

日本農芸化学会 受賞講演要旨集

2019 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/>

2019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）

入江 一浩（京都大学大学院農学研究科）

「アミロイド β の毒性配座理論を基盤としたアルツハイマー病の予防戦略」…………… 1

及川 英秋（北海道大学大学院理学研究院）

「生合成マシナリー再構築による生理活性物質の生産と多様性創出機構の解明」…………… 3

【日本農芸化学会功績賞】（2件，50音順）

小林 哲夫（名古屋大学大学院生命農学研究科）

「糸状菌における多糖分解酵素遺伝子群の発現制御に関する研究」…………… 5

牧 正敏（名古屋大学大学院生命農学研究科）

「生体情報応答性カルシウム結合蛋白質およびその相互作用因子に関する構造と機能」…………… 7

【農芸化学技術賞】（4件，50音順）

山内 靖雄（神戸大学大学院農学研究科）・河合 博（株式会社ファイトクローム）

「作物の高温耐性を高める揮発性バイオスティミュラント「すずみどり」の開発」…………… 9

渡邊 光・山本 拓生・阿賀 創・西本 友之（株式会社林原）

「新しい水溶性食物繊維イソマルトデキストリン（ファイバリクサ[®]）の開発」…………… 11

株式会社 明治

「吸収性に優れ，カラダ作りに最適な革新的乳たんぱく質飲料の開発研究」…………… 13

永利 浩平（株式会社優しい研究所）・園元 謙二・善藤 威史（九州大学大学院農学研究科）・手島 大輔（株式会社トライフ）

「乳酸菌バクテリオシン，ナイシンを利用した安全な口腔ケア剤に関する技術開発」…………… 15

【農芸化学奨励賞】（10件，50音順）

石丸 泰寛（東北大学大学院理学研究科）

「植物の膜輸送体に導かれる生命現象の解明」…………… 17

笠井 大輔（長岡技術科学大学工学研究科）

「細菌の酸素添加酵素に関わる代謝系の解析と物質変換技術への応用」…………… 19

久米 一規（広島大学大学院先端物質科学研究科）

「正常な細胞機能を保証する細胞構造の制御機構に関する研究」…………… 21

栗原 新（石川県立大学生物資源環境学部）

「腸内細菌のポリアミン代謝・輸送機構の解明」…………… 23

高妻 篤史（東京薬科大学生命科学部）

「電気活性細菌のエネルギー代謝と電流生成を制御する分子機構の解明」…………… 25

児島 孝明（名古屋大学大学院生命農学研究科）

「超微細生化学反応系とバイオフィォーマティクスを用いた機能性生体高分子の探索技術の開発」…………… 27

鈴木 道生（東京大学大学院農学生命科学研究科）

「バイオミネラリーゼーションを制御する有機基質の構造と機能に関する研究」…………… 29

藤枝 伸宇（大阪府立大学大学院生命環境科学研究科）

「特異な翻訳後修飾アミノ酸を有する金属酵素の機能解析および新規創製」…………… 31

村井 正俊（京都大学大学院農学研究科）

「ミトコンドリア呼吸鎖複合体-Iの機能解明を目指した生物有機化学的研究」…………… 33

渡辺 智（東京農業大学生命科学部）

「シアノバクテリアから見出された増殖機構・環境適応機構の可塑性と有用物質生産への展開」…………… 35

2019年度 農芸化学女性研究者賞・農芸化学若手女性研究者賞・

農芸化学女性企業研究者賞 受賞者一覧（敬称略）

【農芸化学女性研究者賞】（3件，50音順）

飯島 陽子（神奈川工科大学応用バイオ科学部） 「植物性食品の香りを主とする質的特性に対するその因子探索とフードメタボロミクスによる展開」……………	37
丸山 千登勢（福井県立大学生物資源学部） 「抗生物質ストレプトスリシンおよびその類縁化合物の生合成研究で見出した新規ペプチド合成酵素」……………	39
室田 佳恵子（島根大学学術研究院農生命科学系） 「食品由来フラボノイドの生体利用性に関わる化学構造の特徴と生体内代謝物の同定」……………	41

【農芸化学若手女性研究者賞】（3件，50音順）

岡谷（永井）千晶（産業技術総合研究所） 「生理活性ペプチドの機能解明に向けた生物有機化学的研究」……………	43
呉 静（静岡大学グリーン科学技術研究所） 「キノコ由来の生物活性2次代謝産物に関する化学的研究」……………	45
吉田 彩子（東京大学生物生産工学研究センター） 「アミノ酸代謝酵素を中心とした機能と調節に関する研究」……………	47

【農芸化学女性企業研究者賞】（3件，50音順）

大室 蘭（アサヒビール株式会社） 「ビール酵母の発酵に寄与する因子解明と産業への利用」……………	49
田中 美順（森永乳業株式会社） 「アロエベラ由来ステロールの機能性とその応用に関する研究」……………	51
富森 菜美乃（サントリーウエルネス株式会社） 「ポリフェノールの体内動態に関する研究」……………	53

歴代受賞者一覧……………	55
日本農芸化学会鈴木賞（日本農学会取扱）……………	55
日本農芸化学会鈴木賞（本会取扱）……………	55
日本農芸化学会賞……………	56
日本農芸化学会功績賞……………	56
農芸化学技術賞……………	57
農芸化学賞（日本農学会取扱）……………	61
農芸化学賞（本会取扱）……………	61
農芸化学奨励賞……………	62
農芸化学女性研究者賞……………	69
農芸化学若手女性研究者賞……………	69
農芸化学女性企業研究者賞……………	69
2019年度学会賞等受賞者紹介……………	70
2019年度農芸化学女性研究者賞等受賞者紹介……………	71
2019年度学会賞等副賞御寄附会社名……………	72

アミロイド β の毒性配座理論を基盤としたアルツハイマー病の予防戦略

京都大学大学院農学研究科 入江 一 浩

はじめに

アルツハイマー病 (AD) は最も患者数の多い神経変性疾患であるが、根本的な治療薬は見いだされていない。アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、NMDA 受容体拮抗薬などの症状改善薬は一定の効果をあげているが、正確な早期診断法の確立と食事や運動などの生活習慣の改善による発症の遅延が、最も現実的な対応の一つとして考えられている。AD は、40代から始まるアミロイド β タンパク質 ($A\beta$) の蓄積 (老人斑の形成)、タウタンパク質のリン酸化 (神経原線維変化)、神経細胞の脱落的順序で進行するとされる。当初、高分子量のアミロイド線維が AD の発症を引き起こすと考えられていたが、その後 $A\beta$ の毒性本体は、準安定なオリゴマーであると考えられるようになった。したがって、AD の早期診断薬や予防薬を開発するためには、毒性を示す $A\beta$ オリゴマーに特徴的な立体構造を明らかにし、それに対する抗体や低分子化合物を設計する必要がある。しかしながら、36~43残基からなる $A\beta$ の中で最も毒性の高い $A\beta_{42}$ は、C 末端側に嵩高い疎水性アミノ酸残基を連続してもつために合成難度が高く、また、容易に凝集することから、その毒性を示す立体構造を特定することはきわめて困難であった。

