

# 日本農芸化学会 受賞講演要旨集

---

2015 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/>

## 2015年度学会賞・功績賞・技術賞・奨励賞 受賞者一覧（敬称略）

### 【日本農芸化学会賞】(2件, 50音順)

植田 充美 (京都大学大学院農学研究科) 「細胞表層活用の基盤開拓」	1
小林 達彦 (筑波大学大学院生命環境科学研究科) 「微生物代謝および酵素の分子機構と機能開発」	3

### 【日本農芸化学会功績賞】(1件)

水光 正仁 (宮崎大学農学部) 「翻訳後修飾および薬物代謝における硫酸化の意義・機能に関する研究」	5
--	---

### 【農芸化学技術賞】(4件, 企業名50音順)

味の素株式会社 (賛助会員枠) 「血漿中の遊離アミノ酸プロファイルを活用した新規疾病リスク評価法の開発」	7
サッポロビール株式会社 (賛助会員枠) 「ビール泡品質向上への一貫した取組み」	9
南木 昂・黒林 淑子・渡辺 広幸・前田 知子 (長谷川香料株式会社) 「分析・合成・調香技術の総合による新規食品香料開発」	11
ポッカサッポロフード & ビバレッジ株式会社 (賛助会員枠) 「交流高電界殺菌法を利用した果汁製品の製造」	13

### 【農芸化学奨励賞】(10件, 50音順)

蘆田 弘樹 (神戸大学大学院人間発達環境学研究科) 「光合成CO <sub>2</sub> 固定酵素RuBisCOの機能進化研究」	15
伊藤 貴文 (福井県立大学生物資源学部) 「立体構造に基づく糖質関連酵素の反応機構の解明とポストゲノミクスへの新展開」	17
片山 秀和 (東海大学工学部) 「甲殻類ペプチドホルモンに関する生物有機化学的研究」	19
佐分利 亘 (北海道大学大学院農学研究院) 「糖質代謝酵素の分子機構の解明と有用糖質の効率合成への応用展開」	21
士反 伸和 (神戸薬科大学) 「植物二次代謝生産における自己耐性と輸送の分子機構に関する研究」	23
高野 英晃 (日本大学生物資源科学部) 「一般細菌が示す多様な環境応答の分子メカニズムに関する研究」	25
宮川 拓也 (東京大学大学院農学生命科学研究科) 「植物のストレス応答・生長制御に関する構造生物学的研究」	27
三好 規之 (静岡県立大学食品栄養科学部) 「食品成分と内因性分子による生活習慣病の促進メカニズムと予防に関する生物化学分析」	29
薮田 行哲 (鳥取大学農学部) 「植物における光酸化的ストレス応答のシグナル伝達に関する研究」	31
吉永 直子 (京都大学大学院農学研究科) 「昆虫の脂肪酸-アミノ酸縮合物(FACs)の生理・生態学的機能解析」	33

歴代受賞者一覧	35
日本農芸化学会鈴木賞（日本農学会取扱）	35
日本農芸化学会鈴木賞（本会取扱）	35
日本農芸化学会賞	36
日本農芸化学会功績賞	36
農芸化学技術賞	37
農芸化学賞（日本農学会取扱）	41
農芸化学賞（本会取扱）	41
農芸化学奨励賞	42
2015年度学会賞等受賞者紹介	49
2015年度学会賞等副賞御寄附会社名	50

---

## 細胞表層活用の基盤開拓



京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻 植田充美

## 1. はじめに

学部学生のころからの石油発酵や炭化水素資化酵母の生理学的・発酵学的研究と大学院に入って興味をもった生命情報処理技術を基盤としたゲノム研究を結びつけて、タンパク質のもつアドレス情報のなかから、タンパク質の細胞表層への輸送機構の情報の集積解析を行った。すると、酵母などをはじめとする全生物に普遍的に存在する「細胞表層輸送システムのゲノム情報」が見つかり、「細胞表層工学 (Cell surface engineering)」を提唱した。Chemical Engineering News で新しいバイオテクノロジー研究領域「細胞表層工学の開発」の確立として評され、アメリカの学会から「アーミング (Arming) 技術」という「千手觀音 (arming buddha)」を模した名を命名された。現在、原核生物から、酵母を始め、植物・動物などの真核生物も材料にした「細胞表層工学」は、基礎的にも応用的にも世界に拡大してきている(図1)。

## 2. 細胞表層タンパク質のもつ基本情報

細胞表層へのタンパク質の輸送機構は、パン酵母 *Saccharomyces cerevisiae* を材料として、細胞同士が、接合の時に誘導発現する性凝集細胞間接着分子であるアグルチニンタンパク質をモデルにして明らかにした。このタンパク質には、 $\alpha$ -接合型細胞で発現する  $\alpha$ -アグルチニンと  $\alpha$ 接合型細胞で発現する  $\alpha$ -アグルチニンがあり、ともに細胞壁に結合して活性部位が細胞の最外層から突き出ており、この2つの分子を介して細胞間接着が起こる。 $\alpha$ -アグルチニンと  $\alpha$ -アグルチニンのコア部分はそれぞれ共に、GPI (グリコシルフォスファチジルイノシトール) アンカー付着シグナルと推定される疎水性領域を C 末端に有しており、また、セリンとスレオニンに富む糖鎖修飾部位と接着にかかわる活性部位が N 末端側に有り、そのさらに N 末端に疎水性の分泌シグナルを持つ分子構造からなる。細胞膜へのアンカーリングに必要な GPI アンカーは、原生動物、粘菌、酵母、昆虫から哺乳類にいたるまで様々な真核生物に見いだされており、その基本骨格はよく保存されている。酵母の細胞壁に存在するタンパク質の GPI アンカー付加に必要な C 末端疎水性アミノ酸配列は、疎水性の性質以外にあまり共通性が見ら

れないが、C 末端のこの疎水性部分で翻訳後の前駆体タンパク質は小胞体膜に一時的に保持され、タンパク部分は小胞体内腔に配向する。その後、トランスマミダーゼ活性を持つ酵素によりその C 末端 GPI 付加シグナル配列が認識されて、切断を受け、新たにできた C 末端 ( $\omega$  部位) は、既に小胞体で合成されている GPI アンカーのエタノールアミンのアミノ基との反応によりアミド結合が形成される。このようにアンカーリングされたタンパク質は小胞体内腔に露出した形で、さらにゴルジ体を経て、分泌小胞を介したエキソサイトシスにより細胞膜へ輸送されて細胞膜に融合される。哺乳類の GPI アンカー付加タンパク質は、この融合によって細胞膜外に露出されて保持されるが、細胞壁をもつ酵母などの場合は、さらに細胞表層で PI-PLC (ホスファチジルイノシトール特異的ホスホリパーゼ C) によりさらに切断をうけて細胞壁の最外層に移行する。その際、これらのタンパク質の細胞壁への固定には、GPI アンカーの糖鎖部分に細胞壁のグルカンが共有結合されることが重要なプロセスとなる。これらの一連のプロセスの中で、細胞内でのタンパク質の品質管理によるフォールディングの管理と膜融合による巨大ネイティブタンパク質分子の細胞外への排出システムは注目すべきである(図2)。

実際、具体的には、酵母においては、細胞表層最外殻に位置するタンパク質の分子情報は、分泌シグナル・機能ドメイン・細胞壁ドメイン (セリンとスレオニンに富む C 末端 320 アミノ酸残基) からなっており、 $\alpha$ -アグルチニンの場合には、この C 末端 320 アミノ酸残基の C 末端に GPI アンカー付着シグナルが存在するので、分泌シグナル・機能ドメインを操作することによって、種々の酵素やタンパク質を細胞表層に提示することが可能となるのである。しかも、タンパク質の発現において、もっとも重要なフォールディングは真核細胞のナチュラルな戦略に委ねられ、また、アグルチニンの場合はその本来の機能や性質からして通常時には機能しないながらも、その発現の潜在スペースを細胞表層に保持しているとも考えられ ( $10^6$  分子/細胞)、しかもその活性部分を細胞外に理想的に配向していると考えられる。

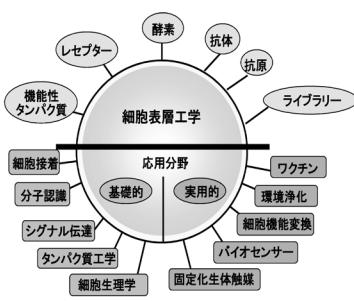


図 1 細胞表層工学の展開

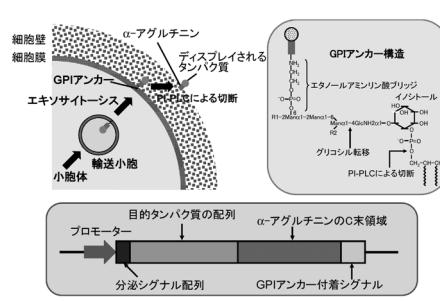


図 2 細胞表層工学の原理 (アーミング技術)

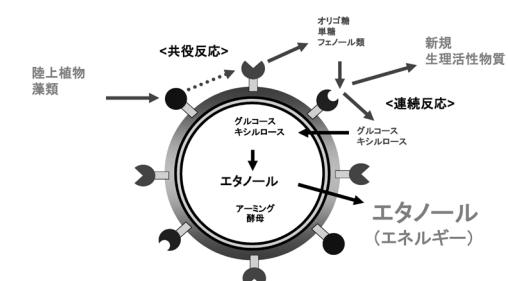


図 3 バイオマス利用細胞触媒の創製 (共役・連続酵素反応)

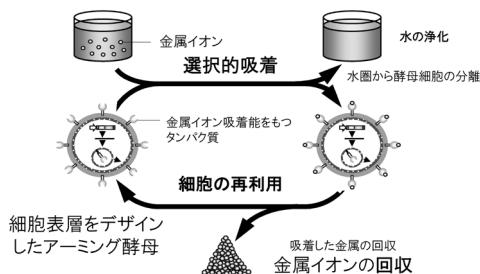


図4 金属選択性的回収と水圈浄化細胞の創製

### 3. 細胞表層で酵素反応する細胞触媒基盤の創製

デンプンやセルロースなどの高分子を分解する酵素を、上述の手法により、酵母の細胞表層に提示して、細胞表層で低分子にまで分解して、直接エタノールを生産できる細胞生体触媒を開発し、多くのバイオエタノール生産プロジェクト研究の進展に寄与した(図3)。また、リパーゼを細胞表層提示した触媒を用いて、これまでのアルカリ法に替わる、廃油から新しいバイオディーゼルの製法を確立し、ベンチャー「バイオエナジー」を立ち上げ、商標ロゴにアーミング図案が採用された。また、細胞表層にタンパク質超複合体セルロソームを形成し、バイオマス成分の分解利用に有力な *Clostridium cellulovorans* のゲノム解読と特許化をアメリカのDOEに先行して行った。この情報をもとに、開発してきた精密高速プロテオーム解析により、微生物のバイオマス分解戦略の解読に貢献してきている。

### 4. 細胞表層で選択性的吸着させる細胞吸着基盤の創製

細胞表層に、水圈環境汚染の凶である銅、カドミウムやヒ素などのイオンを捕捉できるタンパク質を提示することにより、水圈からこれらの汚染源重金属イオンを除去回収できる選択性的吸着体触媒の開発を行い、水圈の重金属汚染の浄化と水質改善に貢献しつつある(図4)。また、環境ホルモンの受容体の細胞表層提示も可能となり、生態系の搅乱汚染浄化に新しい視点をもつ生体触媒の開発展開をしてきている。レアメタルやレアアース選択性的捕捉細胞は、都市鉱山として存在する金属廃棄物からのリサイクル回収システム技術の確立に貢献し、環境浄化だけでなく、資源回収の新しいバイオテクノロジー基盤研究へと拡大展開している。さらに、大型海藻に濃縮されている海洋の希薄な稀少金属の濃縮回収も実現してきている。

### 5. 食品、創薬、ワクチン開発への基盤開拓

オワンクラゲのGFPを細胞表層提示した酵母を用いて、共同研究により得られたパンなどの発酵食品品質解析の成果が多くの発酵食品の品質改善や製法の精密機械化に貢献している。さらに、細胞膜への提示技術も新たに確立し、創薬の標的受容体GPCRのペプチドリガンドの探索とGPCRの機能評価も可能になった。また、病原抗原タンパク質の酵母細胞表層提示ワクチンにより、細胞表層を強力なアジュバントとした新規の高機能経口ワクチンの開発も展開している。

### 6. 網羅的なライブラリー作製を基盤とする戦略的タンパク質「考」学への展開

導入したDNAから生まれてきたタンパク質を細胞の表層にディスプレイする手法を、「コンビナトリアル・バイオエンジニアリング」と呼んだ。この手法は、多くの遺伝子に由来するタンパク質を網羅的に、かつハイスループットに選択して機能解析することができ、導入した個々のDNAから生まれてきた

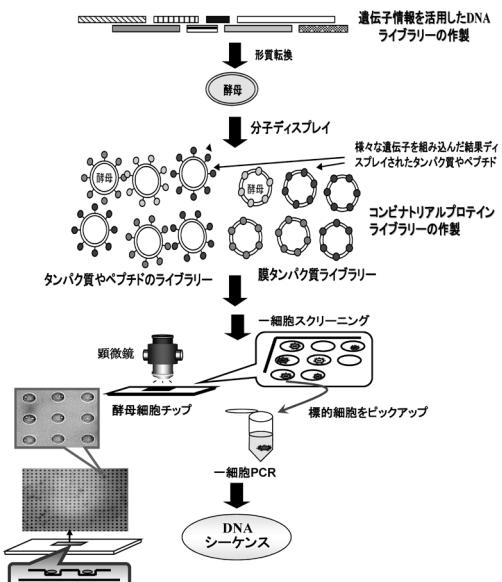


図5 網羅的タンパク質ライブラリー作製を基盤とするタンパク質「考」学の展開

個々のタンパク質が個々の細胞の表層や担体などの上に安定な形でディスプレイされ、細胞や担体を一つの支持体として、タンパク質をいつも生きたまま、必要ならいつでも表層に増幅でき、切り出すことも可能になった。さらに、タンパク質のアミノ酸配列分析なしで、PCR法の併用により、導入されたDNAの配列からディスプレイされたタンパク質のアミノ酸配列が決定できるという他の方法論の追随を許さないメリットも創出される。このように、情報分子を機能分子に変換し、多くの組み合わせの分子ライブラリーから適合するものをシステムティックに選択できる特徴を生かして、「多様性」・「提示」・「選択」をキーワードに、生体環境で機能する未知の新しい機能分子や細胞を、「自然界から探す」という方向からナノテクノロジーを導入して「情報分子集団(ライブラリー)から創る」という方向への研究も進めている(図5)。一方、この手法は、網羅的にタンパク質の変異体の作製やゲノムにコードされていないタンパク質などの網羅的ライブラリーの作成をもとにしたタンパク質の構造と機能相関研究にも新しい視点を提供してきており、網羅的ライブラリーの作製を基盤とするタンパク質工学の新たな展開—タンパク質「考」学—も展開してきている。ハイスループットな手法の開拓に、モノリスシリカキャビラリーカラムによる高速・高分離能HPLCやシングルセルを扱うチップやロボット、レーザー加工機の開発も導入し、これまでにないナノテクノロジー産業のバイオ分野への参入を促進してきた。実際これを用いて、機能を増強した多くの変異体酵素の作製や抗体や抗体酵素の創製を容易にするとともに、変異の激しいインフルエンザウイルスのタンパク質を迅速に作製し変異に対応した阻害剤スクリーニングの高速化にも展開している。

**謝 辞** 研究を進展させるなかで、共同研究をしていただいた方々や卒業生、ならびに、京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻の諸先生方や現在籍学生の方々、推薦いただいた関西支部の役員の方々に深謝いたします。また、コンビナトリアル・バイオエンジニアリング研究会の皆様の長年にわたるご支援にも感謝いたします。

## 微生物代謝および酵素の分子機構と機能開発

筑波大学大学院 生命環境科学研究科 小林 みちひこ  
彦達

筆者は大学に入学してほどなく、セルマン・ワックスマン博士の自叙伝を読み、微生物研究の奥深さを感じ、応用微生物学・醸酵生理学に興味をもった。その後、旅した印度の片田舎で「自分は大学生であるが、ここでその肩書きを取ったら自分は何であるのか？何ができるのか？生きるすべはあるのか？」と自問し、「自分は何もできないのでは、何かで身を立てるべく、今、なすべきことをしっかりとやらないと…」と痛感した。

微生物・動物・植物・食品・生物有機化学等を対象とする農芸化学において、アミノ酸醸酵等の有用物質生産に寄与してきた応用微生物学が自分にとって最も分かりやすく興味深かったことから、この学問に志した。大学院生時には山田秀明先生の研究室で、放線菌 *Rhodococcus rhodochrous* J1 株を対象に Nitrilase (ニトリル加水分解酵素) 活性を高めるべく金属の添加効果を検討していた過程で、コバルトを培地に添加することで、新たに Nitrile hydratase (ニトリル水和酵素) 活性が出現することを偶然、認め、隠れた機能が生命にはあるものだと実感した。これまで多くの共同研究者と、微生物の新機能の探索・代謝生理の研究を通じて、その潜在能力を引き出すとともに、種々の新規な微生物・酵素を見出し、さらにそれらの新規かつユニークな機能を利用した物質生産技術開発の基盤となる成果を挙げることができた。以下に、主な概要を記載させて頂く。

## ① 翻訳後修飾機構の新概念の提唱と新規シャペロンの発見

生体内で合成されるタンパク質の多くは種々の翻訳後修飾を受けることで初めて機能を発揮する。即ち、遺伝子の塩基配列に基づき翻訳過程によって合成されるタンパク質はそのままでは機能をもたず、翻訳後修飾を受けることで成熟化するが、これまで知られている翻訳後修飾は全て、翻訳によって生成した元々のタンパク質に修飾がなされる。それに対し、筆者らは、「アミノ酸配列が完全に同じタンパク質コンポーネント同士が互いに入れ替わることで初めて（修飾コンポーネントが供給され）成熟化タンパク質が生成する現象」を発見 (Self-subunit swapping と命名) した。即ち、*Rhodococcus rhodochrous* J1 株（以下、J1 株と略）の 2 つのサブユニットから構成される Nitrile hydratase の片方のサブユニット（ $\alpha$  サブユニット）が他のタンパク質複合体 ( $\alpha\epsilon_2$ ) 中の同一サブユニットと置き換わる（スワッピングする）ことで成熟化酵素が生成する現象を発見した（図1、式1）。これは、全く予想だにしなかったタンパク質翻訳後修飾機構のブレークスルーとなる概念である。

一方、様々なシャペロンの機能が知られているが、一つのタンパク質分子が異なるタイプのシャペロン機能を複数もちあわせているという報告はこれまで無く、また、他のタンパク質が正しく折りたまれ機能を獲得するのを助けるために「ATP のエネルギーを要する（ATP を加水分解する）シャペロン」や「キナーゼ活性を示すシャペロン」の存在はこれまで報告され

ているものの、それ以外の他の反応をシャペロンが触媒する酵素機能の概念は無かった。筆者らは、Self-subunit swapping シャペロン（図1、式1）タンパク質（e タンパク質）が 2 つ目のシャペロン（金属 [Co] シャペロン）機能を有するのみならず（図1、式2）、Cys の酸化反応に関わることを発見した（図1、式3）。このように多様な機能をもつシャペロンは前例が無い。

## ② 新規な代謝および酵素の発見

(i) イソニトリル代謝：ニトリル [R-C≡N] の異性体であるイソニトリル [R-N≡C] は自然界にも存在するが一般的に毒性を有する化合物で、その代謝はタンパク質・遺伝子レベルで未解明であった中、イソニトリルを分解する生物（細菌 *Pseudomonas pudida*）を発見するとともに、イソニトリルが N-置換ホルムアミド [R-NH-C(=O)H] に水和される代謝経路を同定した。Isonitrile hydratase と命名した本代謝酵素 (InhA) には国際生化学・分子生物学連合 (NC-IUBMB) から新しい酵素 EC 番号 4.2.1.103 が付与され新規酵素と認定された。さらに、上記とは異なるタイプの新規 Isonitrile hydratase (InhB) が関わる経路も *Arthrobacter pascens* から発見するとともに、本細菌において、本酵素反応によって生成する N-置換ホルムアミドがさらにアミンとギ酸に代謝される経路も同定した。N-Substituted formamide deformylase と命名した本代謝酵素に対しても、新しい EC 番号 3.5.1.91 が付与され新規酵素として認定された。

(ii) ニトリル代謝：ニトリルの Nitrile hydratase によるアミドへの分解系と、Aldoxime dehydratase によるニトリル合成系が遺伝子／代謝上リンクすることを発見した。また、両酵素と Amidase による酸合成系と、アシル CoA 合成酵素による酸変換系が遺伝子／代謝上リンクしていることを発見し、ニトリル代謝経路の全貌を解明した。本 Aldoxime dehydratase に対しても新しい EC 番号 4.99.1.5 が付与され新規酵素と認定された。

(iii) その他の代謝：クルクミンはカレーの主要スパイスであるターメリック（ウコン）の黄色の色素成分で、種々の生理

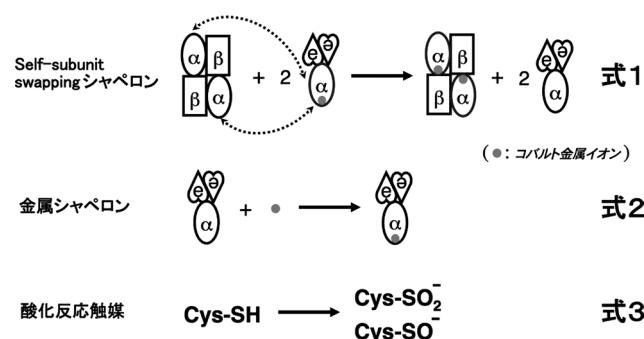


図 1 e タンパク質のユニークな多機能

活性作用を示す。(ヒト腸内での代謝を含め)その代謝はタンパク質・遺伝子レベルで未解明であった中、クルクミンがヒト腸内細菌によって、ジヒドロクルクミン、続いて、テトラヒドロクルクミンに変換されることを発見した。また、本代謝に関わる酵素と遺伝子を単離するとともに、本酵素の諸性質を解明した。以上の成果は、微生物とヒトが関わる応用微生物学の新展開を示したものである。さらに、毒性を示すアジドの分解微生物を発見し、代謝経路の一部を解明した。

#### ③ 酵素の触媒機構および進化的関連性の解明

ニトリル合成酵素の Aldoxime dehydratase の活性中心へムの軸配位子としての His 残基や、Distal 側リガンドとしての His 残基を同定するなど、ヘム周辺環境を解明した。また、ヘム鉄を有する 2 種の新規反応中間体 (OS-I, OS-II と命名) の存在を同定した (OS-II において 4 倍の高酸化へム鉄の存在が示唆された)。本酵素の立体構造を解明後、Arg, His, Ser の活性アミノ酸残基と、His の酸塩基触媒としての機能を同定し、水存在下にも関わらず脱水反応を触媒し、C-N 三重結合を形成する酵素反応の詳細な触媒機構を解明した。一方、*Pseudomonas pudida* の Isonitrile hydratase (InhA) の N-C 三重結合切断酵素と (ペプチド結合) C-N 単結合切断酵素との進化的関連性を発見した。また、*Arthrobacter* の InhA とは配列の相同意性がない Isonitrile hydratase (InhB) の N-C 三重結合切断酵素と (シアノ基) C-N 三重結合切断酵素との進化的関連性を見出した。さらに、InhA, InhB ともに Cys が活性アミノ酸残基と同定するとともに、反応機構を解明した。N-Substituted formamide deformylase に関する、亜鉛酵素で、また、配列の一部が (アミド結合) C-N 単結合切断酵素と進化的関連性を示すことを見出した。さらに、Nitrilase や Amidase の活性アミノ酸残基も同定したが、このように各酵素で同定した活性中心や提唱した反応機構は、触媒能開発上、有益な情報になり得る。一方、糸状菌 *Fusarium* から、ラクトン環開裂酵素 Lactonohydrolase の C-O 結合切断酵素と、P-O 結合切断酵素、C-N 結合合成酵素の進化的関連性を発見した。

#### ④ 遺伝子高度発現系の開発

グラム陽性菌 *Rhodococcus* とグラム陰性菌 *Pseudomonas* によるニトリル分解代謝では、Nitrilase は培地へのイソバレオニトリル添加によって、また、Nitrile hydratase はアミド類の添加によって、それぞれ菌体内に著量の酵素が生成するが、各発現調節機構を分子レベルで解明し、両酵素の機構のみならず、Nitrile hydratase の発現機構においてもグラム陽性・陰性菌間で互いに異なることを明らかにした。

また特に、J1 株の Nitrilase 遺伝子プロモーターが (本属と同じ放線菌に属する) *Streptomyces* 属でも機能することを明らかにした。即ち、*Rhodococcus* 属由来の遺伝子プロモーターが *Streptomyces* 属でも実際に働くことが判明した。次に、本遺伝子プロモーターと発現調節機構を利用して、*Streptomyces* 属での誘導型遺伝子高発現システム (pSH19) を開発した。本システムは、培地への誘導剤の添加の有無で、遺伝子の発現制御の On/Off が利く系である。一方、コバルト存在下で J1 株の培地への尿素添加により H 型 Nitrile hydratase が菌体内全可溶性タンパク質の 50% 以上、大量に生成されるが、解明した本発現調節機構と本遺伝子プロモーターを基にした *Streptomyces* 属で機能する遺伝子高発現システム (pHSA81) を開発した。

いずれの発現システムも、マルチクローニング部位に導入した目的タンパク質遺伝子に由来するタンパク質 (酵素) を菌体内に大量に生産し得る基盤技術で、国内外で利用されている。さらに、上記 Nitrilase 遺伝子プロモーターを利用した *Rhodococcus* 属での遺伝子発現系 (pREIT19) も開発した。

#### ⑤ 酵素の新機能の開拓

アシル CoA 合成酵素はチオエステル [C(=O)-S] 結合形成反応を触媒し、酸と CoA からアシル CoA を合成する酵素であるが、CoA の代わりに L-Cys を基質とした場合、チオエステル結合ではなくアミド (ペプチド) [C(=O)-NH] 結合を形成する反応を触媒することを発見した。本酵素が属する Adenylate 形成酵素 superfamily の他の酵素 (ルシフェラーゼ等) も同様の活性を示すことを発見し、これらの酵素群による新規アミド/ペプチド合成の基盤技術を確立した。また、N-置換ホルムアミドからアミンへの変換を触媒する N-Substituted formamide deformylase が逆反応を触媒することを発見し、それを用いた N-ベンジルカルボサミド類の合成法を確立した。

隠れた現象や未知なる機能に気付かなかったり、気付いても見逃したままにしておいたりすると、それらはずっと埋もれたまま日の目を見ない恐れが多々ある。それらを気にかけて注意深く調べることで、新たな展開につながることがあるものだと、一連の研究で実感した。研究室のストックカルチャーレジストリで保存されていた J1 株にても、コバルトの添加効果を詳細に調べなかったら、本株によるアクリルアミドやニコチンアミドの工業生産は行われなかつたであろうし、また、新規な翻訳後修飾機構や多機能シャペロンの発見を始めとする本要旨に記載した成果だけでなく、コバルトトランスポーターの発見を含む Cobalt Biochemistry の新しい展開も成し遂げることはできなかつたであろう。新規な酵素や代謝系の発見はもとより、これまで知られていない生命現象や機能を思いもよらず発見することは、まさにサイエンスの醍醐味である。応用微生物学・応用生物化学の原点である“モノとり”，探索研究を柱に、化学的および分子生物学的アプローチ等を駆使しながら、今後も新しい世界にチャレンジしたいと思う。

本研究は主に筑波大学大学院生命環境科学研究科微生物育種工学研究室で行ったものである。いずれの成果も世界に先駆けたもので、多大なご協力を頂き日夜苦労をともにした橋本義輝准教授、そして熊野匠人助教、同研究室の皆様に深く感謝致いたく、ともに受賞の喜びを分かち合いたいと思います。ニトリル研究に関しては、京都大学農学部在籍時に開始したもので、醸酵生理学・応用酵素学のご指導、多大なご援助を賜りました京都大学名誉教授山田秀明先生、清水 昌先生をはじめ、共同研究者の方々に心より御礼申しあげます。また、研究者としての基礎を直接ご指導下さりご激励を頂きました岐阜大学名誉教授長澤 透先生、岡山大学教授神崎 浩先生に厚く御礼申しあげます。さらに、分子生物学・応用微生物学の基礎をご指導下さり、終始懇切なご助言と励ましの言葉を賜りました東京大学名誉教授別府輝彦先生、故堀之内末治先生をはじめ、多くの研究機関の共同研究者の皆様に厚く御礼申しあげます。

尚、B&I誌 Vol. 71, No. 2 より一部の文章と図の引用・転載許可を頂き、感謝致します。

## 翻訳後修飾および薬物代謝における硫酸化の意義・機能に関する研究



宮崎大学農学部応用生物科学科 教授 水光正仁

1984年、ノーベル賞学者リップマンはタンパク質および様々な生理活性物質の硫酸化が、種々の生理機能において重要な役割を担っていることを提唱し、その生理的意義や硫酸化反応を触媒する酵素の構造と機能に関する研究の重要性を指摘した。著者は、九州大学において学位取得後、ロックフェラー大学のリップマン博士の下で博士研究員として研究に従事して以来、「硫酸化」をキーワードとして、主として1. 翻訳後修飾としてのチロシン硫酸化の機能に関する研究、および2. 細胞質硫酸転移酵素の構造と機能に関する研究を展開してきた。これらの研究は、研究者の数が極めて少ないフロンティア研究として位置づけられている。また、これらの応用生物化学的手法を3. 食品の機能性評価法開発にも応用してきた。以下に、その主要な成果の概要を紹介する。

### 1. 翻訳後修飾としてのチロシン硫酸化の機能

翻訳後修飾としてのチロシン硫酸化は、1982年に同定法が確立し、種々のタンパク質のチロシン残基に硫酸化が起っていることが明らかになったが、その生理機能および意義などについての詳細は全く不明であった。

#### 1-1 タンパク質チロシン硫酸化の生理的機能

今日までに、著者等は、翻訳後修飾としてのタンパク質のチロシン硫酸化に関して数多くの新知見を報告した。まず、硫酸転移酵素活性の測定に不可欠な硫酸供与体である活性硫酸3'-ホスホアデノシン5'-ホスホ硫酸(PAPS)の好熱性細菌酵素、およびヒトPAPS合成酵素を利用した効率の良い合成法を考案した。次いで、がん細胞では正常細胞に比べてタンパク質のチロシンリリン酸化は著しく増加するが、チロシン硫酸化は逆に減少することを明らかにし、この原因が、PAPS生成量の減少に起因することを証明した。また、細胞間の接着等に関与する糖タンパク質であるフィブロネクチンのチロシン硫酸化の部位を決定し、その後脱硫酸化したところ、フィブロネクチンのフィブリンに対する結合力が著しく減少することを見出し、チロシン硫酸化がタンパク質の立体構造とその機能に重要な影響を及ぼす可能性を提案した。

#### 1-2 タンパク質チロシン硫酸転移酵素(TPST)の構造と機能

細胞内におけるTPSTの局在性は長い間不明であったが、ラット肝臓ゴルジ体(トランス)にこのTPSTが存在することを明らかにすると同時に、チロシン硫酸化をシグナルとしたタンパク質の細胞外への分泌機構の存在を提案した。また、牛肝臓および心臓のゴルジ体を用いて、TPSTの単離精製を行い、その諸性質を明らかにした(図1)。さらに、哺乳動物において2種類存在するTPSTをヒトおよびマウスからクローニングし、培養動物細胞で発現させて酵素化学的にその諸性質を比較検討した。魚類のモデル生物であるゼブラフィッシュに関して、TPST遺伝子が3種類存在することを明らかにし、*in vivo*遺伝子ノックダウン実験により、チロシン硫酸化は生命にとって不可欠であることを明らかにした。

このTPSTが、ターゲットとなるタンパク質を硫酸化修飾するメカニズムは長い間不明であったが、この酵素の立体構造を、X線結晶構造解析により原子レベルで解明することに成功した。その結果、この酵素は二量体(ホモダイマー)を形成し、その二量体の間につくられる奥深い溝の部分でターゲットとな

るタンパク質のチロシン残基部分を認識して、その部分で特異的に硫酸基をつけていることが判明した。この成果は、2013年3月Nature Communicationsに掲載された(図2)。

最近の研究から、このタンパク質チロシン硫酸化は、ヒトにおける生体防御機構において、重要な役割を果たしていることが判明した。例えば、抗体の異物認識、白血球の炎症部位への移動、補体因子の活性化などが挙げられる。その一方で、ヒト細胞表面に存在する受容体タンパク質につけられた硫酸基は、エイズや手足口病などの原因ウイルスがヒト細胞へ感染する際の目印として使われている。タンパク質チロシン硫酸転移酵素の立体構造が明らかになり、そのターゲットとなるタンパク質の認識方法が判明したことで、この酵素に対する阻害剤の開発が可能になった。従って、特異的な阻害剤が開発できれば、ウイルス感染に対する薬としての利用だけでなく、生体防御反応の制御など、新しいタイプの医薬品としての応用が期待される。

