモフォアを不可逆的に生成し発光する

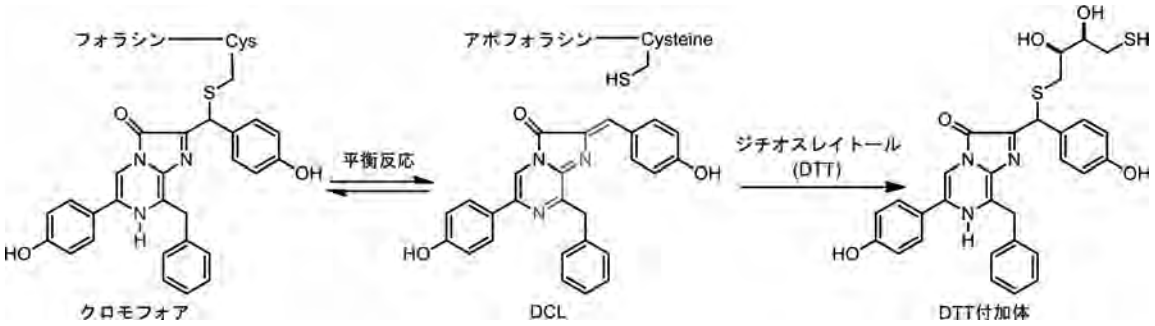


図 4　フォラシンのクロモフォアは DTT で処理すると DCL の DTT 付加体へと変換される

胞におけるカルシウムイオンの可視化に利用されており，本研究成果を学際的な領域へと展開することができた．

また，発光タンパク質と基質がどのように相互作用して効率の良い発光を可能としているのか解明するために，光親和性基を導入した誘導体を合成した．この誘導体を用いた光標識実験により，活性部位における発光タンパク質の構造変化を明らかにした．これにより，発光タンパク質の活性部位における分子間相互作用を解明するための研究手法も確立できた．

4.　ヒカリカモメガイの発光タンパク質（フォラシン）

フォラシンは ROS で発光するヒカリカモメガイの発光タンパク質であるが，発光に関与している低分子有機化合物の構造は 120年以上も謎のままであった．ROS で発光する点がシンプレクチンと類似していることに着目し，DCL が発光基質ではないかと予想して研究を進めた．その結果，DCL を加えるとフォラシンの発光強度が増加することを明らかにした．

フォラシンにはクロモフォアがあることは予想されていたが，誰もその構造を決定することには成功していなかった．実際にクロモフォアの抽出を試みたが，タンパク質に安定に結合しているため直接抽出できなかった．DCL とタンパク質が安定に結合しているならば抽出は容易でないが，過剰の低分子チオールを加えれば，このクロモフォアを誘導体へと変換して溶出できるのではないかと予想した．実際にフォラシンをジチオスレイトール（DTT）で処理したところ，DCL の DTT 付加体としてクロモフォアを溶出させることに成功し，その分子構造を決定することに成功した．

以上の成果に加え，DCL を加えて再構成したフォラシンの発光スペクトルが天然型フォラシンの発光スペクトルと一致したことから，フォラシンの発光基質は DCL であり，タンパク質と結合して発光を司るクロモフォアを形成していることを世界で初めて解明し，120年以上続いた謎に終止符を打った（図4）．

おわりに

以上，DCL を基質とする発光タンパク質について，「発光を司る化学構造」に着目し，クロモフォア構造の解析手法の確立，効率よく発光する非天然型基質の創製，そして未解明だった分子種を特定し，発光機構を解明することに成功した．ROS で発光するタンパク質に関するこれらの生物有機化学的研究は世界的に例のない独創的なものであり，周辺領域への応用を見据えた学際的な研究へと発展させることができた．本研究成果は ROS シグナル伝達を可視化する新たな手段を提供するものであり，今後の農芸化学分野において大きな貢献が期待できるものである．

謝　辞　本研究は名古屋大学大学院生命農学研究科，名古屋大学化学測定機器センター，名古屋大学物質科学国際研究センター，神戸大学大学院農学研究科において行われたものです．本研究の機会を与えてくださり，終始，ご指導ならびにご鞭撻を賜りました磯部　稔先生（名古屋大学名誉教授，台湾國立清華大學教授）に深く感謝いたします．また，本研究を行うにあたり有益なご助言や多くの励ましを賜りました西川俊夫先生（名古屋大学大学院生命農学研究科教授），ならびに滝川浩郷先生（神戸大学大学院農学研究科教授）に心より感謝いたします．松田　幹先生（名古屋大学大学院農学研究科教授），古市卓也博士（名古屋大学エコトピア科学研究所）をはじめ，本研究を支えてくださった多くの共同研究者の皆様に深く御礼申し上げます．最後になりましたが，本奨励賞にご推薦いただき，暖かい励ましを賜りました日本農芸化学会関西支部長・加納健司先生に厚く御礼申し上げます．

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

（独）農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所　主任研究員　西　本　　完

はじめに

腸内細菌の一種であるビフィズス菌は腸内環境を改善するプロバイオティクスとしても利用されており，健康の維持に重要である．乳児期においてはビフィズス菌が寡占状態となるビフィズスフローラが形成され，外部から侵入した病原細菌の腸内での増殖を防止する感染防御などの役割を担うと考えられており，乳児の成育には特に重要とされている．1960年代にビフィズス菌を特異的に増殖させる母乳中の成分の探索が行われ，ヒトミルクオリゴ糖（HMOs）にその活性が見いだされた．HMOs は母乳中の主要糖である乳糖（ラクトース，Galβ1→4Glc）を除く三糖以上のオリゴ糖の総称であり，牛乳にはほとんど含まれていない．なお，牛乳を原料とする人工乳には，現在ラクチュロースやフラクトオリゴ糖などのプレバイオティクスを添加することで人工乳栄養児腸管へのビフィズス菌の定着を促している．HMOs はこれまでに130種類以上もの分子構造が同定されているが，これらのオリゴ糖の大量調製は困難であり，HMOs がビフィズス菌を特異的に増殖させる詳細なメカニズムは不明であった．HMOs の主要成分は2′α フコシルラクトース（Fucα1→2Galβ1→4Glc），ラクト-*N*-テトラオース（Galβ1→3GlcNAcβ1→3Galβ1→4Glc），ラクト-*N*-フコペンタオースⅠ（Fucα1,2Galβ1→3GlcNAcβ1→3Galβ1→4Glc），ラクト-*N*-ジフコヘキサオースⅠ（Fucα1→2Galβ1→3[Fucα1→4]GlcNAcβ1→3Galβ1→4Glc）などである．このうち2′α フコシルラクトースを除く3分子にはラクト-*N*-ビオースⅠ（Galβ1→3GlcNAc, LNB）構造が含まれており，ヒト特有のオリゴ糖組成である．本講演ではビフィズス菌に特異的な LNB 代謝経路の解明およびそれらの代謝酵素を利用した LNB 大量調製法の構築について紹介する．

1.　ビフィズス菌の LNB 代謝経路

2005年，筆者らはビフィズス菌 *Bifidobacterium longum* JCM 1217株より LNB を加リン酸分解する酵素 galacto-*N*-biose/lacto-*N*-biose Ⅰ phosphorylase（EC 2.4.1.211, GLNBP）遺伝子を同定し，大腸菌での遺伝子発現系の構築を行った．GLNBP 遺伝子周辺には LNB の菌体内への取り込みおよび代謝に関与する遺伝子群がオペロン様に存在し（図1），ビフィズス菌特有のエネルギー獲得機構が示唆された．図2に示したように，トランスポーターによって菌体内に取り込まれた LNB は GLNBP によって加リン酸分解され，ガラクトース1リン酸（Gal1*P*）と *N*-アセチルグルコサミン（GlcNAc）となる．Gal1*P* は UDP-グルコース（UDP-Glc）とともにウリジリルトランスフェラーゼ（GalT）によって UDP-ガラクトース（UDP-Gal）とグルコース1リン酸（Glc1*P*）に変換され，Glc1*P* は解糖系で利用される．一方，GlcNAc は新規に同定された *N*-アセチルヘキソサミン1-キナーゼ（NahK）によってリン酸化されて *N*-アセチルグルコサミン1リン酸（GlcNAc1*P*）となり，こちらも解糖系での利用や，GalT によって UDP-GlcNAc にも変換され，アミノ糖代謝系で利用される．このような遺伝子クラスターは他の腸内細菌には見いだされておらず，ビフィズス菌特有のものである．HMOs には LNB 構造が優先的に含まれていること，およびビフィズス菌が LNB の選択的な代謝系酵素を揃えていることから，筆者らは乳児のビフィズスフローラ形成に関して“LNB こそがビフィズス菌の特異的増殖因子である”という LNB 仮説を提唱するに至った．すなわち，ビフィズス菌が HMOs から LNB を切り出し，特異的に取り込み，本代謝系により選択的に代謝することで乳児期の腸管内における寡占状態を実現しているという仮説である．なお，一部のビフィズス菌においては HMOs から LNB の切り出しに必要とされる α-フコシダーゼ，ラクト-*N*-ビオシダーゼといった酵素の菌体外への分泌が確認されている．

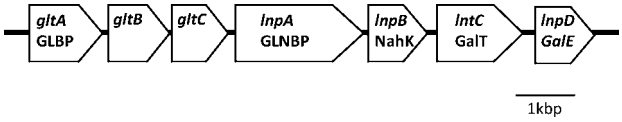


図 1　LNB 代謝酵素遺伝子群

2.　実用的な LNB 調製法の開発

本仮説を検証するためにはビフィズス菌による LNB の資化性試験などをする必要がある．しかしながら，LNB は試薬として高価であり，試験に供する大量の LNB を確保するのは現

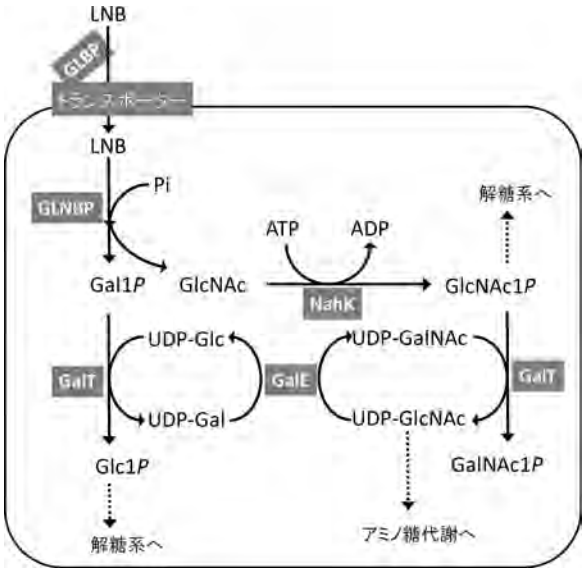


図 2　ビフィズス菌の LNB 代謝機構
LNB は GLBPABC トランスポーター系で細胞内に取り込まれた後，4種の LNB 代謝酵素によって代謝され，エネルギーの獲得や細胞外多糖の構築に利用される．これにより，乳児腸管内のビフィズス菌の選択的増殖機構が説明可能．

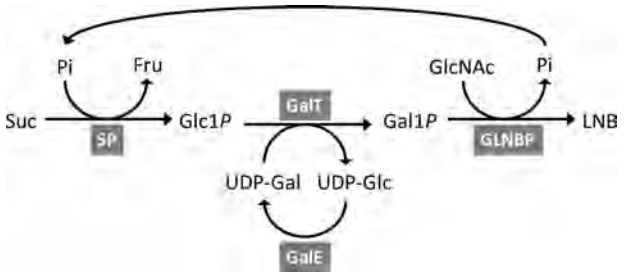


図 3　LNB酵素合成反応スキーム
Suc と GlcNAc を原材料とし，LNB と Fru が生成する．UDP-Glc と Pi は再利用される．

実的に不可能である．そこで筆者らはビフィズス菌の LNB代謝を逆手にとり，安価な原材料から LNB を酵素合成する方法を開発した．それは α グルコシドであるスクロース（Suc）を β ガラクトシドである LNB にワンポットで変換するという方法であり，4種の酵素反応を同時に行うこと，および生成物を再利用することで，Suc と GlcNAc から LNB とフラクトース（Fru）を生成するというシンプルな反応系を構築した．本反応系の概要を図3 に示す．基本的には GLNBP の逆反応を利用して Gal1*P* と GlcNAc から LNB を生成するのだが，Gal1*P* も高価なため，安価な Suc を原材料として 3種の酵素により Gal1*P* を生成する系を組み合わせた．まず，スクロースホスホリラーゼ（SP）が Suc を加リン酸分解し，Glc1*P* と Fru を生成する．この Glc1*P* と UDP-Gal を基質として GalT が Gal1*P* と UDP-Glc に変換する．UDP-Glc はエピメラーゼ（GalE）によって UDP-Gal に再生され，再利用される．生じた Gal1*P* と GlcNAc を基質として GLNBP によって LNB とリン酸が生成し，リン酸（Pi）も SP の反応で再利用される．したがって，Suc および GlcNAc，4種の酵素，触媒量の Pi と UDP-Glc を混合するだけで，ワンポットで LNB が生成，蓄積する仕組みである．実際の反応液における LNB濃度は 0.5 M にまで達し，反応収率は GlcNAc に対して 85％と高収率であった（図4）．また，反応液からの LNB精製法に関しても，スケールアップが容易な結晶化による精製法を開発した．イオン交換樹脂に酵素を吸着させることで酵素を除去した後，ドライイーストを添加して 30℃で一晩培養することで，副生成物である Fru, および未反応の Suc を除去した．この処理液をエバポレーターで濃縮することで LNB を結晶化させ，高純度の LNB標品を調製した．実際には 10 L の反応液より，1.4 kg の LNB標品（純度99％以上）の調製に成功している．

3. LNB の研究例

大量調製した LNB を用いて各種腸内細菌における資化性試験を行った．その結果，ビフィズス菌以外の細菌ではほとんど資化性が認められなかったが，ビフィズス菌では顕著な資化性が認められた．さらに，ビフィズス菌の中でも特異性が見られ，乳児腸管内に存在する *B. longum*, *B. longum* subsp. *infantis*, *B. bifidum*, *B. breve* ではよく資化されるのに対し，成人や動物の腸管に存在する *B. adolescentis*, *B. catenulatum* などでは資化されないことがわかった．このような特異性は GLNBP をはじめとする LNB代謝遺伝子の有無と高い相関があり，LNB が一部のビフィズス菌に対する特異的な増殖促進因子であることが明らかとなった．また，LNB が通常のオリ

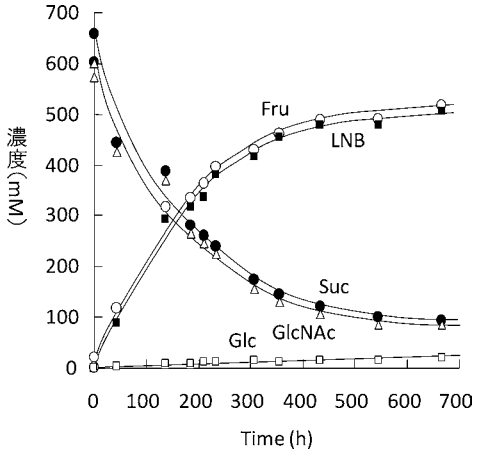


図 4　LNB生成量の経時変化
最終的な LNB濃度は 500 mM，GlcNAc に対する反応収率は 85％．

ゴ糖では安定な中性域においても熱に不安定であることや，LNB の結晶構造についても明らかとなった．これらの研究も LNB を大量に調製したことで初めて可能となった研究であり，新たなオリゴ糖大量調製法の開発が新たな研究のシーズとなることを示す好例である．さらに，LNB以外にも，基質を GlcNAc から *N*-アセチルガラクトサミン（GalNAc）に変えることで，腸管粘膜糖タンパク質ムチンの糖鎖のコア構造であるガラクト-*N*-ビオース（Galβ1→4GalNAc）や，基質を GlcNAc から L-ラムノース（L-Rha）に変え，別のホスホリラーゼを用いることで，ガラクトシル L-ラムノース（Galβ1→4L-Rha）の酵素合成にも成功している．

おわりに

現在，安価に製造できるオリゴ糖の種類が限られていることから，機能性オリゴ糖の市場規模は横ばいもしくは減少傾向にある．本研究で開発した LNB調製法を新たなオリゴ糖調製法の開発への足がかりとし，これまで大量調製できなかったさまざまなオリゴ糖を実用的に製造できるよう，今後も研究を進めていきたい．