1. 長鎖疎水性ペプチドの効率的な高純度合成法の確立

筆者は、1990年頃、放線菌の産生するインドールアルカロイド・テレオシジン類とそれらの標的酵素であるプロテインキナーゼ C (PKC) との結合様式を研究していた時に、分子生物学的手法では結合活性を保持した PKC を、大量に調製することが困難であることに直面した。その直後、Paul A. Wender 教授 (米国スタンフォード大) の研究室に留学する機会を得て、同様の PKC リガンドであるホルボールエステルのプロジェクトに、1992年4月から1年間従事した。その間 Wender 教授のご助言により、PKC γ における発がんプロモーターの結合部位 (約50残基からなる cysteine-rich domain) を固相合成し、亜鉛でフォールディングさせたところ、PKC リガンドに対する結合をわずかではあるが観測することができた。そこで帰国後、福田宏之博士 (Applied Biosystems Japan) にご協力いただき、5年の歳月を経て、ポリエチレングリコール-ポリスチレン樹脂を固相担体とし、Carpino が開発した活性化剤・HATU を用いた Fmoc 法を、連続フロー型合成機で行うことによって、全 PKC アイソザイムの C1 ドメインペプチド 16種を高純度かつ高収率で得ることに成功した。そして、それぞれの C1 ペプチドの各種天然 PKC リガンドに対する結合能を網羅的に測定することにより、各 PKC アイソザイムの機能的特徴を明らかにした¹⁾。

一方、福田博士は、白澤卓二博士、清水孝彦博士 (旧東京都老人研) とともに $A\beta$ の家族性変異体の研究を進めておられ、白澤博士らとの出会いが筆者の $A\beta$ 研究の出発点になっている。上記の合成法を、合成難度の高い各種 $A\beta_{42}$ 誘導体に適用

することにより、以下の研究を効率的に進めることができた。

2. 毒性ターン形成による神経細胞毒性発現機構の提唱

まずターンをとりやすく、かつ β シート構造をとりにくいプロリン残基で、 $A\beta_{42}$ のアミノ酸残基を1残基ずつ系統的に置換した変異体約40種を合成し、これらの凝集能および神経細胞毒性を測定した。その結果、Glu22, Asp23付近のターン構造 (毒性ターン) を特徴とする $A\beta_{42}$ の新しい凝集体モデルを提出できた²⁾。続いて、 $A\beta_{42}$ の各種変異体の電子スピン共鳴法を用いた解析によって、毒性ターンが効率的に Met35 の硫黄原子を酸化することにより生じる C 末端の疎水性コアが、毒性オリゴマーを形成させることを示唆するデータを得た³⁾ (図1)。

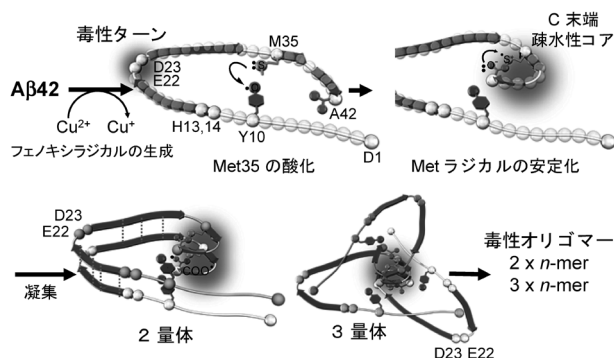
次に、竹腰清乃理教授 (京大院理) のご協力を得て、固体 NMR 法による $A\beta_{42}$ 凝集体の構造解析を行った。その結果、Glu22, Asp23 と Gly25, Ser26 付近にそれぞれターンを有する2つのコンホマーの存在が判明した⁴⁾。そこで、それぞれの推定ターン部位における配座固定アナログを合成したところ、Glu22, Asp23 におけるターン構造固定アナログが、顕著な凝集能ならびに神経細胞毒性を示した。これより、Glu22, Asp23 付近にターンを有する配座が「毒性配座」であり、AD の発症において重要な役割を果たしていることが強く示唆された。ごく最近、この毒性ターンをもち、C 末端領域を共有結合で架橋した2および3量体モデルが、オリゴマーとして長時間安定に存在し、前者が高い神経細胞毒性を示すことを明らかにしている⁵⁾。

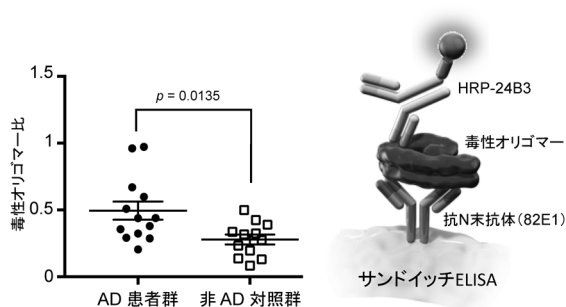
一方、 $A\beta_{42}$ 凝集体の精密な立体構造解析は、凝集能の高さと合成の困難さにより難航していたが、最近3つの研究グループによりほぼ同時に発表された⁶⁾。毒性の低い $A\beta_{40}$ 凝集体と異なる点は、Glu22, Asp23 付近でのターン構造の存在であり、筆者らの提唱した毒性ターンを支持するものであった。

3. 早期の AD 診断薬と AD 予防薬の開発に向けた基礎研究

3-1. $A\beta_{42}$ の毒性ターンを認識する抗体の開発

$A\beta_{42}$ の毒性ターンを認識する抗体は、早期の AD 診断薬ならびに予防薬になる可能性がある。そこで、免疫生物研究所 (IBL) のご協力を得て、この毒性ターンを模倣したプロリン置

図1 $A\beta_{42}$ の毒性オリゴマーの推定構造と生成機構^{2,3)}

図2 サンドイッチ ELISA によるヒト脳脊髄液の分析⁸⁾

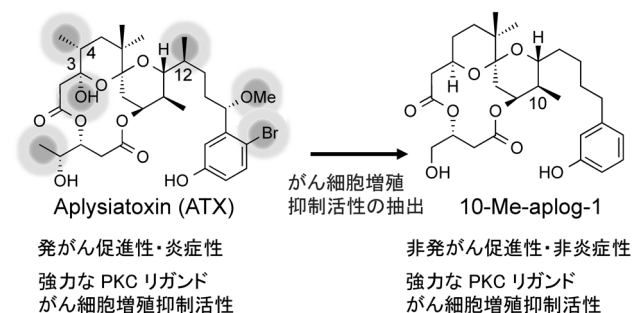
換ペプチドを、キャリアタンパク質に結合させたものを抗原としてマウスに免疫することにより、抗原ペプチドに選択的に結合する2種のモノクローナル抗体 (11A1, 24B3) を開発した。11A1抗体を用いたヒト脳切片の免疫組織学的染色において、既存抗体では染色が困難であった細胞内AβオリゴマーやAD病態を反映した染色像を観測できた⁷⁾。一方、24B3抗体は、毒性ターンをきわめて特異的に認識したことから、既存のN末端抗体とのサンドイッチ ELISA を IBL 社と共同開発し、徳田隆彦教授 (京都府立医大) のご協力を得て、AD の脳脊髄液診断に応用できる可能性を示した⁸⁾ (図2)。両抗体は IBL より研究試薬として販売され、国内外で多くの研究者に使用されている。さらに、24B3抗体を AD モデルマウスに受動免疫することにより、認知機能障害が緩和されることも判明した⁹⁾。