#### 2. 細胞質硫酸転移酵素の構造と機能

細胞質硫酸転移酵素(SULT)が触媒する生体内の硫酸化反

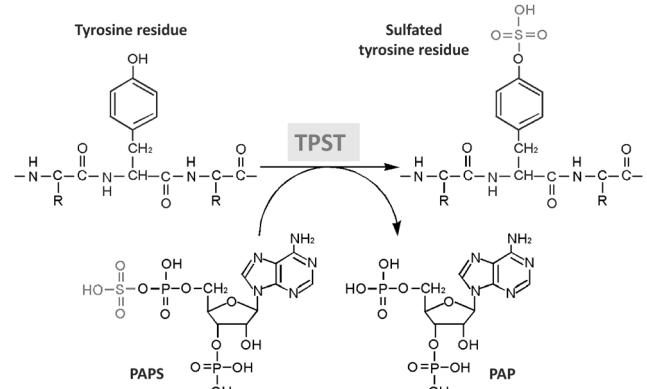


図1 翻訳後修飾としてのチロシン硫酸化反応機構

チロシン硫酸化は、分泌タンパク質や膜タンパク質を基質とし、細胞内輸送や分泌のシグナルとして働く。また、タンパク質の生理活性・寿命を変化させたり、タンパク質間相互作用を調節したりする機能がある。

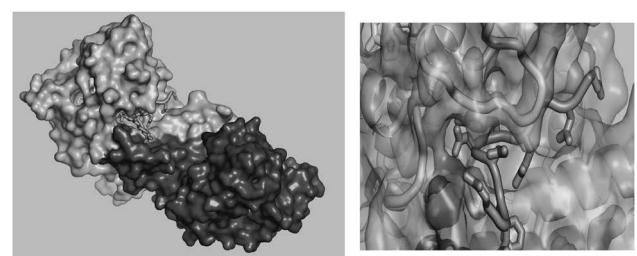
黄土色と茶色の二量体活性部位に結合している  
ターゲットタンパク質拡大図 硫酸基がつづけられるタンパク質  
(青)は、90° 折れ曲がって深い溝に結合

図2 ヒトTPSTのX線結晶構造解析

柔らかい構造をしたターゲットタンパク質は、TPSTの深い溝の奥に入り込み、さらに90°折れ曲がることで活性部位の適切な位置に結合して、硫酸化修飾をうける。TPSTの溝表面には、プラスの電荷が準備されていて、ターゲットとなるタンパク質のマイナス電荷部位を特異的に認識する。

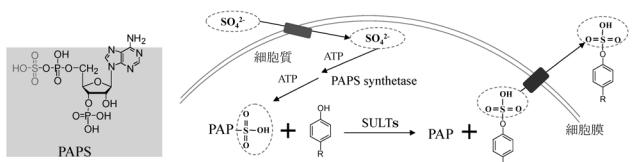


図3 細胞質硫酸転移酵素(SULT)の構造と機能

SULTは活性硫酸PAPSを利用して低分子化合物の水酸基やアミノ基に硫酸基を転移する反応を触媒する。SULTの役割は、生体外異物・薬物・食品成分の代謝・排泄に関わると同時にステロイドホルモン等の内因性化合物の生理活性調節および恒常性維持に関与している。最近では、硫酸化された代謝物が新たな機能を発揮することが分かってきた。

応は、異物・薬物の解毒代謝機構や、ステロイドホルモンや神経伝達物質などの内因性生理活性物質のホメオスタシスや活性調節に関与する(図3)。

## 2-1 脊椎動物硫酸転移酵素のクローニング、発現および諸性質

著者等は、分子生物学的手法を用いてSULTを探索し、ヒトにおいて既知14種のうち5種、マウスにおいて既知17種のうち10種の新規酵素を発見した。これらの研究により、SULTはシトクロムP450のように遺伝子スーパーファミリーを形成し、様々な薬物や内因性生理活性物質の代謝に関与することが明らかとなった(図4)。さらに、ヒト、マウス、ゼブラフィッシュおよびモデル植物であるシロイスナズナを対象として、これらの生物種の持つSULTを遺伝子工学的に大腸菌で発現させ、リコンビナント酵素を用いた酵素化学的研究を展開した。その結果、キメラ硫酸転移酵素を用いた研究において酵素の基質認識領域を明らかにした。

分子生物学と生化学的手法を駆使したコレステロール硫酸転移酵素SULT2B1と細胞骨格タンパク質との相互作用を発見した。さらに、新規硫酸転移酵素SULT7A1による既存の硫酸化反応とは全く異なる $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル化合物を標的とした新規硫酸化反応の発見は興味深い。

一方、多くのSULTは胎児期および新生時期に強く発現していることが知られているが、その時期における機能は全く分かっていない。著者等は、モデル生物としてゼブラフィッシュを用いて、その18種類のSULTをクローニングし、全てのSULTの発現解析および諸性質を明らかにした。さらに、ヒトにおける硫酸化の重要な機能の一部である薬物、胆汁酸、ステロイド類の代謝が、ゼブラフィッシュにおいても同様に行われていることを酵素化学的、および肝臓培養細胞を用いた代謝実験により明らかにした。

その後、著者等は食品機能分野におけるSULTの役割に着目し、ポリフェノール性食品機能性成分の代謝に硫酸化が強く関与することを明らかにした。

## 2-2 脊椎動物硫酸転移酵素の構造活性相関

ターゲットとなる低分子化合物の硫酸化のメカニズムは不明であったため、いくつかの細胞質硫酸転移酵素の立体構造をX線結晶構造解析により、原子レベルで解明することに成功し、ヒスチジン等を中心とする触媒メカニズムや基質認識機構を明らかにした。

## 3. 食品の機能性評価法

生化学的、細胞情報工学的手法を駆使して、一つの実験系で10種類の食品の機能性を効率的に推定できる画期的なシステム「ハイスループット食品機能性評価法」を開発し、その特許を取得した。このシステムを用いて「食品の機能性評価と活性成分の探索および作用機序解明に関する研究」を行い、ブルーベリー葉から成人T細胞白血病(ATL)のウイルスHTLV1の増殖を抑えるプロアントシアニジンの存在を明らかにした。

以上のように、著者は、翻訳後修飾としてのチロシン硫酸化

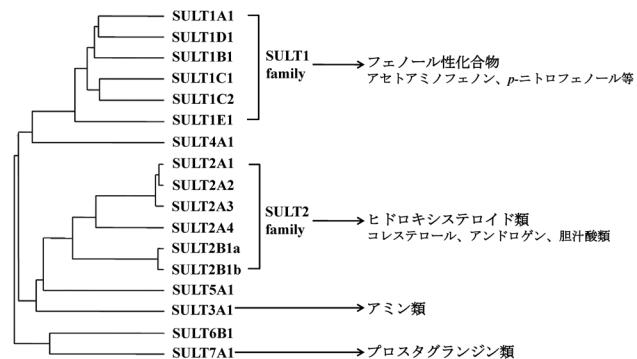


図4 マウスSULTsの系統樹

SULTは、ヒトには14種類、マウスには17種類、ゼブラフィッシュには18種類そして植物には17種類存在する。植物SULTは、フラボノイドやブランノステロイド類を硫酸化する。

および薬物・異物の薬物代謝第二相反応の硫酸化を中心に農芸化学的研究手法を駆使して、研究を行ってきた。これらの研究は、JSPS主催「頭脳循環を加速する若手研究者戦略的海外派遣プログラム」(2013年～2015年)に採択され、活発に事業を展開している。更に、これらの技術を応用して、JST主催の宮崎県地域結集型共同研究事業「食の機能を中心としたがん予防基盤技術創出」(2004年～2008年) (予算総額13億円)を立ち上げ、その研究リーダーを務めた。

おわりに

生体内での無機硫酸が活性硫酸PAPSとなり、それはそれぞれの硫酸転移酵素により薬物・異物および内因性生理活性物質の代謝としての硫酸抱合反応、タンパク質の翻訳後修飾としてのチロシン硫酸化、またムコ多糖類や糖脂質の糖鎖の硫酸化のために使われる。この硫酸化は、低分子から高分子タンパク質まで関わり、細胞から細胞外への分泌、機能の調節および体外への排出と極めて重要な働きをしている。タンパク質チロシン硫酸化に関わるTPSTの遺伝子をノックダウンすると致死的になることから、それぞれの硫酸化されたタンパク質の生体内での機能性は、極めて重要な役割を演じている。生物は、シグナル伝達のためにリン酸化を利用し、まだ十分に機能性が解明されていないが、硫酸化もなくてはならない修飾であることが分かってきた。今後、この無機硫酸による生体内制御機構をさらに深く解明し、故リップマン教授の遺言に報いたい。

謝 辞 本研究は、九州大学農学部農芸化学科農薬化学教室故前川一之教授、故江藤守総教授および谷口栄二教授の下で行った核酸塩基類似体チアジアゾロピリミジンの合成とその生理活性研究の中で、イオウを含む化合物の酸化物に機能性があることから発見した。そのイオウの酸化物が縁で、ロックフェラー大学故リップマン教授の下で硫酸化に関する研究を行うことが出来、極めて幸運な研究へと発展した。これらの4先生に心より感謝致します。また、この留学の機会を紹介頂いた九州大学故向井純一郎教授に心より感謝致します。リップマンラボで出会い、生涯の共同研究者となった現米国オハイオ州トレド大学薬学部教授Liu Ming-Cheh博士に感謝致します。Liu教授とは30年にわたり、オクラホマ大学、テキサス大学そして現在のトレド大学において、研究を継続してきた。これらの研究が基で、トレド大学との大学間交流協定締結も出来、今後の若手研究者の交流の機会も作ることが出来た。この研究は、宮崎大学農学部応用生物科学科の榎原陽一教授、黒木勝久博士を始め、多くの卒業生、在校生ならびに学内外の多くの共同研究者のご協力をいただいて行われたものです。最後になりますが、本賞にご推薦下さいました九州大学大学院教授木村 誠先生にお礼申し上げます。

## 血漿中の遊離アミノ酸プロファイルを活用した新規疾病リスク評価法の開発

Eat Well, Live Well.  
**AJINOMOTO**<sup>®</sup>

味の素株式会社

### はじめに

近年、生体内の代謝物の網羅的な測定、所謂、メタボロミクス手法の発展に伴い新たなバイオマーカーに関する報告が活発している。一方、代謝物測定に基づく診断マーカーの実用化は、血液に代表される臨床検体中の代謝物の不安定性や、膨大な臨床データから病態を再現性良く判別するための数理モデルの構築などの課題があり、それらを克服し臨床実用まで至った技術は殆どない。そうしたなか、本研究では、代謝物のなかでもアミノ酸やアミンに着目し、1) 血液サンプルの安定化技術の開発、2) LC/MS法を用いた高速アミノ酸分析法の開発、更には3) 大規模臨床データの集積とともに数理モデルの開発を通じて、病態リスクの評価のための診断マーカーの開発を試みた。これまで、血液、尿、或いは脳脊髄液中の遊離アミノ酸濃度は、先天性代謝異常や肝硬変などの患者に対する臨床検査法として極めて限定的に利用されるに留まっていた。そうしたなか、本研究では、生体内のアミノ酸プールの変動、とりわけ、血液中のアミノ酸濃度は、ある特定の生理条件下において様々な代謝的要因が加わった結果として生じている動的平衡状態の表現型であり、全身の代謝活動をトータルで表す有益なメタボロミクス・サブセットと捉え、広くその診断用途の拡大を図ることとした。具体的には、種々の病態生理的条件、或いは負荷条件下で血中アミノ酸プロファイルを収集し、生体内のアミノ酸プロファイルの変動と生理状態との相関を各種病態モデル動物に加え、臨床的にも評価を重ねた<sup>1)</sup>。以下に、本研究による新規疾病リスク評価法の基盤を成す各要素技術に係る業績の概要を説明する。

### 1. 血液検体中アミノ酸濃度の安定化デバイスの開発

上述の通り、代謝物診断の臨床実用の課題として、臨床検体における代謝物の不安定性が挙げられる。アミノ酸測定においても、血液には血球やタンパク質が多量に含まれているため、採血後に速やかに冷却を行わない限り、生体内濃度の分布から大きく逸脱する。血漿化し凍結することで血漿中のアミノ酸濃度は安定化できるため、採血後、血漿分離前の検体を冷却することが必須となる。しかしながら、実際の臨床現場では採血後に全血から血漿を速やかに分離するのは困難である。従って、採血して直ちに検体を4°C程度まで冷却することが必要となる。通常、実験室などではこのような冷却には氷水を使うのが容易且つ最適であるが、採血現場に氷水を導入するのは容易ではない。そこで、本研究では小型で複数の検体を同時に氷水とほぼ同等の冷却速度で、約10時間と長時間冷却可能なデバイスの開発に成功し、効率よく均質な血漿サンプルを収集することを可能とした。当該デバイスによる検体冷却法は氷冷法のように氷水を溢すが恐れがないことから、臨床現場では使い勝手の良い方法である。本製品は、1) 氷水に近い冷却速度を有し、2) 採血管挿入部位による温度のばらつきがなく、3) 長時間保冷が可能(0°C、10時間)であるという3つの特徴を有する。当該成果は、特許を1件出願し、また、他社との連携で製品化され(製品名キューブクーラー<sup>®</sup>、フェルテグロー メディカル株式会社)、医療機関で広く採用されている。

### 2. 質量分析計を用いた高速アミノ酸分析技術の開発

従来、アミノ酸の分析は、アミノ酸を液体クロマトグラフィー(LC)により分離し、ニンヒドリンによる呈色反応で検

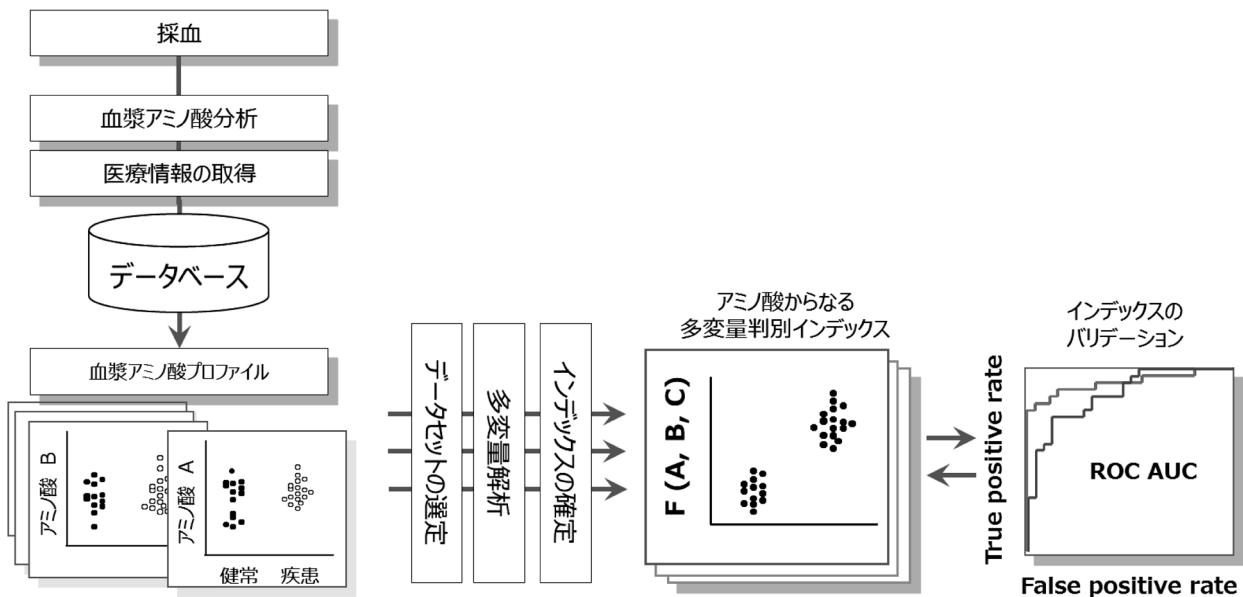


図1 血漿中の遊離アミノ酸プロファイルを活用した診断インデックスの開発

出、定量する方法が長年利用されていた。しかしながら、当該技術では1検体に2時間近く分析に要するため、精度、正確性は高いものの多数の臨床検体を測定するには向きであり、結果としてアミノ酸分析の臨床用途を限定的なものしていた。そこで、本研究では独自に開発した新規試薬によりアミノ酸を誘導体化し、液体クロマトグラフィー-質量分析計 (LC-MS) を用いることで、1検体を10分以内の超高速分析を実現した。その際、既存方法とほぼ同等の精度、正確性で分析する革新的な技術の開発に成功した<sup>2)</sup>。

本成果により、高い臨床エビデンスを有する診断マーカーの開発に求められる数万規模の臨床検体を短期間に分析を行うことが可能とした。また、実際の臨床検査においても短時間で検査結果を報告することを可能とした。その過程でアミノ酸分析に係る特許を2件出願し、他社との共同で当該技術を搭載したアミノ酸分析装置（製品名UF-Amino Station、株式会社島津製作所）及び試薬（製品名APDSタグ®、和光純薬工業株式会社）の製品化に成功した。また、当該技術に係る学術論文を3報発表した。

### 3. 生物情報解析技術を活用した診断インデックスの開発

従来、アミノ酸分析が臨床検査として利用されてきた先天性代謝異常等を除き、単一のアミノ酸濃度の変動のみで、がんや生活習慣病等の特定疾患の罹患有無を判定することは困難であった。他方、多くの疾患において血中濃度が変化するアミノ酸は単一ではなく、複数のアミノ酸の血中濃度が変化することに着目し、多変量解析技術を駆使し、個々のアミノ酸の濃度変化に関する情報を統合・圧縮することで、患者群と対照群などの二群間の差異を最大化する方法を考案した。ここで、判別に係るインデックスが実用的であるためには、単純に導出用データに対して高い判別能を有するだけでなく、検査対象集団全体に対して高い判別性能を有する、即ちインデックスの頑健性が保証されていることが極めて重要となるが、当該研究においては、数理モデル作成から検証までのサンプルサイズ設計や式決定のアルゴリズムに関して、生物統計、数理統計、機械学習の技術を駆使し、臨床研究のデザインの部分から実際に実用に供するに耐えうる判別式を得るためのアルゴリズムの構築に成功した。これまで、本技術を活用し、胃がん、大腸がん、肺がん、前立腺がん、乳がん、子宮・卵巣がんの罹患リスクを評価するための多変量の数理モデルを複数の血漿アミノ酸濃度からなるインデックスとして各々開発に成功した<sup>3-4)</sup>。また、血中

アミノ酸濃度を活用し、内臓脂肪蓄積、脂肪肝、食後高インスリン血漿等の生活習慣病の罹患リスクを検査するための新たなインデックスの開発にも成功した<sup>5)</sup>。当該研究を通じて、特許を9件以上出願し、更に10報以上の学術論文を発表した。

以上の成果により、2011年4月より、胃がん、肺がん、大腸がん、前立腺がん、乳がんを対象とした「アミノインデックス®がんリスククリーニング」(「AICS」)が国内で発売され、全国の病院で普及拡大しつつある。また、2012年5月より、対象がん種として子宮・卵巣がんが新たに加わり、今後は、膵臓がんについても追加される予定である。加えて、生活習慣病や、近年、社会的な問題になりつつある高齢者のロコモーティブシンドロームの予防に向けた栄養評価等の領域においても製品化を予定している。当該技術は、味の素株式会社がこれまで、アミノ酸の発酵生産や医薬品・臨床栄養などの事業を通じ、アミノ酸の代謝生理研究<sup>6)</sup>や分析技術を蓄積したことが実用化の成功要因と考える。また、臨床検体の管理、分析技術、臨床エビデンスの構築、更には、数理モデルの解析まで、多様な技術課題を、分析化学、統計学、生理学・生化学といった異なる分野の融合により構築された独創性の高い新技術により克服したものである。本技術は、日本発の代謝物診断法として様々な疾患の早期発見に資する検査法として確立するのみならず、今後は、検査後の個別化された栄養介入や治療を通じて、全く新しい予防医療や個別化医療の提案にも広く貢献することが期待される。

### 引用文献

- 1) Y. Noguchi, Q. Zhang, T. Sugimoto, Y. et al: *Am. J. Clin. Nutr.*, **83**, 513S-519S (2006).
- 2) K. Shimbo, Y. Yahashi, K. Hirayama, M. et al: *Anal. Chem.*, **81**, 5172-5179 (2009).
- 3) Y. Miyagi, M. Higashiyama, A. Gochi, M. et al: *PLoS One*, **6**, e24143 (2011).
- 4) Y. Ihata, E. Miyagi, R. Numazaki, T. et al: *Int. J. Clin. Oncol.*, **19**, 364-72 (2014)
- 5) M. Yamakado, T. Tanaka, K. Nagao, et al: *Clinical Obesity*, **2**, 12 (2012).
- 6) Y. Luo, J. Yoneda, H. Ohmori, et al: *Cancer Res.*, **74**, 330-340 (2014).

謝 辞 臨床データの収集に当たり、三井記念病院総合健診センター、神奈川県立がんセンター、横浜市立大学医学部をはじめ多数の医療機関の関係者の皆さのご尽力いただきましたことを深く感謝いたします。

## ビール泡品質向上への一貫した取組み



SAPPORO

サッポロビール株式会社

## はじめに

黄金の液色に白い泡、その2色のコントラストがビールならではの美しさを演出する。泡はビールの酸化やガスの揮散を防ぐだけでなく、その白くきめ細やかな性状はビールのおいしさを視覚から伝える重要な手段である。泡に関する研究は国内外のビール会社にとって古くから、そして今もなお盛んに取組まれている分野である。

泡持ちには、構成因子として大麦由来の蛋白質、ホップ苦味成分、泡の粒径等があり、阻害物質としては、脂肪酸、脂質、酵母から排出される蛋白質分解酵素等が知られている。また、ビールが飲まれるその瞬間までを考えると容器・グラス形状、流通過程での取扱い、飲食店向け商品では注出サーバーの性能も重要である。そのため、評価指標についても単なる数値だけでなく実際の飲用シーンでの評価に近いものの開発が必要とされている。

当社はビールの泡品質に関する研究について長年広範囲に取組んできた(図1)が、醸造工程においてはノウハウとして位置づけられ社内での技術伝承でしかなかった。今般、大麦新品種開発、ビールサーバー開発が具体的な成果につながったことを機に、当社の一貫した泡品質向上への取組みとして以下に紹介する。

## 1. 大麦における研究と開発

大麦は“ビールの魂”と呼ばれ、泡持ちプラス成分である蛋白質、マイナス成分である脂質に対する研究が行われてきた。当社では疎水性が高く気泡の表面に吸着し表面粘度を上昇させる性質がある蛋白質に着目し、これらの成分を多く含む大麦品種を選抜する技術を開発した。特にビールおよび麦汁のプロテオーム解析により新規な泡関連蛋白質を同定することに成功し、大麦種子中の泡関連蛋白質含量に関与するDNAマーカーを開発、泡持ちの良い大麦新品種開発における選抜に利用している<sup>1)</sup>。

## サッポロビール泡品質向上への取組み

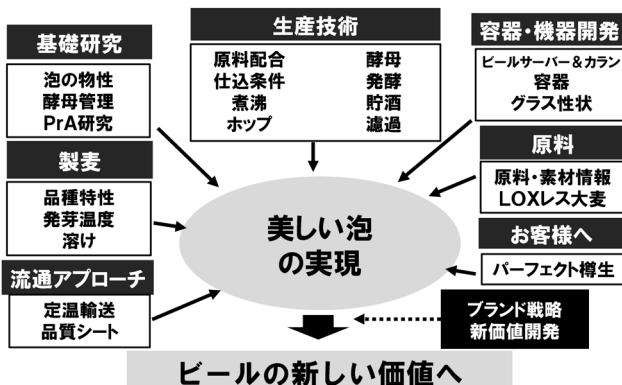


図1 泡品質向上への取組み総括図

大麦中の脂質の酸化は泡持ちを悪化させるだけでなく、香味の老化を引起する原因でもある。当社は岡山大学と共同で、泡持ちと香味耐久性の向上を目的として在来大麦遺伝資源から脂質酸化を触媒する酵素リポキシゲナーゼ-1(以下LOX-1と表記)のないLOX-1レス変異を探索した。数千系統のスクリーニングからLOX-1の活性を欠く自然変異を発見し<sup>2)</sup>、この形質を導入した大麦を醸造試験に用いると、大麦そのものでも、発芽させた麦芽においても泡持ちが向上することを確認した(図2)<sup>3)</sup>。そこで、このLOX-1レス形質を農業特性や品質面でビール醸造に適したビール大麦品種に導入するべく、2001年、カナダのサスカチュワン大学との共同で戻し交雑育種法によるLOX-1レス大麦の開発を開始し、ビール泡持ちの高い性質をもつ「CDC Kendall」との5回連続戻し交雑により「CDC Kendall」の遺伝的背景でLOX-1レス形質を示す系統を育成した。本系統はカナダでの品種認定試験に合格し北米初のLOX-1レス品種「CDC PolarStar」として2008年に品種登録出願した<sup>4)</sup>。その後本品種の普及を進め、開発スタートから10年以上を経て大規模な栽培実績に到達した: 2013年度約17千ヘクタール。また豪州でもLOX-1レス品種の戻し交雑育種を進めアデレード大学と共同で豪州初のLOX-1レス品種「SouthernStar」を2012年に出願し、2013年に商業規模の生産を開始した。日本では2013年12月には国内初となるLOX-1レス品種「札育2号」を出願し、さらに世界主要産地へのLOX-1レス大麦の普及を目指して欧州でも同様のプログラムを進めている。

## 2. 製麦・醸造工程における研究と開発

大麦は発芽によって蛋白質や澱粉を分解しビールの原料に使用される。その工程は製麦と呼ばれ蛋白質分解は大麦の含水率や発芽温度・時間に左右される。当社では国内での自社製麦および海外からの輸入麦芽に対して適正な製麦方法を定め、また産地ごとに異なる特性を考慮して購買・配合計画を実施している。

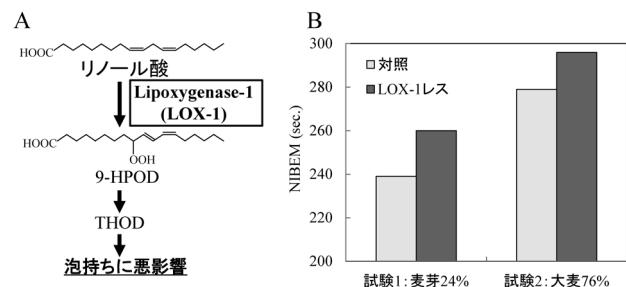


図2 泡持ちとLOX-1の関係(A)およびLOX-1レス麦芽・大麦による醸造試験の泡持ち(B)  
 9-HPOD: 9-hydroperoxy-10(E), 12(Z)-octadecadienoic acid  
 THOD: trihydroxy octadecanoic acid  
 試験1: 麦芽での比較(麦芽24%発泡酒仕様)  
 試験2: 大麦での比較(大麦76%発泡酒仕様)

ビール工場で麦芽は粉碎され温水が加わり、マイシェと呼ばれる粥状の糖化液となり、蛋白質や澱粉はさらに分解される。泡持ちにプラスとなる蛋白質をのちの工程まで維持する必要があるが最終製品で混濁を起こす蛋白質についてはできる限り除去しなければならず、実製造ではそれらの適正な管理が重要である。小スケールでの仕込試験を重ねた結果、LOX が失活しつつ混濁性に問題がない最適な仕込条件を見出し工場での実製造へ展開した。また泡持ちにプラスとなる蛋白質は熱による凝固、ホップポリフェノールとの結合も起こるため、醸造工程で最も熱負荷の高い煮沸工程で熱エネルギー管理を最適化するためカロリー制御を導入し、熱負荷を適正化した。

我が国を代表するビール製造技術の一つである生ビールでは、非熱処理のため酵母由来の蛋白質分解酵素が製品中でも失活されず経時にビールの泡持ちを悪化させる。この酵素はProteinase A (以下PrAと表記) と呼ばれ酵母の弱化や自己消化の際に細胞外へ漏出されると言っていた<sup>5)</sup>。当社の最近の研究により健康時あるいは増殖時にも排出されることが判明し、また酵母細胞外へのPrA排出の挙動も明らかになりつつある。使用する酵母株や、発酵・貯酒中の栄養条件やその温度、期間によって最終製品のPrA活性は大きく変化する。実際のビール製造においてPrA排出の低い酵母株の確認・選定や酵母の弱化を起こしにくい管理を発酵および貯酒工程で導入し、製品中のPrA低減に努めている。なお流通における取扱い(温度、振動、日光の影響など)も製品中のPrA活性を最小化するためには重要であるが今回は紙面の都合もあり省略させていただくこととする。

これら醸造工程での取組みは2000年から2002年にかけて社内横断組織「泡プロジェクト」を立上げ、全工場へ展開した。定着化した2004年以降の当社主要製品のNIBEM法による測定値では2006年まで上昇し、LOXレス麦芽の使用を開始した2012年も含め近年は275前後で安定的に推移している。なおNIBEM法とはオランダHaffmans社のNIBEM FOAM STABILITY TESTERを用い所定のグラスに一定条件で注いだ泡の高さが3cm低下する時間(秒)を計測する世界で標準的に用いられているビールの泡持ち測定法である。

### 3. 生ビールサーバーの開発

飲食店で提供する生ビールはビールの泡が実感できる格別なシーンである。最終的な提供品質を維持・向上させるために生ビールを樽から注出するサーバーの性能は重要である。サーバーの衛生状態が清潔に保たれていないとビールの泡品質はもちろん香りや味にも悪影響を及ぼすため常に良好な状態に維持する必要がある。当社では2002年より、構造上複雑なサーバーの冷却部分を定期的に交換し自社の洗浄施設で分解洗浄する独自の生ビール品質管理システム「サッポロセパレシステム」を導入した<sup>6)</sup>。

近年このサーバーを改良し泡付け機能を進化させたものを開発した。これまで泡付けのノズルはビールに対して垂直方向に実施していたが、角度を90度変えることでグラス壁面接線方

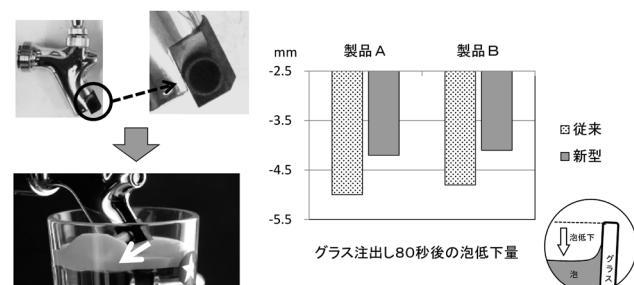


図3 新型サーバーによる泡持ち向上効果

向へ泡付けすることにした(図3左)。これにより、泡付け時のビール液面の“もまれ”がなくなり、ガスの揮散を防ぎ、粒径の細かい泡をより長く維持させることができた(図3右)。さらに飲むごとに泡が再生し最後の一一杯まで泡持ちの良いビールが楽しめるようになった。当サーバーは専用グラスや液温管理とともに「サッポロ黒ラベルパーク樽生」運動として2014年春より料飲店へ導入している。

「美しい泡」はビール醸造に関わるすべての研究者、技術者が追及すべき課題であり、今後もビールの泡品質向上に弛まぬ努力を続けていきたい。

謝 辞 大麦の研究・開発においては岡山大学武田和義名誉教授、佐藤和広教授、サスカチュアン大学(カナダ)のDr. Brian G. Rossnagel、Dr. Aaron Beattie、アデレード大学(オーストラリア)のDr. Jason Eglintonおよび関係頂いた多くの方々に感謝いたします。また本賞へのご推薦と適切なご指導をいただいた静岡大学河岸洋和教授に厚く御礼申し上げます。

- Iimure T, Sato K. Beer proteomics analysis for beer quality control and malting barley breeding. *Food Res. Intern.* 2013; **54**: 1013-1020.
- Hirota N, Kaneko T, Kuroda H, Kaneda H, Takashio M, Ito K, Takeda K. Characterization of lipoxygenase-1 null mutants in barley. *Theor. Appl. Genet.* 2005; **111**: 1580-1584.
- Hirota N, Kuroda H, Takoi K, Kaneko T, Kaneda H, Yoshida I, Takashio M, Ito K, Takeda K. Brewing performance of malted lipoxygenase-1 null barley and effect on the flavor stability of beer. *Cereal Chem.* 2006; **83**: 250-254.
- Hoki T, Saito W, Hirota N, Shirai M, Takoi K, Yoshida S, Shimase M, Saito T, Takaoka T, Kihara M, Yamada S. Breeding of lipoxygenase-1-less malting barley variety CDC Polar-Star and effect of lipoxygenase-1-less trait on beer quality at pilot and commercial scale brewing. *Brew. Sci.* 2013; **66**: 37-45.
- Yokoi S, Shigyo T and Tamaki T. A fluorometric assay for proteinase A in beer and its application for the investigation of enzymatic effects on foam stability. *J. Inst. Brew.* 1996; **102**: 33-37.
- 門奈哲也ら、樽生ビールサーバー「セパレシステム」の開発、日本包装技術協会；包装技術、2004; 42(3): 227-230.