謝　辞　本研究は独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所酵素研究ユニットで行われたものです．ポスドク時代からご指導をいただき，本研究を行う機会を与えてくださいました林　清所長，北岡本光ユニット長に深甚なる感謝の意を表します．また，日頃から多大なご協力をいただいている同研究ユニットメンバーの皆様にも併せて感謝の意を表します．学部時代に研究の楽しさを教えていただきました帯広畜産大学　増田宏志先生，大学院時代に糖質関連酵素研究の基礎をたたき込んでくださいました北海道大学　千葉誠哉先生，木村淳夫先生，森　春英先生に心より感謝申し上げます．本研究は石川県立大学　山本憲二先生，片山高嶺先生，近畿大学　芦田　久先生，東京大学　伏信進矢先生をはじめとする多くの研究者のご助言，ご協力なくしてはなしえませんでした．すべての方のお名前を挙げることはできませんが，ここに改めて感謝の意を表します．最後になりましたが，本奨励賞にご推薦いただきました日本農芸化学会関東支部長　星野貴行先生ならびにご支援賜った諸先生方に厚く御礼申し上げます．

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

福山大学生命工学部生物工学科　准教授　広　岡　和　丈

はじめに

枯草菌はその名が示すとおり枯れ草に多く生息し，植物根圏の土壌中にも普遍的に見いだされるグラム陽性細菌である．根圏枯草菌は，有機酸やシデロフォアと呼ばれるキレート化合物を分泌することで植物の鉄イオン取り込みを助け，またバイオフィルムを形成することで根での病原菌の増殖を防いでいる．このように枯草菌は，直接共生関係にはないものの植物の生育促進に作用する有用根圏微生物であるといえる．根圏土壌には，糖やフラボノイドなど，さまざまな有機化合物が植物から浸潤して豊富に存在する．グラム陰性細菌である根粒菌は，マメ科植物由来のフラボノイドに応答して根粒形成遺伝子群を誘導することが知られている．筆者は，枯草菌も根圏環境を認識するためのシグナル分子としてフラボノイドを利用するのではないかと考え，フラボノイドで誘導される遺伝子群の探索を行い，三つの転写制御系を見いだした．これらの転写因子とともに標的遺伝子群の機能解析を進めることで，フラボノイドを介した枯草菌と植物，あるいは他の根圏微生物との相互作用機構の解明を目指した．加えて，枯草菌での鉄や銅といった金属イオンの取り込み機構についての研究を行い，フラボノイド応答機構の知見とともに植物の生育促進あるいは土壌環境浄化への応用につなげることを目指した．

1. LmrA/QdoR による二重制御系：バシラス属で初めてのフラボノイド応答性転写制御系の発見

LmrA は TetR ファミリーに属する転写因子であり，その遺伝子はリンコマイシンなどへの耐性にかかわる多剤排出ポンプをコードする *lmrB* とオペロンをなし，このオペロンの発現を抑制するがその誘導物質は LmrB が排出する薬剤ではなく，明らかではなかった．*lmrA* 破壊株を用いた DNA マイクロアレイ解析から LmrA の別の標的遺伝子群として *qdoI-yxaH* オペロンが見いだされ，*qdoI* がケルセチン分解を触媒する酵素をコードすることから，LmrA の誘導物質がケルセチンなどのフラボノイドであると予想した．各種フラボノイドを添加した条件下での DNA 結合実験とレポーター実験の結果，LmrA による抑制がケルセチンを含むいくつかのフラボノイドによって解除されることが明らかとなった．*qdoI-yxaH* 近傍上流に位置する *qdoR* は LmrA パラログをコードし，QdoR も LmrA と同じシス配列に結合して標的遺伝子群を抑制し，LmrA と同様にケルセチン存在下で脱抑制するが，そのフラボノイド応答特異性は LmrA とは部分的に異なっていた．*qdoR* 自身も LmrA/QdoR によって制御され，合計五つの標的遺伝子群が明らかとなった．この制御系がバシラス属で初めて見いだされたフラボノイド応答性制御系となった（図1）．

lmrA と *qdoR* の両遺伝子を破壊した枯草菌株をケルセチンにさらすと野生株に比べて著しい感受性を示したが，その原因が過剰な QdoI 活性によるケルセチン分解中間体の急激な蓄積であることが判明し，LmrA/QdoR の二重制御は細胞死につながらないように *qdoI* 発現を厳密に調節するためにあると考えられた．このことと *lmrB* 発現が排出薬剤と構造的に無関係なフラボノイドで誘導されることを合わせると，枯草菌はこの機構を用いてフラボノイドから根圏環境を感知し，*qdoI* 発現を

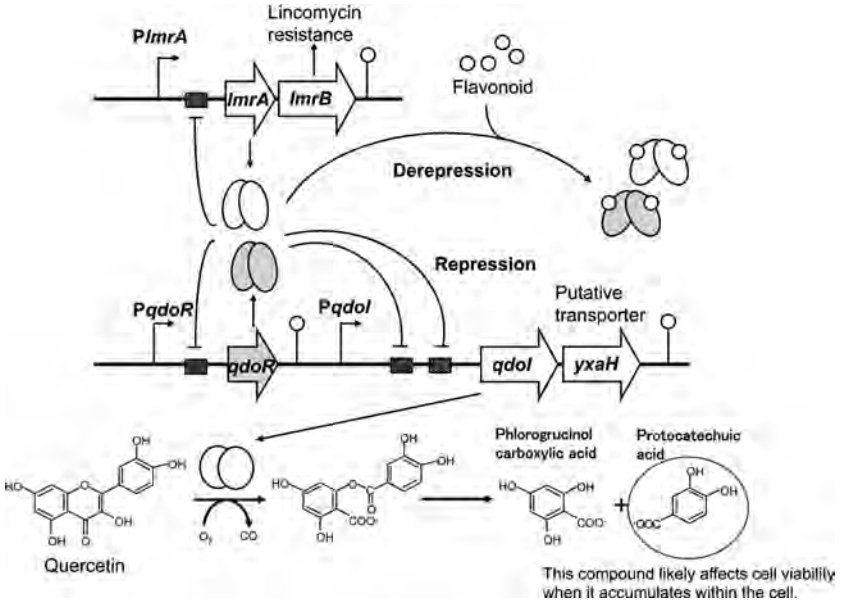


図 1　LmrA/QdoR 制御系の構成
lmrB はリンコマイシンなどに対する耐性を付与する多剤排出ポンプをコードする．*qdoI* 遺伝子産物はケルセチンなどのフラボノールの C 環開裂反応を触媒する．*lmrA/qdoR* 二重破壊株では QdoI 活性が過剰となることで分解中間体が蓄積し，細胞毒性を及ぼす．

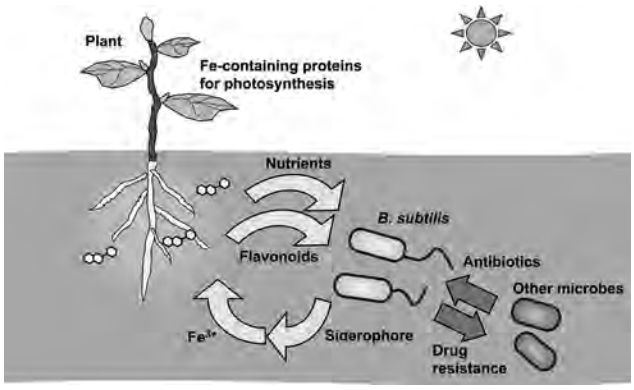


図 2 根圏周辺でのフラボノイドを介した生物間相互作用
枯草菌は植物から分泌されたフラボノイドを感知し，シデロフォア合成系を含む遺伝子群を誘導する．錯形成した鉄イオンは，枯草菌のみならず植物にも取り込まれ，鉄含有光合成タンパク質などに利用される．光合成能が高まることで根圏に放出される栄養分も増す．枯草菌はフラボノイドから根圏にいることを感知し，他の根圏微生物が産生する抗生物質への耐性能を高める．

必要なレベルだけ誘導して抗菌活性のあるフラボノイドを分解・解毒し，また同時に *lmrB* 発現を誘導して薬剤耐性能を高めることで抗生物質を産生する他の根圏微生物群に対抗するという根圏適応モデルが考えられた（図2）．

QdoR に関して，その立体構造と同ファミリーに属する他の転写因子のリガンド複合体の立体構造をもとに，QdoR内でフラボノイド認識・応答に重要なアミノ酸残基をいくつか予想し，各々をアラニン置換した変異型QdoR を構築した．それらの特性解析によって，DNA結合とフラボノイド応答に重要な三つの芳香族アミノ酸残基が同定された．

2. YetL制御系とFur制御系：DNA マイクロアレイ解析で見いだされた新たなフラボノイド応答性制御系

DNA マイクロアレイ解析を用いてフラボノイドで誘導される新たな遺伝子群を探索した結果，推定モノオキシゲナーゼをコードする *yetM* 遺伝子がその候補として見いだされた．枯草菌ゲノム上で *yetM* 遺伝子の近傍上流に MarR ファミリー転写因子をコードする *yetL* 遺伝子が逆向きで存在しており，YetL の標的が *yetM* であると予想した．DNA結合実験とレポーター実験の結果，YetL が *yetM* 遺伝子だけでなく自身をコードする *yetL* 遺伝子も各々のシス配列に結合することで抑制し，LmrA/QdoR とは異なるフラボノイド応答特異性で脱抑制することが示された．また YetL の応答特性と YetM の推定機能から，この制御系がフラボノイド分解にかかわることが予想された．

DNA マイクロアレイ解析の結果からは，鉄イオン応答性転写抑制因子として知られる Fur が，本来のエフェクターである鉄イオンだけでなく，フラボノイドに対しても応答することも示唆された．Fur は Fur ファミリーに属し，通常は鉄イオン取り込みにかかわる 40余りの遺伝子群を各シス配列に結合することで抑制し，鉄イオン欠乏に応答して脱抑制する．DNA結合実験とレポーター実験の結果，鉄イオン濃度に依存せずにフィセチンなどで Fur による抑制が部分的に解除されることが示された．Fur の標的にはシデロフォア合成遺伝子群も含まれ，植物はフラボノイドを介して枯草菌のシデロフォア生産を促し，自身の鉄イオンの取り込みに利用するというフラボノイドの新たな生理的役割が見いだされた．鉄イオン取り込みの向上で鉄含有光合成タンパク質などの生産が増し，生育促進につながる．同時に植物から土壌に放出される栄養分も増すので，植物と枯草菌はこの制御系によって互いに利益を高めているといえる（図2）．

3. YcnK制御系：枯草菌がもつユニークな銅イオン取り込み制御系

鉄イオンとともに銅イオンも生命活動に必須の金属イオンである．一方で，過剰の銅イオンは細胞毒性を及ぼすので，そのホメオスタシスは重要な生理機能の一つある．枯草菌では，CsoR転写因子が銅イオン排出系をコードする *copZA* オペロンを負に制御しており，銅イオン過剰条件でこれを脱抑制する．一方，筆者らがその制御機構を明らかにした YcnK転写因子は *ycnKJI* オペロンを抑制し，銅イオン飢餓で脱抑制して銅イオンを取り込むための YcnJ が生産される．また，CsoR もこのオペロンの制御に CopZA と YcnK を介して間接的に関与することも明らかにした．これまで細菌の銅イオン排出機構に関する研究は多いが，取り込みに関する研究はほとんどなく，また *ycnKJI* オペロンはバシラス属の狭いサブグループでのみ保存されている．YcnK は DeoR ファミリーに属するが，これまで報告のある同ファミリーの転写因子とは異なる特徴的な構造をとり，合わせて YcnK制御系のユニークさを際立たせている．YcnK および CsoR制御系を改変して取り込み能を高めることで，土壌を汚染する銅などの重金属を枯草菌細胞内に隔離し，植物の生育に適した土壌環境に改善するといった応用が期待される．

おわりに

これまで根粒菌などのグラム陰性細菌では一つの菌種がフラボノイド応答性転写制御系を複数もつことが報告されていたが，グラム陽性細菌においてはここで紹介した枯草菌での事例が初めてとなる．現段階で三つのフラボノイド応答性制御系が見いだされているが，これら以外にも存在するか否か，枯草菌で更なる探索と解析を進めると同時に，見つかった系を手がかりに他のグラム陽性細菌にも対象を広げたい．また，実際に植物と共培養した際のこれらの制御系の応答と，植物の生育に与える影響についても解析を進めていきたい．これまで類を見ない枯草菌の銅イオン取り込み制御系を応用して銅などの重金属を隔離して植物の生育に適した土壌環境に改善することが期待され，重金属を含む土壌で植物と共存させる方法で今後調べたいと思っている．

謝　辞　本研究は，福山大学生命工学部生物工学科ゲノム科学研究室にて行われました．終始ご指導賜りました同研究室の藤田泰太郎先生に心より感謝申し上げます．また，一緒に研究に取り組んでくれた学生諸君，スタッフの方々，ならびに研究を進めるにあたりご助言いただいた吉田健一先生（現・神戸大学）に深く感謝申し上げます．学生のときよりご指導いただいている東北大学大学院工学研究科の西野徳三先生と中山　亨先生，博士研究員として所属して以来ご指導いただいている大阪大学大学院工学研究科の小林昭雄先生と福崎英一郎先生に深く感謝申し上げます．両研究室のスタッフの方々，当時の学生の方々にもたいへんお世話になりました．最後に，本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山田 守先生ならびにご支援賜りました諸先生に厚く御礼申し上げます．

酵母発現系を用いたハイスループット構造生物学

京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻　助教　水　谷　公　彦

はじめに

構造生物学は，農芸化学を含む生命科学の発展にとって欠くことのできない分野となった．筆者は，これまで一貫してX線結晶構造解析を手法とする分泌タンパク質，膜タンパク質の構造と機能の研究に取り組んできた．とくに，鉄を結合輸送するタンパク質であるトランスフェリンのX線結晶構造解析を中心として研究を行い，鉄結合に伴うドメインの大きな動きのしくみ，鉄放出のしくみの詳細などを解明した．このような構造生物学的研究において，目的タンパク質の調製を効率的に行う必要から，筆者は酵母*Pichia pastoris*発現系を用いており，トランスフェリンの大量調製とX線結晶構造解析に成功した．また，*P. pastoris*を用いた発現系をハイスループットで構築する方法を新たに開発し，今まで構造が不明であったメダカの*α*-アミラーゼなどのX線結晶構造解析に成功した．さらに，数種類のヒト，メダカなどの膜タンパク質の発現にも成功し，本方法が膜タンパク質，分泌タンパク質の発現系構築，構造決定に広く応用可能であることを示した．

1.　ハイスループット発現系構築法の開発

メタノール資化性酵母*Pichia pastoris*は高密度で培養が可能なこと，強力なプロモーターをもつことなどから，真核生物の分泌タンパク質や膜タンパク質の有用な発現ホストとして知られる．近年，*P. pastoris*による発現タンパク質は結晶構造解析にも用いられ，Gタンパク質共役受容体（GPCR）の構造決定などの成功を収めている．通常，*P. pastoris*の発現系構築は煩雑なものであるが，筆者は*P. pastoris*細胞内でのDNA相同組換えを利用してハイスループットで簡単に発現系を構築する方法を開発，発表した．PCRでプラスミドと相同な配列を両端に付加した目的遺伝子と直線化したプラスミドを用いて通常の*P. pastoris*の形質転換操作を行うことで，酵母細胞内でDNA間の相同組換えが起こり発現プラスミドの構築と発現系の構築が同時にできる．実際にメダカのアンモニウムトランスポーター，メラトニンレセプター，*Saccharomyces cerevisiae*のCTR1, HSP30, ヒトの苦味受容体TAS2R16，トランスフェリンレセプターなど膜タンパク質（GFP融合体）の発現系を構築し，誘導後に蛍光顕微鏡観察による細胞内での局在の確認，蛍光強度測定による発現量の決定などの評価を行った（図1）．今後，*P. pastoris*によるハイスループットでのさまざまな膜タンパク質の発現系構築とその評価，およびタンパク質の調製，機能解析，結晶化などに応用可能である．

2.　ハイスループット発現系構築法の分泌タンパク質生産への応用

ハイスループット発現系構築法は，分泌シグナルとタンパク質本体を正確，簡単につなぐこともできるため，分泌タンパク質にも広く応用可能である．実際に，メダカの分泌タンパク質*α*-アミラーゼについて，発現系構築，精製，結晶構造解析を行い報告した．メダカの*α*-アミラーゼは，ブタやヒトなど哺乳類の*α*-アミラーゼと立体構造が非常によく似ており，ほぼ同様のアミロペクチンに対する酵素活性を保持していた．しかし，メダカの*α*-アミラーゼは生デンプンに対する活性が低く，これは活性部位から離れた生デンプン吸着残基と考えられるトリプトファン残基がメダカ*α*-アミラーゼには存在しないためであることが立体構造から示唆された．なお，これはメダカのタンパク質の結晶構造を報告した世界で初めての論文である．同様に，メダカのリゾチームについても発現系を構築し，1.2 Å分解能で結晶構造解析を行った．立体構造はニワトリリゾチームとよく似ていたが，酵素活性の至適pHが大きく異なることが明らかになった．立体構造から活性中心付近では31番目のリシンのみがニワトリのもの（アラニン）と異なっていることがわかったため，この部分に関する変異体L31Aを前述のハイスループット発現系構築法で構築した（組み込む遺伝子をPCRで2断片にして，断片が重なる部分のプライマーに変異を入れることで簡単に変異体が作成できる）．その結果，メダカリゾチームL31A変異体は至適pHが，ニワトリのものと近くなることが明らかとなった．また，メダカリゾチームはニワトリリゾチームの4倍程度の活性があることがわかり，医薬への応用が期待される．

3.　分泌タンパク質の結晶構造解析

筆者は，これまで多くの分泌タンパク質（巻貝アメフラシの*β*-1,4-マンナナーゼ，真核微生物*Myrothecium verrucaria*のビリルビン酸化酵素，ニワトリのリゾチーム，トランスフェリンなど）の結晶構造解析と生化学的な研究を行ってきた．とくに

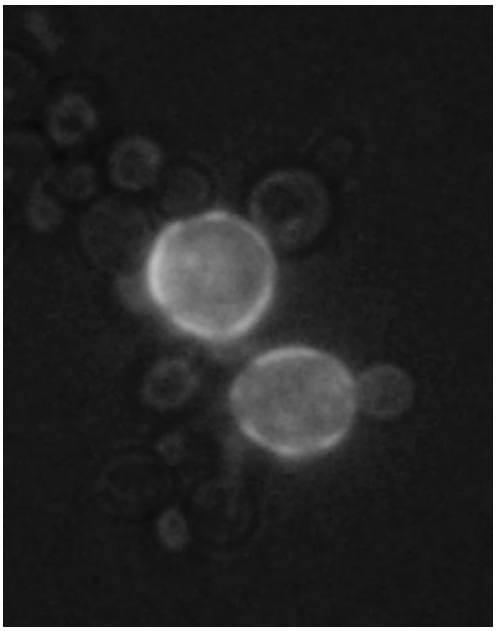


図1　酵母*P. pastoris*で発現した膜タンパク質（CTR1）GFP融合体の蛍光顕微鏡写真

図 2 ニワトリトランスフェリン N ローブの結晶構造
黒，ホロ型；グレー，アポ型.