3-2. 機能性食品成分などによる Aβ42 凝集抑制機構の解明

食品中のフラボノイドは、AD モデルマウスに対して病状を緩和させることが知られているが、化合物のタイプによりそれぞれ異なった作用機構によって Aβ42 の凝集を抑制していることを明らかにした。例えば、赤タマネギなどに含まれるタキシフォリン (カテコール型) は、溶存酸素により酸化された α -ジケトンが、Aβ42 の 16 番目あるいは 28 番目のリシン残基と直接共有結合 (マイケル付加体を形成) することにより凝集を抑制していることを、実験的に確かめた¹⁰⁾。一方、カレー粉の色素成分であるクルクミンのような非カテコール型のフラボノイドは、Aβ42 の分子間水素結合領域にインターカレーションすることにより、また、生薬に含まれるウンカリン酸のようなトリテルペンカルボン酸誘導体は、Aβ42 のリシン残基と塩橋を形成することにより、それぞれ凝集 (オリゴマー化) を抑制することが判明した。これらの結果は、様々な機能性食品成分や生薬成分の構造要因 ①カテコール構造、②平面性、③カルボキシ基から、Aβ42 の凝集抑制活性の有無とその作用機構の予測を可能にするものであり、天然物による AD 予防法の確立につながる基礎的知見である。

3-3. 副作用を取り除いた新規 PKC リガンドの開発

細胞内情報伝達の鍵酵素であるプロテインキナーゼ C (PKC) α ならびに ε の活性化が、Aβ42 の産生抑制あるいは分解促進をそれぞれ引き起こすことから、PKC 活性化剤は AD の予防薬になる可能性がある。しかしながら、天然の PKC 活性化剤の多くが発がん促進物質であり、そのままでは医薬品にはなりえない。海洋生物由来の bryostatin-1 (bryo-1) は、発がん促進活性をほとんど示さない強力な PKC 活性化剤であるが、bryo-1 の天然からの単離収量はきわめて低く、また全合成も多段階を必要とすることから構造最適化が困難であり、bryo-1 に代わる新しい薬剤の開発が強く望まれていた。

図3 ATX の単純化による新規 PKC リガンドの設計^{11,12)}

筆者らは、アメフラシ由来の alysiatoxin (ATX) が bryo-1 に一部類似した骨格を有することに着目し、ATX の単純化アナログ・aplog-1 を開発した¹¹⁾。ATX は発がん促進活性ならびに強い炎症作用を示すが、aplog-1 は PKC に強く結合する一方で、これらの副作用をほとんど示さなかった。そこで aplog-1 の構造最適化を試みた結果、ATX と同程度の PKC 結合能をもつ 10-Me-aplog-1 を開発できた¹²⁾ (図3)。最近、数百 mg の 10-Me-aplog-1 を合成し、マウスを用いた *in vivo* 実験において低毒性であることも確認した。したがって 10-Me-aplog-1 は、AD の新しい予防薬のシードとしての展開が期待される。

おわりに

以上のように、Aβ42 の毒性配座理論に基づいた抗毒性ターン抗体・24B3 は、AD の早期診断ならびに予防に有用であることが明らかになった。今後測定法の更なる高感度化により、血漿を用いた超早期診断も可能と考えている。一方、Aβ のオリゴマー化を抑制する天然物に共通する 3 つの構造上の特徴を明らかにするとともに、天然の PKC 活性化剤を用いた AD 予防に繋がる基礎的知見も得られた。これらの結果は、超早期診断後の AD 予防に役立つものと期待される。

(引用文献)

- 1) K. Irie *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9159–9167.
- 2) A. Morimoto *et al.*, *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 52781–52788.
- 3) K. Murakami *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15168–15174.
- 4) Y. Masuda *et al.*, *ChemBioChem* **2009**, *10*, 287–295.
- 5) Y. Irie *et al.*, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 182–185.
- 6) Y. Xiao *et al.*, *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2015**, *22*, 499–505 など.
- 7) K. Murakami *et al.*, *ACS Chem. Neurosci.* **2010**, *1*, 747–756.
- 8) K. Murakami *et al.*, *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 29038.
- 9) N. Izuo *et al.*, *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 11811.
- 10) M. Sato *et al.*, *J. Biol. Chem.* **2013**, *288*, 23212–23224.
- 11) Y. Nakagawa *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7573–7579.
- 12) M. Kikumori *et al.*, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 5614–5626.

謝 辞 本研究は、テレオシジン類の研究が出发点になっており、直接ご指導を賜りました小清水弘一先生 (京都大学名誉教授)、ならびに本研究に対してご支援いただきました大東 肇先生 (京都大学名誉教授)、白澤卓二先生 (御茶の水健康長寿クリニック) に心より感謝申し上げます。本研究は、京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻生命有機化学分野で行われたものであり、研究にご協力いただいた当分野の教職員・学生の方々、ならびに共同研究者の皆様にも厚く御礼申し上げます。最後に、テレオシジン類の研究に対して多大なるご協力を賜りました林 英雄先生 (大阪府立大学名誉教授) に心より感謝いたします。なお、本研究は主として、科研費と各種財団 (武田, 上原, 内藤, アサヒグループ) の助成金によって行われました。深謝いたします。



生合成マシナリー再構築による生理活性物質の生産と多様性創出機構の解明

北海道大学大学院理学研究院 及 川 英 秋

はじめに

筆者は、抗生物質バンコマイシン、抗がん剤タキソール、免疫抑制剤タクロリムスなど天然に見出される複雑で多様な構造を持ち驚異的な生理活性を有する化合物に魅了され、生物は如何にしてその複雑な構造を作り出すかに興味を持って研究を続けてきた。最近では単一の酵素だけでなく、天然物生合成酵素をまとめて扱うことが可能になり、経路の解明や物質生産のみならず経路の改変が実現しようとしている。

1. 世界初の Diels-Alder 反応を触媒する酵素の発見

最初に手がけたのは、有機化学者がその存在を指摘しながら、誰も証明に成功していなかった分子内 Diels-Alder 反応を触媒する酵素である。馬鈴薯夏疫病菌由来の植物毒素ソラナピロンの生合成経路に問題の酵素が関与することを実証し、最終的にそのソラナピロン合成酵素の性質を明らかにした。さらに分子間 Diels-Alderase としてマクロフォミン酸の骨格構築に関与する酵素の精製と立体構造に基づいた反応機構の解明に世界で初めて成功した (図1)。これらの酵素の発見を契機に多くの Diels-Alderase が見出されている。

2. ポリエーテル系抗生物質骨格構築機構の解明

天然物生合成の中でも、多数のエーテル環を有するポリエーテルの骨格構築機構は、反応性の高い複数のエポキシ環が開環と閉環を繰り返して一挙に構築される仮説が注目を集めながら、長年謎のままだった。標的を単純な抗生物質ラサロシドに定め、リスクの高い予想基質の合成と大量発現酵素 Lsd19 で、化学反応とは全く異なる選択性で連続反応を触媒する環化酵素活性の検出に成功した。人工基質が活性部位に取り込まれた環化酵素の立体構造を取得して、一組の酸化酵素 Lsd18 および環化酵素 Lsd19 が多数の環構築を行う汎用的な触媒機構を提唱した (図2)。最近、より構造が複雑なモノエンシンに関して研究を進めたところ、配列の類似した一対の環化酵素 MonBI/MonBII のうち、MonBI が触媒活性を持たない補助タンパク (天然変