## 分析・合成・調香技術の総合による 新規食品香料開発



長谷川香料株式会社 顧問 (前総合研究所長) 南木 昂①  
 長谷川香料株式会社 総合研究所技術研究所 黒林 淑子②  
 長谷川香料株式会社 総合研究所技術研究所 渡辺 広幸③  
 長谷川香料株式会社 総合研究所フレーバー研究所 前田 知子④

### はじめに

栄養摂取という食品の一次機能は、日常において食品加工技術に広く支えられている。現代では加工食品は、“おいしさ”あるいは嗜好機能と呼ばれる二次機能を満たさなければ商業的に成立しない。天然感溢れる“おいしさ”には食品本来の香気が不可欠であるが、食品加工過程で香気が大幅に失われることがあるため、食品添加物としての香料の意義と役割は非常に大きい。

食品本来の香気は複雑であるが、香気の抽出と分析、調香、合成の3技術の総合により開発した新規香料をHASEAROMA®と位置付けて(図1)、困難な天然食品素材の香気再現に立ち向かった。即ちHASEAROMA®は、従来その効果が知られていなかった食材の微量香気成分を解き明かし、天然感溢れる香料製造に応用することを骨子とする研究開発品である。日常食を通じて摂取している香気成分の利用は、安全性の観点でも有利である。

### 1. 研究開発手法

#### (1-1) 香気の抽出

調香バランスの有力な情報を調香師に提供するためには、研究対象素材の抽出操作で香気成分自体が変化しないこと、組成が変化しないことが課題である。我々は、分析素材に合わせてそのつど抽出法・蒸留法の条件を最適化し、良好な香気バランスの香気抽出物を得ることを第一に考えている。その結果として、SPACE-Th®法及びAquaspace®法などの香気捕集法を開発して、香気成分の忠実な濃縮を可能とした。

#### (1-2) 分析

現在では広く香料研究手法に用いられており、1987年にGroschらによって提唱されたGC-匂いかぎを用いたAEDA(Aroma Extract Dilution Analysis)という分析法を利用して重要成分の探索を進めた。検出器として、人間の嗅覚を併用することにより複雑な混合物の中から微量でも香気的に重要な成分を見出すことが可能である。

また光学活性化合物は香気全体へ与える影響が大きく、キラルGC液相の研究により鏡像体純度の測定に極めて有用なCHIRAMIX®を開発した。その結果、複数の化合物の分析が1回の測定で可能となり、研究の迅速化を達成した。

#### (1-3) 合成

AEDA法で絞り込まれる成分には極微量なものもあり、得られるマススペクトルのみでは詳細な異性体情報などを決定することはできず、推定化合物が入手できない場合は一致するまで合成を繰り返して構造を確定する必要がある。合成部門は香料原料を調香師へ供給して研究支援を行い、ひいては安価な香料を消費者に提供するという製造上の使命も兼ねており、迅速かつ経済的な有機合成が求められる。

#### (1-4) 調香

これらの情報や香料原料は全て調香師へ提供され、調合香料の開発が行われる。我々が日常感じる香気は複雑であるが、全ての香気成分を解明することが香料産業の目的ではない。鍵となる香料成分を選定し、少数品目で経済的に優れた香料を製造することが目的である。通常熟練調香師の育成には10年ほどを要し、千を越える匂い物質を記憶して自在に使い分ける能力が求められる。

上記研究手法により、従来香料として利用されていなかった高い貢献度を示す微量成分が次々と発見されてきており、それらの応用により嗜好性の高い独自性のあるHASEAROMA®の開発を行うことができた。以下に商業化に繋がった代表的な香料開発例を説明する。

### 2. 商業化実用例

#### (2-1) ユズ香気の研究～YUZUNONE®の発見と応用～

日本にはユズに関わる多くの文化があるが、限られた生産量によりユズ香料の需要は高い。果皮油から得られた香気抽出物のAEDAにより、ユズ独特の精油感を強く感じる箇所が指摘され、分画を繰り返すことで求める成分のマススペクトルを得ることに成功した。推定化合物を化学合成して天然物と比較したところ、6,8,10-undecatrien-3-oneが一致した(図2)。天然中の異性体の存在割合は、(6E,8E)体と(6Z,8E)体が約1:6で

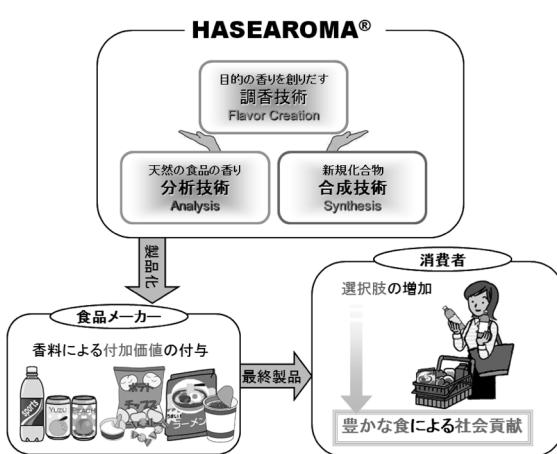


図1 HASEAROMA®社会貢献図

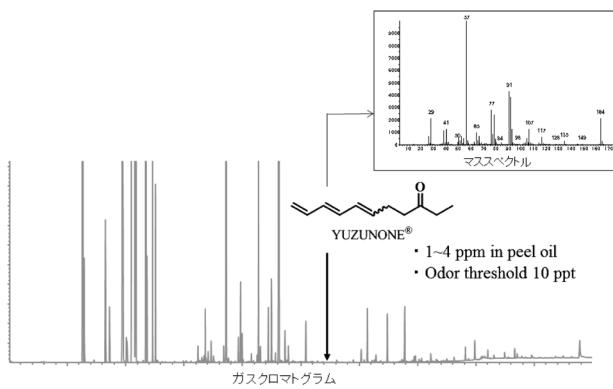


図2 ユズ果皮油の分析

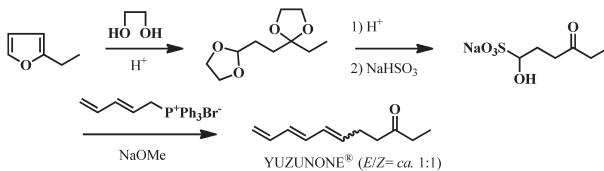


図3 YUZUNONE®の合成法

あった。この化合物は世界で報告例のない新規物質であり、YUZUNONE®と命名した。その後の調香研究において、果皮油中に僅か数ppmしか含まれていないYUZUNONE®はユズの特徴を香料で表現する上で欠かせない香気成分と判明し、研究で得られたその他の知見を生かしてユズの香気の忠実な再現に成功した。YUZUNONE®は10 pptの水中閾値を示し、これは50mプールに1滴の希釈率でも十分匂う強度である。

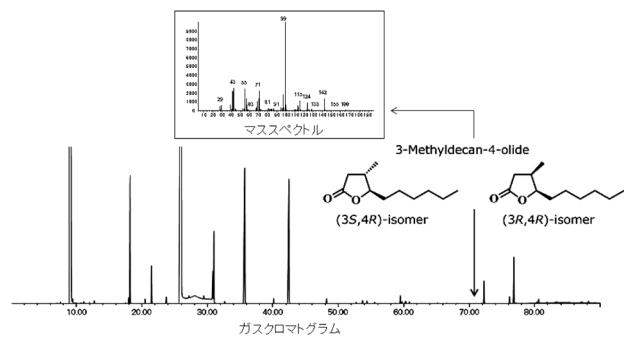
経済的で簡便な合成方法の開発を進めた結果、現在ではその供給体制に不安はなく、多くの香料の差別化と付加価値付与に運用されている(図3)。

#### (2-2) ワサビ香気の研究～重要成分としてのラクトンの寄与～

鮨の世界的普及により増加しているワサビ需要に着目した。本ワサビより得た香気濃縮物のAEDAにより、ワサビ中の成分としては従来報告のない3-methyldecan-4-olideを見出した。このラクトンのcis/trans体は、ワサビ以外の香気成分としては既知であるが、ラクトン類がワサビ香気に寄与しているという有用な新知見を得た。天然物中の光学活性体比率の確認なども行い、ワサビフレーバーの開発に応用した(図4)。

#### (2-3) 鰯節香気の研究～食品から初めて見出した不飽和アルデヒドの“おいしさ”への寄与～

鰯節は日本食の基本となるだし汁の素材である。鰯節を炭酸ガス超臨界抽出して得られた香気濃縮物のAEDAを詳細に行なったところ、木材様の強い貢献度を示す微量成分が調香師により指摘された。マススペクトルにより4,7-tridecadienalが推定され、(4Z,7Z)-4,7-tridecadienal(以下TDD)を別途合成したこと、鰯節中の推定成分とマススペクトル、GC保持時間、香気特性が完全に一致したことにより二重結合の配置を確定させた(図5)。TDDが食品から検出されたのは初めての例であり、鰯節香気を忠実に再現する上で欠かせない重要成分であることがその後の研究により明らかとなった。興味深いことに



**pokka sapporo**

## 交流高電界法を利用した果汁製品の製造

ポッカサッポロフード & ビバレッジ株式会社

### はじめに

果汁等の飲料は、食品衛生法により清涼飲料水と定義され、製品のpHや保存温度によって加熱殺菌の基準が定められている食品である。しかしながら、この加熱過程で熱に弱い香気成分や有用な機能成分の損失が問題となっていた。さらに、近年においては、果汁の様な低pH(pH 4.0未満)状態で生育し、高い耐熱性を有する好酸性耐熱性菌(TAB)や耐熱性カビなどが発見され、pH 4.0未満の果汁の殺菌においても100℃以上で数十秒間といった超高温短時間殺菌(UHT殺菌)を行い、商業的無菌の観点から耐熱性胞子を死滅させる必要が製造上必要になっている。この商業的無菌が達成できる加熱殺菌条件は、もちろん食品衛生法に定められた基準よりも非常に高い加熱条件で処理する必要があり、食品の品質を大きく損なう要因になっている。一方、お客様の食品(果汁飲料)に対する嗜好は、天然に近い搾りたての品質を求める傾向にあり、非加熱果汁、ストレート果汁や混濁果汁に対応した商品が望まれている。

そこで、当社は、食品衛生法の基準に適合し、耐熱性胞子等を効率的に殺菌可能な技術開発を2003年より(独)農研機構食品総合研究所と共同で電気エネルギーを利用して食品自身を自己発熱させる交流高電界殺菌法の開発を開始し、業界で初めて本技術を利用した果汁製造ラインを2013年に構築し、2014年2月より本ラインで生産された果汁製品の発売を行っている。

### 1. 交流高電界法とは

電気抵抗を持つ食品に一対の金属の電極を介して、その電極間に交流電源で電圧を印加すると食品内部を流れる電流とそれに逆らう電気抵抗により食品自身が自己発熱することを利用したジュール加熱(オーミック加熱)と高電界の印加によって微生物細胞内外の電位差でクーロン力が生じることを利用した電気穿孔(エレクトロポーレーション)などによる微生物損傷の相乗効果によって、液状食品中の微生物を1秒以内の極短時間で殺菌できる技術である。

具体的には、ジュール加熱とは材料の両端に電圧(V)を印加した場合に材料内部に生じた電気勾配を小さくしようとする力に従って電気を運ぶキャリアーの移動がおこる。このときに食品では、キャリアーが+、-イオンであることや食品に含まれる成分の構造や不純物などにより電気抵抗が(R)が生じる。この電気抵抗により運動エネルギーが熱エネルギー(P)に変換され、材料に流れる電流(I)とR、Vから下記により計算される法則である。

$$P = I^2 R = V^2 / R$$

また、細胞の電気穿孔とは、細胞の種類や大きさにかかわらず、細胞一個当たり1V以上の電位差が与えられた場合、細胞膜の絶縁破壊が生じ、細胞膜に局所的な電気機械的な不安定性

のために穴が開く現象を指し、細胞が死滅する。図1にジュール加熱および細胞の電気穿孔を示す。

### 2. 交流高電界技術の殺菌特性<sup>1,2)</sup>

交流高電界法の有芽胞細菌の殺菌特性を飲料中で問題なる中温性耐熱性菌や高温性耐熱性菌およびTABを用いて明らかにした。本交流高電界法は、印加電界の強度に比例して殺菌効果が向上し、流れる電流には殺菌効果が依存しないことを明らかにした。また、各種耐熱性胞子の殺菌が開始する温度は、各微生物胞子が有する耐熱性(F値)から推定されることが分かり、その時の向上率は、D値の減少として表され、D値が大きい胞子(高い温度で処理しないと殺菌できない胞子)ほど、その効果が大きくなることを明らかにした。

また、果汁で問題となるTABは、従来の加熱のみの処理に比べ殺菌速度として約30倍速いことも明らかにした。

### 3. 交流高電界殺菌法の電極設計とスケールアップ

#### 1) 電極設計と耐久性

交流高電界殺菌法の殺菌効果および電極の耐久性や安定性を確保する上で重要な要因となるのは、電極の構造である。但し、交流高電界法は、電極の通過時間が0.1秒以内と極短時間である点と用いられる電極間には数百~数千V/cmの電界が生じているため、そこに熱電対等のセンサーを挿入して直接材料の温度を測定することは不可能である。そこで、我々は、流れる食品に電界を印加したときに材料にどのようない電界が印加されて、加熱されるのかをコンピューターシミュレーション(Computer Fluid Dynamics)による解析結果を元にした電極設計を行った。具体的には、電極内部の流速分布、温度分布、電界分布を明らか<sup>3)</sup>にし、最終的な実生産機には、流速、温度の分布の偏差が最も小さくなる様に設計することができた。

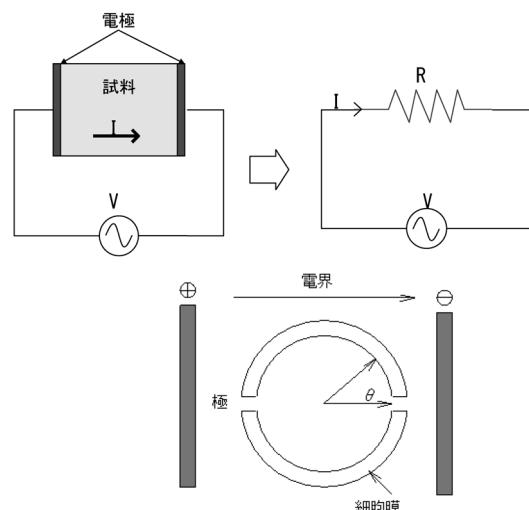


図1 ジュール加熱と電気穿孔  
図上：ジュール加熱、図下：電気穿孔

また、設計した電極の耐久性として長時間食品の通液処理後の殺菌効果や電極の表面粗さおよびオージェ分析によるチタニウム製電極の元素分析を行い、食品を長時間処理しても殺菌効果に変化が認められないことや電極表面に腐食等の発生が無く、電極の平滑性が損なわれないことを明らかにした。

さらに、電極表面には酸化膜が均一に形成され、酸化チタンとして安定化していることも分かり<sup>4)</sup>、食品を殺菌する装置としての安定性や耐久性が問題無いことを明らかに出来た。

### 2) 交流高電界装置のスケールアップ

清涼飲料の製造ラインは、一般的に時間あたり数千L～数万L処理する能力が求められる。当社は、処理能力として時間60Lの処理装置にて各種微生物胞子の殺菌特性や電極の耐久性およびコーヒー、茶、果汁などの各種飲料に応用できる装置に改良した。その後、装置能力を500L/hrにスケールアップを行い、さらに2,000L/hrの装置を製作し液状食品を殺菌できる装置によって、実際の生産現場の実証試験機として殺菌試験、製品の品質検査、製品の保存試験を行い、食品製造に問題無いことを確認した。また、食品を数千時間処理しても電極の平滑性が損なわれず腐食等が発生しないことも確認し、飲料の実ライン製造設備として問題無いこと実証した。

### 3) 実用化した飲料の製造ラインの特徴とその効果

2013年12月に弊社 名古屋第3工場に、毎時5,000Lの処理能力を有する工場を竣工した。本生産ラインの特徴としては、食品の品質劣化させる要因である酸化・熱劣化を低減・抑制したライン構成(ナチュラルレモンテイスト製法)になっている。具体的には、酸化劣化を防止するために、原料水および製造工程中のタンクや配管中の酸素を可能な限り除去した調合工程と殺菌工程に交流高電界殺菌法を利用して熱劣化を防止することで、お客様の要望であるフレッシュで搾りたての高品質な商品をお届けすることができるライン構成になっている。

本ラインで製造したポッカレモンの商品としては、従来の加熱殺菌のみによる殺菌法に比べて、熱による変色を約2/5に抑制し、加熱臭の発生を約1/8、ビタミンCの減少を約1/10などに抑えられ、レモンの特徴的な香気成分を多く残存させ、逆に、劣化臭の成分の発生を低減できた。本効果は、当社官能評価パネラーの試験によっても、爽やかなレモンの風味やレモン



図2 交流高電界殺菌を利用した商品群

の果皮の風味などの項目で有意に向上し、逆に、焦げた風味やイモ臭などの項目で有意に抑制される等、成分分析の結果を裏付ける高品質な製品を製造することができている。

実際に本ラインで製造している商品群を図2に示す。

最後に、本製造ラインにより生産される商品の品質として、よりフレッシュで搾りたての品質を再現できる様になったことから、お客様の満足度が向上できたと考えている。

#### (引用文献)

- 1) 井上孝司、河原(青山)優美子、池田成一郎、土方祥一、五十部誠一郎、植村邦彦 交流高電界による各種微生物胞子の殺菌. 日本食品工学会誌, Vol. 8, 3, p 123-130, (2007)
- 2) K. Uemura, I. Kobayashi, T. Inoue Inactivating of *Alicyclobacillus acidoterrestris* in Orange Juice by high electric field alternating current. Food Sci. Technol. Res., 15(3), p 211-216 (2009)
- 3) 植村邦彦、小林 功、井上孝司、中嶋光敏 交流高電界処理における電極内部の温度分布の解析. 食総研報, 71, p 21-32, (2007)
- 4) サイエンスフォーラム フレッシュ食品の高品質殺菌技術 p 359-366, ISBN978-4-916164-93-3

謝 辞 交流高電界殺菌技術の開発にあたり、(独)農研機構・食品総合研究所 植村邦彦ユニット長、日本大学 五十部誠一郎教授、筑波大学 中嶋光敏教授にご指導、ご尽力頂き、ここに深く感謝の意を表します。

光合成  $\text{CO}_2$  固定酵素 RuBisCO の機能進化研究

神戸大学大学院人間発達環境学研究科 准教授 蘆田 弘樹

## はじめに

カルビンサイクルは、光合成細菌、シアノバクテリア、藻類、植物などが利用する主要な  $\text{CO}_2$  固定経路である。カルビンサイクルの初発において、リブロースビスリン酸に  $\text{CO}_2$  を固定し、3-ホスホグリセリン酸を生成するカルボキシラーゼ反応を触媒する酵素が、リブロースビスリン酸カルボキシラーゼ／オキシゲナーゼ (RuBisCO) である。RuBisCO は光合成鍵酵素であるが、 $\text{O}_2$  を  $\text{CO}_2$  と誤認識し、同一触媒部位において、リブロースビスリン酸に対して、 $\text{O}_2$  を結合するオキシゲナーゼ反応も触媒する。オキシゲナーゼ反応はカルボキシラーゼ反応を拮抗的に阻害するため、高濃度  $\text{O}_2$  を含む現大気下では、RuBisCO の  $\text{CO}_2$  固定能を大きく抑制している。このような RuBisCO の非効率な  $\text{CO}_2$  固定酵素としての非効率的な特性が、様々な局面において光合成生物の  $\text{CO}_2$  固定速度を律速する大きな原因となっている。このような背景から、RuBisCO は光合成機能改良の研究ターゲットとして、これまで注目されてきた。RuBisCO がなぜ  $\text{CO}_2$  固定酵素として非効率な性質を示すのか、その理由が分子進化過程に隠されていると考え、この酵素の機能進化に関する研究を行ってきた。以下に研究成果の概要を紹介する。

## 1. RuBisCO-like protein を用いた RuBisCO の機能進化研究

RuBisCO 機能進化を考える上で興味深い研究対象として、枯草菌やアキアなどの多くの非光合成原核生物に RuBisCO とアミノ酸配列相同性を示す RuBisCO-like protein (RLP) を発見した。RLP は RuBisCO のカルボキシラーゼ及びオキシゲナーゼ両反応触媒能を全く示さず、非光合成原核生物における RLP の生体内機能が何であるか、なぜこれらの生物が RLP を有するのか、光合成・酵素化学分野において大いに注目されていた。当時全ゲノム解読が終了していた枯草菌において、RLP 遺伝子とその下流遺伝子から形成されるオペロンがメチオニン欠乏により発現誘導され、さらに、RLP 遺伝子破壊株がメチオニン再生経路中間代謝産物を单一硫黄源に生育できないことから、RLP がこの経路で機能すると予想した。メチオニン再生経路は、s-アデノシルメチオニンからのポリアミン合成副産物であるメチルチオリボースの還元硫黄をメチオニンに再生する経路で、*Klebsiella* で予想されていたものの、明らかでなかった。RLP オペロンとその周辺の機能未知遺伝子の大腸菌組換えタンパク質を用い、順次、反応生成物の  $^1\text{H-NMR}$  と UV スペクトル解析を行い、メチオニン再生経路の代謝産物と酵素を同定するとともに、RLP がこの経路酵素の 2,3-ジケト-5-メチルチオベンチル-1-リン酸エノラーゼであることを明らかにした。

RLP が、RuBisCO の機能する炭素代謝とは全くことなる含硫アミノ酸代謝で機能していたことは、非常に驚きであった。しかしながら興味深いことに、RLP の基質は RuBisCO の基質

リブロースビスリン酸と構造が類似しており、RLP エノラーゼ反応は RuBisCO 触媒反応の初発ステップであるリブロースビスリン酸のエノール化と酷似していた(図1)。大阪大学大学院工学研究科の松村浩由博士グループとの共同研究による RLP の X 線結晶解析の結果、RLP の全体的な構造は RuBisCO と類似し、ホモダイマー境界に触媒中心を形成していた。構造解析に加え、アミノ酸置換変異酵素の解析から、RLP と RuBisCO は構造的に保存された活性中心で共通残基を用いてそれぞれの反応を触媒していることを明らかにした(図2)。また、RuBisCO の特徴として、エノール化の脱プロトンに触媒リジン残基の  $\epsilon$ -アミノ基のカルバミル化が必須であるが、この反応様式が RLP でも保存されていた。これらの結果から、RLP と光合成 RuBisCO の進化的・機能的関連性が強く示された。RLP を有するアキアやバクテリアが、光合成生物以前に出現していた進化仮説から、光合成  $\text{CO}_2$  固定酵素 RuBisCO の生きた化石酵素の発見として、TV や新聞などで大々的に報道された。現在では、RuBisCO 進化研究から発展させ、光合成カルビンサイクルの進化的な原型回路がアキアに存在することを発見し、光合成の生物進化の過程でどのように確立されたのかを解明しようとしている。

RLP の機能同定の過程でメチオニン再生経路を明らかにしたが、その中でも新規酵素であったイソメラーゼ、デヒドラターゼの酵素特性・構造を明らかにした。これら RLP 研究から派生した研究は、メチオニン再生経路がヒトを含めた様々な生物に広く分布することを明らかにしたとともに、特にヒトにおいては、この経路がアポトーシスに関わる発見にも繋がった。

## 2. 機能進化に着目した RuBisCO 反応機構の解明

RLP の研究成果は、RuBisCO の分子・機能進化を探るだけ

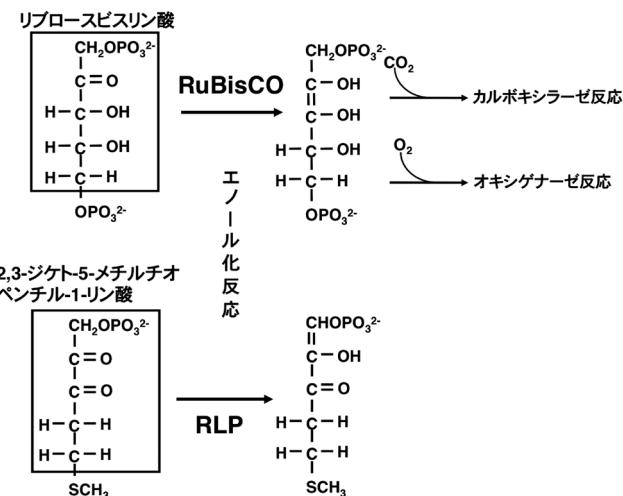


図1 RLP と光合成 RuBisCO の触媒反応の比較

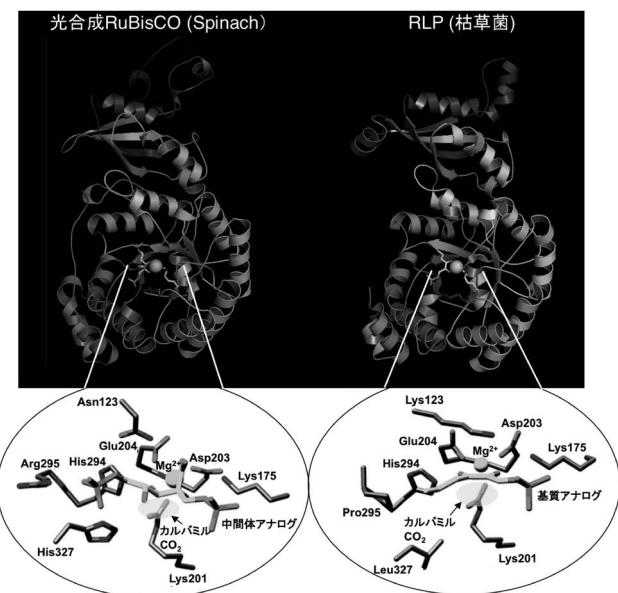


図2 RLP と光合成RuBisCO の構造類似性

RLP と光合成RuBisCO は全体構造が良く似ており、活性中心における触媒残基の立体配置も酷似している。

でなく、これまで光合成生物内でしか進めることができなかつたRuBisCO触媒機構の解明研究を新たな方向へ導くことを可能とした。実際、RLP と RuBisCO で保存される機能未知アミノ酸残基に着目し、これら残基に関する構造活性相関比較研究から、光合成RuBisCO のみを用いた研究からは同定できなかつたRuBisCO カルボキシラーゼ反応に関与するアミノ酸残基や構造を明らかにした。

RLP を用いたRuBisCO の反応機構解析研究と並行して、光合成生物種の違いにより RuBisCO の CO<sub>2</sub>識別能が大きく異なることに注目し、CO<sub>2</sub>識別能に関与するアミノ酸残基や構造の同定を進めてきた。地球上で最も高い植物RuBisCO の3倍ものCO<sub>2</sub>識別能を示す好熱性原始紅藻 *Galdieria* RuBisCO と他のRuBisCO の配列・構造比較により、*Galdieria* RuBisCO が高CO<sub>2</sub>識別能を示すための触媒ループ安定化残基を見出した。この残基は、紅藻型RuBisCO では完全に保存されていたが、植物型RuBisCO では異なるアミノ酸に置換されていた。実際、RuBisCO研究モデルであるシアノバクテリア RuBisCO に紅藻型残基を導入することでCO<sub>2</sub>識別能が17%増加することを明らかにした。*Galdieria* が好熱性であることから、高温適応している光合成生物のRuBisCO が高いCO<sub>2</sub>識別能を有している可能性が考えられた。そこで、光合成生物の中でも最も高温適応を果たしている好熱性シアノバクテリアに注目し、このRuBisCO が常温性シアノバクテリアのものより5~6倍のCO<sub>2</sub>

親和性を示すことを発見した。現在、好熱性シアノバクテリア RuBisCO のCO<sub>2</sub>識別能関与残基の同定を進めている。

#### おわりに

これまで述べてきた、機能進化に着目したRuBisCOの研究成果は、光合成能強化を介した植物生産性向上やバイオ燃料高生産に応用しようとしている。原始紅藻RuBisCOの高CO<sub>2</sub>識別残基は、研究室で確立した植物葉緑体形質転換法を用い、葉緑体ゲノムにコードされるRuBisCOへ導入した形質転換タバコを作製し、植物光合成機能改良へ応用展開している。また、アルコール発酵菌のエタノール合成系を導入し、光合成直接的にエタノール生産を可能としたシアノバクテリアに、RuBisCO機能改良を組み合わせ、バイオエタノール高生産シアノバクテリアを確立し、現在も生産性改良研究を進めている。

**謝 辞** 本研究は、奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科分化・形態形成学研究室と神戸大学大学院人間発達環境学研究科光合成機能研究室で行われたものです。本研究の機会を与えていただくとともに、本研究だけでなく、公私にわたり学生時代から今日まで多大なご指導ご鞭撻を賜りました奈良先端科学技術大学院大学名誉教授 横田明穂先生（現先端科学技術研究推進センター特任教授）に心から感謝申し上げます。分化・形態形成学研究室において、多大なご指導を頂きました京都大学大学院生命科学研究科教授 河内孝之先生、石川県立大学生物資源工学研究所准教授 竹村美保先生、神戸大学農学部准教授 三宅親弘先生、鳥取大学農学部准教授 明石欣也先生、奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科助教 宗景ゆり先生に厚く御礼申し上げます。常日頃から激励と暖かいご助言をいただきました、近畿大学農学部教授 重岡成先生、近畿大学農学部准教授 田茂井政宏先生に感謝致します。また、共同研究者として多大なご協力をいただきました、奈良先端科学技術大学院大学学長 小笠原直毅先生、奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科助教 小林和夫先生、大阪大学大学院工学研究科准教授 松村浩由先生、大阪大学大学院工学研究科助教 溝端栄一先生、奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科助教 斎藤洋太郎先生に感謝致します。さらに、本研究に参加し支えてくれた奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科分化・形態形成学研究室の院修了生、院生、研究補助員諸氏に感謝致します。最後になりましたが、本奨励賞にご推薦くださいました日本農芸化学会関西支部長・内海龍太郎先生（近畿大学農学部教授）ならびにご支援を賜りました農芸化学会関西支部の諸先生方に厚く御礼申し上げます。

## 立体構造に基づく糖質関連酵素の反応機構の解明とポストゲノミクスへの新展開



福井県立大学生物資源学部 准教授 伊藤貴文

## はじめに

糖質は、微生物から植物、動物に至るまで多様かつ豊富に存在し、エネルギー貯蔵や細胞形態維持に重要な機能を果たしている。他方、生物は、多糖を利用するため、あるいは、宿主へ感染・腐生・共生するために、多様な酵素と洗練された戦略を持って多糖を分解している。本研究では、新規酵素である細菌特異的不飽和糖質ヒドロラーゼ、糖質異性化酵素、細菌細胞表層発現型キチナーゼに特に着目し、構造生物学的手法を用いて、それらの基質認識や触媒反応に関わる分子機構の解明を行った。同時に、これまで機能が不明であったタンパク質の機能を立体構造に基づいて明らかにすることにより、ポスト構造ゲノミクスの重要性を示した。これらの反応機構は、既知の反応機構とは全く異なり、細菌感染症に対する新規治療法の提案や糖質産業におけるバイオプロセスの選択肢の拡大に繋がった。以下にその概要を紹介する。

## 1. 不飽和糖質ヒドロラーゼの構造・機能相関

重篤な感染症（肺炎、敗血症、静脈炎や髄膜炎など）を引き起こす連鎖球菌は、多糖リニアーゼを産生し、ヒアルロン酸やコンドロイチンといった動物細胞表層多糖（グリコサミノグリカン）を分解して宿主細胞に侵入する。その際、連鎖球菌は感染因子として不飽和グルクロニルヒドロラーゼ（UGL）も協奏的に利用し、多糖リニアーゼ反応産物である不飽和糖質を加水分解する。UGLの立体構造を1.8 Å 分解能で決定した結果、本酵素が $(\alpha/\alpha)_6$ -バレル構造を基本骨格に持ち、 $(\alpha/\alpha)_6$ -バレル構造が糖質加水分解酵素に適した基本骨格であることが示された（図1A）。さらに、数種の基質との複合体の立体構造解析（1.7–1.9 Å 分解能）、重水素を利用した同位体効果の解析、および酸素-18安定同位体標識水を用いた酵素反応産物の質量分析から、UGLが新規な反応機構を示すことが明らかとなった。一般的な糖質加水分解酵素はグリコシド結合を水和し切断するが、UGLは非還元末端の不飽和糖に存在する二重結合を水和することで触媒反応を開始し、グリコシド結合を水和することなく切断していた（図1B）。また、UGLの高次構造ホモログYteRを枯草菌から見出し、機能不明であったYteRが、植物細胞壁ラムノガラクトロン酸に由来する不飽和糖質に作用し、不飽和ガラクトロン酸を遊離する新規酵素であることを明らかにした。そして、Henrissatらが提唱するグリコシダーゼファミリーに新たなファミリーGH-105を構築した。GH-105には、枯草菌、*Erwinia*属や*Agrobacterium*属などの多数の植物病原性細菌由来の機能不明タンパク質が含まれ、GH-105酵素も、UGLと同様、植物の感染因子として働くことが示唆された。