トランスフェリンの鉄結合に関する構造生物学的研究を中心に行ってきた．トランスフェリンは二つのローブ状ドメインからなり，それぞれに一つの鉄イオン（Fe^{3+}）を結合する．筆者はニワトリトランスフェリン N ローブのアポ型，ホロ型（鉄結合型），および C ローブのアポ型の結晶構造を明らかにした．N ローブ，C ローブは，それぞれが二つのドメインからなりドメイン間のクレフトに四つの残基を介して鉄を結合する．アポ型はドメイン間のクレフトが大きく開いた構造をもち，鉄の結合に伴いホロ型の閉じた構造へと変化する．この動きでドメイン間の二つの β-ストランドおよび C 末端付近のファンデルワールス結合がヒンジとして働くことを明らかにした（図2）．さらに，鉄結合中間体の構造を初めて決定し，まずドメイン間が開いた構造で片方のドメインの二つのチロシン残基のみに鉄が結合し，その後にドメインが閉じることを明らかにした．また，アルミニウムが結合したトランスフェリンの構造も初めて明らかにした．アルミニウムは鉄と同様に各ローブの四つの残基と結合し，ドメイン間のクレフトは鉄結合型より少し閉じた構造を取っていた．アルミニウムは認知症などの原因となる脳のタンパク質のアミロイド化にかかわり，トランスフェリンがアルミニウムの輸送も担うことから，この構造は鉄の結合を阻害せずアルミニウムの結合・輸送を阻害する薬剤の設計・探索などに役立つ．

また，筆者はニワトリとヒトトランスフェリンについて，*P. pastoris* での大量発現系を初めて構築した．どちらの組換えタンパク質も細胞外に分泌され，ハイマンノース型の糖鎖が付加していた．また，どちらも天然のものと同様の構造をもち，二つの鉄イオンを結合した．（他グループもトランスフェリンの生産に成功し，ヒト細胞の無血清培地添加用などに市販されている．）トランスフェリンは血中で鉄を輸送し，細胞膜のトランスフェリンレセプターと結合することで細胞内に取り込まれ，酸性のエンドソーム中で鉄を放出する．トランスフェリンは鉄と同時に炭酸イオンなどのアニオンと結合することから，薬剤となるアニオンを開発できれば，トランスフェリンにより薬剤を細胞まで運ぶこと（ドラッグデリバリー）が可能になる．鉄やアニオンの結合放出の構造機構を解明するため，*P. pastoris* で発現したニワトリトランスフェリン N ローブの結晶構造解析を行った．分解能は 0.93 Å であり，これはトランスフェリンで最初の超高分解能構造解析である．超高分解能の構造解析により水素原子の観察が可能になった．酸性条件下でドメイン間のクレフトを開いて鉄を放出する働きをもつ（二つのリシン残基が向かい合う）dilysine trigger について水素を可視化するハイドロジェンオミットマップで水素原子を観察し，片方のリシン残基が中性条件で解離せずに水素結合を形成していることを明らかにした．また，鉄とともに結合する炭酸イオン周辺の水素を観察したところ，水素結合のパターンから炭酸イオンの解離状態が CO_3^{2-} であることが明らかになった．また，超高分解の構造解析により精密な C–O 間の原子間距離の測定が可能になり，その結果からも解離状態が CO_3^{2-} であることが確認された．このタンパク質について国際宇宙ステーション・きぼう実験棟の微小重力環境下で結晶化を行ったところ，良好な結晶が得られたため，さらに解析を進めている．

おわりに

酵母 *P. pastoris* を用いたハイスループット発現系構築法を利用して，さらに多くのタンパク質，酵素の構造解析を行い，得られた構造を基に，ドラッグデリバリーなどの応用的研究にも取り組み，その研究で農芸化学を含む生命科学の発展に貢献したい．

謝　辞　本研究は，京都大学食糧科学研究所食品分子構造分野ならびに京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻応用構造生物学分野において行われたものです．本研究を行う機会を与えていただき，学生時代よりご指導いただきました京都大学名誉教授・廣瀬正明先生に心より御礼申し上げます．自由な研究環境を与えていただき，本奨励賞にご推薦くださいました京都大学教授・三上文三先生に厚く御礼申し上げます．また多くのご助言，ご支援を賜りました相原茂夫先生，高橋延行先生，山下穂波先生に心より感謝申し上げます．さらに，インペリアルカレッジロンドンおよび京都大学教授・岩田　想先生，京都大学教授・加納健司先生をはじめとしました多くの共同研究者の皆様に厚く感謝いたします．また，研究の楽しさ，厳しさについて温かくご指導いただきました名古屋大学教授・故 坂神洋次先生には，心より御礼申し上げるとともに，ご冥福をお祈りいたします．本研究成果は，共に研究を行った卒業生・在学生の協力によるものであり，また，多くの方々のご指導の賜物であります．この場を借りて，深く御礼申し上げます．

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

京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻　助教　村　上　一　馬

はじめに

アルツハイマー病（AD）は，大脳皮質や海馬における神経細胞の脱落を特徴とし，認知機能障害を代表的な症状とする神経変性疾患である．最も初期に現れる病理学的特徴として，老人斑が知られている．老人斑の構成成分であるアミロイドβペプチド（Aβ）は，本疾患の原因物質と考えられており，40, 42残基からなるAβ40, Aβ42が存在する．特に，高い凝集能および細胞毒性を示すAβ42は，AD発症に重要な役割を果たしている．近年，準安定な凝集中間体であるオリゴマー（2〜4量体）が毒性本体と考えられるようになり，Aβ42オリゴマーがADの真の原因物質と推定されている（オリゴマー仮説）．

一方，Aβ42の神経細胞毒性は，酸化ストレスと密接に関係していることが知られている．これまでAβ42あるいはその凝集体を標的とした治療戦略が世界中で鎬を削って進められてきたが，いまだに根本的な治療法は確立されていない．本演者らは，Aβ42の毒性発現に必要な構造情報を無視した治療戦略をとっていることがその理由の一つと考え，Aβ42の毒性立体構造を明らかにするとともに，その構造特異抗体を開発した．さらに，予防・治療薬の開発に不可欠な動物実験を展開し，酸化ストレスを介したオリゴマー形成による神経細胞毒性発現機構の存在を，ADモデルマウスを用いて明らかにした．本講演では，これらの抗AD薬開発を指向した*in vitro*と*in vivo*の両面からの研究成果について紹介させていただきたい．

1. Aβ42のラジカル化を特徴とする神経細胞毒性発現機構の解明—「毒性ターン」構造の同定

これまでのAβ42に関する研究の大きな問題点として，低純度のAβ42を用いた実験による研究室間での再現性の低さがあった．そこで本演者らはまず，PEG-PS樹脂を固相担体とし，カルピノにより開発された強力な活性化剤・HATUを用いたFmoc法による固相合成を，連続フロー型合成機で行うことにより，それまで困難であったAβ42の効率的高純度合成法を確立した．同時に，Aβ42は中性および弱酸性条件下において凝集しやすいことから，塩基性条件下での精製方法を取り入れた．つづいて本演者らは，βシート構造を取りにくくターン構造を形成しやすいプロリン残基に着目し，本法を用いてAβ42の系統的なプロリン置換を行った．これらの凝集能ならびに細胞毒性評価の結果，Glu22とAsp23残基付近での「毒性ターン」構造を特徴とする毒性コンホマー仮説を提唱した（図1）．本知見は，遺伝性ADの変異の多くがGlu22とAsp23残基に集中していることをよく説明できる．

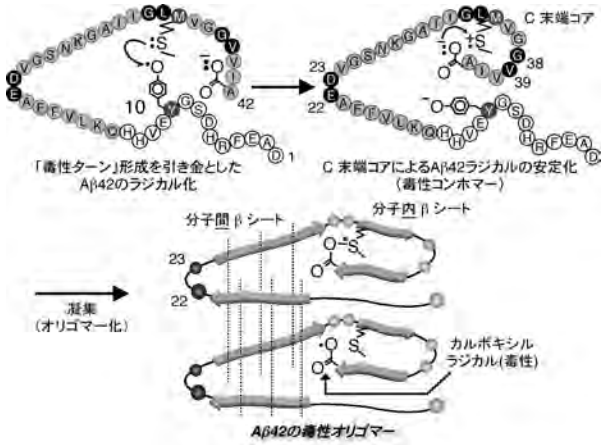


図1　*In vitro*におけるAβ42の神経細胞毒性発現機構ならびに毒性オリゴマーの推定構造

また，種々のAβ42変異体のラジカル産生能と立体構造との関係を電子スピン共鳴（ESR）法で調べた結果，「毒性ターン」の形成によって，Aβ42のラジカル化において重要なTyr10とMet35残基が15 Å以内に接近し，両残基間の距離は活性の低いAβ40に比べて15〜20 Å近いことがわかった．さらに，Aβ42はC末端領域で逆平行βシート構造を形成しやすいことより，生成したMetラジカルはC末端カルボキシルアニオンによって安定化されることが示唆された．以上より，平衡反応で一部開裂したC末端のカルボキシルラジカルが毒性を示すという，Aβ42独自の神経細胞毒性発現機構を提唱した（図1）．

最近，この毒性ターン構造によって，オリゴマー形成能も増大することが明らかになり，さらに株化された培養細胞（PC12細胞）だけでなく，ラット初代培養神経細胞を用いた実験でも同様の結果が得られている．本機構は，Aβ42とAβ40との間で著しく異なる凝集能および神経細胞毒性の差を分子レベルで初めて明快に説明するものであると同時に，未解明のAβ42のオリゴマー構造に示唆を与えるものである．

2. 毒性ターン構造特異的なモノクローナル抗体の開発と応用

AD治療戦略において，Aβ42のワクチン療法や抗体投与による受動免疫療法が有望視されているが，重篤な副作用を示すことがあり，臨床試験は慎重に進められている．当研究グループによる固体NMR法を用いた実験より，Aβ42には中央部分のターン部位の違いによって2種類のコンホマー（毒性コンホマーと非毒性コンホマー：図2A）が存在することが明らかになった．そこで副作用の少ない薬剤開発を目指して，Aβ42の毒性コンホマーのみを標的とした立体構造特異抗体の作製を試みた．ハプテンには，毒性ターン構造をミミック（模倣）した配座固定ペプチド（図2A）を設計し，22番目付近でターン構造を取りやすいE22P-Aβ42に対して強く反応し，ターンを取りにくいE22V-Aβ42にはほとんど反応しないモノクローン（11A1と命名）の取得に成功した．一方，22番目付近のアミノ酸配列をエピトープとした従来の市販抗体（4G8）も同様に評価したところ，11A1とは異なり，E22P-Aβ42にはほとんど反応せず，E22V-Aβ42に対して顕著に結合した．

次に，AD患者の剖検脳（海馬ならびに前頭葉領域）を用い

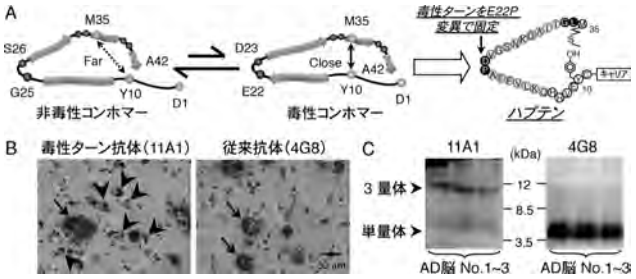


図2 毒性ターン抗体（11A1）の（A）作製戦略ならびにAD患者脳を用いた（B）免疫組織染色（矢頭：細胞内Aβ，矢印：細胞外Aβ・老人班）ならびに（C）ウェスタンブロッティング

て，11A1抗体の免疫組織染色実験を行ったところ，4G8などの従来の市販抗体では染色されない細胞内Aβに対しても11A1抗体は反応した（図2B矢頭）．また，11A1抗体はAD患者脳の抽出物中のAβオリゴマー（3量体）に対して，強く反応することも明らかになった（図2C）．近年，AD発症前に現れるAβオリゴマーは細胞内に多く存在する臨床データが報告されていることから，11A1抗体はAD発症の前段階をとらえている可能性がある．ごく最近，11A1を用いた国内外の複数の研究グループとの共同研究によって，既存抗体では染色が困難とされる細胞内Aβオリゴマーの検出やAD病態を反映した染色像が報告されており，関連分野の研究者の関心を集めている．以上の結果より，11A1抗体は有望なAD治療薬および診断薬になる可能性が高い．

3. 酸化ストレスによる Aβ42 の *in vivo* での神経細胞毒性発現機構と機能性食品因子による AD病態の予防

Aβ42のオリゴマー化は，Aβ42自身が酸化によりラジカル化することが引き金になることが，本演者らの研究によって明らかになった（図1）．そこで，酸化ストレスに対する修復酵素の一つであるCuZn-SOD（細胞質SOD or SOD1）の欠損マウスと代表的なADモデルマウス（Tg2576系統）を交配させることで，AD病態への酸化ストレスの影響を調べた．SOD1の欠損マウス自身は，種々の老年病様症状（加齢黄斑変性，骨粗鬆症，皮膚萎縮，筋萎縮など）を示すことが知られている．その結果，SOD1が欠損したADマウスでは脳内の酸化ストレス（細胞質スーパーオキシドラジカル量の亢進など）が増大し，老人斑だけでなく，Aβオリゴマー量が顕著に増大した（図3A）．またオリゴマー量の増大と相関して，神経細胞毒性ならびに空間記憶機能の異常を示す時期が著しく早くなった（図3B）．興味深いことに，AD患者の剖検脳抽出物を用いて各種SODアイソザイム（SOD1～3）の量を調べたところ，SOD1のみ非AD群に比べて有意に低下していた．本結果は，細胞質における抗酸化機能の低下がAD発症に関与していることを *in vivo* で初めて実証したものである．

近年，ADは生活習慣病の一種と考えられていること，Aβ凝集体の蓄積は40代頃から始まることが指摘されていることから，食生活やサプリメントによるAD予防の必要性が強く望まれている．本演者らは，代表的な抗酸化剤であるビタミンCあるいはマリアアザミに含まれるフラボノイド類であるシリマリンを，予防的にADモデルマウスに摂餌させたところ，いずれもAβのオリゴマー化ならびにAD特有の行動異常の出現を遅延させることができた．これまで，機能性食品因子による