性タンパク) であり、もう一方の酵素 MonBII との複合体が絶妙な調節を行いながら、一連の環構築を行うという新たな機構が提唱された。

3. 非リボソーム依存型ペプチド等の酵素的全合成

2000年代に入り、DNA シーケンス技術の革新によりゲノム解析が進んで酵素遺伝子の入手が容易になり、微生物の場合天然物の生合成遺伝子はゲノム上でクラスター化 (つまりクラスターは天然物の設計図) していることがわかった。さらに天然物生合成の概要が解明されるなど環境が整ってきたことから、複雑な天然物を酵素触媒の利用で全合成することに挑戦した。

全ての生合成酵素遺伝子を大腸菌に導入して合成する手法を開発し、ペプチド系抗生物質エキノマイシンの生産に成功するとともに、その遺伝子改変により類縁体の合成にも成功した。抗腫瘍性物質サフラマイシンの骨格構築にペプチド合成酵素 (NRPS) が関与し、単一の酵素 SfmC が7段階の反応を触媒することを見出した (図3)。一般に巨大酵素 NRPS は3種以上の触媒ドメインからなる一組で一つのアミノ酸の伸長を触媒するが、SfmC は特徴的な環化反応を繰り返して触媒するため、一挙に5環性骨格を合成可能という新たな機能を見出した。

4. 麹菌異種発現系を用いた汎用的天然物生産法の開発

大腸菌では生合成酵素の最適発現に精妙な条件設定が必要であった。しかし代表的な醸造用微生物である麹菌に対し、類似の方法論を適用したところ、驚くべき簡便性及び汎用性で糸状菌天然物が生産可能であることを見出した (図4)。農芸化学の麹菌研究者のご支援を頂きながら、数多くの天然物の生合成経路の解明とその酵素的全合成とも呼ぶべき生産に成功した。この単純なアミラーゼ誘導プロモーターを用いる発現系は、基本的に酵素の発現調節の条件検討が不要で、酵素遺伝子を宿主に導入して天然物の高生産株を選抜するだけである。危険な二次代謝産物生産能を持たず、高い薬物耐性能を有する麹菌は天然

世界初の Diels-Alder 反応の触媒機構の解明

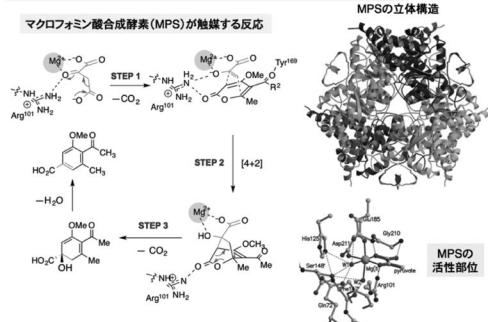


図1. 分子間 Diels-Alderase マクロフォミン合成酵素の骨格構築機構及びその立体構造

ポリエーテル環構築酵素の触媒機構の解明

酵素反応機構の解明は、多様性創出機構の解明に不可欠
ポリエーテル型天然物質の詳細な環化機構の解明は、長年の有機化学上の課題



図2. ポリエーテル環の骨格構築酵素の立体構造とその触媒機構

17遺伝子導入による生合成マシナリー構築による物質生産

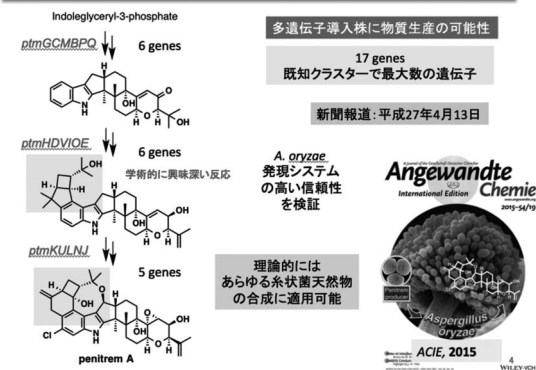


図5. インドールジテルペン系天然物ペニトレムの酵素的全合成

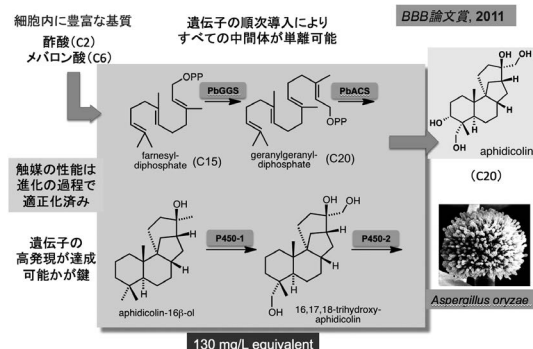


図4. 麹菌異種発現系を用いたテルペンの酵素的全合成

物の生産に好適であつた。

4-1. インドールジテルペン類の汎用合成法の開発

代表例としてインドールジテルペンと呼ばれる殺虫活性を有する天然物について説明する。普遍的な骨格を持つバキシリンに関して、まず6種の遺伝子導入で基本生合成経路(C20側鎖の導入; エポキシ化; 環化; 酸化修飾など)を確立し、類縁体の生産に使用可能なプラットフォーム株を調製した。次いで多数遺伝子同時導入法を開発し、さらに修飾の進んだアフラトレムに関し、2回の形質転換で7種の遺伝子導入することにより物質生産を達成した。ペニトレムでは糸状菌では最大級の17種の遺伝子導入による複雑骨格を構築する方法論を確立し(図5)、全ての中間体の単離と興味深い鍵反応の *in vitro* 解析にも成功した。本方法論により、100を超える全ての同族体に適用可能な汎用的合成法の開発を達成したことになる。

4-2. 多様な糸状菌生物活性天然物の異種生産

本方法論は設計図となる生合成遺伝子の同定さえ正確にできれば、基本的には化合物種に依存せず、生成物不明のクラスターの発現も可能なはずである。これを検証するため、ポリケタイドの生産、糸状菌初のリボソーム依存型ペプチドの生合成経路の解明、複雑な骨格を持つC25/C20テルペンの合成(図4)など多様な天然物の合成が可能であることを確認した。最近、長年解明されずにいた糸状菌における植物ホルモンのアブジジン酸の生合成経路では、従来とは全く異なるテルペン合成酵素

で骨格が構築され、しかも植物の場合と異なり、たった4種の酵素で合成可能であることを見出した。さらにキノコはカビの類縁種であるが、スプライシング機構が若干異なるためゲノム配列を使った物質生産は困難とされていた。最近これも若干の改良を加えることで麹菌に適用可能なことがわかった。

おわりに

天然物生物合成は、2010年代に入って新たな展開が可能になった。そこでこの分野の発展を加速するため、農芸化学を中心に理工薬の関連研究者の参加を得て、新学術領域研究“生合成マシナリー”(2010~2014)を立ち上げた。本プロジェクトでは設計図探索法の開発、異種発現系の構築やそれを使った物質生産で優れた成果が達成されたため、さらに5年の継続が認められ、メンバーを替えて現在もさらなる発展を続けている。筆者が行ってきたのは、有機化学分野と発酵分野の融合領域の研究であり、この分野は1990年代まで天然物を利用した医薬品開発の一翼を担ってきた。この長い年月を掛けて淘汰された顕著な生理活性を持つ天然物の設計図は、生物ゲノム上に多数存在しながら、その多くが未利用である。画期的な探索法と生産法さえあれば、北里大大村先生のようにノーベル賞の対象となる物質を世に送り出すことも可能である。これまで筆者が推進してきた設計図を使った物質生産は、本質的には遺伝子情報の上に依存するため、作業の自動化が実現すれば、数多くの物質の供給が可能となる。以上のように農芸化学が得意とする生理活性物質、酵素、微生物や植物を利用したものづくりを扱う研究分野の今後さらなる発展を祈念する次第である。