これらの知見によって、グリコシド結合の水和を介さない新規な糖質加水分解機構が提唱されただけでなく、GH-105酵素の構造・機能相関解析によってポスト構造ゲノム解析の有用性も示された。また、多糖リニアーゼやその反応産物に作用する不飽和糖質ヒドロラーゼは細菌特異的であるため、その新規でか

つ特異的な反応機構に基づいて、国内外で阻害剤研究が現在盛んに行われている。さらに、 $(\alpha/\alpha)_6$ -バレル構造による加水分解反応機構および後述する異性化反応機構が示されたことで、これら $(\alpha/\alpha)_6$ -バレル酵素の反応特異性の制御も可能となった。

## 2. 糖質異性化酵素の構造・機能相関

シアル酸の工業的生産に利用される腎臓由来N-アシル-D-グルコサミン2-エピメラーゼ（AGE）は、N-アセチル-D-グルコサミン（GlcNAc）とN-アセチル-D-マンノサミン（ManNAc）の2-エピメリ化反応を触媒するが、血圧制御系レニン結合タンパク質としての機能も持つ。AGEの立体構造を2.0 Å 分解能で決定した結果、基質結合部位の詳細な構造が明らかとなり、本酵素も $(\alpha/\alpha)_6$ -バレル構造を基本骨格とすることが示された（図2A）。さらに、酵素のダイマー面は静電的相互作用と疎水性相互作用により形成されていることが示され、従来の説であったロイシンジッパー・モチーフの関与を完全に否定した。この結果、血圧制御系と糖代謝系の連関が明らかとなり、血圧制御学に重要な視座を与えることとなった。また、ポスト構造ゲノム解析から、AGE立体構造ホモログとしてサルモネラ菌由来タンパク質YihSが見出された。機能解析の結果、YihSがグルコース、マンノース、およびフルクトースを基質とするイソメラーゼ/2-エピメラーゼ活性を有する酵素であることが示された。そして、基質との複合体の立体構造を1.6 Å 分解能で解析した結果、 $(\alpha/\alpha)_6$ -バレル基本骨格による異性化反応機構が提示された（図2B, C）。この反応機構は、工業用酵素キシロースイソメラーゼを代表とする既知の金属依存性異性化反応機構とは全く異なっていた。よって、 $(\alpha/\alpha)_6$ -バレル異性化酵素は、

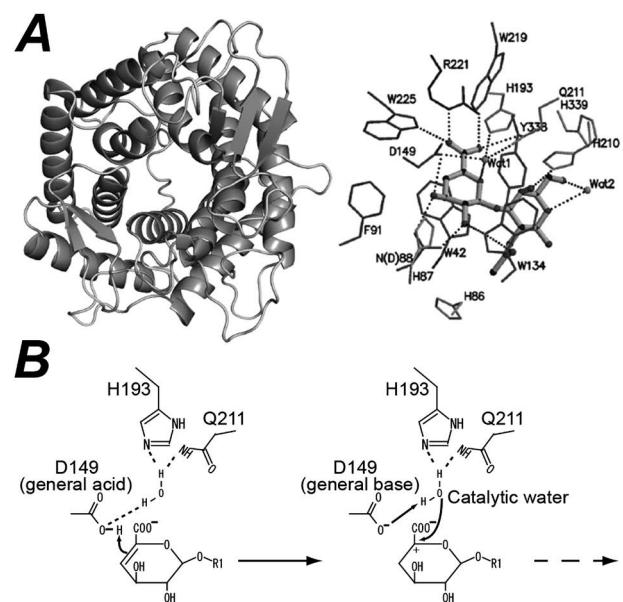


図1 不飽和グルクニルヒドロラーゼの立体構造および活性部位（A）と不飽和二重結合への水和（B）

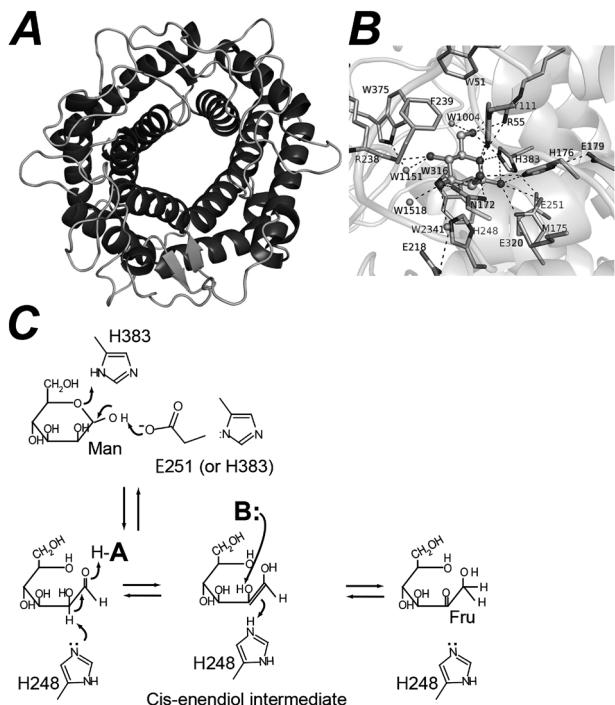


図2 腎臓由来N-アシル-D-グルコサミン2-エピメラーゼの立体構造(A), サルモネラ菌由来YihSの活性部位(B)と $(\alpha/\alpha)$ -バレル構造ファミリーによる異性化反応機構(C)

金属依存性酵素の反応機構に起因する反応pHの本質的な問題、つまり、アルカリ性の条件下でしか異性化反応を工業的に利用できなかった問題の解決に期待が持たれる。

### 3. 細胞表層発現型キチナーゼの構造・機能相関

多糖キチナは、セルロースに次いで地球上に多く存在するバイオマスであり、その多彩な機能を利用して農業資材や健康機能性食品として利用する研究が盛んに行われてきた。しかし、キチナの高度利用においては、利用目的に適した鎖長にまで分解することが必須であるが、GlcNAcが重合した構造は非常に安定であり、その分解は容易ではない。キチナの分解とその制御技術の確立は未だ重要な課題である。細菌 *Paenibacillus* sp. FPU-7 (*P. FPU-7*) は、真菌細胞壁のみならずカニ殻に含まれるキチナをも強力に分解する。また、*P. FPU-7* は従来知られている細胞外キチナーゼの他に、分子量15万の新規巨大キチナーゼ ChiW を細胞表層に提示しており、グラム陽性細菌が巧妙かつ強力な細胞表層多糖分解機構を有していることが示された(図3)。ChiWは、2つの相同的な触媒ドメインを有し、不溶性の多糖キチナに対して極めて高い分解活性を持つ。ChiWの「複合ドメイン構造」と「高いキチナ分解活性」の構造機能相関の解明は、難分解性高分子多糖の酵素的分解法の確立のみならず、糖質科学の発展に大きく貢献することが期待される。一方、キチナのオリゴ糖(6糖など)には、高等動植物の生体防御機構を活性化するなどの機能が認められ、農業資材としての需要が急速に拡大しているが、現在、酸による部分分解により製造されているため、その生産効率の低さと高い環境負荷が問題となっている。目的とする鎖長のオリゴ糖を大量に生産する技術は未だに確立されていない。そのような背景の下、ChiWの新たな触媒作用として、オリゴ糖鎖を合成する強い糖転移活性を見出した。現在、タンパク質工学的手法を利用して、酵素機能の最適化を行い、機能性オリゴ糖合成法の確立に資する多くの知見を蓄積している。

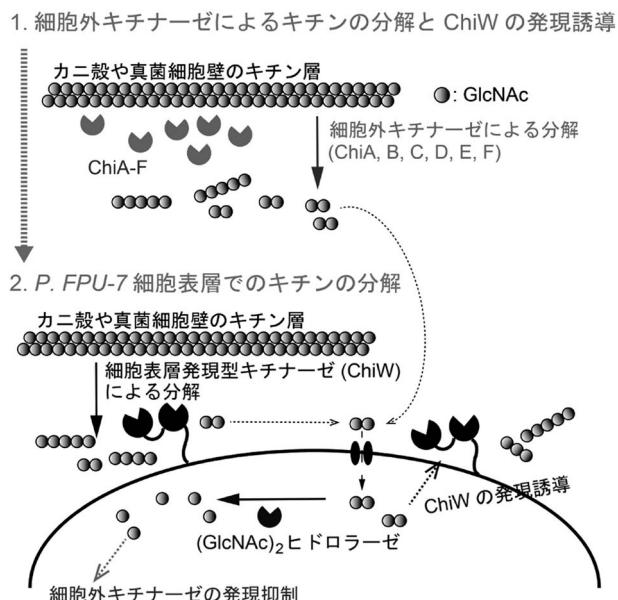


図3 *Paenibacillus* FPU-7株によるキチナ分解機構

### おわりに

これまで研究対象とした酵素は、糖質の加水分解や異性化といった極めて一般的な化学反応を触媒するが、それらの反応機構を構造生物学に基づいて詳細に解析した結果、既知の反応とは全く異なる新規な反応機構を示すことが明らかとなり、糖質関連酵素の分子設計の可能性を拓げた。さらに、これらの研究成果は、農薬や医薬の分子設計、産業分野における新規バイオプロセスの開発や代用酵素の利用、ならびに機能性オリゴ糖生産への画期的な展開をも可能とする。

**謝 辞** 本研究は、京都大学農学研究科食品生物科学専攻生物機能変換学分野および福井県立大学生物資源学部にて行われました。本研究を行う機会を与えていただきとともに、公私にわたり終始ご指導、ご鞭撻をいただいた京都大学名誉教授の村田幸作先生に深く感謝申し上げます。福井県立大学生物資源学部教授日び隆雄先生には、引き続き研究の機会を与えていただいたのみならず、多くのご助言と温かい励ましをいただきました。心より感謝申し上げます。京都大学農学研究科食品生物科学専攻生物機能変換学分野の准教授橋本涉先生には、温かい励ましをいただくとともに数々のご指導を賜りました。同分野の助教河井重幸先生には、多くの有意義なご助言をいただきました。両先生に深く感謝いたします。福井県立大学生物資源学部教授木元久先生にも多くの貴重なご助言をいただきました。深く感謝いたします。京都大学農学部生物機能化学科学生時代、最初に酵素への深い研究興味を抱く機会を与えていただきました京都大学名誉教授井上國世先生に厚くお礼申し上げます。京都大学農学研究科農学専攻教授の故内海成先生と同研究科応用生命科学専攻教授の三上文三先生には、研究員として、多くの激励とご指導を賜りました。ここに深く感謝いたします。本研究は、住友化学株式会社とマルキンバイオ株式会社の研究員の方々、並びにこれまで所属してきました研究室に在籍され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、深く感謝いたします。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び隆雄先生に重ねてお礼申し上げます。

## 甲殻類ペプチドホルモンに関する生物有機化学的研究



東海大学工学部生命化学科 講師 片山秀和

## はじめに

生体内の恒常性の維持や細胞の分化などは、一般的に内分泌的な制御下におかれていることが多い、甲殻類動物もその例外ではない。例えば甲殻類の血糖値は、甲殻類血糖上昇ホルモン(CHH)によって調節され、脱皮は脱皮ホルモン(エクジステロイド)によって促進されることが知られている。本講演では、甲殻類動物の種々の生命現象に焦点をあて、その内分泌制御の分子機構の解明を目的として進めてきた演者の研究の一端を紹介する。

### 1. 甲殻類血糖上昇ホルモンファミリーペプチド：立体構造解析と構造活性相関

甲殻類の体液中に存在する主要な糖はグルコースであるが、グルコース濃度は甲殻類血糖上昇ホルモン(CHH)とよばれる72アミノ酸残基からなるペプチドホルモンによって制御されている。一方、甲殻類の脱皮は脱皮ホルモンにより促進されるが、脱皮ホルモンの合成は脱皮抑制ホルモン(MIH)によって抑制的に制御されている。クルマエビ *Marsupenaeus japonicus* のMIHは77アミノ酸残基からなるペプチドホルモンであり、CHHと高い配列相同性を有することから、これらのホルモンはCHHファミリーを形成している。CHHは、多くの甲殻類動物において弱いながらもMIH活性を示すことが知られているが、MIHはCHH活性を一切示さない。このことは、ペプチドの一次構造上の特徴から説明することが困難であり、これらのホルモンの立体構造上の相違点に興味が持たれた。そこで、演者らはクルマエビ MIHの立体構造解析を行うことにした。

大腸菌を宿主とした組換えタンパク質発現系により、組換えMIHを調製し、天然物と同様のコンホメーションを保持していることを円二色性(CD)スペクトルにより確認した。この発現系を利用して<sup>15</sup>Nおよび<sup>13</sup>C/<sup>15</sup>Nで標識した組換えMIHを調製し、種々の二次元および三次元NMRスペクトルの解析から、MIHの立体構造を決定することができた。MIHは5つの $\alpha$ -ヘリックスを有し $\beta$ -構造を含まない立体構造であり、それまでに立体構造が報告されていた他のいずれのタンパク質とも立体構造上の類似性が見られなかった。

この立体構造を基にクルマエビ CHHの立体構造を推定し、

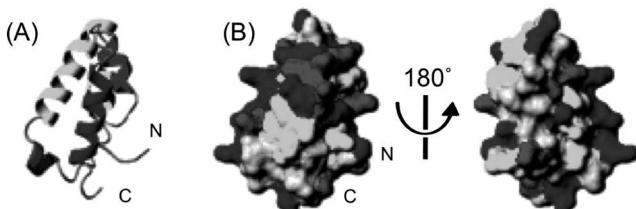


図1 クルマエビ MIH の立体構造のリボンモデル (A) および表面構造 (B)

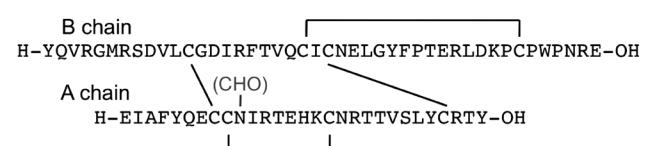
それらの構造を特に分子表面の電荷および疎水表面の分布を中心比較したところ、これらが顕著に異なる部位が見られた。CHHのC末端はアミド化されており、このアミド基がCHH活性に非常に重要であることを演者らは見出しているが、多くの甲殻類のMIHはアミド化されていない。表面構造が異なる部位がこのC末端近傍に位置しており、この周辺部位がホルモン機能に重要である可能性が考えられた。そこで、CHHおよびMIHの種々の変異体を調製し生物活性を比較したところ、予想通りこの領域に変異を入れたときに活性が顕著に低下することが見出され、CHHファミリーペプチドの機能部位をある程度特定することができた。このように、甲殻類のペプチドホルモンにおいて、立体構造に基づいた構造活性相関研究が行われたのはこれがはじめてのことである。

### 2. 甲殻類の造雄腺ホルモン：化学合成と構造・機能解析

甲殻類の性分化は、性ホルモンによる内分泌的制御下にあることが古くから知られており、オス特有の内分泌器官である造雄腺から分泌される造雄腺ホルモン(AGH)が存在するとその個体は機能的なオスへと性分化していく。AGHの化学構造は、オカダンゴムシ *Armadillidium vulgare*においてのみ決定されており、インスリン様ヘテロ二量体ペプチドであることが報告されている。甲殻類の性分化分子機構のより詳細な解析には、多量のAGHが必要になると考えられたが、AGHは生体内に微量しか存在していない。また遺伝子組換え技術による組換えタンパク質発現系では、ヘテロ二量体ペプチドの調製は一般的に困難である。一方、化学合成法は、インスリンファミリーペプチドの調製にも有効であり、これまでにいくつかのインスリン様ペプチドの合成も報告されている。そこで、化学合成によりオカダンゴムシ AGHの調製を試みた。

オカダンゴムシ AGHのA鎖には糖鎖が付加しており、その糖鎖が生物活性に重要である可能性がすでに報告されていた。また、AGHは他のインスリンファミリーペプチドとは異なる

(A)



(B)

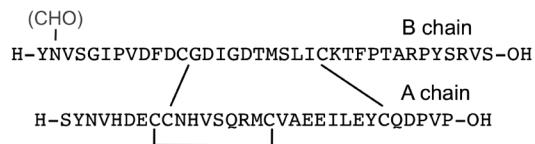


図2 (A) オカダンゴムシ AGH の構造、(B) クルマエビ IAG の構造。CHO は、糖鎖付加部位を示す

ジスルフィド結合架橋様式を有することが明らかにされていた。そこで、糖鎖付加部位を含む A鎖の一部を化学合成し、大腸菌発現系によって調製した B鎖から C ペプチドおよび A鎖の一部までの配列を有するペプチドと縮合し、均一な糖鎖構造を有する種々の AGH プロペプチドを得た。しかしながら、*in vitro* におけるフォールディング反応と酵素的な C ペプチドの除去によって得られた半合成 AGH は、糖鎖の有無に関わらず生物活性を示さなかった。ジスルフィド結合架橋様式の解析から、これらの半合成 AGH は天然型とは異なりインスリンと同様のジスルフィド結合を有していることが示され、図らずも AGH のジスルフィド異性体は活性を示さないことが明らかになった。一方、位置選択的なジスルフィド結合形成反応を用いた全合成によって、糖鎖を有する AGH に有意な活性が認められ、糖鎖を付加しないと活性が発現しないことが明らかになった。

オカダンゴムシ AGH について詳細な解析が進む一方、水産上の重要種である十脚目動物（エビ・カニ類）の AGH の構造解析の報告は無かった。近年、十脚目動物のオスの造雄腺で特異的に発現しているインスリン様遺伝子（インスリン様造雄腺因子、IAG）がクローニングされ、これが AGH であると期待されているがその直接的な証拠は得られていない。そこで、クルマエビ *M. japonicus* の IAG を標的として、化学合成による IAG の調製と機能解析を行った。オカダンゴムシ AGH と異なり、クルマエビ IAG は B鎖に N-結合型糖鎖付加モチーフが存在している。そこで、糖鎖を有するものと有さないもの、およびインスリンタイプのジスルフィド結合を有するものと AGH タイプのジスルフィド結合を有するものの 4種類の IAG を調製した。これらの *in vitro* における生物検定によって、インスリンタイプのジスルフィド結合架橋様式を有し、糖鎖を付加した IAG のみが有意な AGH 活性を示すことが明らかになった。これらの結果は、IAG が十脚目の AGH であることを直接的に示すものである。またそれと同時に、IAG がオカダンゴムシ

AGH とは異なるジスルフィド結合を有することを示しており、甲殻類におけるインスリンファミリーペプチドの分子進化に興味が持たれるところである。

#### おわりに

甲殻類の内分泌現象の分子機構の解明を目指して、構造生物学的な手法から有機化学的なアプローチまで幅広い技術を用いながら研究を進めてきた。その結果として、CHH ファミリーペプチドや AGH といったペプチドホルモンの構造と機能に関連する種々の発見をもたらすことができた。今後は、これまでに培った技術を利用して、あるいはさらに発展させることによって、甲殻類内分泌学のみならず様々な生命現象の分子機構の解明を目指していくつもりである。

本研究は、東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻生物有機化学研究室において大学院生時に行った研究、および東海大学工学部生命化学科において行った研究である。研究を開始する機会を与えていただき、また終始ご指導ご鞭撻を賜りました長澤寛道先生（現東京大学名誉教授）に深く感謝申し上げます。また、長澤先生には本賞にご推薦いただきました。改めて感謝申し上げます。東海大学において博士研究員として研究の場を与えていただきました中原義昭先生、ならびに北條裕信先生（現大阪大学蛋白質研究所教授）に厚く御礼申し上げます。研究を遂行するにあたり、多くの先生方、先輩方、共同研究者の皆様、学生たちのご協力がありました。すべての方々のお名前を挙げることはできませんが、特にお世話になりました相本三郎先生、川上徹先生（以上大阪大学）、田之倉優先生、永田宏次先生、作田庄平先生、永田晋治先生（以上東京大学）、長谷川由利子先生（慶應義塾大学）、園部治之先生（甲南大学）、大平剛先生（神奈川大学）、筒井直昭先生（岡山大学）にあらためて御礼申し上げます。最後になりましたが、本賞をいただけたことになりましたこと、関係する学会の諸先生方に厚く御礼申し上げます。

## 糖質代謝酵素の分子機構の解明と有用糖質の効率合成への応用展開



北海道大学大学院農学研究院 助教 佐分利 亘

## はじめに

糖質は、構成単糖、結合様式、重合度、分岐などにより多様であり、この代謝に関連する酵素も多岐にわたる。これらの酵素に関する研究は、糖質代謝やタンパク質の機能・構造への理解を深めるだけでなく、食品、医薬など身近なモノづくりに広く応用される。近年では健康増進作用を持つ機能性糖質の開発や再生可能エネルギーの生産への応用なども期待されており、糖質代謝酵素に関する研究の重要性はますます高まっている。我々は微生物に由来する糖質代謝酵素を中心に機能・構造解析を進め、有用糖質の効率合成へと研究を展開させてきた。以下にこれまでの研究成果の概要を紹介する。

### 1. セロビオース 2-エピメラーゼ (CE) の分子解析とエピラクトースの効率合成への応用

CEは、セロビオース ( $\text{Glc}\beta 1\text{-}4\text{Glc}$ ) の還元末端グルコース残基をマンノース残基に異性化し、 $4\text{-}O\text{-}\beta\text{-グルコシルマンノース}$  ( $\text{Glc}\beta 1\text{-}4\text{Man}$ ) を生成する酵素としてルーメン細菌 *Ruminococcus albus* に見出された。本酵素は、数ある糖質異性化酵素の中で唯一オリゴ糖のエピメリ化を触媒する。セロビオース以外にラクトース ( $\text{Gal}\beta 1\text{-}4\text{Glc}$ ) や  $\beta 1\text{-}4\text{-マンノビオース}$  ( $\text{Man}\beta 1\text{-}4\text{Man}$ ) などにも作用することから、CEは、 $\beta 1\text{-}4$ -結合からなる基質の還元末端グルコース残基もしくはマンノース残基に作用する酵素である。

我々は *R. albus* 由来CEのアミノ酸配列を基にCE様タンパク質の機能を解析し、CEが *Bacteroides fragilis* などの嫌気性腸内細菌から *Rhodothermus marinus* などの好気性好熱性細菌に至る様々な微生物に分布することを明らかにした。これらの酵素のうち *R. albus* および *R. marinus* 由来CEのX線結晶構造解析を行い、立体構造を明らかにした。*R. marinus* 由来CEとセロビイトール（競争阻害剤）の複合体では、セロビイトールは反応中間体と推定される *cis*-エンジオール中間体様のコンホーメーションで酵素に結合していた。この構造に基づき、グルコース残基からマンノース残基への反応において His390 が一般塩基触媒、His259 が一般酸触媒として還元末端糖残基の2位プロトンの授受を行う機構が考えられた（図1）。

CEとラクトースの反応において30%程の収率で得られるエピラクトース ( $\text{Gal}\beta 1\text{-}4\text{Man}$ ) は、加熱牛乳中に微量存在が知られるオリゴ糖である。我々は固定化CEによる連続合成法やCE反応液からの効率的精製法を整備し、kgスケールでの高純度エピラクトースの調製を可能とした。合成したエピラクトースを用いた生理機能試験により、エピラクトースが優れた腸内細菌叢改善作用やミネラル吸収促進効果を持つ機能性糖質であることが明らかになった。

### 2. 糖質の異性化と加リン酸分解による新規なヘミセルロース代謝経路の解明

*B. fragilis*において、CE遺伝子が $\beta$ -マンナンを加水分解す

る $\beta$ -マンナナーゼと $4\text{-}O\text{-}\beta\text{-マンノシルグルコース}$  ( $\text{Man}\beta 1\text{-}4\text{Glc}$ ) を特異的に加リン酸分解する $4\text{-}O\text{-}\beta\text{-マンノシルグルコースホスホリラーゼ}$  (MGP) をコードする遺伝子とクラスターを形成することが見出された。このことから $\beta$ -マンナナーゼによる加水分解後にCEによる $\beta 1\text{-}4\text{-マンノビオース}$ の異性化とMGPによる $\text{Man}\beta 1\text{-}4\text{Glc}$ の加リン酸分解が行われる $\beta$ -マンナン代謝経路が推定された。*R. marinus* や *Cellvibrio vulgaris* などの好気性CE生産菌にもMGPの存在は確認され、この代謝経路は嫌気性細菌に限定されないと考えられる。*R. albus* には、MGPと配列同一性が高いRaMP1と低いRaMP2が存在する。RaMP1はMGPであったが、RaMP2は $\text{Man}\beta 1\text{-}4\text{Glc}$ よりも3糖以上の $\beta 1\text{-}4\text{-マンノオリゴ糖}$ に高い活性を持つマンノオリゴ糖ホスホリラーゼであった。RaMP2の $\beta 1\text{-}4\text{-マンノビオース}$ に対する活性は低く、本酵素は $\beta$ -マンナンの代謝において長鎖マンノオリゴ糖を加リン酸分解して $\beta 1\text{-}4\text{-マンノビオース}$ を生じ、CEによる異性化につなぐ機能を担うと考えられた（図2）。

### 3. ルーメン細菌 *R. albus* のセロオリゴ糖代謝酵素の分子解析とオリゴ糖の効率合成

ルーメンの主要セルロース分解菌である *R. albus* では、ホスホリラーゼによるセロオリゴ糖の加リン酸分解が主要な分解経路と推定されていたが、この生化学的機能は未知であった。そこで *R. albus* ゲノムに存在する2つの推定セロオリゴ糖ホスホリラーゼ遺伝子 Rumal\_0187 と Rumal\_2403 にコードされる酵素の機能を解析し、Rumal\_0187 はセロビオースホスホリラーゼ (CBP)、Rumal\_2403 は3糖以上のセロオリゴ糖を加リン酸分解するセロデキストリンホスホリラーゼ (CDP) であることを明らかにした。*R. albus* の CDP は、逆反応で $\beta 1\text{-}4\text{-マンノビオース}$ を受容体としたことから、グルコマンナンなどの複合多糖の分解への寄与が推定された。CBPに関する研究では、還元末端Glc残基結合サイト（サブサイト+1）へのアミノ酸置換の導入 (Typ648のPheおよびValへの置換) によりサブサ

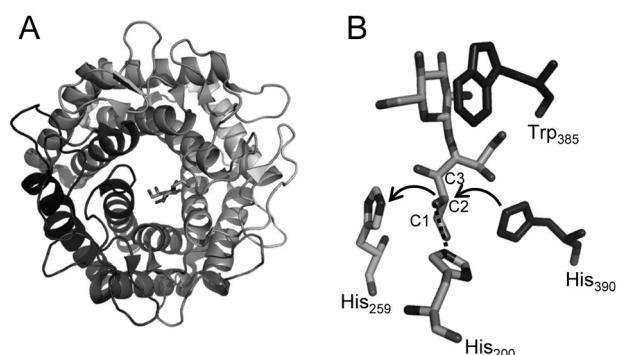


図1. *R. marinus* 由来CEの立体構造と推定反応機構  
A. セロビイトールとの複合体の全体構造；B. 活性中心の拡大図。

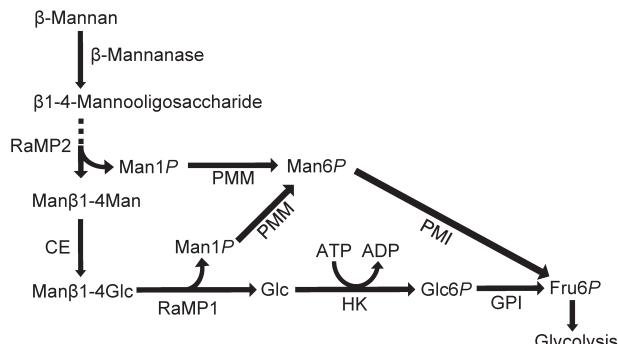


図2. *R. albus* における  $\beta$ -マンナンの推定代謝経路  
PMM, ホスホマンノムターゼ; PMI, ホスホマンノイソメラーゼ; HK, ヘキソキナーゼ; GPI, グルコースホスフェトイソメラーゼ.

イト+1におけるマンノースおよびN-アセチルグルコサミンへの特異性を向上させ、逆反応による4-O- $\beta$ -グルコシルマンノースおよび4-O- $\beta$ -グルコシルN-アセチルグルコサミンの合成を高効率化した。

#### 4. GH ファミリー13 (GH13) に属す糖質加水分解酵素 (GH) の構造と機能に関する研究

アミノ酸配列に基づく GH の分類の中で GH13 は  $\alpha$ -アミラーゼを中心とした酵素群であり、多様な酵素を含む。我々は GH13 酵素の多様な機能を支える構造因子の解析と GH13 酵素を利用したオリゴ糖や配糖体の効率合成法の開発を進めてきた。

$\alpha$ 1-6-結合からなるイソマルトオリゴ糖やデキストランの非還元性末端から加水分解によりグルコースを遊離するデキストラングルコシダーゼ (DG) をモデルとし、基質の鎖長や結合様式への特異性を導く構造因子を解析した。DG の長鎖基質に対する高活性には、DG に特徴的な短い触媒ドメインの  $\beta$ → $\alpha$  ループ4とサブサイト+1と+2の間に位置する Trp238 が重要なことを明らかにし、 $\alpha$ 1-6-結合への高い特異性にはサブサイト+1の Val195, Lys275 および Glu371 が重要なことを示した。求核触媒残基の COO<sup>-</sup>を SOO<sup>-</sup>に置換 (Asp194 を Cys に置換後、酸化、SOO<sup>-</sup>型酵素) することで糖転移活性が著しく向上することを見出し、糖転移活性を向上させる新しい手法として提案した (図3)。

配糖体合成に有用な酵素を得るため、マルトースからグリセロールへのグルコシル基転移活性を指標に探索し、海洋性細菌 *Halomonas* sp. H11 より GH13 に属す  $\alpha$ -グルコシダーゼ (HaG) を見出した。HaG のグリセロールとマルトースへの反応では、3糖以上のオリゴ糖が合成されず、 $\alpha$ -グルコシルグリセロールが効率的に合成された。基質特異性の解析の結果、HaG は2糖に対して厳密な鎖長特異性を持つことが明らかになり、この特異性により3糖が合成されないと考えられた。HaG の  $\beta$ → $\alpha$  ループ4は他の  $\alpha$ -グルコシダーゼのものよりも長く、この長いループによる立体障害が高い2糖選択性を導くと考えられた。HaG は、他起源酵素では配糖化できないショウガの生理機能性成分6-ジンゲロールの配糖化も触媒した。

洗剤添加剤として有用な耐熱性耐アルカリ性液化型  $\alpha$ -アミラーゼをスクリーニングし、土壌細菌 *Bacillus* sp. AAH-31 よ

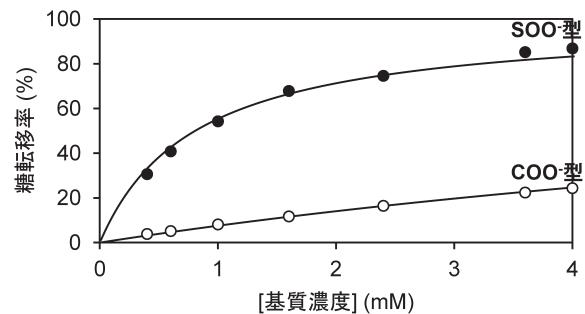


図3. 求核触媒残基の酸化型システィンへの置換による DG の糖転移活性の増強  
SOO<sup>-</sup>型酵素と親酵素の糖転移率の比較。糖転移率はアグリコン遊離速度に対する糖転移速度の比率を示す。

り AmyL を見出した。本酵素は pH 8~11 のアルカリ条件下で高い活性を示し、アルカリ性 (pH 10)、高温 (60°C) 条件下で安定であった。その上、各種界面活性剤やキレート剤存在下でも安定であり、洗剤添加酵素として有用な性質を備えていた。配列解析により本酵素は GH13 に分類され、フルランを加水分解するネオフルラナーゼ様の触媒ドメイン、N 末端側の澱粉結合ドメインおよび2つの機能未知ドメインから成る新規なドメイン構成を持つことが明らかになった。AmyL の触媒部位周辺のアミノ酸残基を最適化し、澱粉分解活性が野生型酵素の 340% に向上した変異酵素 (Y426S/K549M) を得た。

#### 5. $\alpha$ -グルコシダーゼとシクロデキストリン合成酵素 (CGTase) を利用した分岐グルカンの合成

糖転移により  $\alpha$ 1-6-結合や  $\alpha$ 1-3-結合を生成する  $\alpha$ -グルコシダーゼと CGTase を枝切り酵素存在下で液化澱粉に作用させると、 $\alpha$ 1-4-グルカンの非還元性末端に  $\alpha$ 1-6-結合や  $\alpha$ 1-3-結合によりグルコシル基が結合した分岐グルカンを効率的に合成できることを見出した。得られたグルカンはオリゴ糖より高分子量のメガロ糖を多く含むが、同程度の鎖長分布の直鎖  $\alpha$ 1-4-グルカンに見られる老化性を全く示さず、食品素材として有用と考えられた。