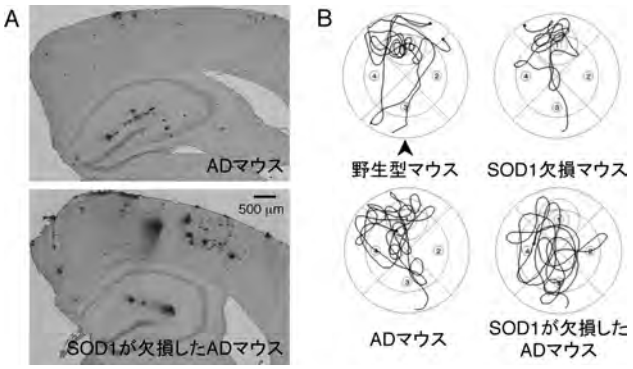


図3 SOD1が欠損したADモデルマウスの（A）老人斑染色，（B）空間記憶機能テスト
モリス水迷路試験による遊泳の軌跡を示し，矢頭は遊泳の出発地点を指す．SOD1が欠損したADマウスは，他の3種類のマウス群とは異なり，プール全体に徘徊軌跡が広がっている．

Aβ42のオリゴマー化抑制についての *in vitro* データは数多く報告されているが，動物レベルでの成功例は少ない．

おわりに

現在，AD治療に向けて多くの薬剤に関する臨床試験が行われているが，そのほとんどがAD患者を対象とした第3相試験ではあまり良好な結果は得られていない．このような状況下，毒性立体構造という独自の視点から開発した抗Aβ「毒性ターン」抗体（11A1）は，停滞している治療薬開発においてブレークスルーを与える可能性がある．本抗体は，2010年に国際特許出願され，2012年3月に免疫生物研究所から販売開始された．今後，11A1抗体を機軸としたさらなる展開が期待される．

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命有機化学分野ならびに東京都健康長寿医療センター研究所にて行われたものです．本研究を行う機会を与えていただき，終始ご指導，ご鞭撻をいただきました京都大学教授・入江一浩先生に心より御礼申し上げます．また，学生時代に同分野担当教授としてご指導賜りました大東 肇先生（現 福井県立大学），動物実験についてご指導いただきました東京都健康長寿医療センター研究所・清水孝彦先生（現 千葉大学）に厚く御礼申し上げます．さらに，留学時にAβ研究の新しい方向性について，ご助言賜りました米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校・Gal Bitan先生，豪州メルボルン大学・Kevin J. Barnham先生に深謝いたします．

本研究を遂行するにあたり，生命有機化学分野において貴重なご助言をいただきました平井伸博先生および村上　明先生，多大なご協力を賜りました東京都健康長寿医療センター研究所・白澤卓二先生（現 順天堂大学），同研究所・村田　央氏，免疫生物研究所・木下憲明博士，同研究所・堀越（櫻庭）優子博士，ブルカーバイオスピン・原 英之博士に深く感謝いたします．また，本研究の成果は，増田裕一博士（現 東北大学），森本　晃氏をはじめ，生命有機化学分野の卒業生ならびに在学生の努力の賜物であり，共に研究を行っていただいた皆様に心より感謝申し上げます．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関西支部長の京都大学教授・加納健司先生，およびご支援賜りました諸先生方に厚く御礼申し上げます．

大腸菌環境応答ネットワークに関する包括的研究

法政大学生命科学部生命機能学科　准教授　山　本　兼　由

はじめに

環境に直接接触して生活する単細胞の細菌は，さまざまな環境変化に適応する優れた能力をもっている．環境適応応答はゲノム遺伝子発現の厳密な制御で行われるが，とくに遺伝情報発現の初反応である転写は最も重要な制御過程である．細菌の転写装置RNAポリメラーゼ（RNAP）は$\alpha\alpha\beta\beta'$から構成されるコア酵素複合体にσ因子が会合して，プロモーターを認識できるホロ酵素となる．さらに，転写因子と称される分子がRNAPに直接相互作用することでRNAPの機能が変化する．つまり，細菌ゲノム上の選択的遺伝子発現をRNAPの転写機能変換としてとらえる「2段階RNAP機能分化モデル」が提唱されている（図1）．著者らは大腸菌K株をモデルとして，2段階目の転写因子による転写活性化の分子機構モデルの確立に貢献し，転写抑制化の分子機構モデルを提唱した．これらを基盤とし，大腸菌K株ゲノム上に推定される約300種の転写因子を軸としたゲノム転写制御系の全体像の解明を目指し，包括的解析による研究を行った．

1.　細菌転写制御機構

転写活性を担うDNA結合性転写因子は，プロモーター上の転写開始点からの結合位置によりClass IとClass IIに分類され，RNAPとのタンパク質–タンパク質相互作用によってRNAPの機能を制御する．プロモーター上流域に結合するClass I転写因子は，RNAPαサブユニットC末端領域（αCTD）が転写活性化に必要である．一方，プロモーターの−35エレメント上に結合するClass II転写因子については，SdiAとPhoPの再構成系転写反応実験から，RNAPσサブユニットのC末端領域（σCTD）を欠如したRNAPでは転写を活性化できないことを見いだした．これらの知見に基づいて，転写因子による転写活性機構として，Class I因子のα，Class II因子のσとの直接相互作用によるRNAPの機能制御モデルの実証に寄与した（図1）．

一方，転写抑制機構については，転写因子がRNAPのプロモーターに競合的に結合することで抑制されると考えられていた．しかし，転写因子PhoPの*treR*プロモーター抑制では，PhoPがRNAPの*treR*プロモーターへの結合を妨げず，RNAPαCTDとの強い相互作用によって，プロモーター上でRNAPが繋留されるとする新たなモデルを提唱した．最近，原子間力顕微鏡を用いた1分子解析によりこのモデルの確証を得ている．加えて，グリオキシル酸経路酵素群遺伝子のリプレッサーIclRによる*aceB*転写抑制については，αCTDとの強力な相互作用のため，プロモーターからRNAPを乖離させていることを示唆した．これらの知見に基づき，転写抑制の分子機構が四つの様式に大別されることを提案した．つまり，［Mode I］転写因子とRNAPのプロモーター競合結合，［Mode II］プロモーター下流の転写因子結合によるRNAP繋留，［Mode III］プロモーター上流の転写因子結合によるRNAP繋留，［Mode IV］プロモーター上流の転写因子結合によるプロモーターからのRNAPの乖離である（図1）．

2.　細菌ゲノム転写制御の解明

2.1　研究戦略と研究方法の開発

モデル細菌の大腸菌K-12ゲノムには約300種類のDNA結合性転写因子が推定され，環境要因ごとに応答する全転写因子を網羅的に解析し，大腸菌環境応答の全体像を理解することを目指した．このために，個々の転写因子の機能をゲノムワイドに解析する転写因子欠損株のトランスクリプトーム解析を行ってきたが，転写因子の直接支配下の遺伝子を特定することは困難であった．そこで，新たな研究方法や研究資材を開発した．まず，全転写因子の精製し，転写因子が結合するゲノムDNA配列を迅速に同定する“Genomic SELEX”法を開発し，各転写因子のゲノム上の結合部位を同定することで，制御支配下遺伝子群を特定した．また，精製転写因子を利用して特異的抗体を作

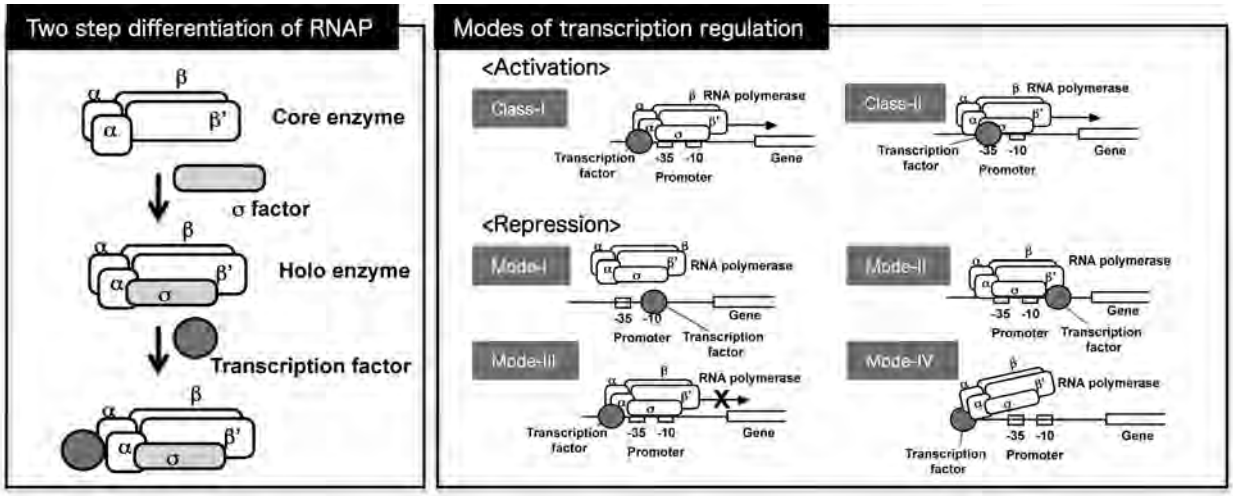


図 1　細菌RNAポリメラーゼの2段階機能分化モデルと転写因子による転写制御メカニズム

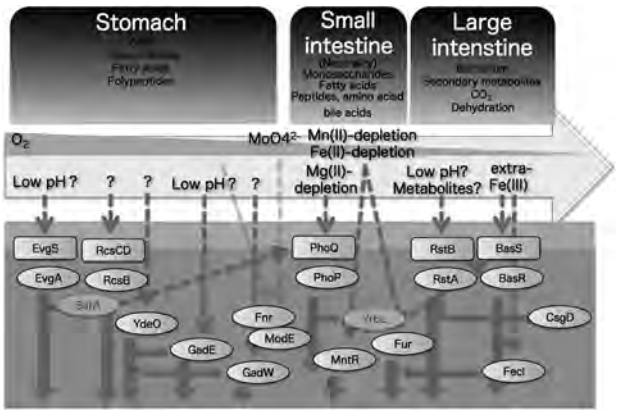


図 2　大腸菌の転写因子による生存戦略の主幹ネットワーク

製し，細胞内ゲノム上の転写因子結合部位の包括的解析（ChIP-chip）を実施した．さらに，転写因子が結合するプロモーターを網羅的に同定する“Promoter Chip”法を開発した．

2.2　細胞外金属応答のゲノム制御の全体像

大腸菌のゲノム転写制御の全体像解明の一環として，細胞外金属変化に対する適応応答の全容解明を目指した．大腸菌ゲノムには14種類の金属感知転写因子が知られているが，Genomic SELEX および ChIP-chip を行って，10種類の金属感知転写因子（PhoP, KdpE, MntR, BasR, CueR, CusR, ZntR, Zur, ZraR, ModE）について，それらの制御支配下にあるプロモーターを同定した．残りの4種類の金属転写因子の知見と合わせ，数プロモーターしか制御しないローカルレギュレーターと30プロモーター以上を制御するグローバルレギュレーターに大別されることを見いだした．ローカルレギュレーターは感知する金属の細胞内恒常性に必要な輸送システム遺伝子などを制御しており，高い特異性をもつ適応機構と理解される．これに対して，グローバルレギュレーターのマグネシウムを感知する PhoP，鉄を感知する Fur と BasR は，それぞれの金属恒常性維持の制御以外で機能する遺伝子群の制御が予想された．つまり，これらの金属適応応答の転写因子間では，制御におけるシステムネットワークが形成されることを確認した．

2.3　ゲノム転写制御の二成分制御系の全体像

細菌ではセンサーとレギュレーターからなる二成分制御系が細胞情報伝達機構として広く保存されている．たとえば，金属適応の転写因子群では，PhoP, KdpE, BasR, CusR, ZraR が二成分制御系を形成し，推定されるそれぞれに特異的な自己リン酸化センサーキナーゼからのリン酸基転移により活性化する．大腸菌 K-12 ゲノムの27種類のセンサーキナーゼと34種類のレギュレーターのすべての因子を精製し，すべての組み合わせで，試験管内でリン酸化およびリン酸基転移反応を包括的に解析した．その結果，特異的なリン酸基転移反応に加え，19の非特異的ペアー間でのリン酸基転移反応を認めた．このうち，五つのリン酸基転移反応は金属応答レギュレーター KdpE, CusR, ZraR で確認され，グルコース-6-リン酸を感知するセンサーキナーゼ UhpB からの転移反応が共通していた．このことから，大腸菌の炭素源の適応においてカリウム，銅，亜鉛の応答システムが関与することを示唆した．

2.4　大腸菌生存戦略の主幹ネットワーク

筆者らの金属適応応答ネットワークと，これまでに明らかとされてきた制御ネットワークと合わせ，連続した制御の階層性を示すことができた．六つの金属適応応答システムに加え，EvgAS, YdeO, GadE, GadW, Fnr, RstAB, CsgD が連続した階層型制御ネットワークを構成し，これらが認識する環境変化は動物の経口から腸管に至る変化とほぼ一致していた．さらに，機能未知な転写因子 YdeO は嫌気条件において細胞内で安定化し，酸性条件適応に加え，嫌気呼吸鎖遺伝子群を制御することから，このネットワークの生理的機能が裏づけられた．これらの結果から，大腸菌ゲノム発現制御は単純な制御機構の総和ではなく，固有の生息域に応じる主幹階層型ネットワークが存在することが示された（図2）．この主幹ネットワークの概念は他の細菌ゲノムの制御ネットワークのモデルとなり，また大腸菌近縁種に保存される主幹ネットワークは，病原性を示す近縁菌の研究への応用が期待できる．

おわりに

細菌ゲノムのサイズと転写因子の総数には比例相関があり，ゲノムサイズが小さいほど転写因子数も少ない．ほとんどの DNA 結合性転写因子が類似ドメインをもつことから，ゲノムサイズの増加に伴い転写因子の遺伝子が重複し，生存する環境に応じた制御ネットワークが構築されたと考えられる．システム構築の過程で，転写因子がどのように広範囲な制御機能を獲得し，ネットワークを形成したかは興味深い．一方，細菌も真核生物のクロマチンと同様に核様体と呼ばれる高次なゲノム構造が形成され，環境変化に応じたゲノム高次構造変化がゲノム発現制御に重要であることが認められている．この分子機構の解明は，細菌の環境応答ネットワークを理解するうえで重要な課題であろう．

謝　辞　本研究は，国立遺伝学研究所分子遺伝研究系，近畿大学農学部農芸化学科生物化学研究室（現 バイオサイエンス学科分子生物学研究室），そして法政大学生命科学部生命機能学科において行われてものです．本研究を行う機会を与えていただき，これまで終始ご指導，ご鞭撻をいただきました国立遺伝学研究所名誉教授・石浜明先生に心より感謝を申し上げます．また，学部時代から一貫してご指導とご激励をいただきました近畿大学農学部教授・内海龍太郎先生に心から感謝いたします．国立遺伝学研究所では藤田信之先生（現 独立行政法人製品評価基盤機構）から生化学的解析を中心としたご指導を，大島拓博士（奈良先端大学院大学），饗場浩文博士（名古屋大学大学院），Steve Busby先生（バーミンガム大学），は長期にわたる共同研究で多くの激励と暖かいご助言をいただきました．すべてのお名前を挙げることはできませんが，非常に多くの先生方と共同研究者のご協力に心から御礼を申し上げます．また，学生時から研究の基本についてご指導を賜った近畿大学農学部農芸化学科とバイオサイエンス学科の諸先生方にも深謝申し上げます．さらに，法政大学赴任後の研究では，関東地区の微生物研究者フォーラムである微生物研究会に関係する諸先生方から有益なご助言と励ましをいただきました．心から感謝を申し上げます．本研究の成果は，近畿大学農学部農芸化学科生物化学研究室の大学院生，学部学生諸氏および法政大学生命科学部生命機能学科の博士研究員，大学院生，学部学生諸氏の努力による賜物であり，改めて感謝の意を表します．最後に，本奨励賞にご推薦くださいました法政大学生命科学部教授・高月昭先生に厚く御礼を申し上げます．