謝 辞 本研究は北海道大学大学院農学研究院生物機能化学分野生物有機化学研究室，同大学大学院理学研究院化学部門有機反応論研究室で行った研究であり，ともに困難な研究に挑戦して頂いた両研究室の教員，学生一同には，心より感謝致します。学生時代に天然物化学の面白さをご教示頂いた坂村真雄先生，有機化学の研究手法を叩き込んで頂いた故市原耿民先生には衷心より御礼申し上げます。また新しい方法論を取り入れるたびに懇切丁寧に伝授して頂いた共同研究者の皆様にも深く感謝致します。



糸状菌における多糖分解酵素遺伝子群の発現制御に関する研究

名古屋大学大学院生命農学研究科 小林 哲 夫

はじめに

微生物酵素の産業利用の始まりは1894年のタカジアスターゼに遡る。タカジアスターゼは麹菌の分泌酵素の混合物でありその主成分はアミラーゼである。その後、セルラーゼ、マンナンナーゼ、キシラナーゼなどの糸状菌多糖分解酵素が次々と工業的に生産されるようになり、現在の我々の日常生活に大きく関わっている。さらに、近年のバイオマス有効活用への流れにより多糖分解酵素の産業上での重要性は増すこととなった。一方、産業用酵素の長い歴史や需要の高まりに比べて、その生産制御に関する基礎研究は未だ途上であり、まだまだ多くの謎が解明されていない。

演者らは *Aspergillus* 属糸状菌を研究対象として遺伝子発現制御という視点からこれら酵素の生産制御に関する研究を行い、酵素生産の効率化に資する基盤情報の整備を目指してきた。未だその途上であるが、本講演では演者らが明らかにしてきた研究成果について紹介したい。

1. 多糖分解酵素遺伝子の発現誘導機構

1-1. アミラーゼ

アミラーゼ遺伝子の転写誘導を司る転写活性化因子は $\text{Zn(II)}_2\text{Cys}_6$ 型 DNA 結合ドメインを持つ AmyR である。モデル糸状菌の *A. nidulans* では、AmyR の標的遺伝子は主としてアミラーゼ、グルコアミラーゼ、 α -グルコシダーゼ及びトランスポーターであり、AmyR の機能欠損はデンプンやマルトース資化能の著しい低下を引き起こす。AmyR 依存的な転写誘導の最も強力な誘導物質はイソマルトースで、コージビオースやマルトース、また D-グルコースも誘導物質として働く。ただし、マルトースによる誘導には α -グルコシダーゼ活性が必要であるため真の生理的誘導物質であるとは言えない。*A. nidulans* は強力なイソマルトース合成活性を持つ α -グルコシダーゼ (AgdB) を有しており、本酵素の糖転移活性によりマルトースの約30%がイソマルトースに変換される。また、D-グルコースは同時にカーボンカタボライト抑制 (CCR) を引き起こすため、野生株では顕著な発現誘導は見られない。これらの誘導物質は細胞質に存在する AmyR の核移行を引き起こし、これによりアミラーゼ遺伝子の転写活性化が起こる。イソマルトースは nM オーダーで核移行を誘発するが、コージビオースやマルトースではその100倍、D-グルコースでは10,000倍の濃度が必要である。

AmyR は機能ドメインとして N 末端側に核移行シグナルを含む DNA 結合ドメイン、中央部に転写活性化ドメイン、C 末端の核移行制御ドメインを持つ。認識配列は CGGN_6CGG 及びその類似配列であり、2分子の AmyR が本配列に結合して転写を活性化する。C 末端の核移行制御ドメインを欠失した AmyR は恒常的に核に局在し、誘導物質に依存しないアミラーゼ生産を引き起こす。

AmyR の核移行を制御する分子メカニズムの詳細は未だ明

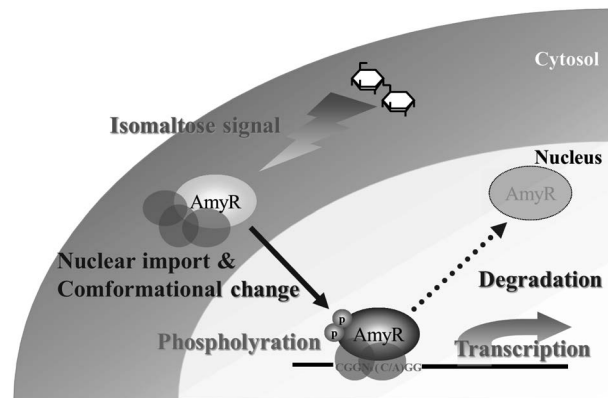


図1 AmyR による転写制御機構のモデル

らかではないが、非誘導条件下の AmyR は DNA 結合能を持たないことが明らかとなっており、また、タグ融合 AmyR を精製すると Hsp70 が共精製される。そのため、AmyR はシャペロンと複合体として存在し、これによりアミラーゼ非誘導条件下では核移行シグナルを含む DNA 結合ドメインがマスクされているのではないかと考えている。また、誘導条件下でリン酸化されることや安定性が低下して分解されることなどが見出されている。従って、誘導物質存在下での AmyR の経時的細胞内動態は核移行、被リン酸化、転写活性化、分解となる (図1)。

1-2. キシラナーゼ

キシラナーゼ遺伝子の転写誘導を制御する XlnR も AmyR と同じ $\text{Zn(II)}_2\text{Cys}_6$ 型の転写因子である。*A. oryzae* における XlnR の標的遺伝子はキシラン・セルロースの完全分解に必要な全ての酵素遺伝子、ペントース代謝系遺伝子、トランスポーター遺伝子などを含む数十遺伝子にのぼる。ただし、後述するようにセルラーゼ遺伝子に関しては XlnR の寄与は小さい。

XlnR の結合配列は GGCTAA とその類似配列とされてきた。しかし、XlnR の標的のペントース代謝系遺伝子プロモーターでの詳細な DNA 結合解析によると CGGNTAAW がモノマーとしての結合コンセンサスである。ペントース代謝系遺伝子は XlnR のパラログ AraR によっても制御されており、その結合配列は CGGDTAAW と XlnR と極めて類似している。ペントース代謝系遺伝子では両者とも結合する配列がほとんどであり、その結合は競合的である。また、どちらも D-キシロースと L-アラビノースに応答して転写を活性化する。後者には D-キシロースの混入が認められるため確定的にはいえないが、DNA 結合や誘導物質応答性という点では両者の機能分化はごくわずかに思える。しかし、AraR に制御されないキシラナーゼ遺伝子では XlnR は TTAGSCTAA にダイマーとして結合することが明らかとなった。当初提唱された GGCTAA はこの配列の一部である。遺伝子重複の結果生じたと考えられる AraR と