謝 辞 本研究は、北海道大学大学院農学研究院応用生命科学部門 生物化学研究室、同 分子酵素学研究室、ならびに日本食品化工株式会社研究所において行われたものです。研究を遂行するにあたり、ご指導ご鞭撻を賜りました、松井博和先生、木村淳夫先生、森春英先生、奥山正幸先生、松浦英幸先生 (北海道大学)、高田正保博士、山本健博士 (日本食品化工株式会社)、今井亮三先生 (北海道農業研究センター) に厚く御礼申し上げます。酵素の構造解析では姚闊先生、加藤公児先生、薦田圭介先生、藤原孝彰博士、小林桃子氏 (北海道大学)、本同宏成先生 (広島大学)、酵素の探索・機能解析では加藤晃代博士 (名古屋大学)、森本奈保喜博士 (アデカ)、北岡本光博士、西本完博士 (食品総合研究所) に多大なるご支援を賜りました。深く感謝申し上げます。また、共に研究を行っていただきました生物化学研究室の卒業生、在校生の皆様に心より感謝いたします。最後に、本奨励賞にご推薦いただきました、北海道大学大学院農学研究院、原博先生に厚く御礼申し上げます。

## 植物二次代謝生産における自己耐性と輸送の分子機構に関する研究



神戸薬科大学薬学部 准教授 士 反 伸 和

## はじめに

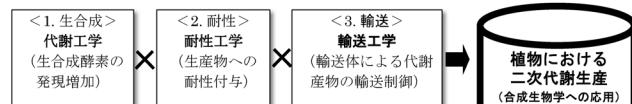
植物は環境に応答するため、さまざまな二次代謝産物を生産し、その数は20万種類を超える。それらの多くは高い生理活性を有し、香料品や医薬品原料としても用いられてきた。そこで、その安定かつ大量な供給を目的に、生合成酵素や遺伝子の研究が数多くされてきたが、大量生産に成功した例は多くはない。筆者は、植物における安定生産には生合成のみならず、生産産物の生理活性への自己耐性、細胞質からの輸送体による隔離、の2つが協調することが重要であるとの視点をもち(図1)、薬用植物を中心に研究を進めた。実際に、耐性に関わる分子を同定するとともに、内在性アルカロイド輸送体を初めて同定し輸送蓄積機構を解明するなど、二次代謝産物の生産機構を解明してきた。各研究成果の概略を、以下に記す。

## 1. 自らが生産する二次代謝産物に対する自己耐性機構

植物は自らが生産する二次代謝産物の高い生理活性に対し、独自の耐性機構を有している。耐性に関わる分子を同定することを目的に、出芽酵母を用いた機能スクリーニングを試みた。マメ科植物クララのcDNAライブラリーを出芽酵母に導入し、クララの主要プレニル化フラボノイドであるソフォラフラバノンG (SFG) を含有する培地で生育した菌から耐性付与遺伝子を単離した(図2)。得られた遺伝子SfRPT2 (*Sophora flavescens* regulatory particle triple-A ATPase2) はプロテアソーム構成因子であり、本タンパク質がSFGに耐性を付与することを明らかとした。アミノ酸相同性の高いシロイスナズナAtRPT2ではSFG耐性を付与しないことから、SfRPT2による耐性はクララが独自に獲得してきたことが示唆された。またキンポウゲ科オウレンも、自ら生産するベルベリンアルカロイドに耐性を示すが、同様の機能スクリーニングにより、ガラクチノール合成酵素CjGolS (*Coptis japonica* galactinol synthase) が耐性を付与することを明らかとした。これら研究は、自ら生産する生理活性物質への耐性に関わる分子実体を同定できたものであり、またプロテアソームに二次代謝産物への耐性付与という新たな機能があるという知見を提供した。

## 2. 植物二次代謝産物の輸送機構の解析

植物は二次代謝産物を生産後、最終的に薬用部位など蓄積器官の細胞の液胞などに蓄積するか、細胞外(土壤中など)に排

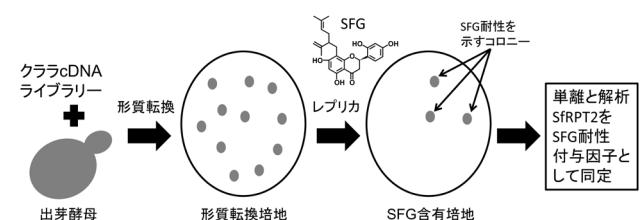


出する。この膜輸送による二次代謝産物の隔離または排出は、生産した化合物の細胞毒性から自らの身を守る毒性回避機構の一つであり、また、虫や微生物などへの防御など環境適応に重要な役割を果たす。筆者は、生化学的ならびに分子細胞生物学的にその輸送機構の解明に取り組んだ。

第一に、動物における植物アルカロイドのベルベリンの輸送機構を検討し、ヒトのがん細胞などで高発現し、多様な化合物を排出することで多剤耐性に関わるヒトABC (ATP-binding cassette) 輸送体ABCB1/MDR1 (multidrug resistance1) およびMRP1 (multidrug-resistance associated protein1) が本化合物を輸送することを明らかとした。本結果より、植物においてもABC輸送体がアルカロイド輸送に関わる可能性が示された。

第二に、薬用植物オウレンにおけるベルベリン輸送を解析した。オウレン培養細胞は、ベルベリンを生産して液胞に蓄積するとともに、培地に添加したベルベリンも積極的に細胞内に吸収するが、この細胞膜での取り込みにABCB1/MDR型のABC輸送体が働くことを明らかとした。さらに、オウレンのABCB1/MDR輸送体遺伝子Cjabcb1/Cjmdr1, Cjabcb2を単離し、アフリカツメガエルの卵母細胞や出芽酵母を用いた機能解析により、ベルベリン取り込み活性を証明した。両分子は、オウレン植物体のベルベリン蓄積部位である根茎の道管付近の細胞に発現していた。以上の結果を総合して、オウレンにおいてベルベリンが根から根茎へと転流される際、根茎の道管付近の細胞の細胞膜上で発現するCjABCB1および2がベルベリンを積極的に細胞内に取り込むことで、根茎へのベルベリン高蓄積に働いていると考えられた(図3)。これら輸送体の発現を抑制した組換えオウレン植物体ではベルベリン蓄積が低下しており、その輸送機能が二次代謝生産に重要な役割を果たすことも示された。また、生化学的な解析から、細胞内でのベルベリンの液胞蓄積にはプロトナンチポーターが働くことを明らかとした。以上の結果は、植物における二次代謝産物の転流に対する輸送体の関与を明らかとするとともに、その分子実体を初めて同定したものであり、二次代謝産物の輸送蓄積機構に関する基礎的知見の発展に大きく貢献できたと考えている。

第三に、虫害耐性に関わる輸送体の解析を行った。タバコにおいてニコチンは、根において生合成され、その後に道管を介



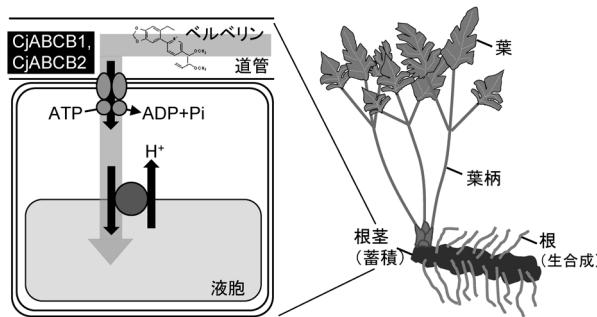


図3 オウレンにおけるベルベリン転流モデル

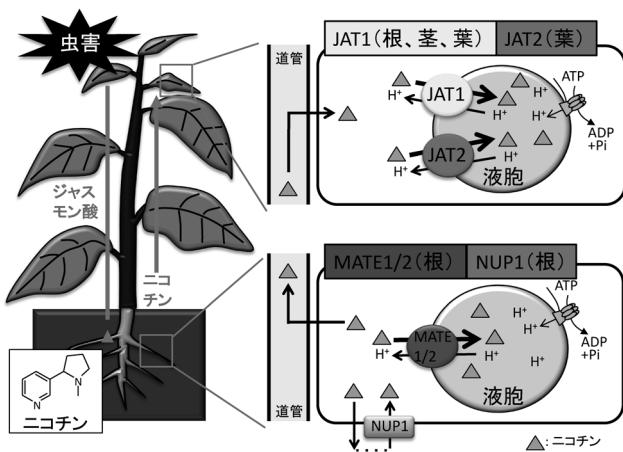


図4 タバコにおけるニコチン転流と虫害耐性モデル

して地上部へと転流され、最終的に葉の液胞に高濃度で蓄積される。ニコチンは昆虫などに対して神経毒として働くため、その蓄積は虫害耐性などにおいて重要な役割を果たす。そこで、ニコチンの転流や蓄積に関わる輸送体の探索を行った。タバコ培養細胞のトランスクリプトーム解析からニコチン輸送体候補として複数の MATE (multidrug and toxic compound extrusion) 型輸送体を同定し解析したところ、JAT1 (jasmonate-inducible alkaloid transporeter1) と名付けた MATE の 1 種は根・茎・葉において発現していた。またその発現は、ニコチン生産を誘導するメチルジャスモン酸の処理によって全ての組織で増加した。葉における JAT1 の細胞内局在を明らかにするため、ショ糖密度勾配によって細胞膜や液胞膜などを分離し、JAT1 に特異的な抗体および各膜の指標酵素の抗体でウェスタン解析を行ったところ、本タンパク質は葉において液胞膜に局在することが判明した。その輸送機能の解析を、出芽酵母を用いた細胞輸送系ならびにプロテオリソームを用いた輸送解析により行ったところ、JAT1 はプロトンアンチポーターとしてニコチンを輸送することが明らかとなった。一方、JAT2 と命名した輸送体は葉に特異的に発現しており、その発現はメチルジャスモン酸処理によって顕著に誘導された。本タンパク質も、液胞膜に局在するとともに、ニコチンや他のタバコアルカロイドの輸送能を有することが示された。これら結果より、根から転流してきたニコチンを JAT1 および JAT2 が葉の液胞内に輸送

することで、ニコチン転流および液胞への高蓄積に関わることが示唆された(図4)。さらに、MATE1/2 や NUP1 という輸送体についても、出芽酵母を用いた細胞輸送アッセイを行い、その輸送機能解析を行った。その結果、根で発現する MATE1/2 が液胞内にニコチンを輸送すること、根の細胞膜で発現する PUP (purine uptake permease) 型輸送体 NUP1 が細胞内にニコチンを取り込むことも明らかとした。これらは、発現する組織や細胞内局在の異なる複数の輸送体が協調して単一分子の輸送転流に働くことで、植物の虫害耐性に関わることを示した初めての報告であり、輸送体を介した植物の環境応答の理解に大きく貢献することができた。

#### おわりに

これら一連の研究から、二次代謝の安定生産に不可欠な「耐性」と「輸送」のメカニズムについて、多くの基礎的知見が得られた。近年では、これら成果を一つの礎として、二次代謝産物の輸送研究もさらに進められており、二次代謝生産の研究領域の拡大にも繋がっている。またこれら耐性や輸送の研究成果は、合成生物学において微生物に生合成酵素とともに耐性・輸送体の分子実体を導入し、耐性や細胞外への排出などを付与することで、効率的な安定生産という応用的側面へと繋がることも期待される。今後さらに実用的な物質生産を目指し研究を進めることで、基礎から応用に渡る農芸化学の研究分野に貢献していきたい。

本研究は、京都大学大学院農学研究科、京都大学生存圏研究所、神戸薬科大学薬学部で行われたものです。本研究を行う機会を与えてくださいり、学生時代から現在に至るまで、温かいご指導ご鞭撻を賜りました京都大学教授 矢崎一史先生に心より御礼申し上げます。また、本研究を遂行する上で、常に温かいご指導と多くの有意義なご助言を賜りました佐藤文彦先生(現京都大学教授)、故・守安正恭先生(神戸薬科大学特別教授)に深謝いたします。輸送研究を進める上で多くのご協力を賜りました植田和光先生(現京都大学)、森山芳則先生(現岡山大学)、表弘志先生(現岡山大学)、Cyrille Forestier博士(現フランス MESR)に心より御礼申し上げます。また、植物体における機能解析に多大なご協力を賜りました、Alain Goossens 博士(現ゲント大学)、橋本隆先生(現奈良先端科学技術大学院大学)、庄司翼先生(現奈良先端科学技術大学院大学)、吉松嘉代先生(現独立行政法人医薬基盤研究所)、竹川薰先生(現九州大学)に深く感謝いたします。学生時代、研究員時代を通して長年に渡り数々の激励と温かいご助言を賜りました遠藤剛先生(現京都大学)、伊福健太郎先生(現京都大学)、高林厚史先生(現北海道大学)に感謝申し上げます。さらに、全ての方のお名前を挙げることはできませんが、実験技術や試料などをご支援くださった先生方に心より感謝いたします。また本研究は、これまでに共に研究を行ってきた研究室のメンバー、卒業生の皆さまのご協力によって成り立っており、この場を借りて深く感謝申し上げます。最後になりましたが、本奨励賞にご推薦くださいました矢崎一史先生、ならびにご支援賜りました学会の諸先生方に厚く御礼申し上げます。

## 一般細菌が示す多様な環境応答の分子メカニズムに関する研究



日本大学生物資源科学部応用生物科学科 助教 高野英晃

## はじめに

地球環境を支えている細菌群の活動はさまざまな適応・応答によって調節されている。細菌群の生理および生態を理解するためには、その調節の鍵となる環境因子とその応答機構の解明が必要不可欠である。環境因子は、光のような環境に広く存在する普遍的因子と、生物によって作り出される代謝産物のような局所的に存在する特異的因子に大別される。本研究では、光合成能をもたない一般細菌の活動を調節する(1)普遍的因子と(2)特異的因子の多様性とその作用メカニズムについて、独自に見いだしたユニークな現象をもとに多角的な研究を推進した。すなわち、光をはじめとする普遍的因子群が特異的な遺伝制御メカニズムを介して多様な適応応答を引き起こしている実態の解明を進めた。また、多様な生理活性物質を生産する放線菌の代謝産物を中心に特異的因子を探索し、異種細菌間の相互作用を仲介する因子の同定に取り組んだ。

## 1. 普遍的因子に対する応答制御の分子メカニズム

地球上に普遍的に存在する環境因子のひとつである光が抗酸化活性を有するカロテノイド(Crt)の生産を誘導する現象は、真核生物のみならず光合成能をもたない一般細菌においても知られていた。本研究の発端は放線菌の遺伝学的なモデル株 *Streptomyces coelicolor*において、Crt合成が光照射によって著しく促進される現象を独自に見いだしたことにある。一般細菌において広く作動する光センサーの実態は知られていなかったことから、筆者らは本菌の遺伝学的な解析を進めた。それにより、*crt*合成遺伝子クラスターに隣接してコードされる LitR と命名した MerR 型転写調節蛋白質が光誘導性転写制御において中心的な役割を果たすことを明らかにした。すなわち、LitR は隣接する ECF 型シグマ因子 LitS の転写を光照射下において特異的に誘導し、 $\sigma^{\text{LitS}}$  を含む RNA ポリメラーゼが *crt* 遺伝子群の mRNA 合成を開始する。

興味深いことに、放線菌より見いだした LitR 類似蛋白質はグラム陰性・陽性の双方に渡り、およそ 3 割のゲノム解読細菌群にコードされていた。また、それらの多くは、近傍にコードされる *crt* 合成遺伝子のローカルスイッチとして働くことが予想された。そこで光受容の分子メカニズムを解明するため、高度好熱性グラム陰性細菌 *Thermus thermophilus* およびグラム陽性土壌細菌 *Bacillus megaterium* が保有する LitR をモデルとして取り上げて、詳細な遺伝生化学的解析を進めた。これまでに LitR にリガンドとして結合するビタミン B12 が光アンテナとして機能すること、それが光を吸収すると暗条件で転写抑制蛋白質として機能していた LitR の多量体構造に変化が誘起され、対象遺伝子の転写が誘導されることを明らかにした(図 1)。その過程において、LitR 組み換え蛋白質と RNA ポリメラーゼのみから構成される *In vitro* 反応系において、光依存的な mRNA 合成を再現することに成功した。また、本ファミ

リーではじめての例となる LitR 光感知ドメインとビタミン B12 複合体の立体構造を決定した(図 1)。これらのこととは、異なる性質をもった細菌群に由来する LitR が共通した光スイッチとして働くことを示しており、LitR は一般細菌が示す Crt 生産に対する普遍的な光センサー型転写調節蛋白質であることが明らかになった。

上記の結果より、光によって誘導される多様な機能が一般細菌に潜在していることが示唆された。そこでトランスクリプトーム解析を実施したところ、*T. thermophilus* において光との関連性が知られていない複数の機能未知遺伝子群が見いだされた。また、LitR によって光依存的に発現が制御されている CRP/FNR ファミリーの LdrP が一連の光応答遺伝子群の発現を誘導するマスタースイッチとして働くことを明らかにした(図 1)。ここで見つかった光感知・応答に関連する遺伝子群のすべてが巨大プラスミドに集約されていたという興味深い事実は、光ストレスに対する細胞防御という本プラスミドのユニークな役割を示している(図 1)。この他にも *Pseudomonas* 属細菌を対象としたトランスクリプトーム解析を行い、互いに補完し合う関係性にある 3 つの LitR 類似蛋白質がゲノム上に散在する 20 余りの新規な光応答遺伝子群(葉酸合成・脂肪酸合成・細胞凝集因子・ヘム合成など)の発現制御に関与することを明らかにした。ここで明確になった LitR の広範な分布とその役割の多様性は、一方で細菌に存在する光感知・応答機構の一端に過ぎず、今後の進展により一般細菌の光生命科学が大きな広がりを見せていく可能性が考えられる。

筆者らはまた、普遍的因子としてのアンモニア、炭酸ガスおよびカタボライトに対する応答メカニズムについての解析も進

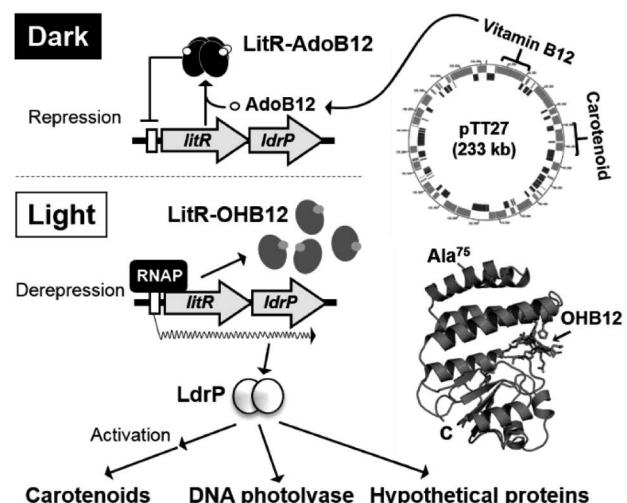


図 1 光誘導性カロテノイド生産の分子機構

AdoB12, アデノシル B12; OHB12, ヒドロキソ B12; pTT27, 巨大プラスミド; 立体構造, LitR 光感知ドメインと OHB12 複合体

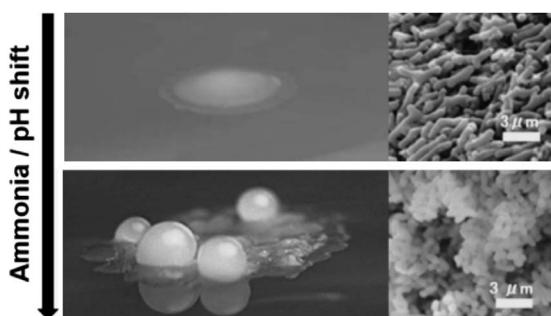


図2 *C. glutamicum* の環境依存的な細胞形態変化  
(左:コロニー形態, 右:細胞形態)

め、以下に示す成果を得た。アミノ酸生産菌 *Corynebacterium glutamicum* が環境依存的な細胞形態変化を起こすことを見いだし(図2)、アンモニアあるいはpHシフトがその細胞分化を誘導する分子であること、ならびにそこに関与する窒素代謝のグローバルレギュレーターを同定した。また、共生細菌 *Symbiobacterium thermophilum* の共生特異的に発現するトリプトファナーゼの発現が炭酸によって顕著に誘導されることを見いだし、そこに関与する転写調節因子を同定した。加えて、炭酸によって増殖・運動性・二次代謝産物生産などが促進される土壤細菌の普遍的存在を明らかにした。さらに、ストレプトマイシン生産性放線菌 *S. griseus* の形態分化と二次代謝の開始に対するカタボライト抑制に関する研究を推進した。それによりストレス応答性RNA ポリメラーゼ  $\sigma$ 因子群が気中菌糸形成およびストレプトマイシン生産で見られるグルコース抑制に関与し、これらパラログ  $\sigma$ 因子群の活性がアンチ  $\sigma$ 因子RshA およびその制御因子BldG によってクロストーク制御されることを見いだした。その他にも、銅シャペロン蛋白質ScoCが放線菌で広く認められる銅イオンによる分化促進現象に深く関与することを明らかにした。

## 2. 特異的因子による二次代謝産物生産の誘導

筆者らは、かつて放線菌 *S. griseus* が隣接する別の放線菌 *S. tanashinesis* の増殖と抗生物質生産を著しく促進する現象を見いだし、シデロフォア Desferrioxamine E がクロストークを介する化学因子の本体であることを明らかにした。筆者らは、あらたに本化合物に応答を示す細菌を土壤より広く探索した。その結果、グラム陰性細菌 *Chromobacterium violaceum* の青色抗生物質ビオラセインの生産が顕著に促進されることを見いだした(図3左)。別の事例として、放線菌 *S. scabrisporus* (供与菌)によって生産される新規なイオノフォア系抗生物質 Promomycin が別の放線菌 *S. griseorubiginosus* (受容菌)の抗生物質生産を顕著に促進することを明らかにした(図3右)。また、ビタミン B12 (Cobalamin) が上述の Crt 生産の光誘導に加えて、放線菌 *S. coelicolor* の細胞分化・抗生物質生産に関与する

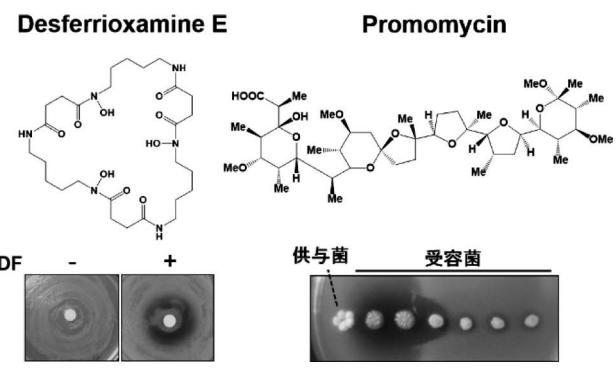


図3 特異的因子を介した抗生物質生産の誘導

ことを見いだし、さらにその調節に関わると推測される蛋白質を同定した。これらの結果は、“シデロフォア、抗生物質、ビタミンが二次代謝産物の誘導因子として作用する”ことを示している。これらを通して、微生物の代謝産物の役割に新たな知見をもたらすとともに、化学因子を介した微生物間コミュニケーションさらにはネットワークの一端を明らかにすることができた。

## おわりに

本研究では2つのグループに大別される環境因子が細菌の増殖・分化・物質生産に大きな影響を及ぼすことを明らかにし、複数のユニークな制御メカニズムについて深い理解を得た。本研究で得られた成果は環境因子群の機能を介した個々の細菌およびその社会制御が環境中で広く作動しているという事実を示している。また、自然界にもともと存在する環境因子群の効果的かつ複合的な利用がいまだ休眠状態で広く潜在する微生物資源を発掘する上での有効な手段となることを示している。

本研究は日本大学生物資源科学部・生命工学研究室(応用生物科学科/生命科学研究センター)で行われたものであります。学部生のときより、終始ご指導とご鞭撻を賜りました東京大学名誉教授・別府輝彦先生(元日本大学・教授)および日本大学教授・上田賢志先生に心より深甚な謝意を表します。研究全体を通して、多大なるご協力とご助言をくださいました東京大学教授・(故)堀之内末治先生、同大学教授・大西康夫先生に厚く御礼申し上げます。また、個別の研究遂行において多大なご協力・ご助言をいただきました北里大学・池田治生先生、東京大学・作田庄平先生、理化学研究所・新海暁男先生、筑波大学・中村顕先生、東京大学・野尻秀昭先生に感謝いたします。本受賞は本研究に関わった生命工学研究室の卒業生および学部学生諸氏の努力の賜物であり、改めて感謝の意を表します。最後になりましたが、本奨励賞にご推薦くださいました日本農芸化学会関東支部長・須貝威教授ならびに諸先生方に厚くお礼申し上げます。

## 植物のストレス応答・生長制御に関する構造生物学的研究



東京大学大学院農学生命科学研究科 助教 宮川拓也

## はじめに

植物は根を下ろした環境で生育しなければならないため、土壤の栄養状態や生活環において遭遇する環境変化に順応し、病原菌の感染や害虫による食害などのストレスに抵抗するための様々なしくみを備えている。そのしくみを分子レベルで理解することは、植物の生育を適切に制御して安定かつ持続的な食糧生産につなげる技術への展開に欠かすことができない。とりわけ、20世紀半ばの「緑の革命」に代表されるように、植物ホルモンとそれが関わるシグナル伝達経路の制御は、農業生産性の向上にとって大きな可能性を秘めている。植物体内には植物ホルモンの作用点となる受容体が存在し、発生・生長・環境応答など、植物の様々な生理作用の制御において中心的な役割を担っている。近年、アブシシン酸(ABA)やストリゴラクトン(SL)などの植物ホルモン受容体とその分子ネットワークの解明が進展した。筆者らは、植物の機能制御剤の開発も視野に入れ、植物ホルモンとその受容体タンパク質を中心に、構造生物学を基盤とした「植物のストレス応答と生長の制御機構」に関する研究を展開してきた。また、「ストレス応答における植物貯蔵タンパク質の新規機能の開拓」にも取り組んできた。以下に研究成果の概要を紹介する。

## 1. アブシシン酸の乾燥ストレス応答の制御機構

陸生植物は水辺から大陸内部へと生育範囲を拡大する進化の過程で、大地から水分を吸収するために根を発達させ、降雨のない天候が続く際には水分の蒸散を防ぎ、細胞組織の乾燥を防ぐためのしくみを獲得し発達させてきた。そのしくみの1つは、内在性の低分子化合物であるABAをメッセンジャーとする乾燥ストレス応答である。筆者らは、その主要な制御因子であるABA受容体タンパク質PYL1がABAを結合した状態の立体構造を決定し、ABA受容体のABA認識機構を明らかにした。PYL1は分子内部のポケットにABAを内包し、2つのループ(機能制御ループ)が閉じた状態に固定されていた。

ABAシグナル伝達におけるABA受容体の役割は、ABAの結合に依存してABAシグナル伝達の負の制御因子である脱リン酸化酵素PP2Cの活性を阻害することである。筆者らは、ABA存在下でPYL1とPP2Cタンパク質ABI1の複合体構造から、ABAの結合により閉じた機能制御ループが実際にABI1との結合面となり、片方のループがPP2Cの活性部位に「栓」をするように入り込んでいることを明らかにした。こうして、ABAは受容体をアロステリックに制御し、ループの開閉機構によりABI1の脱リン酸化活性を阻害するモデルを提案した(図1)。

## 2. ストリゴラクトンのシグナル伝達機構

SLはラクトン構造を有するカロテノイド誘導体で、農業上重要な形質である枝分かれを抑制する植物ホルモンとして機能する。植物体におけるSLの受容とシグナル伝達に関して、 $\alpha/\beta$ 加水分解酵素のD14がSLの加水分解活性に依存してジベレリンシグナル伝達の抑制因子であるDELLAタンパク質SLR1とSL依存的に相互作用することが見出されている。しかしながら、D14によるSL加水分解とそれに依存したSLR1との相互作用の分子機構は全く不明であった。筆者らは、種々のSL合成アナログを用いたD14のX線結晶構造解析の過程で、D14によるSL加水分解産物と考えられる5-hydroxy-3-methylbutenolide(D-OH)が結合した構造を決定した(図2)。D-OHは多様な構造を有するSLおよびSL合成アナログの共通骨格であるD環に由来する。D14とD-OHの複合体構造において、D-OHはD14の触媒残基から離れた位置に結合していた。この構造に基づく変異体解析により、D14の加水分解により生じたD-OHの結合がD14とSLR1のSL依存的な相互作用を誘起する制御モデルを提案した。

## 3. 植物貯蔵タンパク質の新規機能と構造基盤

植物は種子や塊茎などに貯蔵タンパク質と呼ばれる一群のタンパク質を蓄積する。貯蔵タンパク質は、種子の発芽や植物の

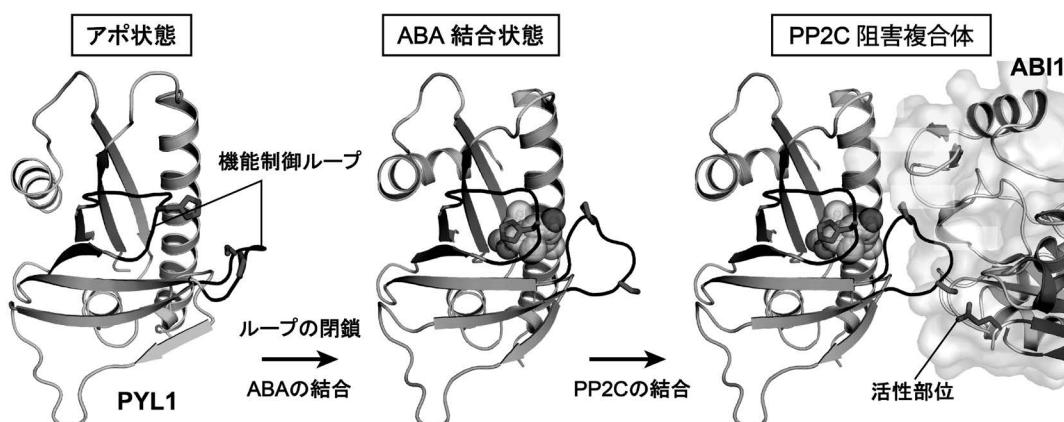


図1 ABA結合によるPYL1の機能制御ループの閉鎖とABI1の活性阻害

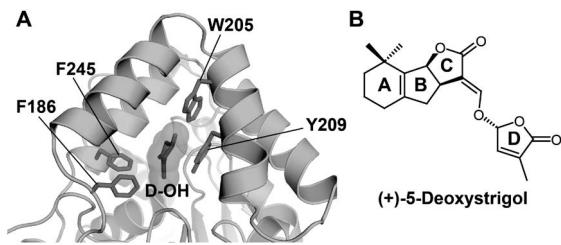


図2 D14 の D-OH 認識

A. 触媒ポケットにおける D-OH の結合様式, B. SL の一種である (+)-5-deoxystrigol の構造式

生長時に分解され、タンパク質の生合成に必要なアミノ酸源として主に利用される。一方、ある種の貯蔵タンパク質はそれ自体が機能をもち、植物における生理的役割を担っている可能性が示唆されている。筆者らはこれまでに、ストレス応答における貯蔵タンパク質の新規機能とその機能発現に重要な構造基盤を解析した。

植物は病原菌の感染や環境ストレスに応答した様々な生体防御機構を備えている。近年、この防御応答に関与する因子として、システイン残基に富んだ特徴的なアミノ酸配列 (domain of unknown function 26, DUF26) を1つないしタンデムに有するタンパク質が複数同定されている。筆者らは、銀杏種子 (ギンナン) の貯蔵タンパク質の解析過程で、分子内に1つのDUF26をもつ抗真菌タンパク質Gnk2を同定し、X線結晶構造解析によりGnk2の全長配列 (シグナル配列除く) が1つの機能ドメインを形成していることを明らかにした。さらに、真菌細胞表層成分との相互作用スクリーニングによりGnk2が真菌細胞表層マンナンと結合することがわかり、その単糖成分であるマンノースとの複合体構造を決定した。これにより、Gnk2のマンノース結合残基が同定され、単糖選択性を規定する構造基盤が明らかになった。興味深いことに、マンノース結合残基の置換はGnk2のマンノース結合能を低下させるだけでなく、抗真菌活性も失われたことから、Gnk2が植物病原性真菌の増殖を抑制するために真菌の細胞表層マンナンを標的にしていることが明らかになった。酵母の細胞表層マンナンとアドヘシントファミリーに属するflocculinタンパク質が相互作用することで、酵母はバイオフィルムを形成することが知られている。Gnk2は、 $\alpha$ 1,2-マンノビオースに対してflocculinと同程度の結合親和性を有することから、真菌の増殖抑制に加えてバイオフィルム形成をも阻害し、フィトアレキシンなどの抗菌物質の作用を帮助する生理作用を担う可能性が示唆される。

一方、我々が食しているヤムイモの塊茎には、貯蔵タンパク質のdioscorinが存在し、実に可溶性タンパク質の80-85%を占める。dioscorinは炭酸脱水酵素 (carbonic anhydrase, CA) およびデヒドロアスコルビン酸 (dehydroascorbate, DHA) 還元酵素 (DHA reductase, DHAR) としての活性をもつ。しかしながら、従来のCA活性およびDHAR活性はそれぞれ、亜鉛イオン ( $Zn^{2+}$ ) および還元型グルタチオンを必要とするが、dioscorinのCA活性およびDHAR活性はそれらに依存しない。筆者らは、X線結晶構造解析により、dioscorinに特徴的なCA活性およびDHAR活性の反応機構とその構造基盤を解析し、