日本農芸化学会
鈴　木　賞

日本農学会扱

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

本　会　扱

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

日本農芸化学会賞

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

日本農芸化学会功績賞

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

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
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明	永井　和夫	東工大生命理工
30	平成12年（2000）	枯草菌における有用菌体外酵素の生産制御・分泌経路およびゲノムの解析と応用	山根　國男	筑波大生科
31	平成13年（2001）	新規微生物現象の解明と応用に関する研究	緒方　靖哉	九大院農
32	平成13年（2001）	複合ゲノム系における基本遺伝システムの解析	高橋　秀夫	東大分生研
33	平成14年（2002）	海産無脊椎動物の初期発生に関する化学生物学的研究	池上　晋	広島大生物生産
34	平成14年（2002）	生理活性物質の探索とその利用	冨田　房男	北大院農
35	平成15年（2003）	有用微生物酵素に関する基礎と応用	荒井　基夫	阪府大院農生
36	平成15年（2003）	糖蛋白質の合成及び細胞内輸送の阻害剤の発見と作用機構の研究	高月　昭	理研
37	平成16年（2004）	微生物の新規な代謝機能の解明とその応用に関する研究	加藤　暢夫	京大院農
38	平成16年（2004）	古細菌新規エーテル型リン脂質に関する進化的，分類学的，生態学的研究	古賀　洋介	産医大医
39	平成17年（2005）	微生物の形態分化・二次代謝の遺伝生理学的解析と応用研究	越智　幸三	食総研
40	平成17年（2005）	環境分野における微生物の新規な代謝機能の開発と分子基盤	古川　謙介	九大院農
41	平成18年（2006）	フラボノイドの生態生物化学に関する研究	田原　哲士	北大院農
42	平成18年（2006）	ジベレリンの生理作用の多様性解明に関する研究	山口五十麿	東大院農生科
43	平成19年（2007）	酵母の糖鎖生物学および糖鎖工学に関する研究	地神　芳文	産総研
44	平成19年（2007）	枯草菌代謝ネットワークのカタボライト制御の分子機作	藤田泰太郎	福山大生命工
45	平成20年（2008）	微生物による合成高分子の分解・代謝に関する生化学的・分子生物学的研究	河合富佐子	岡山大資生研
46	平成20年（2008）	食品機能分子と腸管系の相互作用の解析	清水　誠	東大院農生科
47	平成21年（2009）	枯草菌の遺伝・育種に関する先導的研究	河村富士夫	立教大理
48	平成21年（2009）	菌類の生理活性二次代謝産物に関する生物有機化学的研究	佐々　武史	山形大名誉教授
49	平成22年（2010）	食品成分に関する脂質栄養学的研究	今泉　勝己	九大院農
50	平成22年（2010）	好熱菌由来の極限酵素の機能開発	大島　敏久	九大院農
51	平成23年（2011）	麹菌の細胞生物学的解析と応用に関する研究	北本勝ひこ	東大院農生科
52	平成23年（2011）	微生物によるヘテロオリゴ糖代謝の分子細胞学的解析と複合糖質工学の新展開	山本　憲二	石川県大資源研
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

農芸化学技術賞

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

No.	受賞年度		業績論文表題	氏名	所属（当時）
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　　尭	明治製菓
	（ニ）			齋藤　安弘	明治製菓
35	（イ）	昭和63年（1988）	微生物によるアクリルアミド製造法の開発と工業化	中井　公忠	日東化学工業
	（ロ）			渡辺　一郎	日東化学工業
	（ハ）			佐藤　好昭	日東化学工業
	（ニ）			榎本　兼彦	三菱レイヨン
36	（イ）	昭和63年（1988）	家畜用抗生物質チオペプチン・ピコザマイシンの発見と開発	三好　歳雄	藤沢薬品工業
	（ロ）			青木　初夫	藤沢薬品工業
	（ハ）			向阪　正信	藤沢薬品工業
	（ニ）			許斐　聡雄	藤沢薬品工業
37	（イ）	平成元年（1989）	酵素法による 7-アミノセファロスポラン酸（7ACA）製造技術の研究	都築　勝昭	旭化成工業
	（ロ）			渋谷　友三	東洋醸造
	（ハ）			小松　謙一	旭化成工業
	（ニ）			市川　茂彰	旭化成工業
38	（イ）	平成元年（1989）	アミノ配糖体抗生物質アストロミシンの開発	奈良　　高	協和発酵工業
	（ロ）			岡地　　諒	協和発酵工業
	（ハ）			手柴　貞夫	協和発酵工業
	（ニ）			倉都　祥行	協和発酵工業
39	（イ）	平成2年（1990）	シアル酸及び関連酵素の発酵生産と臨床検査薬の開発	塚田　陽二	マルキン醤油
	（ロ）			太田　泰弘	マルキン醤油
	（ハ）			杉森　恒武	マルキン醤油
40	（イ）	平成2年（1990）	洗剤用アルカリセルラーゼの開発	伊藤　　進	花王
	（ロ）			川合　修次	花王
	（ハ）			岡本暉公彦	花王
41	（イ）	平成3年（1991）	圧力をプロセスに用いる果実加工食品の開発	堀江　　雄	明治屋
	（ロ）			木村　邦男	明治屋
	（ハ）			堀　　恵一	三菱重工業
42	（イ）	平成3年（1991）	工業生産用ファージベクターの開発とそれによる診断用酵素の生産	中野　衛一	キッコーマン
	（ロ）			小山　泰二	キッコーマン
	（ハ）			鈴木　　勝	キッコーマン
	（ニ）			増田　　力	野田産研
43	（イ）	平成4年（1992）	性フェロモンによる害虫防除	小川　欽也	信越化学工業
	（ロ）			山本　　昭	信越化学工業
	（ハ）			手塚　晴也	信越化学工業

No.		受賞年度		業績論文表題	氏名	所属（当時）
	（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　菁莪	協和発酵工業
	（ロ）				久我　哲郎	協和発酵工業
	（ハ）				岡部　正実	協和発酵工業
	（ニ）				横尾　義春	協和発酵工業
52	（イ）	平成8年	（1996）	遺伝子組換え法による pre-S2含有B型肝炎ワクチン製造法の開発	藤沢　幸夫	武田薬品工業
	（ロ）				黒田　俊一	神戸大バイオ研
	（ハ）				小林　　真	武田薬品工業
	（ニ）				垣沼　淳司	名大農
53	（イ）	平成9年	（1997）	耐熱性酵素の工業的生産と利用	中島　　宏	ユニチカ
	（ロ）				永田　和彦	ユニチカ
	（ハ）				影山　雅夫	ユニチカ
	（ニ）				近藤　仁司	ユニチカ
54	（イ）	平成9年	（1997）	Coryneform bacteria MJ-233株の分子育種法の確立とその菌学的特徴を利用した新規バイオプロセスの開発	湯川　英明	三菱化学
	（ロ）				寺沢　真人	三菱化学
	（ハ）				小林　　幹	三菱化学
	（ニ）				内田　康一	三菱化学
55	（イ）	平成10年	（1998）	新規酵素による澱粉からのトレハロース製造法の開発	杉本　利行	林原
	（ロ）				久保田倫夫	林原生物化学研究所
	（ハ）				仲田　哲也	林原生物化学研究所
	（ニ）				津崎　桂二	林原生物化学研究所
56	（イ）	平成10年	（1998）	バクテリアセルロースの生産，物性の特徴とその利用	山中　　茂	味の素
	（ロ）				渡部乙比古	味の素
	（ハ）				井口　正俊	物質工学研
	（ニ）				西　　美緒	ソニー
57	（イ）	平成11年	（1999）	プロアントシアニジンの機能性解明と開発	有賀　敏明	キッコーマン
	（ロ）				細山　　浩	キッコーマン
	（ハ）				徳武　昌一	キッコーマン
	（ニ）				山越　　純	キッコーマン
58	（イ）	平成11年	（1999）	*Bacillus brevis* による上皮細胞増殖因子の工業的製造法の確立	高木　広明	ヒゲタ醤油
	（ロ）				東條　　敬	ヒゲタ醤油
	（ハ）				恵比須省吾	ヒゲタ醤油
	（ニ）				宮内　　明	ヒゲタ醤油
59	（イ）	平成12年	（2000）	抗酸化製造法の展開―ビール品質劣化の理論的解明からその応用まで―	山岸　信久	サッポロビール
	（ロ）				篠塚　　健	サッポロビール
	（ハ）				高塩　仁愛	サッポロビール
	（ニ）				金田　弘挙	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

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
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
（ロ）			木村　雅行	ヤクルト
（ハ）			三沢　　宏	ヤクルト
（ニ）			赤星　良一	ヤクルト
70（イ）	平成19年（2007）	食酢の健康機能とおいしさの解明に基づく新飲用黒酢の開発	大島　芳文	ミツカン
（ロ）			多山　賢二	鈴峯女短大
（ハ）			赤野　裕文	ミツカン
（ニ）			岸　　幹也	ミツカン
71（イ）	平成19年（2007）	核酸系うま味調味料新製法の開発と工業化	三原　康博	味の素
（ロ）			城下　欣也	味の素
（ハ）			横山　正人	味の素
72（イ）	平成20年（2008）	胡麻に含まれるセサミンの機能解明と健康食品の開発	秋元　健吾	サントリー
（ロ）			新免　芳史	サントリー
（ハ）			沖田　定喜	サントリー
（ニ）			小野　佳子	サントリー
73（イ）	平成20年（2008）	新規ネオニコチノイド系殺虫剤クロチアニジンの開発	采女　英樹	住友化学
（ロ）			高延　雅人	住友化学
（ハ）			横田　篤宜	住友化学
（ニ）			赤山　敦夫	住友化学
74（イ）	平成21年（2009）	L-テアニンの工業的生産技術の確立と機能性食品としての研究開発	ジュネジャ レカ ラジュ	太陽化学
（ロ）			朱　　政治	太陽化学
（ハ）			大久保　勉	太陽化学
（ニ）			小関　　誠	太陽化学
75（イ）	平成22年（2010）	*Corynebacterium glutamicum* を用いたタンパク質分泌生産系の開発	菊池　慶実	味の素
（ロ）			萬年　輝久	味の素
（ハ）			竹中　康浩	味の素
（ニ）			小島淳一郎	味の素
76（イ）	平成22年（2010）	新奇蛋白質修飾酵素プロテイングルタミナーゼの発見と食品加工用酵素としての開発	山口庄太郎	天野エンザイム
（ロ）			松原　寛敬	天野エンザイム
（ハ）			佐藤　公彦	天野エンザイム
（ニ）			天野　　仁	天野エンザイム
77（イ）	平成23年（2011）	ビール製造における微生物品質保証技術開発について～食の安心・安全を守るために～	佐見　　学	アサヒビール
（ロ）			坂本　幹太	アサヒビール
（ハ）			鈴木　康司	アサヒビール
（ニ）			飯島　和丸	アサヒビール
78（イ）	平成23年（2011）	FAD グルコース脱水素酵素の発見と，それを応用した新規血糖値センサの開発	中南　貴裕	パナソニックヘルスケア
（ロ）			中山　潤子	パナソニックヘルスケア
（ハ）			小村　啓悟	池田糖化工業
（ニ）			眞田　浩一	池田糖化工業
79（イ）	平成24年（2012）	品質工程改善のためのビール酵母の総合的基盤解析技術の開発	善本　裕之	キリンビール
（ロ）			吉田　　聡	キリンホールディングス
（ハ）			金井(田中)圭子	キリンビール
（ニ）			小林　　統	キリンビール
80（イ）	平成24年（2012）	腸溶加工技術に着目したラクトフェリン含有機能性食品の開発	杉山　圭吉	ライオン
（ロ）			村越　倫明	ライオン
（ハ）			小野　知二	ライオン
（ニ）			星野　達雄	NRL ファーマ

農芸化学賞および農芸化学奨励賞

農芸化学賞（日本農学会扱）

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

農芸化学賞（本会扱）

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
1	昭和27年（1952）	結晶性カタラーゼに関する研究	白川　正治	福岡女大
2（イ）	昭和27年（1952）	イソアミラーゼに関する研究	丸尾　文治	東大農
（ロ）			小林　恒夫	東大農
3	昭和28年（1953）	酵母のグルタチオンに関する研究	黒岩　芳朗	キリン麦酒
4	昭和28年（1953）	鎖状高分子分裂の動力学及びその関連研究	千手　諒一	九大農
5	昭和28年（1953）	ペニシリン分解酵素に関する研究	村尾　沢夫	鳥取大農

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
6	昭和29年（1954）	牛のビタミンB_{12}欠乏とその代謝機構に関する研究	岩本　喜一	滋賀県立農短大
7	昭和29年（1954）	生体内における蛋白質の合成機作に関する研究	志村　憲助	東北大農
8	昭和29年（1954）	菌核菌の生化学的研究	里村　幸男	阪市大理工
9	昭和30年（1955）	稲熱病菌の代謝生産物に関する研究	玉利勤治郎	新潟大農
10	昭和30年（1955）	油脂の酸化防止に関する研究	田村　三郎	東大農
11	昭和30年（1955）	黒斑病甘薯の病理化学的研究	瓜谷　郁三	名大農
12（イ）	昭和31年（1956）	酸化細菌による麹酸及びγ-パイロン誘導体の生成に関する研究	池田庸之助	東大応微研
（ロ）			相田　浩	東大応微研
13	昭和31年（1955）	*Asp.versicoler* の代謝産物に関する研究。新色素Sterigmatocystin及びVersicolorinの構造決定	初田　勇一	鳥取大農
14	昭和31年（1955）	過沃素酸酸化による生理的活性蛋白質の研究	前川　一之	愛媛大農
15	昭和32年（1957）	乳製品のアミノカルボニル反応に関する研究	足立　達	東北大農
16	昭和32年（1955）	糸状菌のアミラーゼに関する研究	岡崎　浩	三共
17	昭和32年（1955）	微生物のクエン酸分解ら関する研究	高橋　甫	東大応微研
18	昭和33年（1958）	*Mentha rotundifolia* 精油の新テルペンケトン rotundifolone の研究	清水　純夫	信州大農
19	昭和33年（1958）	脂質のクロマトグラフ的研究	野田万次郎	京府大農
20	昭和33年（1958）	微生物の Phenolsulphatase について	原田　篤也	阪大産研
21	昭和34年（1959）	第二菊酸の完全合成並びにピレトリン類の絶対配置の決定	井上　雄三	京大化研
22	昭和34年（1959）	火落菌の新生育因子Hiochic acid に関する研究	田村　学造	東大農
23	昭和34年（1959）	複合脂質に関する研究	藤野　安彦	帯畜大酪農
24（イ）	昭和35年（1960）	黒麹菌の澱粉分解酵素系に関する研究	上田誠之助	九大農
（ロ）			林田　晋作	九大農
25	昭和35年（1960）	酵母リボ核酸関連化合物の酵素的分解並びに呈味作用に関する研究	國中　明	ヤマサ醤油
26	昭和35年（1960）	*Penicillium islanditoxin* の生産する毒性物質Islanditoxin の化学構造に関する研究	丸茂　晋吾	理研
27	昭和36年（1961）	抗滲透圧性酵母の研究	大西　博	野田産研
28	昭和36年（1961）	Phosphoglycerin acid mutase に関する研究	千葉　英雄	京大農
29	昭和36年（1961）	*Streptomyces griseus* の生産する新プロテアーゼに関する研究	野本　正雄	理研
30	昭和36年（1961）	Fungisporin に関する研究	宮尾　興平	エーザイ
31	昭和36年（1961）	植物過酸化酵素に関する研究	森田　雄平	京大食研
32	昭和36年（1961）	細菌アミラーゼの酵素化学的性質に関する研究	山本　武彦	阪市大理工
33	昭和37年（1962）	テルペン類代謝を中心とした罹病甘藷の生化学的研究	赤沢　堯	名大農
34（イ）	昭和37年（1962）	『はなひりのき』の有効成分“Grayanoxin”の構造に関する研究	岩佐　順吉	岡山大農
（ロ）			熊沢善三郎	京大農
35	昭和37年（1962）	微生物のケト酸代謝に関する研究	栃倉辰六郎	京大農
36	昭和37年（1962）	フラボノイド色素の化学的研究	中村　敏郎	静岡大農
37	昭和37年（1962）	醗酵菌類によるペントザンならびにペントース代謝の研究	福井　作蔵	東大応微研
38	昭和37年（1962）	ロテノンおよび関連化合物の完全合成	宮野　真光	東大農
39	昭和38年（1963）	サリゲニン環状燐酸エステルの研究	江藤　守総	九大農
40	昭和38年（1963）	微生物法による絹糸蛋白質の特性と合成ポリアラニン繊維に関する研究	桐村　二郎	味の素中研
41	昭和38年（1963）	パパインの酵素作用に関する研究	副島　正美	東北大農
42	昭和38年（1963）	有機燐殺虫剤の研究	西沢　吉彦	住友化学
43	昭和38年（1963）	X線ディフラクトメーターによる澱粉の研究	檜山　進	阪大産研
44	昭和38年（1963）	乳酸菌のイソメラーゼに関する研究	山中　啓	香川大農
45	昭和39年（1964）	植物による硫酸からの含硫アミノ酸合成の生化学的研究	旭　正	名大農
46	昭和39年（1964）	アントシアニンとその褐色酵素に関する研究	坂村　貞雄	北大農
47	昭和39年（1964）	放線菌の生産する殺虫成分Piericidin A に関する研究	高橋　信孝	東大農
48	昭和39年（1964）	グルタミン酸醗酵におけるビオチンの作用に関する研究	田中　勝宣	協和発酵
49	昭和39年（1964）	麦類赤黴病菌の色素Rubrofusarin の化学構造	田中　博	名大農
50	昭和39年（1964）	糸状菌の耐酸性α-アミラーゼに関する研究	蓑田　泰治	東大農
51	昭和40年（1965）	蚕黒きょう病菌の生産する毒素destruxin B の化学構造	久山　真平	東大農
52	昭和40年（1965）	テアニンの生合成に関する研究	佐々岡　啓	京大食研
53	昭和40年（1965）	麹菌の α-アミラーゼの生成に関する研究	外村　健三	醗酵研
54	昭和40年（1965）	鶏卵卵白の泡立ちに関する研究	中村　良	名大農
55	昭和40年（1965）	Ciliatine の生化学的研究	堀口　雅昭	東大農
56	昭和40年（1965）	ジベレリン関連諸物質の合成に関する研究	森　謙治	東大農
57	昭和41年（1966）	合成薄荷に関する研究	上田　博夫	阪府大農
58	昭和41年（1966）	糸状菌のペクチン質分解酵素に関する研究	遠藤　章	三共
59	昭和41年（1966）	新植物生長調節物質abscisin II に関する化学的研究	大熊　和彦	理研
60	昭和41年（1966）	Blasticidin S の化学構造の決定	大岳　望	東大応微研
61	昭和41年（1966）	微生物に対する表面活性剤り作用とその応用	大林　晃	鹿児島大農
62	昭和41年（1966）	天然フェノール化合物の合成に関する研究	深海　浩	京大農
63	昭和41年（1966）	筋肉蛋白質の代謝回転	船引　龍平	岩手大農
64	昭和41年（1966）	糸状菌溶解酵素および糸状菌細胞表層の研究	掘越　弘毅	理研
65	昭和41年（1966）	微生物プロテアーゼのエラスターゼ活性と特異性に関する研究	森原　和之	塩野義製薬
66	昭和41年（1966）	結晶アミン酸化酵素に関する研究	山田　秀明	京大食研
67	昭和42年（1967）	微生物によるビオチンの生合成に関する研究	岩原章二郎	香川大農
68	昭和42年（1966）	細菌のグルタミン酸生合成系における代謝制御	大石　邦夫	東大応微研
69	昭和42年（1966）	食品の非酵素的褐変に関する研究	加藤　博道	東大農
70	昭和42年（1966）	タバコアルカロイドの立体特異的分解および生合成機構に関する研究	木佐木卓郎	専売中研
71	昭和42年（1966）	コムギ斑点病菌の生産する新植物生長調整物質ヘルミントスポロールとその関連物質に関する研究	桜井　成	東大農
72	昭和42年（1966）	微生物による炭水化物の利用に関する研究	高橋　穣二	東京教育大農
73	昭和42年（1966）	生理活性と化学構造との相関性の解析に関する研究	藤田　稔夫	京大農
74	昭和42年（1966）	タバコモザイクウイルス蛋白質の化学構造に関する研究	船津　軍喜	九大農
75	昭和42年（1966）	家蚕幼虫の核酸消化酵素に関する研究	向井純一郎	九大農