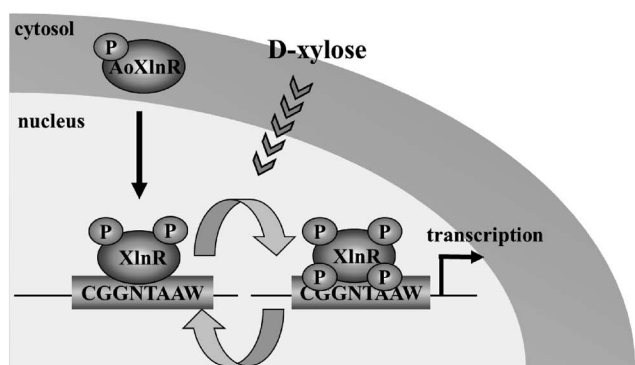


図2 XlnRによる転写制御機構のモデル

XlnRはDNA結合ドメインをわずかに変えることにより機能分化し、特異的標的遺伝子とともに共通の標的遺伝子を持つようになったと考えられる。

XlnRは常に核に局在し、誘導物質キシロースに応答してリン酸化され誘導物質除去により脱リン酸化される。AmyRのように誘導物質存在下で安定性が低下することはない。また、D-キシロース非存在下・存在下いずれにおいても、XlnRのDNA結合活性が検出されている。従って、XlnRは常に標的配列に結合しており、その活性は可逆的リン酸化により制御されていると考えられる(図2)。実際に推定リン酸化部位のアニン置換体はリン酸化を受けず転写活性化能も持たない。

1.3. セルラーゼ、マンナーゼ

セルラーゼ遺伝子の転写誘導もやはり $\text{Zn(II)}_2\text{Cys}_6$ 型のClrB/ManRという転写因子により制御される。ClrBは*A. nidulans*, ManRは*A. oryzae*での呼称であり、両者はオルソログである。ClrB/ManRはセルラーゼ遺伝子だけでなくマンナーゼ遺伝子の制御にも関わっている。しかし、ManRはマンナーゼ生産に必須であるのに対し、ClrBは必須ではない。この点については後述する。

*A. nidulans*のセルラーゼ遺伝子の発現制御ではClrBに加えてMADS-boxタンパク質McmAも重要である。McmAは広域転写因子であり、本因子変異株ではセルラーゼに加えてプロテアーゼ生産の低下、有性生殖の欠損、分生子形成の低下などが見られる。ClrB標的遺伝子とMcmA標的遺伝子の積集合をとると発現量の高いセルラーゼ遺伝子7種の全てが含まれる。

セルラーゼ遺伝子の転写誘導に関わるシスエレメントは $\text{CC}_6\text{GN}_2\text{CCN}_6\text{GG}$ 及びその類似配列であり、McmAはダイマーとして CCN_6GG に結合する。ClrBの結合はMcmA依存的であり、かつCCG tripletを必要とする。DNA上のClrB/McmA複合体はClrBモノマーとMcmAダイマーから構成される。一方、ClrB標的遺伝子の一つである β -マンノシダーゼ遺伝子*mndB*の発現はMcmAにはほとんど依存しない。この遺伝子ではClrBはダイマーとしてプロモーター上の CGGN_8CCG にMcmA非依存的に結合する。従って、*mndB*はClrBの活性化が起これば発現するが、セルラーゼ遺伝子の発現にはこれに加えてMcmAの活性化も必要ということになる。

マンナーゼ遺伝子の転写誘導において*A. oryzae* ManRは必須因子、しかし*A. nidulans* ClrBの関与はわずかにすぎない。実は*A. nidulans*ではClrBパラログのManS(仮称)が主要な転写因子として機能している。これら因子間では誘導物質応答性で明らかな機能分化が見られ、ManRとClrBはマンノビオースとセロビオースに

スとセロビオースに応答して標的遺伝子の発現を引き起こすのに対し、ManSはマンノビオースにしか応答しない。なお、*A. oryzae*はManSに相当するClrB/ManR相同因子を持たない。

2. 多糖分解酵素遺伝子発現のカーボンカタボライト抑制

*A. nidulans*におけるセルラーゼ遺伝子の発現は、誘導物質以外の調べた限りのあらゆる単糖、糖アルコール、さらには多糖によって抑制される。カーボンカタボライト抑制(CCR)に関わる転写抑制因子としてCreAが古くから知られている。しかし、*A. nidulans* アミラーゼ遺伝子のCCRがCreA変異で完全に解除されるのに対し、セルラーゼ遺伝子のCCRは十分に解除されない。これはCreAに依存しないCCRの存在を意味しており演者にとって長年の謎であったが、最近になってcAMPシグナリングが関与していることが見出された。プロテインキナーゼA遺伝子(*pkaA*)破壊株ではアミラーゼ遺伝子のCCR解除は微弱だが、セルラーゼ遺伝子のCCRは大幅に解除されるのである。PkaAの上流の $\text{G}\alpha$ (三量体Gタンパク質のサブユニット)をコードする*ganB*破壊によっても同様なCCRの解除が起こる。CreA, PkaA, GanBのCCRへの寄与の程度は、分化を伴うプレート培養と伴わない液体培養で異なり、さらには抑制炭素源の種類で異なるため、環境条件を感知した極めて精緻で複雑なCCRメカニズムが存在すると思われる。このメカニズムにより糸状菌は環境条件と自身の生育状況に応じて最も適切な組成の多糖分解酵素や糖質資化系酵素を生産しているのではないかと考えている。

おわりに

自然環境での糸状菌の主たる炭素源は植物由来の多糖であり、貯蔵多糖のデンプンやグルコマンナンなどを除くとこれらは植物細胞壁成分として共存している。糸状菌は存在する炭素源の種類を認識して誘導システムと抑制システムを同時に駆動し、資化の優先順位を決めているはずである。本研究で対象とした転写誘導を担う因子はいずれも多糖分解酵素の生産制御という類似の役割を持ち、しかも全て $\text{Zn(II)}_2\text{Cys}_6$ 型の真菌特異的転写因子である。それにもかかわらず、分子レベルでの制御メカニズムが大きく異なることには驚きを禁じ得ない。また、CCRのメカニズムが予想を超えてはるかに複雑であることも驚きである。おそらく、この複雑さが資化順位を決めるための糖質のランキングに必要なのであろう。演者らの研究成果がこの分野での今後の基礎および応用研究の進展に寄与し、さらには産業利用に発展してくれることを期待してやまない。

謝 辞 演者は東京大学の別府輝彦先生の主宰する醗酵学研究室で研究者の道を歩むことを志しました。私の研究に対する姿勢は当時形成されたものであり、現在に至るまで折にふれて叱咤激励のお言葉をくださる別府先生には感謝に堪えません。また当時直接私をご指導くださいました魚住武司先生、故堀之内末治先生に深く感謝いたします。その後お世話になりました理化学研究所の故堀越弘毅先生からは研究者としての気概を学びました。研究者は個としてあるという姿勢を貫く生き様に感銘を受けました。

最後になりましたが、本研究は1995年に名古屋大学で塚越規弘先生の下で開始し、先生の研究を引き継いで現在まで続けてきたものです。深く感謝いたしますとともに、この研究を支えてくださいました共同研究者の方々、研究員、学生諸君に深く御礼いたします。