従来のCAの $Zn^{2+}$ 結合残基である3つのヒスチジン残基のうちの1つがグルタミン残基に置換 (H114Q変異) されることで、 $Zn^{2+}$ に対する結合能が弱められ、残りのヒスチジン残基の1つが活性中心を形成することを明らかにした。また、H114Q変異は活性中心の近傍にDHAが結合することを可能にし、同一の活性中心で2つの異なる反応を共役させる反応機構が推定された。この反応機構において、dioscorinは水分子から引き抜いた $H^+$ をDHAに付加することでグルタチオン非依存的にDHAを還元し、植物の抗酸化剤であるアスコルビン酸 (ascorbic acid: ACS) を再生できる。これは、ユビキタスな水分子と二酸化炭素分子を用いて、抗酸化能を持続させる機構が植物に存在することを示唆する。

#### おわりに

本研究では、構造生物学の視点から、ABA受容体およびSL受容体を介した植物ホルモンシグナル伝達の制御機構、ならびに植物貯蔵タンパク質の新規機能の一部を明らかにし、植物のストレス応答と生長制御の分子基盤の理解を深化させることができた。ABA受容体などのABAシグナル伝達の制御因子は、重複遺伝子のアミノ酸配列を多様化させて細胞機能の複雑な調節に関与していることが示唆されている。また、SL受容体は、他の植物ホルモンシグナル伝達因子を調節し、植物ホルモン間のクロストークに関与することが報告されている。今後は、こうした重複遺伝子の多様性と植物ホルモン間クロストークに対しても、構造生物学を基盤とした研究を展開し、植物のストレス応答と生長の制御のしくみを明らかにしていきたいと考えている。

**謝 辞** 本研究は、東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻食品生物構造学研究室で行われたものです。学生時代から、自由な発想で思う存分に研究を行える環境と機会を与えていただき、研究全般に渡ってご指導ご鞭撻を賜りました田之倉 優先生 (東京大学) に、心より感謝申し上げます。また、本奨励賞にご推薦いただき、厚く御礼申し上げます。永田 宏次先生 (東京大学) には、X線結晶構造解析の基礎から教えていただき、豊富な経験から数多くのご教示を賜りました。深く感謝申し上げます。秦野賢一先生 (群馬大学) には、私を研究の世界へと導いていただき、現在まで共同研究を通して多くの激励とご支援を賜りました。この場をお借りして、心より感謝申し上げます。篠崎和子先生 (東京大学)、浅見忠男先生 (東京大学) には、本研究を遂行するにあたり多大なご指導を賜りましたこと厚く御礼申し上げます。また、中村英光先生 (東京大学) のご協力と有意義なディスカッションにより、ストリゴラクトンシグナル伝達の研究が進展いたしました。ここに厚く御礼申し上げます。本研究の成果は、澤野頼子博士 (東京大学・現東京医科歯科大学)、宮園健一博士 (東京大学)、窪田恵子博士 (東京大学)、薛 友林博士 (東京大学・現遼寧大学)を中心とし、研究室の卒業生ならびに技術補佐員の皆様の努力の賜物です。皆様に心より感謝いたします。最後になりましたが、本奨励賞の受賞にあたり、共同研究を通じて多大なるご支援賜りました諸先生方に厚く御礼申し上げます。

## 食品成分と内因性分子による生活習慣病の促進メカニズムと予防に関する生物化学分析



静岡県立大学食品栄養科学部栄養生命科学科 助教 三好規之

## はじめに

豊かな食生活は、運動・睡眠と等しく健康維持に重要な生活習慣病予防戦略であり、生体制御異常を正常化する様々な食品栄養成分の作用メカニズム解析は、人類の健康増進・QOLの向上・健康長寿へと繋がる研究分野の重要な一翼を担っている。一方で、生体の恒常性維持機構の破綻は、生活習慣病をはじめとする様々な疾患の要因となるため、生物個体、組織、細胞の生理病理的変化を解析することは、疾患の予防と促進メカニズムを理解する上で非常に重要である。筆者らは、恒常性維持機構に関する病態に依存した内因性分子の変化と食品成分による予防メカニズムに関する研究を展開してきた。以下にその概要を紹介する。

### 1. がん予防食品因子イソチオシアネート類の生理活性発現機構解析

イソチオシアネート (isothiocyanate; ITC) 類は、キャベツやブロッコリーなどアブラナ科植物などに豊富に含まれている含硫化合物である。ITC類のがん予防に関する疫学研究および動物実験を精査すると、遺伝子多型や人種差、性差、生活習慣によって効果にバラつきはあるものの、ITC類あるいはITC類含有食品の摂取により特に肺・胃・大腸などでの発がんリスクを低減させるということに対して一定のコンセンサスは得られているようである。我々はこれまでに、最も強い生物活性を示すITCの一つであるbenzyl ITC (BITC) を用い、がん予防における細胞増殖抑制の役割およびその詳細な誘導分子機構について解析を行ってきた。その結果、BITCは細胞周期に依存した細胞死誘導活性を示すこと、特にG<sub>2</sub>/M期にある細胞がBITCの細胞死シグナルに対して感受性が高いことをフローサイトメトリーおよび同調培養法を用いた詳細な解析より明らかにした。また、がん抑制遺伝子p53が野生型の大腸組織由来線維芽細胞CCD-18Coを用いた解析より、休止期 (G<sub>0</sub>期) にあるCCD-18Co細胞はBITCの細胞毒性に対して抵抗性を示すこと、さらにBITCの細胞毒性に対してp53が負のレギュレーターとして作用していることを明らかにし、BITCの増殖性がん細胞に対する選択的細胞毒性発現メカニズムを提唱している。ITC類によるがんの化学予防メカニズムについては、がん細胞

増殖抑制以外にも、第I相および第II相解毒酵素の活性・発現制御、抗炎症活性、ヒストン脱アセチル化酵素阻害など多彩な生理活性の関与が示唆されており(図1)、我々は最近、ITC類が誘導するこれらのダイナミックな細胞内情報伝達経路の引き金を制御する標的タンパク質を詳細に解析する目的で、ITC類付加タンパク質の新規分析法を確立した(図2)。本分析法では、最もよく研究されているITC類のうちBITC ( $M_m = 149.02992$ ) とphenethyl ITC (PEITC,  $M_m = 163.04557$ ) が同様の標的分子・メカニズムで生理活性を発現させていることと、BITCとPEITCの相対質量が側鎖のメチレン基1分子に相当する14.01565異なることを利用し、BITCおよびPEITC付加タンパク質(ペプチド)を含む試料のLC-MS、MS/MS解析から、ITC類結合タンパク質と結合部位を同定する。そのため、従来のプロテオミクス解析法で採用してきたITC類のプローブ化(ビオチン化やRI標識)や抗ITC抗体の調製、さらにサンプルの電気泳動も必要としないことから、ITC付加物を安定に検出同定することが可能である。本分析法を、ITC類を曝露した培養細胞の分析に応用したところ、ITC付加タンパク質を同定することに成功し、さらに遊離アミノ酸(Cys, Lys)やトリペプチド(グルタチオン)などへの低分子化合物へのITC付加物も同時に検出・同定することができるが確認された。現在、本分析法を応用し、ITC類が示す多彩な生理活性の引き金となる鍵分子の同定について引き続き検討を行っている。

### 2. オゾン酸化コレステロール secosterol類の新規同定・生成機構・細胞毒性

動脈硬化症や神経変性疾患の病変部位で高濃度に検出されている3 $\beta$ -hydroxy-5-oxo-5,6-secocholestan-6-al (secosterol-A)と、secosterol-Aがアルドール反応で転換した3 $\beta$ -hydroxy-5 $\beta$ -hydroxy-B-norchestane-6 $\beta$ -carboxaldehyde (secosterol-B)(図3)は分子内にアルデヒド基を有する酸化コレステロールであり、酸化ストレスが重要な役割を果たしている慢性炎症を伴う生活習慣病において重要な役割を果たしていることが示唆されている。我々は、LC-MS/MSを用いたsecosterolの高感度定量分析法を確立し、secosterolの詳細な生物化学分析を可能なものとした。本分析法は、secosterolを分子カチオンである2-hydrazino-1-methylpyridineにより誘導体化し、同位体標識secosterolを用いた内部標準法により、生体試料中のsecosterolをatto moleレベルで検出・定量することができる。本分析法を応用し、エステル型コレステロールの酸化物であるエステル型secosterolを健常人LDL画分より新規に検出・同定することにも成功している(図3)。さらに、secosterolおよびエステル型secosterol、またsecosterolのアルデヒド基が酸化されたsecosterol代謝物などは、いずれも非常に強力な細胞毒性を示すことを見出している。ヒト骨髓性白血病HL-60細胞に対するsecosterolの細胞毒性は曝露後72時間まで濃度依存的である。

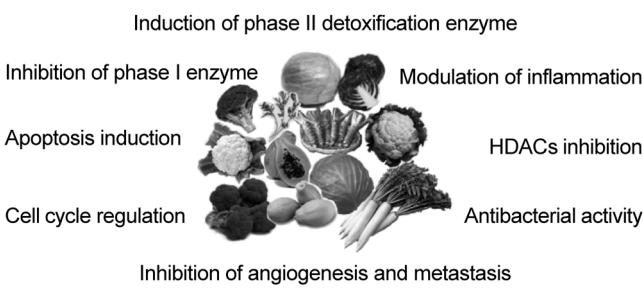


図1 イソチオシアネート類含有植物性食品と生物活性

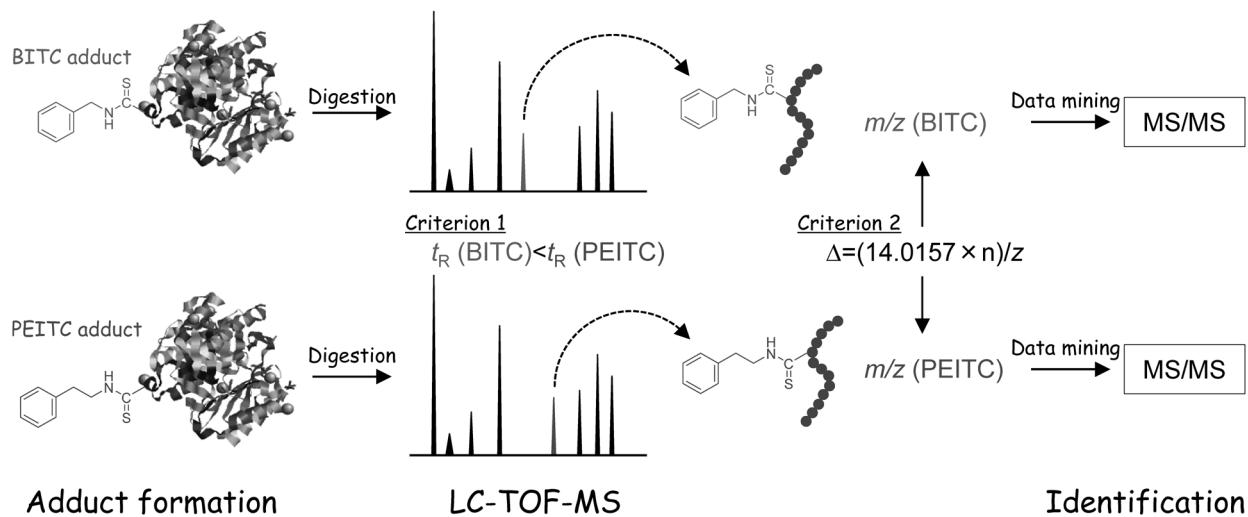


図2 イソチオシアネート付加体分析法の概略図

Benzyl isothiocyanate (BITC;  $M_m = 149.0299$ ) と phenethyl isothiocyanate (PEITC;  $M_m = 163.0456$ ) が付加したタンパク質を消化酵素で処理後LC-TOF-MS分析を行う。分析データの中から、BITCとPEITCの極性(条件1)と質量差(条件2)に依存した条件を満たすMSイオンピークペアを抽出し、対象のMSイオンピークのMS/MS分析より、ITC標的タンパク質と結合部位を同定する。

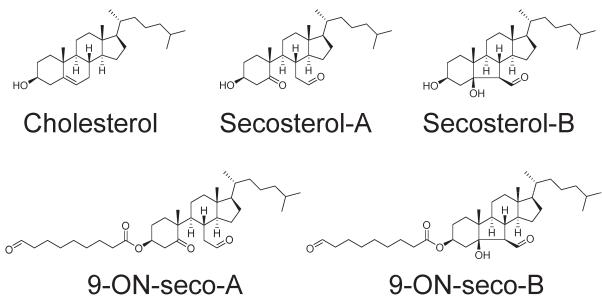


図3 Cholesterol, secosterol-A, -B および、エステル型 secosterol (9-oxononanoyl secosterol-A, -B) の化学構造

り、その  $IC_{50}$  濃度は  $1 \mu\text{M}$  以下であった。Secosterol が誘導する細胞毒性は様々な細胞種(肺がん、血管内皮、マクロファージ、神経様分化細胞など)で認められていることから細胞種に依らない活性であり、細胞毒性を有する  $5\beta,6\beta$ -epoxycholesterol など他の酸化コレステロールより強力であった。さらに secosterol は、血管内皮型、および神経型一酸化窒素合成酵素(NOS)を強く阻害したことから、一酸化窒素産生阻害を介した炎症関連疾患病態の発症および進展に関与していることが示唆された。現在までに生体内における secosterol 生成メカニズムについては完全に解明されていないが、我々は、試験管内反応および培養細胞、炎症モデル動物を用いた解析より、一重項酸素およびオゾン様活性酸素種が関与する生体内酸化ストレスレベルに依存した複数の経路を提唱している。これらの結果より、secosterol および新規に検出同定したエステル型 secosterol を含む構造類似体は生体傷害性など病態を促進させる活性を示すことが強く示唆された。今後、secosterol 類が、酸化ストレスに関連する慢性炎症疾患の病態診断・予防戦略、新薬開発やリスク評価の指標としての応用が期待される。

#### おわりに

本研究では、生活習慣病予防戦略および診断法確立に向けた

食品成分の機能性解析と病態に依存して生成する内因性分子の修飾物に関する分析を行った。特に、ITC類の生物活性に関する解析では、細胞応答を詳細に分析することで、ITC類による増殖性細胞への選択的な細胞死誘導活性を見いだし、ITC類の新しいがん予防メカニズムの可能性を提唱することができた。また、ITC付加体や secosterol 類の分析法を新規に開発・改良することで、各分子の生成機構、生理活性発現メカニズムに新規知見を与え、生物活性を有する構造類似体を生体試料中から新規に同定することにも成功した。それゆえ今後は、生活習慣病診断に応用可能な内因性分子の分析と食品栄養成分の持つ生体調節作用に関する更なる検討を進め、人類の健康増進に資する研究・活動に取り組んでいきたい。

#### 謝 辞

本研究は、静岡県立大学食品栄養科学部生化学研究室と名古屋大学大学院生命農学研究科食品機能化学研究室で行われたものです。本研究の機会を与えて頂き、学生時代から今日まで終始ご指導ご鞭撻を賜りました大澤俊彦先生(名古屋大学名誉教授・現愛知学院大学教授)、内田浩二先生(名古屋大学教授)、中村宜督先生(名古屋大学・現岡山大学教授)、大島寛史先生(静岡県立大学教授)に深く感謝いたします。本研究を遂行するにあたり、質量分析に関するご指導を頂きました東達也先生(静岡県立大学・現東京理科大学教授)酸化コレステロール研究の進展に多大な貢献をいたいた伴野勲博士(静岡県立大学)に深く感謝いたします。本研究は実に多くの先生方や学生・卒業生に支えられており、共同研究者の皆様の御協力により研究が進展しました。ここに深く感謝いたします。最後になりましたが、本賞にご推薦頂きました日本農芸化学会中部支部長の小鹿一先生ならびにご支援賜りました学会の諸先生方に厚く御礼申し上げます。

## 植物における光酸化的ストレス応答のシグナル伝達に関する研究



鳥取大学農学部生物資源環境学科 准教授 薮 田 行 哲

## はじめに

植物は酸素発生型の光合成を行うため、酸素の過還元による活性酸素種 (ROS) の生成は不可避である。さらに、光合成では消費しきれない強光による過剰な光エネルギー、高温による光合成装置の異常などにより ROS の生成量は増大し、“光酸化的ストレス”と呼ばれる酸化傷害を引き起こす。それに対して植物は、様々なタンパク質の活性化/不活性化、新規タンパク質の発現誘導などを通じて種々の代謝をダイナミックに変化させることにより応答している。通常、この様な代謝変化の制御には転写因子を含めた様々なシグナル伝達因子が関与するが、光酸化的ストレス応答に関わる因子やそれらによるシグナル伝達機構に関しては不明な点が多く残されている。光酸化的ストレスは植物が自然界で遭遇する機会が多く、その応答機構の解明は生物が多様かつ巧妙に発達させてきたシグナル伝達機構の理解に知見を与えるだけでなく、食糧増産や環境問題の解決にも繋がると考え、以下の研究を行った。

## 1. 光酸化的ストレス応答の制御に関わる因子の単離

光酸化的ストレスに応答したシグナル伝達機構に関わる因子を同定するため、サブトラクション法によりシロイヌナズナから強光に応答して発現誘導される遺伝子を単離した。それらには熱ショック転写因子 (*HsfA2*)、NAC転写因子 (*ANAC078*) および、シグナル伝達に関わる *Sgt1a* などの遺伝子が含まれており、それらの光酸化的ストレス応答への関与が示唆された。また、多数の熱ショックタンパク質遺伝子 (*Hsp*) が含まれ、光酸化的ストレス下でのタンパク質の修復に機能していると考えられた。次いで種々の代謝に関わる酵素遺伝子が含まれ、光酸化的ストレス下でのダイナミックな代謝変化が示唆された。これらの発現は、先に挙げた *HsfA2*、*ANAC078* あるいは *Sgt1a* により制御されていると考えられた。そこで、これら転写因子やシグナル伝達因子の光酸化的ストレス応答における役割を明らかにすることを試みた。

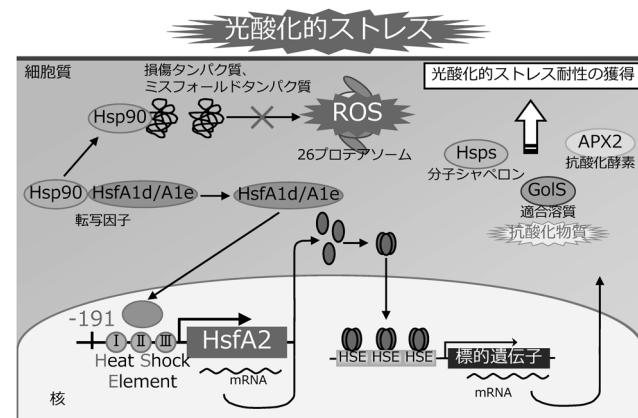
2. *HsfA2* は光酸化的ストレス応答のキーレギュレーターとして機能する

*HsfA2* は光酸化的ストレスにより僅か 15 分以内で発現誘導されていた。過剰発現株を用いたマイクロアレイ解析により、*HsfA2* は *Hsp* だけでなく、ROS 代謝の鍵酵素であるアスコルビン酸ペルオキシダーゼ 2 (*APX2*) や、ラフィノース属オリゴ糖 (RFOs) 合成の律速段階を触媒するガラクチノール合成酵素 1 (*GolS1*) の発現誘導に関わることが明らかになった。また、*HsfA2* 過剰発現シロイヌナズナは非常に厳しい光酸化的ストレスに対して耐性を示した。これらのことから、本転写因子は光酸化的ストレス応答の発端を担うキーレギュレーターであると考えられた (図1)。また、これら標的遺伝子の発現はプロモーター中に存在する熱ショックエレメント (HSE) を *HsfA2* が直接認識することにより制御されていた。また、*Hsp90* とプロ

テアソーム活性が *HsfA2* の発現制御に関与すること、*HsfA2* プロモーター中の HSE が *HsfA2* の発現誘導に重要であることを見出した。さらに CRES-T ラインおよび T-DNA 挿入遺伝子破壊株を用いた解析やレポーターアッセイにより、*HsfA2* の発現は *HsfA1d* および *HsfA1e* (*HsfA1d/A1e*) が *HsfA2* プロモーター中の HSE を介して制御していることを明らかにした (図1)。さらに *HsfA1d/A1e* 二重遺伝子破壊株の解析により、*HsfA1d/A1e* は *HsfA2* に加え、*HsfA7a* や *HsfB1* など多くの *Hsf* の発現も誘導する、“*Hsf* シグナリングネットワーク”を形成し、光酸化的ストレスを含む様々な環境ストレス応答の中心的役割を果たしていることが示唆された (図2)。

3. *Sgt1a* は *Hsp* の発現を制御する

シロイヌナズナには 2 つの *Sgt1* ホモログ (*Sgt1a* と *Sgt1b*) が存在し、*Sgt1b* はイネ *Sgt1* と同様に、病原菌感染応答のシグナル伝達に関わるが、*Sgt1a* の機能は不明であった。そこで両遺伝子の過剰発現株および破壊株の種々のストレスに対する耐性能を評価した。その結果、*Sgt1a* 遺伝子破壊株のみが顕著な熱ストレス耐性能の低下を示した。また、*Sgt1a* 遺伝子破壊株でのみ、熱ストレス下でのいくつかの *Hsp* の発現が野生株と比較して顕著に低下していた。以上の結果より、*Sgt1a* は *Hsp* の発現制御を介して熱ストレス応答に関わっていることが明らかになった。

図1 *HsfA2* を介した光酸化的ストレス応答機構

通常条件下では *HsfA1d/A1e* は *Hsp90* と結合し、細胞質に留まっている。しかし、ストレス下では蓄積した ROS によりプロテアソームは阻害を受け、損傷タンパク質などが蓄積し、それらを修復するために、*Hsp90* は *HsfA1d/A1e* から解離する。フリーとなった *HsfA1d/A1e* は核へと移行し、*HsfA2* の発現を誘導する。*HsfA2* は標的遺伝子である *Hsp* や *APX2* および *GolS1* の HSE に結合し、発現を誘導することで光酸化的ストレスに耐性を獲得し、ストレスに応答・適応する。

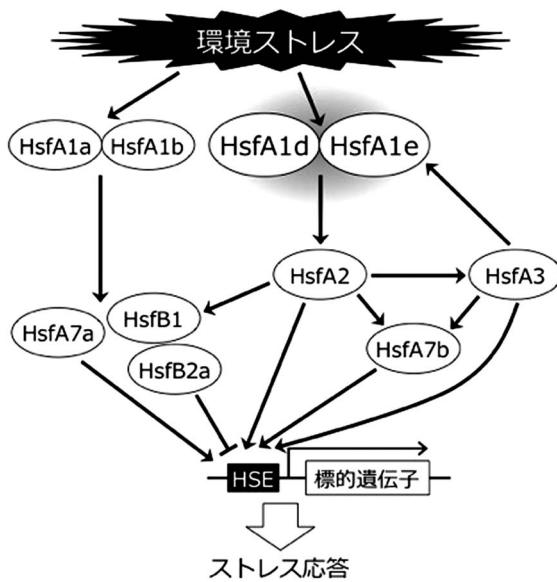


図2 環境ストレス応答におけるHsfシグナリングネットワークのモデル図

#### 4. ANAC078はフラボノイド合成とプロテアソーム活性の制御に機能する

過剰発現株を用いたマイクロアレイ解析により、ANAC078の標的遺伝子の同定を行った。その結果、本転写因子はフラボノイド合成関連遺伝子やプロテアソームを構成するサブユニット遺伝子の発現誘導に関わることが明らかになった。実際に、ANAC078遺伝子破壊株ではフラボノイド合成に関わる酵素遺伝子やその制御に関わる複数の転写因子のストレス応答性が低下しており、過剰発現株ではその逆であった。また、フラボノイドの一種であるアントシアニンレベルもそれらの発現と同様の挙動を示した。さらに、ANAC078過剰発現株では、強光ストレス下でプロテアソームタンパク質が顕著に蓄積しており、26Sプロテアソーム活性の上昇が認められた。さらに、過剰発現株の強光ストレス耐性能は向上していた。以上より、ANAC078はフラボノイド合成とプロテアソーム活性の制御を介して光酸化的ストレス応答に関与していることが明らかになった。

#### 5. ラフィノース属オリゴ糖 (RFOs) は抗酸化物質としても機能する

RFOsは適合溶質として機能し、乾燥耐性に重要である。しかし、乾燥を伴わないパラコート処理などの光酸化的ストレス下でもRFOs合成に関わるGolS1が発現誘導されていたことから、同ストレス下でのRFOsの新規の機能が示唆された。パラコート処理もしくは強光ストレス下での全てのGolSおよびラフィノース合成酵素(RS)アイソザイムの発現を解析した結果、それらの多数が発現誘導されており、ガラクチノールおよびラフィノースも蓄積していた。また、GolS過剰発現株は光酸化的ストレス耐性を示した。さらに、ガラクチノールおよびRFOsはアスコルビン酸やグルタチオンに匹敵する抗酸化能を示した。以上の結果より、植物は抗酸化物質としてガラクチノールおよびRFOsを蓄積し、光酸化的ストレスに応答していることが示唆された。

#### 6. 光合成電子伝達系およびROSは光酸化的ストレス応答の

#### シグナルである

細胞質型APXの発現は光酸化的ストレスにより迅速に誘導される。そこで細胞質型APXの光酸化的ストレス応答に関するシグナル伝達経路について解析した。その結果、本遺伝子の発現は光酸化的ストレスの初期段階では光合成電子伝達系のレドックス状態により、後期ではストレスに伴うH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>レベルの上昇により制御されていることを明らかにした。また、APXの基質であり、抗酸化物質として植物の光酸化的ストレス応答に重要なアスコルビン酸は明/暗条件に応答して増加/減少する。そこで、同条件下でのアスコルビン酸合成に関わる酵素遺伝子の発現を解析したところ、律速段階を触媒することが知られているVTC2を含む3つの酵素遺伝子の発現が明条件下で顕著に発現誘導された。さらに、光合成電子伝達阻害剤処理により明条件下でもこれらの発現が低下したことから、アスコルビン酸レベルもまた光合成電子伝達系のレドックス状態により制御を受けていることが明らかになった。

#### おわりに

以上より、植物は光酸化的ストレスに対してHsfA2やANAC078などの複数の転写因子やSgt1aが関わるシグナル伝達経路を介して、種々のHsp、APXやGolSなどストレス耐性や多様な代謝に関わる遺伝子の発現を誘導することによって応答していることが明らかになった。一方、植物の光酸化的ストレスの認知に関して、細胞内レドックス変化やカルシウムイオンなどの関与が示唆されているが、その詳細な分子機構については不明な点が多く残されており、植物の光酸化的ストレス応答を理解する上で今後の重要な課題となると思われる。

#### 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および食品分子生理学研究室)および鳥取大学農学部生物資源環境学科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とともに、厳しく且つ熱心にご指導、ご鞭撻をいただき、研究の道へ導いていただいた近畿大学農学部教授 重岡 成先生に心より感謝申し上げます。また、常日頃より、数々の激励と温かいご助言を賜りました鳥取大学農学部教授 渡邊文雄先生、大阪府立大学名誉教授 中野長久先生(現大阪女子短期大学学長)、大阪府立大学名誉教授 和田野 晃先生、奈良先端科学技術大学院大学名誉教授 横田明穂先生に心より感謝いたします。また、共同研究者として多大なご協力をいただいた近畿大学農学部 横井(西澤)彩子博士(現農業生物資源研究所)、田茂井政宏博士、三枝尚洋博士(現大日本明治製糖株式会社)、田部記章博士、森下輝之博士、作山治美女史、島根大学生物資源科学部 石川孝博教授、丸田隆典博士、中部大学応用生物学部 吉村和也博士に感謝いたします。さらに、本研究に関わりこれまで支えてくれた鳥取大学農学部および近畿大学農学部の修士修了生、卒業生ならびに現院生、学部学生諸氏に感謝いたします。最後に、本奨励賞にご推薦くださいました日本農芸化学会中四国支部長・稻垣賢二先生(岡山大学大学院環境生命科学研究所教授)ならびにご支援を賜りました中四国支部の諸先生方に厚く御礼申し上げます。

## 昆虫の脂肪酸-アミノ酸縮合物 (FACs) の生理・生態学的機能解析



京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻 助教 吉永直子

## はじめに

「虫食いキノコなら食べても大丈夫」というのは迷信だと言われるが、「野菜の虫食いは安全な証拠」という俗説はどうだろう。昆虫の食害や菌感染に応答して植物が有毒物質を産生することは以前から知られており、食卓に並ぶ植物にもそうした例はある。これら“天然農薬”的発癌性は合成農薬のそれと変わらず、日々の摂取量としては残留農薬よりも多いとする報告もある。もちろん動物は幅広い解毒能力を獲得してきたため、いずれの毒性も問題になるレベルではない。注目したいのは、虫の食害によって想像以上に植物内の二次代謝が動いている点である。食害からわずか数時間で遺伝子が発現し、植物体全体でポリフェノールやタンニン、フラボノイド等の誘導が観察できる。これら二次代謝物には、昆虫に対する直接的な摂食・代謝阻害物質も含まれる。一方で、トウモロコシやワタの葉が鱗翅目幼虫に食害された際に放出するインドールやテルペノイドを含んだ甘い香りは、幼虫の食害に直接は影響せず、幼虫の天敵である寄生蜂がこれら揮発成分を手がかりに飛来することから間接防御物質として機能すると考えられている。また一説には、テルペノイド類の誘導は食害によって媒介される病原菌の感染を阻止するためとの考えもある。誘導される多様な化学物質の中で、目的や機能がわかっているものは多くない。

昆虫の唾液中から、植物に代謝変動を引き起こす化学因子(エリシター)が次々と発見されてきた。脂肪酸-アミノ酸縮合物 (Fatty acid amino acid conjugates, FACs, 図1) もその一つで、1997年にシロイチモジヨトウ幼虫の唾液から同定された。昆虫由来エリシターの中では最も研究が進んでおり、トウモロコシやタバコ、ナス、ダイズなど多様な植物に対してエチレン・ジャスモン酸等植物ホルモンやプロテアーゼインヒビターを誘導するが、最も顕著なのは揮発成分の誘導である。傷つけた葉にFACsをnmolオーダーで塗布するだけで、食害時と同じ組成で揮発成分の生合成・放出が確認でき、再現性も高い。本研究は、昆虫が自身の生存に不利に働くエリシターを何故持っているのかに着目し、FACsの生理・生態学的機能の探索を試みた。

### 1. ハスモンヨトウ幼虫における FACs 生合成機構と生理機能の解明

FACsは微生物が作る界面活性剤と構造が似ている。シロイチモジヨトウ幼虫腸内から単離されたバクテリアがほぼ全てのアミノ酸と脂肪酸を非特異的に縮合することが報告され、FACsは共生微生物由来の界面活性剤であるとの説が一時有力となった。しかしながら、本種幼虫が持つFACsはグルタミンと脂肪酸の縮合物のみであり、界面活性能という点ではアミノ酸部分をグルタミンに限る理由がない。筆者らは他のアミノ酸(ロイシン、フェニルアラニン、スレオニン、プロリン)と脂肪酸の縮合物はトウモロコシ幼虫に対してエリシター活性が

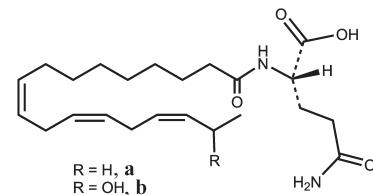


図1 代表的な FACs の化学構造

ないことを確認している。安定同位体でラベルしたアミノ酸をハスモンヨトウに与え、その吐き出し液をLCMSで分析することで、腸管中のアミノ酸濃度に依存することなくグルタミンが特異的にFACsに縮合されることを見出した。グルタミンが昆虫FACsの生理機能解明の鍵ではないかと筆者らが考えるようになった発端である。そこで<sup>14</sup>C, <sup>13</sup>C や <sup>15</sup>Nでラベルした脂肪酸・アミノ酸・アンモニアを幼虫に与え、一定時間後の各組織における代謝物をLCMS分析等によりトレースすると共に、*in vivo* <sup>15</sup>N-NMRにより虫体全体におけるFACs関連化合物の動態を調べた結果、図2のような吸収・代謝の流れを明らかにした。FACsの生合成と腸管内腔への排出はグルタミン合成酵素の活性化に関わっていると考えられ、老廃物アンモニアの取り込みを促進すると予測した。すなわちFACsはグルタミンのリザーバーとして機能し、その生合成/分解を通じて、窒素代謝の効率化に役立っているという仮説である。実際に、餌中の脂肪酸含量を限りなくゼロにすることでFACsの生合成を抑えたところ、幼虫の窒素同化効率は大きく下がった。残念ながらこの方法では、餌中脂肪酸が異化されることで幼虫のグルタミン代謝に寄与する可能性を排除できていない。FACs生合成酵素をノックアウトするなどして傍証を固める必要があり、現在、ゲノム編集による新プロジェクトを進めている。FACsが界面活性剤としても機能している可能性は否定できないが、グルタミン代謝の効率化が幼虫にとって本来の役割であるとすれば、植物の防御応答を誘導しない他のアミノ酸縮合物で代用する昆虫が今のところ見つかっていない理由が説明できる。