農芸化学奨励賞

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
76	昭和43年（1968）	ルービン未熟種子に含まれる植物生長調整物質に関する研究	小清水弘一	京大農
77	昭和43年（1968）	枯草菌プロテアーゼに関する研究	鶴　大典	阪市大理
78	昭和43年（1968）	シリル法によるヌクレオシドの合成	西村　卓三	三共中研

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
79	昭和43年（1968）	青葉アルコール反応に関する研究	畑中　顯和	京大化研
80	昭和43年（1968）	大豆蛋白質に関する研究	福島　男児	キッコーマン中研
81（イ）	昭和43年（1968）	病、傷害植物におけるポリフェノールの生成と酸化に関与する酵素類の生化学的研究	南川　隆雄	都立大理
（ロ）			兵藤　宏	名大農
82	昭和43年（1968）	*p*-hydroxybenzoate hydroxylase に関する研究	矢野　圭司	東大農
83	昭和43年（1968）	ニコチン、ピレスリン殺虫剤の毒理学的研究	山本　出	東農大農
84	昭和44年（1969）	ポリオキシンの化学構造の研究	磯野　清	理研
85	昭和44年（1969）	新抗生物質ピロールニトリンに関する研究	今中　宏	藤沢薬品
86（イ）	昭和44年（1969）	微生物の生産する凝乳酵素に関する研究	岩崎慎二郎	名糖産業
（ロ）			柳　洲鉉	東大農
87	昭和44年（1969）	L-グルタミン酸生産菌のバクテリオファージに関する研究	沖　俊一	三楽オーシャン
88	昭和44年（1969）	細菌におけるリジン代謝の酵素化学的研究	左右田健次	京大化研
89（イ）	昭和44年（1969）	カナマイシンの全合成	長谷川　明	京大農
（ロ）			栗原　紀夫	京大農
90	昭和44年（1969）	米穀の脂質と貯蔵時の品質変化に関する研究	安松　克治	武田薬品工業
91	昭和44年（1969）	昆虫の摂食阻害性植物成分の研究	和田弘次郎	名大農
92	昭和45年（1970）	生体膜の複合脂質に関する生化学的研究	渋谷　勲	東大応微研
93	昭和45年（1970）	鶏卵ふ化時の生化学的研究	島林　幸英	三重大農
94	昭和45年（1970）	血漿コレステロールエステルの代謝に関する研究	菅野　道廣	九大農
95	昭和45年（1970）	セリン生合成系と解糖系の代謝分岐に関係する酵素類の構造と機能	杉本　悦郎	京大農
96	昭和45年（1970）	微生物糖イソメラーゼに関する研究	高崎　義幸	微工研
97	昭和45年（1970）	*Candida utilis* によるアルドペントースよりケトペントースへの変換酵素とその制御機構に関する研究	堀津　浩章	岐阜大農
98（イ）	昭和45年（1970）	高等植物に含まれる新ジベレリンおよびジベレリングルコシドの単利と構造解明	室伏　旭	東大農
（ロ）			横田　孝雄	東大農
99	昭和45年（1970）	Protoplast bursting facter に関する研究	山口　務	東洋醸造研
100（イ）	昭和46年（1971）	大豆蛋白質の酵素分解―プラステイン合成に関する研究	荒井　綜一	東大農
（ロ）			山下　道子	東大農
101	昭和46年（1971）	牛乳カゼインの非酵素的凝固現象に関する研究	伊藤　敞敏	東北大農
102	昭和46年（1971）	枯草菌の生産する新界面活性ペプチドリピド“サーファクチン”に関する研究	垣沼　淳司	武田薬品工業
103	昭和46年（1971）	青かびの生産するプロテアーゼ・インヒビターに関する研究	嶋田　協	三重大農
104	昭和46年（1971）	ビタミン類の糖化合物に関する研究	鈴木　幸雄	岡山大農生研
105	昭和46年（1971）	微生物によるコレステロール側鎖の切断に関する研究	長沢道太郎	野田産研
106	昭和46年（1971）	植物細胞培養による脱分化・更分化の生化学的研究	山田　康之	京大農
107	昭和46年（1971）	グルコン酸菌の糖および糖アルコールの酸化還元酵素系に関する研究	山田　雄三	静岡大農
108	昭和47年（1972）	ヒマ種子有毒タンパク質リシンに関する研究	石黒　正恒	九大農
109	昭和47年（1972）	殺魚性リグナン justicidin 類に関する研究	太田　啓一	静岡大農
110	昭和47年（1972）	魚毒植物の活性成分に関する研究	河津　一儀	岡山大農
111	昭和47年（1972）	大腸菌におけるリン脂質生合成の調節機構に関する研究	鬼頭　誠	京大食研
112	昭和47年（1972）	微生物による Ribonucleotide 関連物質の代謝と利用に関する研究	坂井　拓夫	阪府大農
113	昭和47年（1972）	蚕黒きょう病に関する化学的研究	鈴木　昭憲	東大農
114	昭和47年（1972）	コリシンの作用機作に関する研究	別府　輝彦	東大農
115	昭和47年（1972）	アルギニンラセマーゼに関する研究	寄藤　高光	信州大農
116	昭和48年（1973）	ヒトデの排卵・卵成熟分裂機構に関する化学的研究	池上　晋	東大農
117	昭和48年（1973）	リゾチームの活性中心構造に関する化学的ならびに物理化学的研究	井本　泰治	山口大農
118	昭和48年（1973）	Φx174DNA の合成とそれにおよぼす宿主機能に関する研究	駒野　徹	京大農
119	昭和48年（1973）	細菌による L-グルタミン酸の菌体外透過蓄積機構に関する研究	渋川　満	旭化成工業
120	昭和48年（1973）	Phytohemagglutinin（植物性赤血球凝集素）の生化学的研究	高橋　孝雄	三重大農
121	昭和48年（1973）	蝿毒草殺虫成分の研究	谷口　栄二	九大農
122（イ）	昭和48年（1973）	マロラクチック発酵と同発酵細菌増殖促進―新化合物“グルコシル・パントテン酸”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）	アプサイシン酸およびキサントキシン関連化合物の化学的研究	折谷　隆之	東北大農
126（イ）	昭和49年（1974）	アジト糖を用いる生理活性物質の合成化学的研究ポリオキシン J の全合成など	葛原　弘美	理研
（ロ）			大類　洋	理研
127	昭和49年（1974）	酵母の有機酸代謝に関する研究	斉　敏行	朝日麦酒
128	昭和49年（1974）	食品香気成分の合成的研究	中谷　陽一	お茶大
129	昭和49年（1974）	酵母のカルボキシペプチダーゼに関する研究	林　力丸	京大食研
130	昭和49年（1974）	タンク培養における酸素と炭酸ガスの生理的役割とその制御	廣瀬　義夫	味の素
131	昭和49年（1974）	高温性放線菌と耐熱性酵素	水沢　清	キッコーマン醤油
132	昭和50年（1975）	エポキシドンならびに関連化合物の合成・生合成研究	市原　耿民	北大農
133	昭和50年（1975）	細胞内産生の溶菌酵素によるクロストリジウム属細菌の溶菌	緒方　靖哉	九大農
134	昭和50年（1975）	澱粉の構造と利用に関する研究	貝沼　圭二	食総研
135	昭和50年（1975）	新しい膜透過変異株の誘導とその応用に関する研究	菊池　正和	武田薬品
136	昭和50年（1975）	Ezomycin 群抗生物質に関する化学的研究	坂田　完三	理研
137	昭和50年（1975）	微生物の生産する植物生長物質に関する研究	佐々　武史	山形大農
138	昭和50年（1975）	芳香族アミノ酸の醗酵生産に関する研究	萩野　浩志	協和発酵
139	昭和50年（1975）	ATP 阻害リボヌクレアーゼに関する研究	山崎　真狩	東大農
140	昭和51年（1976）	栄養条件による脂肪肝の生成機構とその制御	青山　頼孝	名大農
141	昭和51年（1976）	Altemaria 属植物病原菌の宿主選択に関する化学的研究	上野　民夫	京大農
142	昭和51年（1976）	微生物における生理活性脂質関連物質の生化学的研究	木村　光	京大農
143	昭和51年（1976）	L-アスコルビン酸の関与する褐変および紅変の反応機構	倉田　忠男	東大農
144	昭和51年（1976）	代謝調節変異株による L-リジンの生産とそのメカニズム	佐野孝之輔	味の素
145	昭和51年（1976）	^{13}C–^{13}C カップリングを利用した天然物の構造および生合成研究	瀬戸　治男	東大応微研
146	昭和51年（1976）	家蚕ウイルスの増殖に関する生化学的研究	姫野　道夫	京大農
147	昭和51年（1976）	牛成長ホルモンの活性フラグメントに関する研究	山崎　信行	愛媛大農
148	昭和52年（1977）	薬用植物に含まれる昆虫生理活性物質に関する化学的研究	磯貝　彰	東大農
149	昭和52年（1977）	シイタケにおけるフレーバー発生の酵素化学的研究	岩見　公和	京大農
150	昭和52年（1977）	抗サイトカイニンによる植物の化学調節機構の研究	岩村　俶	京大農
151	昭和52年（1977）	麹菌の自己消化に関する研究	魚住　武司	東大農

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
152	昭和52年（1977）	ジメチルスルホキシド-五酸化リンを用いる糖質の新酸化法とその生物化学的応用	柏村　直樹	京大農
153	昭和52年（1977）	多面的生理作用をもつジホスホグリセリン酸の多機能酵素による新代謝調節	佐々木隆造	京大農
154	昭和52年（1977）	哺乳動物におけるシリアチン（2-アミノエチルスルホン酸）の代謝機構に関する研究	玉利　正人	東大農
155	昭和52年（1977）	イソニトリル化合物を用いたアミノ酸ならびに関連化合物の合成的研究	松本　和男	田辺製薬
156	昭和53年（1978）	光学活性有機リン化合物の生理作用と代謝に関する研究	大川　秀郎	住友化学
157	昭和53年（1978）	高等植物における D-アミノ酸の生化学的研究	小川　　正	徳島大医
158	昭和53年（1978）	スズやケイ素を用いる糖及びヌクレオシド系化合物の合成	小川　智也	理研
159	昭和53年（1978）	多糖類ピリドキサール酵素の反応機構とアミノ酸合成への応用に関する研究	熊谷　英彦	京大農
160	昭和53年（1978）	昆虫のフェロモンに関する研究	桑原　保正	筑波大
161	昭和53年（1978）	C_3 および C_4 光合成炭酸固定の酵素化学的研究	杉山　達夫	静岡大農
162	昭和53年（1978）	Tunicamycin の発見とその作用機作に関する研究	高月　　昭	東大農
163	昭和53年（1978）	代謝制御因子としての栄養素の機能に関する研究	中野紀和男	名大農
164	昭和54年（1979）	酢酸菌の糖質代謝系酵素に関する研究	足立　収生	山口大農
165	昭和54年（1979）	長鎖ジカルボン酸の発酵生産に関する研究	内尾　良輔	味の素
166	昭和54年（1979）	真核細胞のポリペプチド鎖延長機構に関する研究	江尻慎一郎	岩手大農
167	昭和54年（1979）	酵素法によるペニシリン、セファロスポリン類の生産に関する研究	岡地　　諒	協和発酵東京研
168	昭和54年（1979）	クジラ、魚類の脳下垂体ホルモンの単離と化学構造に関する研究	川内　浩司	北里大水産
169	昭和54年（1979）	ビタミン B_6 の生合成に関する研究	谷　　吉樹	京大農
170（イ）	昭和54年（1979）	バーレー葉たばこ香気成分の化学的研究	藤森　　嶺	専売中研
（ロ）			金子　　肇	専売中研
171	昭和54年（1979）	大豆グリシニンの生合成に関する研究	森　　友彦	京大食研
172	昭和55年（1980）	複雑な生物活性天然物の立体特異的全合成	磯部　　稔	名大農
173	昭和55年（1980）	微生物のメタノール代謝に関する酵素化学的研究	加藤　暢夫	鳥取大農
174（イ）	昭和55年（1980）	異担子菌酵母における接合管形成誘導物質に関する化学的研究	神谷　勇治	理研
（ロ）			坂神　洋次	東大農
175	昭和55年（1980）	生体膜の構造と機能における脂質の役割	塚越　規弘	名大農
176	昭和55年（1980）	昆虫に対してフェロモン作用を持つ物質に関する研究	西野　親生	三菱化成生命研
177	昭和55年（1980）	種子に含まれる植物生理活性成分に関する研究	福井　宏至	京大薬
178	昭和55年（1980）	枯草菌菌体外酵素特に α-アミラーゼの生産制御とそのクローニング	山根　國男	東大応微研
179	昭和55年（1980）	電子伝達系阻害物質ピエリシジン類に関する生物有機化学的研究	吉田　茂男	東大農
180	昭和56年（1981）	罹病植物におけるファイトアレキシン生成・蓄積機構の酵素学的研究	大羽　和子	名大農
181	昭和56年（1981）	物理化学的方法論による微生物有機化学の新展開	柿沼　勝己	東工大理
182	昭和56年（1981）	偏性嫌気性細菌 *Selenomonas ruminantium* の表層膜の構造に関する研究	神尾　好是	信州大医
183	昭和56年（1981）	生物活性を有する脂環式化合物の合成研究	北原　　武	東大農
184	昭和56年（1981）	固定化酵素の利用に関する理論的ならびに実験的研究	小林　　猛	名大農
185	昭和56年（1981）	食品の脂質系におけるアミノ・カルボニル反応に関する研究	須山　享三	東北大農
186	昭和56年（1981）	ポリオーマウイルスの全遺伝子構造の決定と発癌遺伝子の同定	添田　栄一	国立遺伝研
187	昭和56年（1981）	米のタンパク質顆粒およびアリューロン顆粒に関する研究	田中　國介	京大食研
188	昭和56年（1981）	微生物の生産する糸状細胞壁溶解酵素に関する研究	富永　嘉男	阪市工研
189（イ）	昭和56年（1981）	植物の成長制御に関与する内生生理活性物質の生物有機化学的研究	山口五十麿	東大農
（ロ）			山根　久和	東大農
190	昭和57年（1982）	鱗翅目昆虫性フェロモンに関する生物有機化学的研究	安藤　　哲	カリフォルニア大
191	昭和57年（1982）	サガミシンおよび関連アミノ配糖体抗生物質の生合成と発酵	加瀬　　広	協和発酵東京研
192	昭和57年（1982）	植物防御反応に関する細胞内高、低分子性物質の生物化学的研究	小島　峯雄	名大農
193	昭和57年（1982）	DNA 関連酵素の特性とその応用に関する研究	宍戸　和夫	理研
194	昭和57年（1982）	枯草菌プラスミドを使った枯草菌遺伝子操作系の開発	田中　暉夫	三菱化成生命研
195	昭和57年（1982）	真菌細胞壁多糖の構造と生合成に関する研究	中島　　佑	東北大農
196	昭和57年（1982）	特異な環構造を有する生理活性天然物の合成研究	中原　義昭	理研
197	昭和57年（1982）	タンパク食品の開発に対するペプチド化学的研究	的場　輝佳	京大食研
198	昭和57年（1982）	レダクトン類による細胞内DNA 鎖の切断に関する研究	村上　浩紀	九大農
199	昭和57年（1982）	細菌の新しい酵素合成調節機構の解明と *in vivo* 遺伝子操作系の開発	室岡　義勝	広島大工
200	昭和58年（1983）	免疫調節活性を有する細菌細胞表層複合糖質成分の有機合成化学的研究	木曾　　真	岐阜大農
201	昭和58年（1983）	生体高分子の水和現象に関する物理化学的研究	月向　邦彦	名大農
202	昭和58年（1983）	DNA に働く酵素およびタンパク質の遺伝生化学的研究	柴田　武彦	理研
203	昭和58年（1983）	細菌におけるグルタミン–グルタミン酸生合成系の機能解析と応用	立木　　隆	京大農
204	昭和58年（1983）	大腸菌における抗生物質高感受性変異の機構	玉城　成夫	東大応微研
205	昭和58年（1983）	カイコ脳ホルモンの精製と単離	長澤　寛道	東大農
206	昭和58年（1983）	酸化型アスコルビン酸とアミノ酸の反応による新しい遊離基化合物の生成と褐変化反応	林　　建樹	名大農
207	昭和58年（1983）	*Bacillus subtilis* の変異株によるグアノシンの生産に関する研究	松井　　裕	味の素中研
208	昭和58年（1983）	メチオニン、スレオニンによる体タンパク質節約作用に関する研究	横越　英彦	名大農
209	昭和58年（1983）	カゼインの特殊構造と特性に関する解析とその応用	吉川　正明	京大農
210	昭和59年（1984）	微生物におけるビオチンの代謝機構とその制御に関する研究	和泉　好計	京大農
211	昭和59年（1984）	DNA 傷害突然変異に関する生化学的研究	井上　　正	国立遺伝研
212（イ）	昭和59年（1984）	トウモロコシ病害における宿主特異性の化学	河野　芳樹	理研
（ロ）			鈴木　義勝	理研
213	昭和59年（1984）	生物活性を有する複素環天然有機化合物の合成研究	榊原　和征	東大農
214	昭和59年（1984）	植物性抗菌物質および関連化合物の生物有機化学的研究	田原　哲士	北大農
215	昭和59年（1984）	タバコシバンムシの性フェロモン・セリコルニンの化学的研究	中馬　達二	専売中研
216	昭和59年（1984）	ニカメイチュウ幼虫表皮の組織培養系を用いた昆虫成育制御物質の作用機構の研究	西岡　孝明	京大農
217	昭和59年（1984）	植物オルガネラに関する細胞生化学的研究	西村　幹夫	名大農
218	昭和59年（1984）	機能性高分子物質特に核酸の菌代外生産とその遺伝情報に関する研究	原　　敏夫	九大農
219	昭和59年（1984）	プロリン特異性ペプチダーゼとそのインヒビターに関する研究	芳本　　忠	長崎大薬
220	昭和60年（1985）	数種の酵素・タンパク質の X 線結晶構造解析ら関する研究	相原　茂夫	京大食研
221	昭和60年（1985）	肝臓ミトコンドリアに存在するアミノ酸代謝酵素の生合成と局在化の制御機構	北川　泰雄	名大農
222	昭和60年（1985）	大豆タンパク質の生化学的ならびに遺伝生化学的研究	喜多村啓介	岩手大農
223	昭和60年（1985）	微生物酵素を用いる補酵素類り合成とその利用	清水　　昌	京大農
224	昭和60年（1985）	高等植物の茎葉器官分化と緑葉における香気成分生成に関する研究	関谷　次郎	山口大農
225	昭和60年（1985）	RuBP カルボキシラーゼ/オキシゲナーゼの分子進化に関する研究	高倍　鉄子	名大農
226	昭和60年（1985）	植物フレーバー成分の化学ならびに生物活性に関する研究	西村　弘行	北大農
227	昭和60年（1985）	ウシブ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