生体情報応答性カルシウム結合蛋白質および
その相互作用因子に関する構造と機能



名古屋大学大学院生命農学研究科 牧 正 敏

はじめに

カルシウムは、主要な必須ミネラルとして骨・歯などを形成する重要な栄養素であり、動物は食物よりカルシウムを摂取している。ミルク中に高濃度に存在する蛋白質カゼインは、カルシウムイオン (Ca^{2+}) と結合し、小腸からの高い Ca^{2+} 吸収率を支えている。また、下等真核生物から高等動植物に至るまで、 Ca^{2+} は情報伝達因子としても働き重要な生体調節機能を担っている。とくに動物細胞では、通常、細胞内 Ca^{2+} 濃度は細胞外の 1/10000 以下に保たれ、細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇がシグナルとなり、酵素の活性化、遺伝子発現誘導、細胞形態変化、筋収縮、開口分泌、細胞死など様々な生理作用をもたらす。私は、大学院博士課程修了後、まだ黎明期にあった遺伝子操作技術を駆使し、研究対象とする蛋白質の一次構造情報を得ることに始まり、遺伝子発現や試験管内での構造・機能相関解析を主要な研究戦略として位置づけた。しかしこのような研究スタイルが評価される時代は長くは続かず、3次元構造や相互作用因子、細胞内局在の時空間的動態、生理機能など多くの情報が同時に求められるようになった。このような苦悩の中で penta-EF-hand カルシウム結合蛋白質について幸運にも一筋の活路を切り開くことができた。本講演では本テーマ関連研究開始のきっかけから現在に至るまでの過去30年余りの研究展開について紹介したい。

1. カルパインの内因性阻害蛋白質の構造と阻害機構

動物組織に広く存在するカルシウム依存性プロテアーゼ (カルパイン) の内因性阻害蛋白質カルパスタチンの精製標品部分ペプチド断片のアミノ酸配列情報をもとに cDNA クローニングを行い、塩基配列決定により蛋白質全長の一次構造を推定した。また、組換え体および合成オリゴペプチドを用いた解析により、カルパスタチンは4つの繰返し阻害ドメインをもつが、保存されたB領域が阻害中心であり、A領域とC領域がそれぞれカルパインの大小サブユニットのカルシウム結合ドメインに特異的に直接結合することが判明し、3部位結合モデルを提唱した。ゲノムDNAの解析により、繰返し保存領域A、B、Cが4回ともすべて別々のエクソンにコードされていること、組織特異的な選択的転写開始や選択的スプライシングにより多様なアイソフォームが生成されることなども明らかとなった。

2. penta-EF-hand (PEF) ファミリー

従来、カルパインの大小サブユニットがもつ相同的なカルシウム結合ドメインはともに一次構造上4つのEF-handからなるとされていた。共同研究によって小サブユニットのX線結晶構造解析を行った結果、驚いたことにEF-handが4つではなく、立体構造上は5つのEF-handをもち、EF5が対になって二量体形成することが明らかになった¹⁾。このような特徴的な構造を penta-EF-hand (略称、PEF) ドメインと新たに命名した²⁾。典型的カルパイン以外に細胞死関連因子 ALG-2 (Apoptosis-Linked Gene 2, 別名PDCD6) や新たに発見して名付けた peflin などこのファミリーに属し、PEF蛋白質ファミリーが原生物や酵母などの下等真核生物から高等動植物に至るまで広く存在することが明らかになった (表)。

3. ALG-2相互作用因子

ALG-2の生理機能解明を目指して、 Ca^{2+} 依存的に結合する相互作用因子探索を行い、結合部位の同定と機能を解析してきた。これらの因子の中には膜交通 (メンブレントラフィック)、RNA プロセッシングや遺伝子発現調節に関わる因子が多数含まれていた。また、相互作用因子 ALIX (ALG-2-interacting protein X) と Sec31A については、それぞれ同定した ALG-2結合領域の合成ペプチドと ALG-2 との複合体の X線結晶構造解析および変異体解析を行い^{3,4)}、両者が ALG-2表面の異なる疎水ポケットに結合すること、また、異なるタイプの ALG-2結合モチーフをもつことなど、分子認識機構の一端を明らかにした (図1)。

3-1. エンドソーム選別輸送複合体 (ESCRT)

酵母で報告されていた Endosomal Sorting Complex Required for Transport (ESCRT)-III 複合体構成因子 Snf7 の哺乳類ホモログである CHMP4 を ALIX と相互作用する因子として同定し、CHMP4 が細胞膜表面 EGF 受容体の細胞内取込み後のエンドソーム内出芽と多胞体形成ならびにリソソーム分解経路での選別輸送に関与していることを明らかにした⁵⁾。時を

表 PEF蛋白質ファミリーの生物界分布

蛋白質名	原生生物	植物	酵母	カビ	線虫	ハエ	哺乳類
PEF蛋白質							
ALG-2	+	+	+	+	+	+	+
peflin	-	-	-	-	-	+	+
典型的カルパイン							
大サブユニット	-	-	-	-	-	+	+
小サブユニット	-	-	-	-	-	-	+
sorcin	-	-	-	-	-	-	+
grancalcin	-	-	-	-	-	-	+
非典型的カルパイン							
calpain-7 (CAPN7)	-	-	+	+	+	-	+

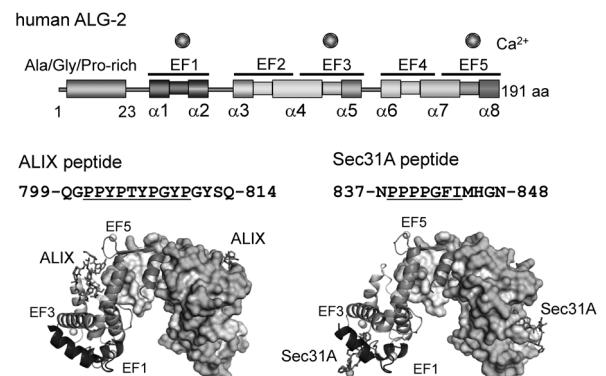


図1. 5つのEF-handをもつALG-2の構造模式図ならびに相互作用因子ペプチドとの複合体のX線結晶構造。両ペプチドはそれぞれ異なる部位に結合する。

同じくして HIV などレトロウイルスが ESCRT 群をハイジャックして細胞膜からの出芽に利用していることが報告され注目された。その後も、分裂期における核膜再形成や損傷した細胞膜やリソソーム膜の修復にも関与していることが報告されている。私も共同研究により成熟 C 型肝炎ウイルスの産生にも ESCRT 系および他の ALG-2 相互作用因子が関与していることを明らかにした。ALG-2 は ESCRT-I (TSG101, VPS37B/C) や ESCRT-III 関連因子 (IST1) とともに相互作用し、作動場所に応じて ESCRT 系における初期調節因子のひとつとして働いていると考えられる。

3.2. 核内因子

ALG-2 は細胞質のみならず核内にも存在する。相互作用因子として同定した CHERP (Calcium Homeostasis Endoplasmic Reticulum Protein) は小胞体に存在する蛋白質として報告されていたが、細胞内分布を詳細に解析すると核質にスペckル状に存在し、 Ca^{2+} 濃度上昇時の ALG-2 分布と一致することが判明した。CHERP は活性型 RNA ポリメラーゼ II と共免疫沈降され、IP₃R1 mRNA 前駆体の選択的スプライシング補助因子として作用すること、そして構造的および機能的に SRSF スーパーファミリーに属することが明らかになった⁶⁾。

3.3. 小胞体-ゴルジ体間小胞輸送調節

小胞体からゴルジ体への初期分泌経路において、輸送される積荷は小胞体出芽部位 (ERES) に集積する。ALG-2 は ERES において COPII 小胞外殻構成因子 Sec31A とリン脂質結合性カルシウム結合蛋白質アネキシン A11 との橋渡しをし、小胞輸送速度を制御していることが明らかになった⁷⁾。さらに ERES からの小胞輸送において、ALG-2 は機能未知であった MISSL を微小管結合蛋白質 MAP1B に橋渡しし、小胞輸送を制御していること⁸⁾、および、がん細胞で見出されている MAP1B 変異体の幾つかは ALG-2 との結合性が喪失あるいは低下していることも判明した。