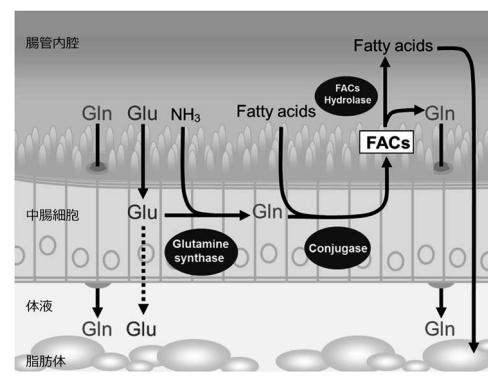


図2 ハスモンヨトウ中腸細胞における FACs 関連代謝物の動態

## 2. FACs類縁体とエリシター活性

FACsのエリシター研究は主に欧米で進められてきたが、対象昆虫はわずか数種に限られていた。そこで鱗翅目約30種を対象にFACsの有無を調べたところ、3分の2が保有種であった。類縁体プロフィールは個体レベルでわずかな差があるものの、採取年度や産地、幼虫の齢、餌の違いに関係なく一定の比率を示したことから、種特異的であると考えている。これらのFACパターンを鱗翅目の分岐図上に並べると、意外なことが見えてきた。FACsを持つ種と持たない種が同じ科の中でも混在しており、比較的初期に分化したハマキガ科、ボクトウガ科、キバガ科でFACsを持つ種もいれば、スズメガ科のようにより派生的なグループでもFACsを持つ種が散見された(図3)。進化的背景とは無関係なように見えたが、FACsの類縁体のパターンに着目するといつか法則性があった。まず、最もシンプルなグルタミンと脂肪酸の縮合物であるグルタミン型(図1a)はFACsを持つ種全てに共通で見つかっており、オーソドックスなFACsである。これに対し、グルタミン部位がグルタミン酸に置き換わった類縁体を併せ持つ種が数種見つかり、中にはグルタミン酸型が優占する種もあった。グルタミン型FACsが窒素代謝の効率化に関わるならグルタミン酸型FACsにも相応の役割があるように思えるが、その解明は今後の課題である。エリシター活性はというと、ナス科植物のタバコやナスなどグルタミン・グルタミン酸型の区別無く反応する植物もあるが、トウモロコシのようにグルタミン酸型FACにあまり反応を示さない植物もある。逆にグルタミン酸型にしか反応しない植物というのは報告例がなく、グルタミン酸型を持つ方が概してリスクは低いと言えるのかもしれない。アミノ酸部位はこの2型しかないが、脂肪酸の17位に水酸基が導入さ

れたFACs(水酸化型)もある。水酸化型は比較的新しい大型蛾類(Macroheterocera)以降の種でしか見つかっていないが、この分岐群には農業害虫として著名な種が多く含まれ、報告例としては多い。敢えて水酸化するにはそれなりの理由がありそうだが、生理機能はまだわかっていない。水酸化型の一種であるvolicitin(図1b)は植物揮発成分を誘導する昆虫エリシターの第一号であり、トウモロコシに対するエリシター活性は非水酸化型(図1a)より数倍高い。この水酸基が18位にある珍しい水酸化型FACsをタバコスズメ幼虫から発見した。本種はナス科植物の害虫であり、自然条件下でトウモロコシを食害することは無い。そこで、17位ではなく18位が水酸化されたvolicitinを合成してトウモロコシ幼苗に処理したところ、水酸基があるにもかかわらず、非酸化型と同程度の揮発成分誘導活性しか持たないことがわかった。同様のアッセイを本種の食草であるナスやタバコで行ったところ、これらナス科植物に対しては17位酸化型と同様に強いエリシター活性が見られた。これらの結果から、植物は自身の害虫が持つFACsパターンに合わせて防御機構をカスタマイズしてきた可能性が示唆された。

### おわりに

最近になって、コオロギ(直翅目)やショウジョウバエ(双翅目)からもFACsを発見した。類縁体のバリエーションは鱗翅目のFACsと同じであったことから、昆虫の祖先種に遡るほどの歴史をFACsがもつ可能性が考えられる。その場合、バッタやカメムシのようにFACsをもたない昆虫の方が多数派である点に注意を払う必要がある。また、コオロギやショウジョウバエが水酸化型を持つことと鱗翅目の祖先種により近い種が水酸化型を持たないことが矛盾なく説明されねばならない。逆に、それぞれの昆虫目で個別にFACsが獲得されたとすれば、食性・生態ともに共通点の乏しい昆虫間で収斂進化が起きたことになる。そこで、コオロギとショウジョウバエ、タバコスズメの3種(グルタミン酸型優占)と鱗翅目4種(グルタミン型優占)でFACs生合成特性を比較した。これらの腸管を取り出し、グルタミンまたはグルタミン酸を基質としてin vitroでFACsを合成させたところ、全ての種においてグルタミン型が優占したことから、FACs縮合酵素のアミノ酸基質特異性は似ていることが示された。一方、コオロギだけがグルタミン型FACsをグルタミン酸型FACsに直接変換でき、実際にかなりのグルタミン酸型FACsをこのルートで生合成することも明らかになった。祖先種からの遺伝形質なのか、あるいは収斂進化の結果なのか、決着が着くのはもう少し先の話になる。

本研究は学生時代から今日まで京都大学農学研究科応用生命科学専攻化学生態学分野で行われたもので、直接ご指導頂いた森直樹准教授を始め、西田律夫教授、桑原保正教授にこの場を借りて御礼申し上げます。この間、先輩・後輩のご協力並びに同専攻の諸先生方のご尽力も不可欠でした。深く感謝します。また受賞成果にはペンシルヴェニア州立大学James H. Tumlinson博士のもとに留学した4年間の成果を含みます。長期間に亘ってテーマを一貫できたことが本研究の展開に重要であり、ご支援頂いた京大白眉プロジェクトやJSPSに感謝申し上げます。最後になりますが、本賞にご推薦頂きました日本農芸化学会関西支部長の内海龍太郎先生ならびにご支援賜りました諸先生方に厚く御礼申し上げます。

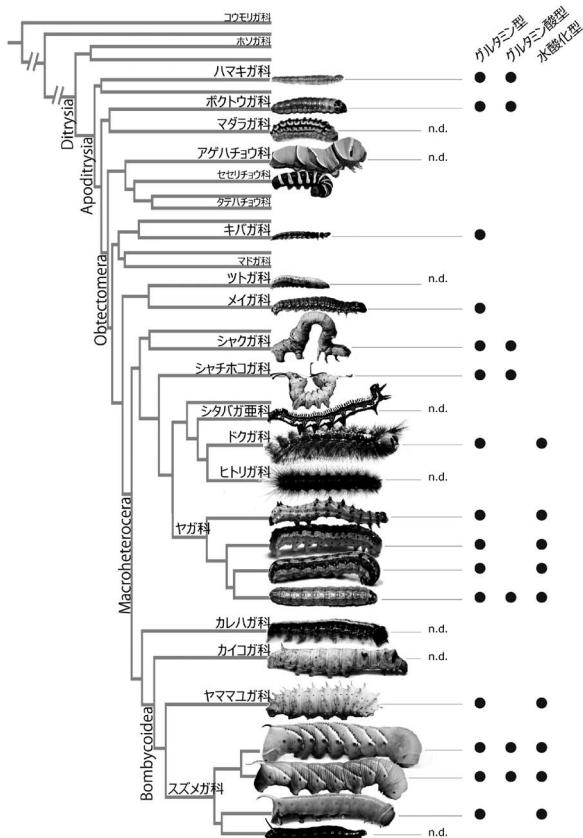


図3 鳳蝶目昆虫の分岐図とFACsの類縁体パターン

**日本農芸化学会  
鈴木賞**

**日本農学会報**

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名
1	昭和14年 (1939)	海水の工業化学的新利用法	鈴木 寛
2	昭和15年 (1940)	アミノ酸カナバニンの研究	北川松之助
3	昭和16年 (1941)	微生物によるフラビンの生成	山崎 何恵
4	昭和17年 (1942)	軍食糧食に関する研究	川島 四郎
5	昭和18年 (1943)	馬の骨軟症に関する研究	宮本三七郎
6	昭和19年 (1944)	畜産物に関する理化学的研究	齊藤 道雄
7	昭和20年 (1945)	東亜醸酵化学論考	山崎 百治
8	昭和21年 (1946)	ビタミンLに関する研究	中原 和郎
9	昭和22年 (1947)	麦角菌に関する研究	阿部 又三
10	昭和23年 (1948)	醸酵の研究及び実施の応用	松本 憲次
11	昭和24年 (1949)	酒類に関する研究およびその応用	山田 正一
12 (イ)	昭和24年 (1949)	乳酸菌の醸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

**本会報**

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名
1	昭和29年 (1954)	アセトンブタノール醸酵に関する基礎的研究とその工業化	六所 文三
2	昭和30年 (1955)	大豆より化学調味料を製造する研究とその工業化	堀 信一
3	昭和31年 (1956)	食糧化学に関する研究	尾崎 準一
4	昭和32年 (1957)	甘蔗糖の製造に関する研究	浜口栄次郎
5	昭和33年 (1958)	熱帶農産物の化学とその利用加工に関する研究	山本 亮
6 (イ)	昭和34年 (1959)	わが国の農業の発達に対する化学技術的貢献	尾上哲之助
(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)	醸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)	醸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)	農薬の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)	スクレアーゼS1の発見と核酸分解酵素の研究	安藤 忠彦
42	昭和56年 (1981)	微生物の生産する酵素および生理活性物質に関する研究	村尾 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)	微生物酵素の機能開発の新展開	山田 秀明	京大農
3	昭和62年 (1987)	蛋白質高生産菌の発見と応用に関する研究	鵜高 重三	名大農
4	昭和62年 (1987)	植物培養細胞の機能分化と物質生産に関する基盤的研究	山田 康之	京大農
5	昭和63年 (1988)	昆虫脳神経ペプチドに関する生物有機化学的研究	鈴木 昭憲	東大農
6	昭和63年 (1988)	細菌細胞表層に関する研究	水島 昭二	東大応微研・名大農
7	平成元年 (1989)	好アルカリ性微生物とアルカリ酵素の研究	掘越 弘毅	東工大工
8	平成元年 (1989)	微生物生活環制御物質に関する生物有機化学的研究	丸茂 晋吾	名大農
9	平成2年 (1990)	細胞増殖・分化の制御に関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 作藏	福山大工
11	平成3年 (1991)	植物細胞オルガネラの動的性状の生化学的・分子生物学的研究	旭 正	名大農
12	平成3年 (1991)	遺伝子の高次構造と機能発現に関する分子生物学的研究	駒野 徹	京大農
13	平成4年 (1992)	アミノ酸代謝関連酵素の新しい機能と応用面の開発	左右田 健次	京大化研
14	平成4年 (1992)	海洋生物毒の化学および動態に関する研究	安元 健	東北大農
15	平成5年 (1993)	葉緑体での活性酸素の生成と消去の分子機構	浅田 浩二	京大食研
16	平成5年 (1993)	生体膜リン脂質の多機能性に関する生化学的研究	鬼頭 誠	京大食研
17	平成6年 (1994)	食品の多用な機能の解析と設計に関する酵素学的・分子生物学的研究	荒井 綜一	東大農
18	平成6年 (1994)	細胞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 菴爾	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)	アラチ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 取民	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	名大院農
30	平成12年 (2000)	食品アレルギーの誘導・抑制に関する腸管免疫の特性に関する研究	上野川修一	東大院農生科
31	平成13年 (2001)	微生物機能タンパク質の分子細胞学的研究	熊谷 英彦	京大院生科
32	平成13年 (2001)	光に応答する植物遺伝子に関する応用分子生物学的研究	佐々木幸子	名大院生農
33	平成14年 (2002)	酸化ストレス制御を中心とする食品機能因子の化学と作用機構に関する研究	大澤 俊彦	名大院生農
34	平成14年 (2002)	生理活性シアロ糖鎖の構造と機能に関する化学生物学的研究	木曾 真	岐阜大農
35	平成15年 (2003)	ペプチド性新植物細胞増殖因子ファイトスルフォカインに関する研究	坂神 洋次	名大院農
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 リン酸リレーレポート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 未治	東大院農生科
43	平成19年 (2007)	味覚に関する分子生物学的・食品科学的研究	阿部 啓子	東大院農生科
44	平成19年 (2007)	微生物「超チャネル」に関する分子生物学的・構造生物学的研究	村田 幸作	京大院農
45	平成20年 (2008)	新しい酵素機能の開拓と産業利用に関する研究	浅野 泰久	富山県大工
46	平成20年 (2008)	産業利用を目指したタンパク質構造解析	田之倉 優	東大院農生科
47	平成21年 (2009)	微生物二次代謝産物に関するケミカルバイオロジー	長田 裕之	理研
48	平成21年 (2009)	ガ類性フェロモン産生の分子機構に関する生物有機化学的研究	松本 正吾	理研
49	平成22年 (2010)	ヒトABCタンパク質の生理的役割と分子メカニズムの解明	植田 和光	京大院農
51	平成23年 (2011)	特性を持つ高等植物培養細胞を用いた機能の解析と再構築	佐藤 文彦	京大院生命
52	平成23年 (2011)	分子遺伝学を基盤とした天然生理活性物質の化学生物学的研究	吉田 稔	理研基幹研
53	平成24年 (2012)	糖タンパク質の機能解析をめざす複合科学的研究	伊藤 幸成	理研基幹研
54	平成24年 (2012)	蛋白質の合成・成熟・品質管理を基盤とした分子生物学・細胞工学的研究	河野 憲二	奈良先端大バイオ
55	平成25年 (2013)	光合成生物の環境ストレス応答・耐性的分子機構に関する研究	重岡 成	近畿大農
56	平成25年 (2013)	油脂の嗜好性に関する栄養生理学的研究	伏木 亨	京大院農
57	平成26年 (2014)	酸化還元酵素・電極共役系を基盤とした生物電気化学研究の展開	加納 健司	京大院農
58	平成26年 (2014)	分析化学を基盤とした食品機能性研究の先導的展開	宮澤 陽夫	東北大院農

## 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

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
12	平成3年 (1991)	食品・生体系におけるアミノカルボニル反応に関する研究	加藤 博通	東大農
13	平成4年 (1992)	酵素反応の速度論的解析の展開	廣海啓太郎	福山大工
14	平成4年 (1992)	植物起源の生理活性蛋白質の構造と機能に関する研究	船津 軍喜	九大農
15	平成5年 (1993)	抗菌性物質の生産、作用、耐性に関する研究	伊崎 和夫	東北大農
16	平成5年 (1993)	微生物プロテアーゼに関する研究—構造・活性相関—	鶴 大典	長崎大薬
17	平成6年 (1994)	健康・栄養に関与する細胞機能の生化学的研究	杉本 悅郎	京大農
18	平成6年 (1994)	食品の物性、加工操作、フラクト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	山崎 信行	九大農
27	平成11年 (1999)	グリコシダーゼの分子機構に関する研究	千葉 誠哉	北大農
28	平成11年 (1999)	X線結晶解析とタンパク質工学による酵素の構造と機能に関する研究	松澤 洋	東大院農生科
29	平成12年 (2000)	生理活性物質を用いた免疫系および骨代謝系細胞の分化と機能発現機構の解明	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	富田 房男	北大院農
35	平成15年 (2003)	有用微生物酵素に関する基礎と応用	荒井 基夫	阪府大院農生
36	平成15年 (2003)	糖蛋白質の合成及び細胞内輸送の阻害剤の発見と作用機構の研究	高月 昭	理研
37	平成16年 (2004)	微生物の新規な代謝機能の解明とその応用に関する研究	加藤 暢夫	京大院農
38	平成16年 (2004)	古細菌新規エーテル型リン脂質に関する進化的、分類学的、生態学的研究	古賀 洋介	産医大医
39	平成17年 (2005)	微生物の形態分化・二次代謝の遺伝生理学的解析と応用研究	越智 幸三	食総研
40	平成17年 (2005)	環境分野における微生物の新規な代謝機能の開発と分子基盤	古川 謙介	九大院農
41	平成18年 (2006)	フラボノイドの生態生物化学に関する研究	田原 哲士	北大院農
42	平成18年 (2006)	ジベレリンの生理作用の多様性解明に関する研究	山口五十磨	東大院農生科
43	平成19年 (2007)	酵母の糖鎖生物学および糖鎖工学に関する研究	地神 芳文	産総研
44	平成19年 (2007)	枯草菌代謝ネットワークのカタボライト制御の分子機作	藤田泰太郎	福山大生命工
45	平成20年 (2008)	微生物による合成高分子の分解・代謝に関する生化学的・分子生物学的研究	河合富佐子	岡山大資生研
46	平成20年 (2008)	食品機能分子と腸管系の相互作用の解析	清水 誠	東大院農生科
47	平成21年 (2009)	枯草菌の遺伝・育種に関する先導的研究	河村富士夫	立教大理
48	平成21年 (2009)	菌類の生理活性二次代謝産物に関する生物有機化学的研究	佐々 武史	山形大名誉教授
49	平成22年 (2010)	食品成分に関する脂質栄養学的研究	今泉 勝己	九大院農
50	平成22年 (2010)	好熱菌由来の極限酵素の機能開発	大島 敏久	九大院農
51	平成23年 (2011)	麹菌の細胞生物学的解析と応用に関する研究	北本勝ひこ	東大院農生科
52	平成23年 (2011)	微生物によるヘテロオリゴ糖代謝の分子細胞学的解析と複合糖質工学の新展開	山本 憲二	石川県大資源研
53	平成24年 (2012)	植物に含まれる生理活性物質の化学と生理機能に関する研究	山根 久和	東大生物工学セ
54	平成24年 (2012)	有用微生物の細胞機能に関する分子遺伝生化学的研究	依田 幸司	東大院農生科
55	平成25年 (2013)	バイオインフォマティクスによる生物機能開発	久原 哲	九大院農
56	平成25年 (2013)	昆虫生理活性物質の化学生態学的研究	西田 律夫	京大院農
57	平成26年 (2014)	食品製造における速度過程が関与する現象の工学的解析	安達 修二	京大院農
58	平成26年 (2014)	植物機能高度活用のための分子基盤開発	横田 明穂	奈良先端大バイオ

## 農芸化学技術賞

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
1 (イ)	昭和43年 (1968)	清酒製造法の機械化	安藤 智雄	大蔵酒造
(ロ)			栗山 一秀	大蔵酒造
(ハ)			今安 聰	大蔵酒造
2 (イ)	昭和43年 (1968)	新型屋外醸酵貯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 ( $\alpha$ -D-型および $\beta$ -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 輝夫	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

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
15(イ)	昭和51年(1976)	微生物加水分解酵素の応用開発	辻阪好夫	阪市工研
(ロ)			岡田茂孝	阪市工研
16	昭和52年(1977)	配合飼料生産技術の改良	麻生和衛	日本農産工業
17(イ)	昭和52年(1977)	ポリビニルアルコールの微生物分解とその含有排水処理への応用	鈴木智雄	微工研
(ロ)			太宰宙朗	微工研
(ハ)			福永和二	クラレ
18	昭和53年(1978)	高強度コンクリート用高性能減水剤の研究開発	服部健一	花王石鹼
19(イ)	昭和53年(1978)	醸造酢の新生産技術と利用法の開発	正井博之	中埜酢店
(ロ)			川村吉也	中埜酢店
(ハ)			山田弘毅	中埜酢店
20	昭和54年(1979)	ビール製造技術に関する化学的並びに微生物学的研究	天羽幹夫	朝日麦酒
21(イ)	昭和55年(1980)	酵素法によるL-リジン製造法の開発	福村隆	阪市大理
(ロ)			加藤嵩一	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)	新ステロイド醸酵の開発	今田幸男	三菱化成
(ロ)			石川八郎	三菱化成
(ハ)			西川大吉郎	三菱化成
24	昭和56年(1981)	酵母を用いる食品工業排水新処理法の開発	吉沢淑	醸試
25(イ)	昭和57年(1982)	セラチオペプチダーゼの工業生産とその医薬への利用	友田勝巳	武田薬品工業
(ロ)			宮田孝一	武田薬品工業
(ハ)			磯野正雄	元武田薬品工業
(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)			飯村穰	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醸酵技術の開発	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)	微生物によるリバ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
(ニ)			木村良臣	キリンビール
33(イ)	昭和62年(1987)	ライトビールの創成～香味品質の設計技法の開発と応用	橋本直樹	キリンビール
(ロ)			長島義明	キリンビール
(ハ)			吉岡和夫	キリンビール
(ニ)			日高秀昌	明治製菓
34(イ)	昭和62年(1987)	フラクトオリゴ糖の工業生産とその利用開発	柴田利章	明治製菓
(ロ)			足立堯	明治製菓
(ハ)			齋藤安弘	明治製菓
(ニ)			中井公忠	日東化学工業
35(イ)	昭和63年(1988)	微生物によるアクリルアミド製造法の開発と工業化	渡辺一郎	日東化学工業
(ロ)			佐藤好昭	日東化学工業
(ハ)			榎本兼彦	三菱レイヨン
(ニ)			三好歳雄	藤沢薬品工業
36(イ)	昭和63年(1988)	家畜用抗生物質チオペプチン・ピコザマイシンの発見と開発	青木初夫	藤沢薬品工業
(ロ)			向阪正信	藤沢薬品工業
(ハ)			許斐聰雄	藤沢薬品工業
(ニ)			都築勝昭	旭化成工業
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	渋谷友三	東洋醸造
(ロ)			小松謙一	旭化成工業
(ハ)			市川茂彰	旭化成工業
(ニ)			奈良高	協和発酵工業
38(イ)	平成元年(1989)	アミノ配糖体抗生物質アストロミシンの開発	岡地諒	協和発酵工業
(ロ)			手柴貞夫	協和発酵工業
(ハ)			倉都祥行	協和発酵工業
(ニ)			塚田陽二	マルキン醤油
39(イ)	平成2年(1990)	シアル酸及び関連酵素の発酵生産と臨床検査薬の開発	太田泰弘	マルキン醤油
(ロ)			杉森恒武	マルキン醤油
(ハ)			伊藤進	花王
40(イ)	平成2年(1990)	洗剤用アルカリセルラーゼの開発	川合修次	花王
(ロ)			岡本暉公彦	花王
(ハ)			堀江雄	明治屋
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	木村邦男	明治屋
(ロ)			堀惠一	三菱重工業
(ハ)				

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
42(イ)	平成3年 (1991)	工業生産用ファージベクターの開発とそれによる診断用酵素の生産	中野 衛一	キッコーマン
(ロ)			小山 泰二	キッコーマン
(ハ)			鈴木 勝	キッコーマン
(ニ)			増田 力	野田産研
43(イ)	平成4年 (1992)	性フェロモンによる害虫防除	小川 欽也	信越化学工業
(ロ)			山本 昭	信越化学工業
(ハ)			手塚 晴也	信越化学工業
(ニ)			福本 穀彦	信越化学工業
44(イ)	平成4年 (1992)	実用的なATP再生系の構築とス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ーエトック®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 菁哉	協和発酵工業
(ロ)			久我 哲郎	協和発酵工業
(ハ)			岡部 正実	協和発酵工業
(ニ)			横尾 義春	協和発酵工業
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)			高塙 仁愛	サッポロビール
(ニ)			金田 弘舉	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

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
63(イ)	平成14年(2002)	新規機能性を付加した加工米の開発研究	森山 信雄	アルファー食品
(ロ)			篠崎 隆	アルファー食品
(ハ)			金山 功	アルファー食品
(ニ)			矢富 伸治	アルファー食品
64(イ)	平成15年(2003)	新規昆虫成長制御剤ピリプロキシフェンの開発	波多腰 信	住友化学工業
(ロ)			西田寿美雄	住友化学工業
(ハ)			岸田 博	シンク・ケミカル
(ニ)			大内 晴	イージーエス
65(イ)	平成15年(2003)	<i>Helicobacter pylori</i> 抑制効果に優れたプロバイオティクスヨーグルトの開発	古賀 泰裕	東海大医
(ロ)			木村 勝紀	明治乳業
(ハ)			福井 宗徳	明治乳業
(ニ)			新井 秀武	明治乳業
66(イ)	平成16年(2004)	ホタルルシフェラーゼの応用開発	村上 成治	キッコーマン
(ロ)			辰巳 宏樹	キッコーマン
(ハ)			梶山 直樹	キッコーマン
(ニ)			榎原 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)	$\gamma$ -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
(ニ)			秋元 健吾	サントリー
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	新免 芳史	サントリー
(ロ)			沖田 定喜	サントリー
(ハ)			小野 佳子	サントリー
(ニ)			采女 英樹	住友化学
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	高延 雅人	住友化学
(ロ)			横田 篤宜	住友化学
(ハ)			赤山 敦夫	住友化学
(ニ)			ジュネジャ レカ ラジュ	太陽化学
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	朱 政治	太陽化学
(ロ)			大久保 勉	太陽化学
(ハ)			小関 誠	太陽化学
(ニ)			菊池 慶実	味の素
75(イ)	平成22年(2010)	<i>Corynebacterium glutamicum</i> を用いたタンパク質分泌生産系の開発	萬年 輝久	味の素
(ロ)			竹中 康浩	味の素
(ハ)			小島淳一郎	味の素
(ニ)			山口庄太郎	天野エンザイム
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	松原 寛敬	天野エンザイム
(ロ)			佐藤 公彦	天野エンザイム
(ハ)			天野 仁	天野エンザイム
(ニ)			佐見 学	アサヒビール
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～	坂本 幹太	アサヒビール
(ロ)			鈴木 康司	アサヒビール
(ハ)			飯島 和丸	アサヒビール
(ニ)			中南 貴裕	パナソニックヘルスケア
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	中山 潤子	パナソニックヘルスケア
(ロ)			小村 啓悟	池田糖化工業
(ハ)			眞田 浩一	池田糖化工業
(ニ)			善本 裕之	キリンビール
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	吉田 聰	キリンビール
(ロ)			金井(田中)圭子	キリンビール
(ハ)			小林 統	キリンビール
(ニ)			杉山 圭吉	ライオン
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	村越 優明	ライオン
(ロ)			小野 知二	ライオン
(ハ)			星野 達雄	NRL ファーマ
(ニ)			竹村 浩	ミツカングループ本社
81(イ)	平成25年(2013)	納豆菌の系統的育種による商品の差別化と品質向上	加田 茂樹	ミツカングループ本社
(ロ)			市瀬 秀之	ミツカン
(ハ)			山中 幸人	ミツカンフレシア
(ニ)			清水(肖)忠	森永乳業
82(イ)	平成25年(2013)	高菌数、高生残性ビフィズス菌含有ヨーグルト製造方法の技術開発	宮地 一裕	森永乳業
(ロ)			小田巻 俊孝	森永乳業
(ハ)			米澤 寿美子	森永乳業
(ニ)			山本 直之	カルビス
83(イ)	平成26年(2014)	乳由来血圧降下ペプチド素材の開発	中村 康則	カルビス
(ロ)				

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
84	平成26年(2014)	ジペチド発酵技術の開発と工業化	協和発酵バイオ株式会社(賛助会員)	
85(イ)	平成26年(2014)	超好熱菌由来の新規DNAポリメラーゼの発見とその産業利用	北林 雅夫	東洋紡
(ロ)			小松原秀介	東洋紡
(ハ)			今中 忠行	立命館大生科
86(イ)	平成26年(2014)	免疫調節多糖体を産生する乳酸菌を活用した機能性ヨーグルトの開発	牧野 聖也	明治
(ロ)			池上 秀二	明治
(ハ)			狩野 宏	明治
(二)			伊藤 裕之	明治

## 農芸化学賞および農芸化学奨励賞

## 農芸化学賞(日本農学会報)

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)	醤油香氣成分に関する研究	横塚 保	

## 農芸化学賞(本会報)

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
1	昭和27年(1952)	結晶性カタラーゼに関する研究	白川 正治	福岡女大
2(イ)	昭和27年(1952)	イソアミラーゼに関する研究	丸尾 文治	東大農
(ロ)			小林 恒夫	東大農
3	昭和28年(1953)	酵母のグルタチオンに関する研究	黒岩 芳朗	キリン麦酒
4	昭和28年(1953)	鎖状高分子分裂の動力学及びその関連研究	千手 諒一	九大農
5	昭和28年(1953)	ペニシリン分解酵素に関する研究	村尾 沢夫	鳥取大農
6	昭和29年(1954)	牛のビタミンB <sub>12</sub> 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)	稻熟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)	酸化細菌による麴酸及びγ-バ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)	<i>Asp. versicolor</i> 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)	過ホ素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に関する研究	高橋 甫	東大応微研
18	昭和33年(1958)	<i>Mentha rotundifolia</i> 精油の新テルペングリコール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 晋策	九大農
25	昭和35年(1960)	酵母リボ核酸関連化合物の酵素的分解並びに呈味作用に関する研究	國中 明	ヤマサ醤油
26	昭和35年(1960)	<i>Penicillium islanditoxin</i> 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)	<i>Streptomyces griseus</i> 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)	テルペングリコール代謝を中心とした罹病甘薯の生化学的研究	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	柄倉辰六郎	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)	醜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中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)	グルタミン酸酰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)	麦類赤黒病菌の色素Rubrofusarinの化学構造	田中 博	名大農
50	昭和39年(1964)	糸状菌の耐酸性α-アミラーゼに関する研究	蓑田 泰治	東大農
51	昭和40年(1965)	蚕黒きょう病菌の生産する毒素destruxin Bの化学構造	久山 真平	東大農
52	昭和40年(1965)	テアニンの生合成に関する研究	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	醜酵研
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)	ジベレリン関連物質の合成に関する研究	森 謙治	東大農

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
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abscisic acid IIに関する化学的研究	大熊 和彦	理研
60	昭和41年(1966)	Blasticidin Sの化学構造の決定	大岳 望	東大応用研
61	昭和41年(1966)	微生物に対する表面活性剤作用とその応用	大林 晃	鹿児島大農
62	昭和41年(1966)	天然フェノール化合物の合成に関する研究	深海 浩	京大農
63	昭和41年(1966)	筋肉蛋白質の代謝回転	船引 龍平	岩手大農
64	昭和41年(1966)	糸状菌溶解酵素および糸状菌細胞表層の研究	掘越 弘毅	理研
65	昭和41年(1966)	微生物プロテアーゼのエラスター活性と特異性に関する研究	森原 和之	塩野義製薬
66	昭和41年(1966)	結晶アミン酸化酵素に関する研究	山田 秀明	京大食研
67	昭和42年(1967)	微生物によるビオチンの生合成に関する研究	岩原章二郎	香川大農
68	昭和42年(1967)	細菌のグルタミン酸合成系における代謝制御	大石 邦夫	東大応用研
69	昭和42年(1967)	食品の非酵素的褐変に関する研究	加藤 博道	東大農
70	昭和42年(1967)	タバコアルカロイドの立体特異的分解および生合成機構に関する研究	木佐木卓郎	専売中研
71	昭和42年(1967)	コムギ斑点病菌の生産する新植物生長調整物質ヘルミントスピロールとその関連物質に関する研究	桜井 成	東大農
72	昭和42年(1967)	微生物による炭水化物の利用に関する研究	高橋 穂二	東京教育大農
73	昭和42年(1967)	生理活性と化学構造との相関性の解析に関する研究	藤田 稔夫	京大農
74	昭和42年(1967)	タバコモザイクウイルス蛋白質の化学構造に関する研究	船津 軍喜	九大農
75	昭和42年(1967)	家蚕幼虫の核酸消化酵素に関する研究	向井純一郎	九大農
<b>農芸化学奨励賞</b>				
No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
76	昭和43年(1968)	ルーピン未熟種子に含まれる植物生長調整物質に関する研究	小清水弘一	京大農
77	昭和43年(1968)	枯草菌プロテアーゼに関する研究	鶴 大典	阪市大理
78	昭和43年(1968)	シリル法によるスクレオシドの合成	西村 卓三	三共中研
79	昭和43年(1968)	青葉アルコール反応に関する研究	畠中 顯和	京大化研
80	昭和43年(1968)	大豆蛋白質に関する研究	福島 男児	キッコーマン中研
81(イ)	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)	<i>p</i> -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)	新抗生素質ビ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 洋鉄	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 煎	東大応用研
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する酵素類の構造と機能	杉本 悅郎	京大農
96	昭和45年(1970)	微生物糖イソメラーゼに関する研究	高崎 義幸	微工研
97	昭和45年(1970)	<i>Candida utilis</i> によるアルドペントースよりケトペントースへの変換酵素とその制御機構に関する研究	堀津 浩章	岐阜大農
98(イ)	昭和45年(1970)	高等植物に含まれる新ジベレリンおよびジベレリングルコシドの単利と構造解明	室伏 旭	東大農
(ロ)			横田 孝雄	東大農
99	昭和45年(1970)	Protoplast bursting factorに関する研究	山口 務	東洋醸造研
100(イ)	昭和46年(1971)	大豆蛋白質の酵素分解—プラスティン合成に関する研究	荒井 総一	東大農
(ロ)			山下 道子	東大農
101	昭和46年(1971)	牛乳カゼインの非酵素的凝固現象に関する研究	伊藤 敏	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・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)	<i>Phi</i> 174DNA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)	蠅毒草殺虫成分の研究	谷口 栄二	九大農
122(イ)	昭和48年(1973)	マロラクチック発酵と同発酵細菌増殖促進—新化合物“グルコシル・パントテン酸”に関する研究	吉田 肇	サントリー
(ロ)			天知 輝夫	サントリー
123	昭和48年(1973)	牛肉の加熱香気に関する化学的研究	渡辺 乾二	名大農
124	昭和49年(1974)	葉緑体における酸素の発生と還元	浅田 浩二	京大食研
125	昭和49年(1974)	アブサイシン酸およびキサントキシン関連化合物の化学的研究	折谷 隆之	東北大農