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
228	昭和60年（1985）	アワヨトウ幼虫の体色黒化ホルモン（MRCH）の単離と構造解析	松本　正吾	東大農
229（イ）	昭和60年（1985）	異担子菌酵母の性分化とその引き金反応	宮川　都吉	広島大工
（ロ）			阿部　恵子	東大応微研
230	昭和61年（1986）	水素ガス資化性微生物ら関する研究	五十嵐泰夫	東大農
231	昭和61年（1986）	「食品の安全性」に関する生物有機化学的研究	大澤　俊彦	名大農
232	昭和61年（1986）	生体膜リン脂質の生合成と機能に関する分子生物学的研究	太田　明徳	埼玉大理
233	昭和61年（1986）	スエヒロタケの子実体形成誘導物質に関する研究	川合源四郎	野田産研
234	昭和61年（1986）	ウニ胚の初期発生解析に基づく細胞分裂阻害物質の検索と化学的研究	小林　昭雄	岡山大農
235	昭和61年（1986）	デキストランの生合成および分解に関する酵素化学的研究	小林　幹彦	東北大農
236	昭和61年（1986）	好塩細菌における Na^+ 駆動型呼吸鎖の発見ならびにその生化学的研究	徳田　元	千葉大生物活性研
237	昭和61年（1986）	微生物の新しいアミノ酸代謝酵素の特性とその応用	長沢　透	京大農
238	昭和61年（1986）	有用物質生産のためのバイオリアクターに関する基礎的研究とその応用	中西　一弘	京大農
239	昭和61年（1986）	A ファクターによる放線菌の二次代謝及び分化調節機構の分子遺伝学的研究	堀之内末治	東大農
240	昭和62年（1987）	生体膜リン脂質に対する環境因子の影響に関する研究	石永　正隆	広島女大家政
241	昭和62年（1987）	枯草菌ファージベクター系の開発とその利用	河村富士夫	東大応微研
242	昭和62年（1987）	植物病原菌の毒素の化学	菅原二三男	理研
243	昭和62年（1987）	特異な生物活性を有する光学活性天然物の有機化学的研究	杉山　長美	東北大農
244	昭和62年（1987）	プロテアーゼ阻害剤を用いた枯草菌胞子形成機構に関する研究	西野　豊和	倉紡技術研
245（イ）	昭和62年（1987）	新規補酵素 PQQ の機能に関する生化学的研究	松下　一信	山口大農
（ロ）			品川恵美子	山口大農
246	昭和62年（1987）	酵素電極―フローインジェクション分析法の開発に関する研究	松本　清	九大農
247	昭和62年（1987）	グラム陰性細菌外膜の構造・機能及び生合成に関する研究	水野　猛	名大農
248	昭和62年（1987）	動物培養細胞の増殖及び分化機能発現の調節に関する研究	山田　耕路	九大農
249	昭和62年（1987）	微生物による複合糖質代謝関連物質の生産と応用	山本　憲二	京大農
250	昭和63年（1988）	タンパク質修飾酵素トランスグルタミナーゼの活用に関する研究	伊倉　宏司	京大農
251	昭和63年（1988）	新規抗生物質の化学的研究	生方　信	理研
252	昭和63年（1988）	好アルカリ性細菌遺伝子による大腸菌からの蛋白質の菌体外分泌に関する研究	工藤　俊章	理研
253	昭和63年（1988）	イモの形成と貯蔵タンパク質遺伝子の発現制御	中村　研三	名大農
254	昭和63年（1988）	新しい視点に基づく抗腫瘍抗生物質の探索と構造および活性の研究	早川　洋一	キリンビール
255	昭和63年（1988）	生体内脂質の過酸化により生じる極微弱化学発光の解析と応用に関する研究	宮澤　陽夫	東北大農
256	昭和63年（1988）	微生物細胞機能の遺伝子工学的改変と有用物質の生産	村田　幸作	京大食研
257	昭和63年（1988）	活性酸素による遺伝子核酸損傷機構	森田　潤司	同志社女大家政
258	昭和63年（1988）	分泌酵素遺伝子の導入による酵母 *Saccharomyces cerevisiae* の育種	山下　一郎	広島大工
259	昭和63年（1988）	大腸菌 *phoA* 遺伝子を用いた有用蛋白の分泌生産	依田　幸司	東大農
260	平成元年（1989）	大腸菌の細胞分裂酵素の研究	石野　史敏	東大応微研
261	平成元年（1989）	種子タンパク質の高品質化に関する食品化学的並びに遺伝子工学的研究	内海　成	京大食研
262	平成元年（1989）	細菌の含硫，含セレンアミノ酸代謝関連酵素の新しい機能と応用	江崎　信芳	京大化研
263	平成元年（1989）	植物細胞壁多糖キシログルカンに関する研究	加藤　陽治	弘前大教育
264	平成元年（1989）	植物培養細胞における炭酸固定機能に関する研究	佐藤　文彦	京大農
265	平成元年（1989）	昆虫–植物間相互作用に関与する化学因子	西田　律夫	京大農
266	平成元年（1989）	特異な生理活性を有する微生物生産物の検索とその化学的研究	林　英雄	阪府大農
267	平成元年（1989）	微生物が生産するカルモデュリン依存性ホスホジエステラーゼの阻害剤に関する研究	松田　譲	協和発酵
268	平成元年（1989）	対称性構造を有する化合物の不斉分子変換に関する研究	山本　行男	京大教養
269	平成元年（1989）	光合成 CO_2 固定酵素 RuBisCO の *in vivo* 機能形態と光呼吸の機構	横田　明穂	阪府大農
270	平成2年（1990）	cAMP による大腸菌細胞増殖制御機構	内海龍太郎	近畿大農
271	平成2年（1990）	昆虫の脱皮、変態に関与する神経ペプチド類の単離、構造解析	片岡　宏誌	東大農
272	平成2年（1990）	食品タンパク質の変性と機能特性の発現	北畠　直文	京大食研
273	平成2年（1990）	新しい蛋白質修飾酵素，Peptidylarginine deiminase の機能と応用に関する研究	高原　英成	茨城大農
274	平成2年（1990）	酵母菌における増殖・分化の調節機構に関する研究	土屋　英子	広島大工
275	平成2年（1990）	食品・生体における脂質過酸化物の生成と作用機構に関する研究	寺尾　純二	食総研
276	平成2年（1990）	サイトカイニン活性物質の構造―活性相関に関する研究	西川　司朗	三重大生資
277	平成2年（1990）	食品に内在する膵酵素分泌情報の解明と動物消化管における情報認識機構	伏木　亨	京大農
278	平成2年（1990）	酸性 α-グルコシダーゼの活性部位に関する反応速度論的研究	松井　博和	北大農
279	平成2年（1990）	植物生理機能の化学調節に関する研究	米山　弘一	宇都宮大農
280	平成3年（1991）	新規微生物酵素を用いる有用アミドおよびアミノ酸の合成に関する研究	浅野　泰久	富山県大工
281	平成3年（1991）	カラム液体クロマトグラフィーの連続化に関する基礎的研究とそのバイオリアクターへの応用	安達　修二	京大農
282	平成3年（1991）	ステロールの吸収機構に関する研究	池田　郁男	九大農
283	平成3年（1991）	細胞毒性を持つ海産天然物の立体選択的合成研究	市川　善康	三重大教育
284	平成3年（1991）	動物細胞の増殖分化を制御する微生物二次代謝産物に関する化学的生物学的研究	長田　裕之	理研
285	平成3年（1991）	無血清培養法による動物細胞の代謝調節に関する研究	白畑　実隆	九大院農
286	平成3年（1991）	植物培養組織を用いたトロパンアルカロイド生合成の解析	橋本　隆	京大農
287	平成3年（1991）	魚介類食中毒の原因となるポリエーテル化合物の化学構造	村田　道雄	東北大農
288	平成3年（1991）	メタロセン型有機金属化合物の酵素的不斉変換	山崎　幸苗	工技院微工研
289	平成3年（1991）	G1・G2期に特異的な新しい阻害剤の発見と真核細胞増殖制御機構の解析	吉田　稔	東大農
290	平成4年（1992）	DNA 複製と遺伝子発現制御における DNA 反復配列の機能に関する研究	伊藤　義文	食総研
291	平成4年（1992）	癌の多剤耐性に関するヒト P-糖蛋白質の機能の解析	植田　和光	京大農
292	平成4年（1992）	多量体構造を有する植物由来抗菌性中分子の精密構造解析	川端　潤	北大農
293	平成4年（1992）	耐熱性および好塩性細菌リボゾーム蛋白質の構造と進化に関する研究	木村　誠	九大農
294	平成4年（1992）	活性酸素代謝の分子的機作の解明	重岡　成	近畿大農
295	平成4年（1992）	免疫系蛋白質（TNF および IgG）の構造と機能に関する研究	中村　聡	東工大生命理工
296	平成4年（1992）	海洋生物の生物活性天然物に関する研究	中村　英士	北大理
297	平成4年（1992）	植物細胞表層糖鎖の細胞生物学的研究	林　隆久	京大木研
298	平成4年（1992）	アレルゲン糖タンパク質の抗原構造と免疫系による認識に関する研究	松田　幹	名大農
299	平成4年（1992）	枯草菌の胞子形成と蛋白質分泌遺伝子の機能に関する研究	吉川　博文	東大応微研
300	平成5年（1993）	複合糖質糖鎖の合成化学的および酵素化学的研究	伊藤　幸成	理研
301	平成5年（1993）	動物細胞オルガネラに特異的なタンパク質および脂質代謝に関する研究	裏出　令子	京大食研
302	平成5年（1993）	阻害剤を活用した Diels–Alder 型微生物代謝産物の生合成研究	及川　英秋	北大農
303	平成5年（1993）	ヒトセントロメア蛋白質機能の分子機構	杉本　憲治	阪府大農
304	平成5年（1993）	レニン・アンジオテンシン系の生物化学的研究	鈴木　文昭	岐阜大農
305	平成5年（1993）	部位特異的変異による有用酵素・蛋白の改良と構造―機能相関の解析	西山　真	東大農