No.	受賞年度 (イ) (口)	業績論文表題	氏名	所属 (当時)
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
126 (口)			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	斎敏行	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)	エポキシドらなりびに関連化合物の合成・生合成研究	市原政哉	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	緒方聰	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)	芳香族アミノ酸の醸酵生産に関する研究	萩野浩志	協和発酵
139	昭和50年 (1975)	ATP阻害リポ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	青山頤孝	名大農
141	昭和51年 (1976)	Altomaria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)	<sup>13</sup> C- <sup>13</sup> 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	岩村倣	京大農
151	昭和52年 (1977)	麹菌の自己消化に関する研究	魚住武司	東大農
152	昭和52年 (1977)	ジメチルスルホキシド-5-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チン(2-アミノエチルスルホン酸)の代謝機構に関する研究	玉利正人	東大農
155	昭和52年 (1977)	イソニトリル化合物を用いたアミノ酸ならびに関連化合物の合成的研究	松本和男	田辺製薬
156	昭和53年 (1978)	光学活性有機リン化合物の生理作用と代謝に関する研究	大川秀郎	住友化学
157	昭和53年 (1978)	高等植物におけるD-アミノ酸の生化学的研究	小川正	徳島大医
158	昭和53年 (1978)	スズやケイ素を用いる糖及びヌクレオシド系化合物の合成	小川智也	理研
159	昭和53年 (1978)	多糖類ビリドキサラ酵素の反応機構とアミノ酸合成への応用に関する研究	熊谷英彦	京大農
160	昭和53年 (1978)	昆蟲のフェロモンに関する研究	桑原保正	筑波大
161	昭和53年 (1978)	C <sub>3</sub> およびC <sub>4</sub> 光合成炭酸固定の酵素化学的研究	杉山達夫	静岡大農
162	昭和53年 (1978)	Tunicamycinの発見とその作用機作に関する研究	高月昭	東大農
163	昭和53年 (1978)	代謝制御因子としての栄養素の機能に関する研究	中野紀和	名大農
164	昭和54年 (1979)	酢酸菌の糖質代謝系酵素に関する研究	足立収生	山口大農
165	昭和54年 (1979)	長鎖ジカルボン酸の発酵生産に関する研究	内尾良輔	味の素
166	昭和54年 (1979)	真核細胞のポリペプチド鎖延長機構に関する研究	江尻慎一郎	岩手大農
167	昭和54年 (1979)	酵素法によるペニシリン、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 <sub>6</sub> の生合成に関する研究	谷吉樹	京大農
170 (イ) (口)	昭和54年 (1979)	バーレー葉たばこ香気成分の化学的研究	藤森嶺肇	専売中研
171	昭和54年 (1979)	大豆グリシンの生合成に関する研究	金子肇	専売中研
172	昭和55年 (1980)	複雑な生物活性天然物の立体特異的全合成	森友彦	京大食研
173	昭和55年 (1980)	微生物のメタノール代謝に関する酵素化学的研究	磯部稔	名大農
174 (イ) (口)	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	加藤暢夫	鳥取大農
175	昭和55年 (1980)	生体膜の構造と機能における脂質の役割	坂神勇治	理研
176	昭和55年 (1980)	昆蟲に対してフェロモン作用を持つ物質に関する研究	塚越洋次	東大農
177	昭和55年 (1980)	種子に含まれる植物生理活性成分に関する研究	西野親生	名大農
178	昭和55年 (1980)	枯草菌菌体外酵素特にα-アミラーゼの生産制御とそのクローニング	福井宏至	三菱化成生命研
179	昭和55年 (1980)	電子伝達系阻害物質ピエリジン類に関する生物の機化学的研究	山根國男	京大薬
180	昭和56年 (1981)	癌細胞におけるファイトアレキシン生成・蓄積機構の酵素学的研究	吉田茂男	東大応微研
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	大羽和子	東大農
182	昭和56年 (1981)	偏性嫌気性細菌 <i>Selenomonas ruminantium</i> の表面膜の構造に関する研究	柿沼勝己	東工大理
183	昭和56年 (1981)	生物活性を有する脂環式化合物の合成研究	神尾好是	信州大医
184	昭和56年 (1981)	固定化酵素の利用に関する理論的ならびに実験的研究	北原武	東大農
185	昭和56年 (1981)	食品の脂質系におけるアミノ・カルボニル反応に関する研究	小林猛	名大農
186	昭和56年 (1981)	ポリオーマウイルスの全遺伝子構造の決定と発癌遺伝子の同定	須山享三	東北大農
187	昭和56年 (1981)	米のタンパク質顆粒およびアリューロン顆粒に関する研究	添田栄一	国立遺伝研
188	昭和56年 (1981)	微生物の生産する糸状細胞壁溶解酵素に関する研究	田中國介	京大食研
189 (イ) (口)	昭和56年 (1981)	植物の成長制御に関する内生生理活性物質の生物有機化学的研究	富永嘉男	阪市工研
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	山口五十鈴	東大農
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	山根久和	東大農
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	安藤哲	カリフォルニア大
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	加瀬広	協和発酵東京研
194	昭和57年 (1982)	枯草菌プラスマミドを使った枯草菌遺伝子操作系の開発	小島峯雄	名大農
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	宍戸和夫	理研
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	田中中島	三菱化成生命研
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	中原的場	東北大農
198	昭和57年 (1982)	レダクション類による細胞内DNA鎖の切断に関する研究	村上輝佳	理研
199	昭和57年 (1982)	細菌の新しい酵素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	室岡浩紀	京大食研
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	木曾義勝	九大農
201	昭和58年 (1983)	生体高分子の水と現象に関する物理化学的研究	月向邦彦	広島大工
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	岐阜大農

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
203	昭和58年 (1983)	細菌におけるグルタミン-グルタミン酸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)	カゼイシ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) (口)	昭和59年 (1984)	トウモロコシ病害における宿主特異性の化学	河野 芳樹	理研
213	昭和59年 (1984)	生物活性を有する複素環天然有機化合物の合成研究	鈴木 義勝	理研
214	昭和59年 (1984)	植物性抗菌物質および関連化合物の生物有機化学的研究	榎原 和征	東大農
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	田原 哲士	北大農
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	中馬 達二	専売中研
217	昭和59年 (1984)	植物オルガネラに関する細胞生化学的研究	西岡 孝明	京大農
218	昭和59年 (1984)	機能性高分子物質特に核酸の菌代外生産とその遺伝情報に関する研究	西村 幹夫	名大農
219	昭和59年 (1984)	プロリン特異性ペプチダーゼとそのインヒビターに関する研究	原 純夫	九大農
220	昭和60年 (1985)	数種の酵素・タンパク質のX線結晶構造解析に関する研究	芳本 忠	長崎大薬
221	昭和60年 (1985)	肝臓ミトコンドリアに存在するアミノ酸代謝酵素の生合成と局在化の制御機構	相原 茂夫	京大食研
222	昭和60年 (1985)	大豆タンパク質の生化学的なならびに遺伝生化学的研究	北川 泰雄	名大農
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	喜多村 啓介	岩手大農
224	昭和60年 (1985)	高等植物の茎葉器官分化と綠葉における香気成分生成に関する研究	清水 昌	京大農
225	昭和60年 (1985)	RuBPカルボキシラーゼ/オキシゲナーゼの分子進化に関する研究	関谷 次郎	山口大農
226	昭和60年 (1985)	植物フレーバー成分の化学ならびに生物活性に関する研究	高倍 鉄子	名大農
227	昭和60年 (1985)	ウシプロキモシン遺伝子のクローニングと微生物における形質発現に関する研究	西村 弘行	北大農
228	昭和60年 (1985)	アワヨトウ幼虫の体色黒化ホルモン(MRCH)の単離と構造解析	西森 克彦	東大応微研
229 (イ) (口)	昭和60年 (1985)	異担子酵母の性分化とその引き金反応	松本 正吾	東大農
230	昭和61年 (1986)	水素ガス資化性微生物に関する研究	宮川 都吉	広島大工
231	昭和61年 (1986)	「食品の安全性」に関する生物有機化学的研究	阿部 恵子	東大応微研
232	昭和61年 (1986)	生体膜リン脂質の生合成と機能に関する分子生物学的研究	五十嵐 泰夫	東大農
233	昭和61年 (1986)	スエヒロタケの子実体形成誘導物質に関する研究	大澤 俊彦	名大農
234	昭和61年 (1986)	ウニ胚の初期発生解析に基づく細胞分裂阻害物質の検索と化学的研究	太田 明徳	埼玉大理
235	昭和61年 (1986)	デキストランの生合成および分解に関する酵素化学的研究	川合源四郎	野田産研
236	昭和61年 (1986)	好塙細菌における $Na^+$ 駆動型呼吸鎖の発見ならびにその生化学的研究	小林 昭雄	岡山大農
237	昭和61年 (1986)	微生物の新しいアミノ酸代謝酵素の特性とその応用	小林 幹彦	東北大農
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	徳田 元	千葉大生物活性研
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	長沢 透	京大農
240	昭和62年 (1987)	生体膜リン脂質に対する環境因子の影響に関する研究	中西 一弘	京大農
241	昭和62年 (1987)	枯草菌フージベクター系の開発とその利用	堀之内 未治	東大農
242	昭和62年 (1987)	植物病原菌の毒素の化学	石永 正隆	広島女大政
243	昭和62年 (1987)	特異な生物活性を有する光学活性天然物の有機化学的研究	河村富士夫	東大応微研
244	昭和62年 (1987)	プロテアーゼ阻害剤を用いた枯草菌胞子形成機構に関する研究	菅原二三男	理研
245 (イ) (口)	昭和62年 (1987)	新規補酵素PQQ の機能に関する生化学的研究	杉山 長美	東北大農
246	昭和62年 (1987)	酵素電極一フローインジェクション分析法の開発に関する研究	西野 豊和	倉紡技術研
247	昭和62年 (1987)	グラム陰性細菌外膜の構造・機能及び生合成に関する研究	松下 一信	山口大農
248	昭和62年 (1987)	動物培養細胞の増殖及び分化機能発現の調節に関する研究	品川恵美子	山口大農
249	昭和62年 (1987)	微生物による複合糖質代謝関連物質の生産と応用	松本 清	九大農
250	昭和63年 (1988)	タンパク質修飾酵素トランスクルミナーゼの活用に関する研究	水野 猛	名大農
251	昭和63年 (1988)	新規抗生物質の化学的研究	山田 耕路	九大農
252	昭和63年 (1988)	好アルカリ性細菌遺伝子による大腸菌からの蛋白質の菌体外分泌に関する研究	山本 憲二	京大農
253	昭和63年 (1988)	イモの形成と貯蔵タンパク質遺伝子の発現制御	伊倉 宏司	京大農
254	昭和63年 (1988)	新しい視点に基づく抗腫瘍抗生物質の探索と構造および活性の研究	生方 信	理研
255	昭和63年 (1988)	生体内脂質の過酸化により生じる極微弱化学発光の解析と応用に関する研究	工藤 俊章	理研
256	昭和63年 (1988)	微生物細胞機能の遺伝子工学的改変と有用物質の生産	中村 研三	名大農
257	昭和63年 (1988)	活性酸素による遺伝子核酸損傷機構	早川 洋一	キリンビール
258	昭和63年 (1988)	分泌酵素遺伝子の導入による酵母 <i>Saccharomyces cerevisiae</i> の育種	宮澤 陽夫	東北大農
259	昭和63年 (1988)	大腸菌 <i>pbaA</i> 遺伝子を用いた有用蛋白の分泌生産	村田 幸作	京大食研
260	平成元年 (1989)	大腸菌の細胞分裂酵素の研究	森田 潤司	同志社女大政
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	山下 一郎	広島大工
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	依田 幸司	東大農
263	平成元年 (1989)	植物細胞壁多糖キシログルカンに関する研究	石野 史敏	東大応微研
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	内海 成	京大食研
265	平成元年 (1989)	昆虫・植物間相互作用に関与する化学因子	江崎 信芳	京大化研
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	佐藤 文彦	弘前大教育
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	西田 律夫	京大農
268	平成元年 (1989)	対称構造を有する化合物の不齐分子変換に関する研究	林 英雄	阪府大農
269	平成元年 (1989)	光合成 $CO_2$ 固定酵素 RuBisCO の <i>in vivo</i> 機能形態と光呼吸の機構	松田 譲	協和发酵
270	平成2年 (1990)	cAMPによる大腸菌細胞増殖制御機構	山本 行男	茨城大農
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	横田 明徳	京大食研
272	平成2年 (1990)	食品タンパク質の変性と機能特性の発現	内海龍太郎	近畿大農
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	片岡 宏誌	東大農
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	北畠 直文	京大食研
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	高原 英成	茨城大農
276	平成2年 (1990)	サイトカイニン活性物質の構造一活性相関に関する研究	土屋 英子	広島大工
277	平成2年 (1990)	食品に内在する酵素分泌情報の解明と動物消化管における情報認識機構	寺尾 純二	食総研
278	平成2年 (1990)	酸性 $\alpha$ -グルコシダーゼの活性部位に関する反応速度論的研究	西川 司朗	三重大生資
279	平成2年 (1990)	植物生理機能の化学調節に関する研究	伏木 亨	京大農
			松井 博和	北大農
			米山 弘一	宇都宮大農

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
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	白畠 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性中分子の精密構造解析	川端 潤	北大農
293	平成4年 (1992)	耐熱性および好塞性細菌リボ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 聰	東工大生命理工
296	平成4年 (1992)	海洋生物の生物活性天然物に関する研究	中村 英士	北大理
297	平成4年 (1992)	植物細胞表層糖鎖の細胞生物学的研究	林 隆久	京大木研
298	平成4年 (1992)	アレルゲン糖タンパク質の抗原構造と免疫系による認識に関する研究	松田 幹	名大農
299	平成4年 (1992)	枯草菌の胞子形成と蛋白質分泌遺伝子の機能に関する研究	吉川 博文	東大応微研
300	平成5年 (1993)	複合糖質糖鎖の合成化学的および酵素化学的研究	伊藤 幸成	理研
301	平成5年 (1993)	動物細胞オルガネラに特異的なタンパク質および脂質代謝に関する研究	裏出 令子	京大食研
302	平成5年 (1993)	阻害剤を活用したDiels-Alder型微生物代謝産物の生合成研究	及川 英秋	北大農
303	平成5年 (1993)	ヒトセントロメア蛋白質機能の分子機構	杉本 憲治	阪府大農
304	平成5年 (1993)	レニン・アンジオテンシン系の生物化学的研究	鈴木 文昭	岐阜大農
305	平成5年 (1993)	部位特異的変異による有用酵素・蛋白の改良と構造—機能相関の解析	西山 真	東大農
306	平成5年 (1993)	炭素一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	蕙畠 隆	日本たばこ
323	平成7年 (1995)	合成的アプローチによる生理活性タンパク質の活性部位の研究	丹尾 式希	味の素
324	平成7年 (1995)	有機分析化学的アプローチによる糖の立体配座、立体配置解析法の開発研究	西田 芳弘	東北大農
325	平成7年 (1995)	種子成熟過程におけるアブジン酸応答性転写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	梶山女大生科
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	稻垣 賢二	岡山大農
332	平成8年 (1996)	蛋白質修飾因子をプローブとした酸化ストレス障害の解析に関する研究	内田 浩二	名大農
333	平成8年 (1996)	動物ゲノムの構造と複製に関する分子細胞遺伝学的研究	奥村 克純	三重大生資
334	平成8年 (1996)	生物間の相互作用に関わる機能性物質の合成化学的研究	桑原 重文	茨城大農
335	平成8年 (1996)	天然高分子から形成されるゲルの工学的諸特性の解析	崎山 高明	岡山大工
336	平成8年 (1996)	澱粉生合成の分子機構に関する研究	馬場 忠	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)	プロリシン残基に着目したタンパク質耐熱化に関する研究	渡部 邦彦	京府大農
340	平成9年 (1997)	IGF-Iの活性発現機構に関する分子生物学的研究	加藤 久典	宇都宮大農
341	平成9年 (1997)	ニトリル変換酵素の物質生産への機能開発	小林 達彦	京大農
342	平成9年 (1997)	グルタチオン代謝の細胞生理の酵素分子生物学的解明と代謝酵素の構造と機能に関する研究	鈴木 秀之	京大農
343	平成9年 (1997)	蛋白質工学的手法による枯草菌プロテアーゼ・サチライシンの機能変換に関する研究	高木 博史	福井県大生資
344	平成9年 (1997)	生物発光・化学発光の励起分子形成機構に関する有機化学的研究	寺西 克倫	三重大生資
345	平成9年 (1997)	N-アシルアミノ酸ラセマーゼの機能と応用に関する研究	徳山 真治	静岡大農
346	平成9年 (1997)	酸素による遺伝子発現制御現象の解明とその動物細胞工学への応用に関する研究	永尾 雅哉	京大農
347	平成9年 (1997)	放線菌の気菌糸誘導に関する生物有機化学的研究	夏目 雅裕	東農工大農
348	平成9年 (1997)	海産無脊椎動物レクチンの構造と機能に関する研究	畠山 智充	長崎大工
349	平成9年 (1997)	消化酵素分泌細胞における開口分泌機構の研究	福岡 伸一	京大食研
350	平成10年 (1998)	好熱好気性・絶対独立栄養性水素細菌 <i>Hydrogenobacter thermophilus</i> TK-6株のCO <sub>2</sub> ・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-グリコラン遊離酵素に関する研究	木村 吉伸	岡山大農
353	平成10年 (1998)	メタノール化活性酵素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

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
358	平成10年 (1998)	細胞因子における発芽の分子論的解明	森山 龍一	名大農
359	平成10年 (1998)	植物病害虫に関わる生物活性物質の合成研究	渡邊 秀典	東大院農生科
360	平成11年 (1999)	植物特異的生理現象の解明に向けた機能プローブの創製研究	浅見 忠男	理研
361	平成11年 (1999)	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> のストレス応答におけるグルタチオン代謝の遺伝生化学的研究	井上 善晴	京大食研
362	平成11年 (1999)	分裂酵母の分化を制御する情報伝達系の解析	川向 誠	島根大生資
363	平成11年 (1999)	組織培養によるコケ植物の二次代謝産物の合成研究	田崎 弘之	帯畜大畜産
364	平成11年 (1999)	腸球菌の性フェロモンシ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 <sub>12</sub> の細胞内代謝に関する比較生化学的研究	渡辺 文雄	高知大生科
370	平成12年 (2000)	立体選択性を示す生体触媒の機能解析と光学活性化合物生産への応用	片岡 道彦	京大院農
371	平成12年 (2000)	ヒト型ハイブリドーマの抗体産生促進機構に関する研究	菅原 卓也	愛媛大農
372	平成12年 (2000)	ユニークな反応を触媒する抗生物質生合成酵素・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)	新規イソペントニル2リン酸生合成経路、「非メバロン酸経路」に関する研究	葛山 智久	東大分生研
384	平成13年 (2001)	プロテインキナーゼC結合タンパク質を介する新しい細胞内シグナル伝達機構	黒田 俊一	阪大産研
385	平成13年 (2001)	海洋生物毒の精密構造解析と起源生物の追求に関する研究	佐竹 真幸	東北大院農
386	平成13年 (2001)	プロトン情報の生物学的エネルギー変換に関する研究	三木本至宏	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 <i>Pichia farinosa</i> のキラートキシン SMKT の構造と作用機構に関する研究	鈴木 チセ	食総研
396	平成14年 (2002)	真正細菌における主要シグマ因子の多型性に関する研究	田中 寛	東大分生研
397	平成14年 (2002)	真正細菌SRP RNA の蛋白質分泌・翻訳過程における多機能性についての研究	中村 幸治	筑波大生科
398	平成14年 (2002)	皮膚表皮に存在するカルシウム依存性蛋白質架橋酵素の発現と活性調節機構に関する研究	人見 清隆	名大院生農
399	平成14年 (2002)	ゲノム情報に基づく枯草菌の逆遺伝学的研究	吉田 健一	福山大工
400	平成15年 (2003)	シロアリー微生物共生系の分子生態学的研究	大熊 盛也	理研
401	平成15年 (2003)	放線菌の二次代謝・形態分化に関する分子遺伝学的研究	大西 康夫	東大院農生科
402	平成15年 (2003)	麹菌 CCAAT-box 結合複合体のアセンブリと転写促進能に関する研究	加藤 雅士	名大院生農
403	平成15年 (2003)	細胞増殖シグナルの足場依存性に関与する新規細胞骨格蛋白質に関する研究	木岡 紀幸	京大院農
404	平成15年 (2003)	生物活性解明と応用を指向した微量天然有機化合物の合成化学的研究	清田 洋正	東北大院農
405	平成15年 (2003)	硫酸転移酵素の多様な機能に関する研究	榎原 陽一	宮崎大農
406	平成15年 (2003)	新たな分子標的の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	橋本 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)	アリゴイ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	新潟葉大応生科
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)	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
421	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
422	平成17年 (2005)	ハナショウガ主成分等を利用した高選択性の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
423	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
424	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
425	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
426	平成17年 (2005)	バクテリアによるリゲニン由来化合物代謝系の解明	政井 英司	長岡技術大工
427	平成17年 (2005)	糖鎖ライブラーを活用した分子認識プローブの構築に関する研究	村田 健臣	静岡大農
428	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	広島大院生圈
429	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	阪大院生命
430	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
431	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
432	平成18年 (2006)	アラチ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

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
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	広島大院生圈
437	平成18年(2006)	新規な二原子酸素添加反応を含むダイオキシン関連化合物生分解系の構造生物学的・分子遺伝学的研究	野尻 秀昭	東大生物工学セ
438	平成18年(2006)	呼吸鎖電子伝達系を阻害するパンレイシ科アセトゲニンの有機化学的研究	真壁 秀文	信州大院農
439	平成18年(2006)	$\text{Ca}^{2+}$ 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)	光合生成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 崑	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ニン生合成・環化酵素遺伝子に関する研究	豊増 知伸	山形大農
446	平成19年(2007)	発生・分化に関わるペプチド・タンパク質の立体構造解析と構造一機能相関	永田 宏次	東大院農生科
447	平成19年(2007)	求電子性食品成分の機能性/安全性に関する化学生物学的研究	中村 宜督	岡山大院自然科学
448	平成19年(2007)	糖タンパク質糖鎖の機能解明に向けた化学的アプローチ	松尾 一郎	理研
449	平成19年(2007)	微生物による $\text{C}_1$ 化合物代謝とその生理機能に関する分子細胞生物学的研究	由里本 博也	京大院農
450	平成20年(2008)	酵母のストレス応答におけるmRNA代謝機構に関する研究	井沢 真吾	京大院農
451	平成20年(2008)	複素環を中心とする生理活性天然環式化合物の合成研究	石神 健	東大院農生科
452	平成20年(2008)	DNA修復や複製に関係する蛋白質のテロメアにおける機能の解明	上野 勝	広島大院先端物質
453	平成20年(2008)	放線菌由来ヘテロ環含有抗生物質の生合成に関する分子生物学的研究	尾仲 宏康	富山県大工
454	平成20年(2008)	微生物の多様な環境応答とその分子機構	金丸 京子	名大院生農
455	平成20年(2008)	酵母における脂質の代謝と膜輸送に関する研究	福田 良一	東大院農生科
456	平成20年(2008)	糖質分解酵素と特殊環境で働く酵素の構造生物学的研究	伏信 進矢	東大院農生科
457	平成20年(2008)	糖と脂質の恒常性維持に関与するABCタンパク質の研究	松尾 道憲	京大院農
458	平成20年(2008)	DNA合成酵素の分子種選択性の阻害剤の探索研究	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	稻葉 丈人	岩手大21世紀COE
461	平成21年(2009)	抗酸化食品因子の生体内標的部位と酸化ストレス制御機構に関する研究	河合 慶親	徳島大院ヘルスバイオ
462	平成21年(2009)	油糧微生物の代謝工学と機能性脂質生産への応用に関する研究	櫻谷 英治	京大院農
463	平成21年(2009)	腸管免疫系におけるアレルギー反応機構とその腸内共生菌による制御に関する分子生物学的研究	高橋 恭子	日大生資科
464	平成21年(2009)	レクチンの構造・機能解析と糖鎖生物学への応用	館野 浩章	産総研
465	平成21年(2009)	ゲノム解析によるシロアリ腸内共生難培養性細菌の機能解明	本郷 裕一	理研
466	平成21年(2009)	味覚シグナル伝導路の解明	松本 一朗	東大院農生科
467	平成21年(2009)	種子タンパク質に関する食糧科学・細胞生物学的研究と食源性疾患を予防する作物への展開	丸山 伸之	京大院農
468	平成21年(2009)	テルペノイド植物ホルモンの生合成と生理機能に関する研究	山口信次郎	理研
469	平成21年(2009)	高等植物における二成分制御系関連分子の体系的解析	山篠 貴史	名大院生農
470	平成22年(2010)	枯草菌の二次代謝制御機構に関する研究	稻岡 隆史	食総研
471	平成22年(2010)	植物のイソブレノイド生合成酵素遺伝子の機能と発現制御機構に関する研究	岡田 憲典	東大生物工学セ
472	平成22年(2010)	枯草菌のクオラムセンシングフェロモンに見られる新規翻訳後修飾の解明	岡田 正弘	東北大院理
473	平成22年(2010)	$\alpha$ -グリコシダーゼの機序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・苦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)	立体化学会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・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)	新奇乳酸菌バケ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イド生産とその応用	南 博道	石川県大資源研
500	平成25年(2013)	放線菌線状プラスミドにコードされた抗生物質生合成クラスターの遺伝学的・生物有機化学的解析	荒川 賢治	広島大院先端研
501	平成25年(2013)	光合成生物における生存戦略の分子機構に関する研究	石崎 公庸	京大院生命
502	平成25年(2013)	小型実験魚類を用いた脊椎動物味覚伝導の普遍性の解明	岡田 晋治	東大院農生科
503	平成25年(2013)	tRNAを標的とする毒素に関する研究	小川 哲弘	東大院農生科
504	平成25年(2013)	海洋生物由来の発光タンパク質に関する生物有機化学的研究	久世 雅樹	神戸大院農
505	平成25年(2013)	ビフィズス菌のオリゴ糖代謝機構の解明および代謝酵素群の高度利用に関する研究	西本 完	農研機構食総研
506	平成25年(2013)	植物の生育促進への利用に資する、枯草菌の転写応答機構の研究	広岡 和丈	福山大生命工
507	平成25年(2013)	酵母発現系を用いたハイスクループット構造生物学	水谷 公彦	京大院農
508	平成25年(2013)	酸化ストレスに着目したアミロイド $\beta$ ペプチドの神経細胞毒性発現機構	村上 一馬	京大院農
509	平成25年(2013)	大腸菌環境応答ネットワークに関する包括的研究	山本 兼由	法政大生命科学

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
510	平成26年 (2014)	食品および酸化ストレス関連因子による生体タンパク質の翻訳後修飾に関する研究	石井 剛志	静岡県大食栄
511	平成26年 (2014)	環境細菌のPCB分解能を司る遺伝因子の解析と各種ゲノム解析ソフトウェアの開発	大坪 嘉行	東北大院生命科
512	平成26年 (2014)	脂質メディエーターに関する化学生物学的研究	柴田 貴広	名大院生農
513	平成26年 (2014)	消化管のタイトジャンクション機能を制御する食品成分・生体内因子に関する基礎的研究	鈴木 卓弥	広島大院生圈
514	平成26年 (2014)	天然由来機能性脂質の食品栄養学的特性に関する研究	都築 豪	東北大院農
515	平成26年 (2014)	tRNA転写後修飾メカニズムの分子的基盤解明	沼田 倫征	産総研
516	平成26年 (2014)	緑茶の機能性を捉える低分子ケミカルセンシングに関する研究	藤村 由紀	九大先端融合医療
517	平成26年 (2014)	食品関連微生物が形成するバイオフィルムの制御と利用に関する研究	古川 壮一	日大生資科
518	平成26年 (2014)	構造生物学を基盤とした糖質の認識・輸送・分解機構に関する研究	丸山 如江	京大院農
519	平成26年 (2014)	植物Nudix hydrolaseファミリーの生理機能に関する研究	吉村 和也	中部大応生

## 2015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）

植田 充美（うえだ みつよし）

1955年生まれ／1984年京都大学大学院工学研究科工業化学専攻博士課程修了、工学博士／現在、京都大学大学院農学研究科・教授、京都バイオ計測センター（KISTIC）・代表

小林 達彦（こばやし みちひこ）

1961年生まれ／1990年京都大学大学院農学研究科農芸化学専攻博士後期課程退学、農学博士／現在、筑波大学大学院生命環境科学研究科・教授

### ○日本農芸化学会功績賞（1件、50音順）

水光 正仁（すいこう まさひと）

1950年生まれ／1979年九州大学大学院農学研究科農芸化学専攻博士課程修了、農学博士／現在、宮崎大学農学部・教授、大学院研究科長

### ○農芸化学会技術賞（4件、企業名50音順）

味の素株式会社

1925年12月17日（設立）／代表取締役社長 伊藤雅俊

サッポロビール株式会社

2003年7月1日（設立）／代表取締役社長 尾賀真城

南木 昂（なんもく たかし）

1943年生まれ／1967年千葉大学工学部工業化学科卒業、学士（工学）／現在、長谷川香料（株）顧問（前総合研究所長）

黒林 淑子（くろばやし よしこ）

1960年生まれ／1982年お茶の水女子大学家政学部食物学科卒業、博士（理学）／現在、長谷川香料（株）総合研究所技術研究所第2部・部長

渡辺 広幸（わたなべ ひろゆき）

1965年生まれ／1990年岩手大学大学院工学研究科応用化学専攻修士課程修了、博士（農学）／現在、長谷川香料（株）総合研究所技術研究所第1部・部長

前田 知子（まえだ ともこ）

1970年生まれ／1993年明治大学農学部農芸化学科卒業、学士（農学）／現在、長谷川香料（株）総合研究所フレーバー研究所第5部・部長

ポッカサッポロフード&ビバレッジ株式会社

2012年3月30日（創立）／代表取締役社長 國廣 喜和武

### ○農芸化学奨励賞（10件、50音順）

蘆田 弘樹（あしだ ひろき）

1974年生まれ／2003年奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科博士課程単位取得退学、バイオサイエンス博士／現在、神戸大学大学院人間発達環境学研究科・准教授

伊藤 貴文（いとう たかふみ）

1975年生まれ／2001年京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻修士課程修了、博士（農学）／現在、福井県立大学生物資源学部・准教授

片山 秀和（かたやま ひでかず）

1977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、博士（農学）／現在、東海大学工学部生命化学科・講師

佐分利 宜（さぶり わたる）

1978年生まれ／2006年北海道大学大学院農学研究科博士課程修了、博士（農学）／現在、北海道大学大学院農学研究院応用生命科学部門・助教

士反 伸和（したん のぶかず）

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、神戸薬科大学薬学部・准教授

高野 英晃（たかの ひであき）

1976年生まれ／2004年日本大学大学院生物資源科学研究科応用生命科学専攻博士後期課程修了、博士（生物資源科学）／現在、日本大学生物資源科学部応用生物科学科・助教

宮川 拓也（みやかわ たくや）

1979年生まれ／2007年東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻博士課程修了、博士（農学）／現在、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

三好 規之（みよし のりゆき）

1976年生まれ／2004年名古屋大学大学院生命農学研究科応用分子生命科学専攻博士後期課程修了、博士（農学）／現在、静岡県立大学食品栄養科学部栄養生命科学科・助教

戸田 行哲（とだ ゆきのり）

1974年生まれ／2003年近畿大学大学院農学研究科応用生命科学専攻博士後期課程修了、博士（農学）／現在、鳥取大学農学部生物資源環境学科・准教授

吉永 直子（よしなが なおこ）

1978年生まれ／2007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、京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻・助教

## 【2015年度学会賞等副賞御寄附会社名】

- ◇ アサヒグループホールディングス 株式会社
- ◇ 味 の 素 株式会社
- ◇ キ ツ コ 一 マ ン 株式会社
- ◇ 協 和 発 酵 キ リ ン 株式会社
- ◇ キ リ ン 株式会社
- ◇ サ ッ ポ 口 ビ 一 ル 株式会社
- ◇ サントリーホールディングス 株式会社
- ◇ 日 本 コ カ ・ コ ー ラ 株式会社
- ◇ 株式会社 明 治
- ◇ 森 永 乳 業 株式会社
- ◇ 株式会社 ヤ ク ル ト 本 社
- ◇ ラ イ オ ン 株式会社

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

©2015 Japan Society For Bioscience, Biotechnology, and Agrochemistry Printed in Japan

---

日本農芸化学会 2015 年度受賞講演要旨集  
2015 年 3 月 13 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](mailto: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

---