No.	受賞年度		業績論文表題	氏名	所属（当時）
306	平成5年	(1993)	炭素―リン共有結合の生成機構に関する研究	日高　智美	東大応微研
307	平成5年	(1993)	昆虫神経活性物質と生育・挙動制御に関する研究	平島　明法	九大農
308	平成5年	(1993)	高等植物生体膜エネルギー変換酵素の生化学的，細胞生物学的研究	前島　正義	北大低温研
309	平成5年	(1993)	大腸菌のタンパク質膜透過装置に関する生化学的研究	松山　伸一	東大応微研
310	平成6年	(1994)	枯草菌ゲノム工学の確立に向けた基礎的研究	板谷　光泰	三菱化成生命研
311	平成6年	(1994)	発癌プロモーター・テレオシジンの作用機構に関する有機化学的研究	入江　一浩	京大農
312	平成6年	(1994)	生理活性蛋白質の機能発現における膜–蛋白質相互作用の解析	内海　俊彦	山口大農
313	平成6年	(1994)	核内脂溶性リガンド受容体による遺伝子転写調節機構の解析	加藤　茂明	東農大農
314	平成6年	(1994)	グルタチオン合成酵素のX線結晶構造解析	加藤　博章	京大化研
315	平成6年	(1994)	キノコ由来の細胞機能調節物質の生物有機化学的・生化学的研究	河岸　洋和	静岡大農
316	平成6年	(1994)	キチナーゼ阻害物質に関する研究	作田　庄平	阪大工
317	平成6年	(1994)	生体触媒を用いる不斉合成に関する研究および有用物質生産への応用	須貝　威	慶応大理工
318	平成6年	(1994)	二酸化炭素固定における炭酸脱水酵素の機能と遺伝子発現調節	福澤　秀哉	京大農
319	平成6年	(1994)	X線結晶構造解析による β-アミラーゼの構造と機能に関する研究	三上　文三	京大食研
320	平成7年	(1995)	ハロゲン化ペルオキシダーゼ酵素の解析とその応用に関する研究	伊藤　伸哉	福井大工
321	平成7年	(1995)	細胞内情報伝達系を阻害する物質の発見と細胞応答の解析	井本　正哉	慶応大理工
322	平成7年	(1995)	糖類を出発原料とする光学活性有用化合物の合成研究	惠畑　隆	日本たばこ
323	平成7年	(1995)	合成的アプローチによる生理活性タンパク質の活性部位の研究	丹尾　式希	味の素
324	平成7年	(1995)	有機分析化学的アプローチによる糖の立体配座、立体配置解析法の開発研究	西田　芳弘	東北大農
325	平成7年	(1995)	種子成熟過程におけるアブシジン酸応答性転写制御機構に関する研究	服部　束穂	三重大遺伝実施
326	平成7年	(1995)	ジャガイモYウイルスの増殖過程の解析とその阻害剤の開発	日高　真誠	東大院農生科
327	平成7年	(1995)	遺伝子レベルでのカロチノイド生合成経路の解明並びにその代謝工学的研究	三沢　典彦	キリンビール
328	平成7年	(1995)	花色発現における分子会合機構の解明に関する研究	吉田　久美	椙山女大生科
329	平成7年	(1995)	細胞のD-アミノ酸代謝関連酵素の構造と機能の特性	吉村　徹	京大化研
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	渡邊　秀典	東大院農生科
360	平成11年	(1999)	植物特異的生理現象の解明に向けた機能プローブの創製研究	浅見　忠男	理研
361	平成11年	(1999)	*Saccharomyces cerevisiae* のストレス応答におけるグルタチオン代謝の遺伝生化学的研究	井上　善晴	京大食研
362	平成11年	(1999)	分裂酵母の分化を制御する情報伝達系の解析	川向　誠	島根大生資
363	平成11年	(1999)	組織培養によるコケ植物の二次代謝産物の生合成研究	田崎　弘之	帯畜大畜産
364	平成11年	(1999)	腸球菌の性フェロモンシグナリングに関する生物有機化学的・分子生物学的研究	中山　二郎	東大院農生科
365	平成11年	(1999)	酵母の細胞増殖に必須な機能分子に関する研究	平田　大	広島大院先端
366	平成11年	(1999)	有機合成化学的手法を用いた生体触媒の機能解析と応用に関する研究	平竹　潤	京大化研
367	平成11年	(1999)	イネ種子発芽制御の分子メカニズム	三ツ井敏明	新潟大院自然科学
368	平成11年	(1999)	新規微弱発光系による活性酸素消去能に関する研究	吉城由美子	東北大院農
369	平成11年	(1999)	ビタミン B_{12} の細胞内代謝に関する比較生化学的研究	渡辺　文雄	高知女大生科
370	平成12年	(2000)	立体選択性を示す生体触媒の機能解析と光学活性化合物生産への応用	片岡　道彦	京大院農
371	平成12年	(2000)	ヒト型ハイブリドーマの抗体産生促進機構に関する研究	菅原　卓也	愛媛大農
372	平成12年	(2000)	ユニークな反応を触媒する抗生物質生合成酵素・遺伝子群の解析	大利　徹	富山県大工
373	平成12年	(2000)	糖質をキラルプールとして用いた酵素阻害活性天然物の合成化学的研究	高橋　俊哉	理研
374	平成12年	(2000)	糖タンパク質糖鎖の機能解析とそのリモデリングに関する基礎及び応用研究	竹川　薫	香川大農
375	平成12年	(2000)	植物の病害および生理機能に関与する生理活性物質の合成研究	戸嶋　浩明	北大院農
376	平成12年	(2000)	環境を汚染する有機塩素系農薬 γ-HCH の微生物代謝系の解明	永田　裕二	東大院農生科
377	平成12年	(2000)	植物生理活性短鎖アルデヒド生合成系の生理・生化学的研究	松井　健二	山口大農
378	平成12年	(2000)	テトロドトキシンに関する生物化学的研究	山下　まり	東北大院農
379	平成12年	(2000)	大腸菌の新規RNA分解酵素RNase Gの発見とその機能解析	和地　正明	東工大生命理工
380	平成13年	(2001)	微生物由来脱窒遺伝子群の発現調節に関する研究	新井　博之	東大院農生科
381	平成13年	(2001)	培養肝細胞の機能維持に関する細胞生物学的・分子栄養学的研究	小田　裕昭	名大院生農
382	平成13年	(2001)	黄色ブドウ球菌の2成分性細胞崩壊毒素のファージ変換及び標的細胞との作用に関する研究	金子　淳	東北大院農
383	平成13年	(2001)	新規イソペンテニル2リン酸生合成経路、「非メバロン酸経路」に関する研究	葛山　智久	東大分生研

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
384	平成13年（2001）	プロテインキナーゼC結合タンパク質を介する新しい細胞内シグナル伝達機構	黒田　俊一	阪大産研
385	平成13年（2001）	海洋生物毒の精密構造解析と起源生物の追求に関する研究	佐竹　真幸	東北大院農
386	平成13年（2001）	プロトン情報の生物学的エネルギー変換に関する研究	三本木至宏	阪大産研
387	平成13年（2001）	エリスロポエチンの組織特異的発現調節の発見と応用生化学的研究	増田　誠司	京大院農
388	平成13年（2001）	ペプチド性植物細胞増殖因子に関する研究	松林　嘉克	名大院生農
389	平成13年（2001）	食品成分による発がん予防に関する基礎的研究	村上　　明	近畿大生物理工
390	平成14年（2002）	かびの生産する抗酸化物質Bisorbicillinoid類に関する生物有機化学的研究	阿部　尚樹	静岡県大食栄
391	平成14年（2002）	細胞の生死を抑制する天然有機化合物を利用した化学生物学的研究	掛谷　秀昭	理研
392	平成14年（2002）	T細胞による細胞殺傷機能発現の制御機構に関する研究	片岡　孝夫	東工大生実セ
393	平成14年（2002）	葉緑体機能発現と光制御の分子機構に関する研究	河内　孝之	奈良先端大バイオ
394	平成14年（2002）	新しいNMR構造解析法の開発と微生物の生産する新規生物活性物質の精密構造解析に関する研究	越野　広雪	理研
395	平成14年（2002）	耐塩性酵母*Pichia farinosa*のキラートキシンSMKTの構造と作用機構に関する研究	鈴木　チセ	食総研
396	平成14年（2002）	真正細菌における主要シグマ因子の多型性に関する研究	田中　　寛	東大分生研
397	平成14年（2002）	真正細菌SRP RNAの蛋白質分泌・翻訳過程における多機能性についての研究	中村　幸治	筑波大生科
398	平成14年（2002）	皮膚表皮に存在するカルシウム依存性蛋白質架橋酵素の発現と活性調節機構に関する研究	人見　清隆	名大院生農
399	平成14年（2002）	ゲノム情報に基づく枯草菌の逆遺伝学的研究	吉田　健一	福山大工
400	平成15年（2003）	シロアリ―微生物共生系の分子生態学的研究	大熊　盛也	理研
401	平成15年（2003）	放線菌の二次代謝・形態分化に関する分子遺伝学的研究	大西　康夫	東大院農生科
402	平成15年（2003）	麹菌CCAAT-box結合複合体のアセンブリと転写促進能に関する研究	加藤　雅士	名大院生農
403	平成15年（2003）	細胞増殖シグナルの足場依存性に関与する新規細胞骨格蛋白質に関する研究	木岡　紀幸	京大院農
404	平成15年（2003）	生物活性解明と応用を指向した微量天然有機化合物の合成化学的研究	清田　洋正	東北大院農
405	平成15年（2003）	硫酸転移酵素の多様な機能に関する研究	榊原　陽一	宮崎大農
406	平成15年（2003）	新たな分子標的機序を有する特異的な生理活性物質による生命現象解明研究	新家　一男	東大分生研
407	平成15年（2003）	二次代謝産物を介した高等植物と着生微生物の相互作用研究	橋床　泰之	北大院農
408	平成15年（2003）	細菌の形態形成制御と高分子物質の輸送・分解機構に関する構造生物学的研究	橋本　　渉	京大院農
409	平成15年（2003）	アリジゴクの殺虫性蛋白質および関連物質の分子構造と作用機構に関する研究	松田　一彦	近畿大農
410	平成16年（2004）	光合成微生物の光誘導性遺伝子発現調節機構：転写・後転写に関与するシス配列とトランス因子	朝山　宗彦	茨城大農
411	平成16年（2004）	核酸および脂質の代謝に関与する新規微生物反応の探索と開発	小川　　順	京大院農
412	平成16年（2004）	細胞老化を規定する分子機構の解明とその応用に関する研究	片倉　喜範	九大院農
413	平成16年（2004）	糸状菌と植物におけるジベレリン生合成酵素の構造と機能に関する研究	川出　　洋	東農工大農
414	平成16年（2004）	有機ハロゲン化合物の微生物酵素変換：精密反応解析による新しい分子論展開と応用	栗原　達夫	京大化研
415	平成16年（2004）	微生物のポリリン酸研究の新展開	黒田　章夫	広島大院先端物質
416	平成16年（2004）	有用な生物活性および特異な構造を有する天然有機化合物の合成研究	滝川　浩郷	神戸大農
417	平成16年（2004）	天然有機化合物の構造解析のためのNMR法の開発研究とその応用	福士　江里	北大院農
418	平成16年（2004）	食品膜利用プロセスの工学的基盤研究	藤井　智幸	新潟薬大応生科
419	平成16年（2004）	蛋白質分解シグナルとしての糖鎖機能の発見	吉田　雪子	東京都医学研究機構
420	平成17年（2005）	乳腺上皮細胞の機能発現制御に関わる新しい分子機構の解明	青木　直人	三重大学生資
421	平成17年（2005）	微生物の増殖と分化に関わる共生的相互作用と環境因子群との応答に関する分子生物学的研究	上田　賢志	日大生資科
422	平成17年（2005）	細胞骨格を標的とした低分子化合物の作用機構解析	臼井　健郎	理研
423	平成17年（2005）	ハナショウガ主成分等を利用した高選択的反応の開発と有用生理活性物質合成に関する研究	北山　　隆	近畿大農
424	平成17年（2005）	重要穀類に感染する多犯性病原糸状菌に関する研究	木村　　真	理研
425	平成17年（2005）	カビの嫌気的エネルギー獲得機構の多様性	高谷　直樹	筑波大院生環
426	平成17年（2005）	アレルギー初期応答の分子機構と免疫担当細胞の分化に関する研究	西山　千春	順天堂大院医
427	平成17年（2005）	バクテリアによるリグニン由来化合物代謝系の解明	政井　英司	長岡技科大工
428	平成17年（2005）	糖鎖ライブラリーを活用した分子認識プローブの構築に関する研究	村田　健臣	静岡大農
429	平成17年（2005）	動物の新規酵素の探索とホスホジエステラーゼ類に関する基盤的研究	矢中　規之	広島大院生圏
430	平成18年（2006）	アーバスキュラー菌根共生における共生制御物質に関する研究	秋山　康紀	阪府大院生命
431	平成18年（2006）	圧力生理学から見た高水圧による酵母生理機能の活性化	阿部　文快	海洋研究開発機構
432	平成18年（2006）	麹菌酵素のO-結合型糖鎖機能と糖鎖合成機構	後藤　正利	九大院農
433	平成18年（2006）	アブラナ科植物の自家不和合性における花粉因子の研究	柴　　博史	奈良先端大バイオ
434	平成18年（2006）	抗体産生を制御する機能分子に関する研究	高橋　宜聖	国立感染症研
435	平成18年（2006）	核内レセプターリガンドの生理作用発現機構に関する研究	武山　健一	東大分生研
436	平成18年（2006）	食物アレルゲン構造の解析とそのアレルギー対応食品開発への応用	田辺　創一	広島大院生圏
437	平成18年（2006）	新規な二原子酸素添加反応を含むダイオキシン関連化合物生分解系の構造生物学的・分子遺伝学的研究	野尻　秀昭	東大生物工学セ
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
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

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
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

2013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）

重岡　成（しげおか　しげる）
1953年生まれ／1980年大阪府立大学大学院農学研究科博士課程修了，農学博士／現在，近畿大学農学部バイオサイエンス学科・教授

伏木　亨（ふしき　とおる）
1953年生まれ／1980年京都大学大学院農学研究科食品工学専攻博士課程修了，農学博士／現在，京都大学大学院農学研究科・教授

○日本農芸化学会功績賞（2件，50音順）

久原　哲（くはら　さとる）
1950年生まれ／1980年九州大学大学院農学研究科博士課程修了，農学博士／現在，九州大学大学院農学研究院生命機能科学部門・教授

西田　律夫（にしだ　りつお）
1949年生まれ／1977年京都大学大学院農学研究科博士課程修了，農学博士／現在，京都大学大学院農学研究科・教授

○農芸化学技術賞（2件，順不同）

竹村　浩（たけむら　ひろし）
1963年生まれ／1988年大阪大学大学院工学研究科醗酵工学専攻博士前期課程修了，博士(農学)／現在，(株)ミツカングループ本社中央研究所・主席研究員

加田　茂樹（かだ　しげき）
1972年生まれ／1998年大阪大学大学院理学研究科生物科学専攻博士前期課程修了，修士(理学)／現在，(株)ミツカングループ本社中央研究所・研究員

市瀬　秀之（いちせ　ひでゆき）
1967年生まれ／1991年信州大学大学院農学研究科農芸化学専攻修士課程修了，修士(農学)／現在，(株)ミツカンMD本部・研究員

山中　幸人（やまなか　ゆきひと）
1966年生まれ／1990年東京理科大学理工学部応用生物科学科卒業，学士（理学)／現在，(株)ミツカンフレシア館林工場品質管理課・課長

清水(肖)金忠（しみず　かねただ）
1962年生まれ／1991年名古屋大学大学院農学研究科博士課程修了，農学博士／現在，森永乳業(株)食品基盤研究所・部長

宮地　一裕（みやじ　かずひろ）
1964年生まれ／1989年東京大学大学院農学系研究科畜産獣医学専攻修士課程修了／現在，森永乳業(株)食品総合研究所・部長

小田巻俊孝（おだまき　としたか）
1974年生まれ／1999年東京大学大学院農学生命科学研究科応用化学専攻修士課程修了，農学博士／森永乳業(株)食品基盤研究所・主任研究員

米澤寿美子（よねざわ　すみこ）
1980年生まれ／2004年静岡大学大学院農学研究科人間環境科学専攻修士課程修了／現在，森永乳業(株)食品基盤研究所・研究員

○農芸化学奨励賞（10件，50音順）

荒川　賢治（あらかわ　けんじ）
1972年生まれ／1999年東京工業大学大学院理工学研究科化学専攻博士課程修了，博士(理学)／現在，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・准教授

石崎　公庸（いしざき　きみつね）
1974年生まれ／2003年京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻博士課程修了，博士(農学)／現在，京都大学大学院生命科学研究科統合生命科学専攻・助教

岡田　晋治（おかだ　しんじ）
1976年生まれ／2004年東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻博士課程修了，農学博士／現在，東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻・助教

小川　哲弘（おがわ　てつひろ）
1972年生まれ／2000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中退，農学博士／現在，東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命工学専攻・助教

久世　雅樹（くせ　まさき）
1972年生まれ／2000年名古屋大学大学院生命農学研究科応用分子生命科学専攻博士課程修了，農学博士／現在，神戸大学大学院農学研究科生命機能科学専攻・准教授

西本　完（にしもと　まもる）
1974年生まれ／2001年北海道大学大学院農学研究科農芸化学専攻博士後期課程修了，博士(農学)／現在，(独)農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所・主任研究員

広岡　和丈（ひろおか　かずたけ）
1972年生まれ／2000年東北大学大学院工学研究科生物工学専攻博士課程修了，博士(工学)／現在，福山大学生命工学部生物工学科・准教授

水谷　公彦（みずたに　きみひこ）
1972年生まれ／1999年京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻博士後期課程中退，博士(農学)／現在，京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻・助教

村上　一馬（むらかみ　かずま）
1978年生まれ／2007年京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻博士課程修了，博士(農学)／現在，京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻・助教

山本　兼由（やまもと　かねよし）
1973年生まれ／2000年近畿大学大学院農学研究科農芸化学専攻博士後期課程修了，博士(農学)／現在，法政大学生命科学部生命機能学科・准教授

【2013年度学会賞等副賞ご寄付会社名】

2013年度日本農芸化学会賞および日本農学会功績賞の副賞は鈴木奨学金藪田基金から，農芸化学技術賞および農芸化学奨励賞の副賞は下記各社（50音順，敬称略，12社）のご芳志により授与されております．

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

本書の内容の一部または全部を無断で複写複製（コピー）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。
©2013 Japan Society For Bioscience, Biotechnology, and Agrochemistry Printed in Japan

日本農芸化学会2013年度受賞講演要旨集
2013年3月5日発行　非売品

発行者　公益社団法人日本農芸化学会　113–0032　東京都文京区弥生2–4–16　学会センタービル内
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　169–0075　東京都新宿区高田馬場3–8–8　電話03 (3362) 9741