3.4. ALG-2 の作用原理

ALG-2 は Ca^{2+} 依存的に様々な蛋白質と結合するが、複合体の安定化、異分子間連結、オリゴマー化促進に作用していることから、ALG-2 二量体の「 Ca^{2+} 依存的アダプター機能仮説」を提唱し、単量体で機能するカルモジュリンとは根本的に異なる作用原理を有することを幾つかのケースで示した。

4. カルパインと ESCRT との接点

CHMP ファミリーで形成される ESCRT-III 複合体を解離する VPS4 ATPase の MIT ドメインは CHMP がもつ MIM モチーフと結合することが知られていた。非典型的カルパインのひとつ calpain-7 (CAPN7) は PEF ドメインをもたないが MIT 様ドメインをもっていたため調べて見ると、IST1 など一部の CHMP ファミリー蛋白質と結合すること、また、CAPN7 のプロテアーゼ活性が ESCRT 系因子によって活性化されることが分かった。また、直接に作用する生理的基質は未同定であるが、CAPN7 はエンドソーム・リソソーム経路において EGF 受容体の分解に関わっていることも判明した (図2)⁹⁾。進化の過程で典型的カルパインの誕生は PEF ドメインを獲得することにより ESCRT 系から Ca^{2+} による制御系へと機能の多様化をもたらしたと思われる。

おわりに

私と Ca^{2+} の出会いは、京都大学農学部・旧食品化学研究室在籍中に恩師 (故) 千葉英雄先生からカゼインミセル形成における Ca^{2+} の役割を教えられたときに始まり、ラットやウシのカゼイン cDNA のクローニングを手掛けたことが今日に繋がっている。生体情報因子としての Ca^{2+} の生理作用を担う結合蛋白質群とその相互作用因子ネットワークには依然として不明な

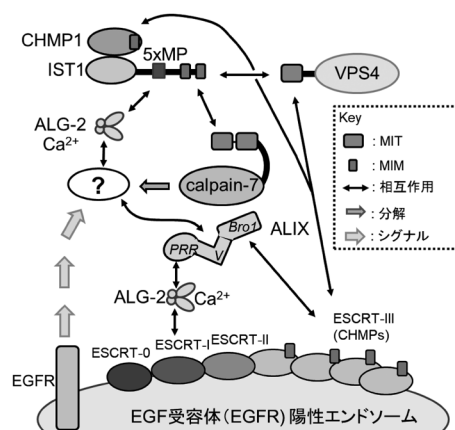


図2. calpain-7 の ESCRT システムにおける作業仮説

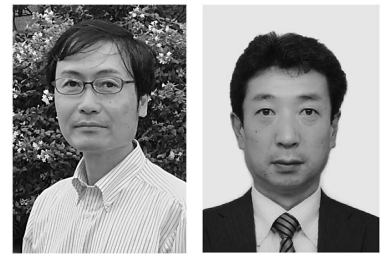
点も多く、今後のバイオサイエンス研究の進展に期待したい。

(引用文献)

- 1) Lin GD *et al.* Crystal structure of calcium bound domain VI of calpain at 1.9 Å resolution and its role in enzyme assembly, regulation, and inhibitor binding. *Nat Struct Biol.* 4, 539-547 (1997).
- 2) Maki M *et al.* A growing family of the Ca^{2+} -binding proteins with five EF-hand motifs. *Biochem J.* 328, 718-720 (1997)
- 3) Suzuki *et al.* Structural basis for Ca^{2+} -dependent formation of ALG-2/Alix peptide complex: Ca^{2+} /EF3-driven arginine switch mechanism. *Structure.* 16, 1562-1573 (2008)
- 4) Takahashi T *et al.* Structural analysis of the complex between penta-EF-hand ALG-2 protein and Sec31A peptide reveals a novel target recognition mechanism of ALG-2. *Int J Mol Sci.* 16, 3677-3699 (2015)
- 5) Katoh *et al.* The ALG-2-interacting protein Alix associates with CHMP4b, a human homologue of yeast Snf7 that is involved in multivesicular body sorting. *J Biol Chem.* 278, 39104-39113 (2003).
- 6) Sasaki-Osugi K *et al.* Nuclear ALG-2 protein interacts with Ca^{2+} homeostasis endoplasmic reticulum protein (CHERP) Ca^{2+} -dependently and participates in regulation of alternative splicing of inositol trisphosphate receptor type 1 (IP₃R1) pre-mRNA. *J Biol Chem.* 288, 33361-33375 (2013).
- 7) Shibata H *et al.* A new role for annexin A11 in the early secretory pathway via stabilizing Sec31A protein at the endoplasmic reticulum exit sites (ERES). *J Biol Chem.* 290, 4981-4993 (2015).
- 8) Takahara T *et al.* The calcium-binding protein ALG-2 regulates protein secretion and trafficking via interactions with MISSL and MAP1B proteins. *J Biol Chem.* 292, 17057-17072 (2017)
- 9) Maemoto Y *et al.* Involvement of calpain-7 in epidermal growth factor receptor degradation via the endosomal sorting pathway. *FEBS J.* 281, 3642-3655 (2014).

謝 辞 本研究課題の発端となった研究は、助手・助教授として在籍した京都大学ウイルス研究所において行ったものであり、ご指導・ご支援を賜った畑中正一先生 (京都大学名誉教授) ならびに (故) 村地孝先生 (京都大学名誉教授) と関係者の皆様に心より感謝します。また、名古屋大学に異動したのちも、同僚や研究室の学生・大学院生ならびに国内外の多くの共同研究者に支えられて成果を出すことができました。ここに深く感謝いたします。最後に、学生・大学院生時代にご指導を賜った佐々木隆造先生 (京都大学名誉教授)、廣瀬正明先生 (京都大学名誉教授) ならびに貴重な助言を頂いた先輩・同輩・後輩諸氏に感謝申し上げます。

作物の高温耐性を高める揮発性バイオスティミュラント 「すずみどり」の開発



①

②

神戸大学大学院農学研究科 山内 靖雄 ①

株式会社ファイトクローム 河合 博 ②

はじめに

「異常気象」。最近ではこの言葉を聞かない年の方がむしろ異常と思えるほど、常態化していると実感されている方々も多いと思う。異常気象は人間社会の様々な面に影響をもたらしているが、植物に対しても当然のことながら多大な影響を与えている。現実的には農業界が異常気象の影響を直接的に受けている最大の被害業界の一つであり、毎年のように異常気象を原因とする減収が報道されている。それゆえ、作物を異常気象から保護する有効な対応策の開発は、農学研究に対し日本の農業界から切望されている喫緊の課題となっている。「バイオスティミュラント」は環境ストレス抵抗性を充進させることにより作物の生産性を向上させる資材で、肥料、農薬に次ぐ第三の農業資材として注目されており、「すずみどり」は植物の生理機能を応用したバイオスティミュラントの一つである。本講演では、すずみどりの実用化に至る科学的基盤と製品化技術、また農業現場での実施例を紹介したい。

1. 植物の生育を左右する環境ストレス

植物は光や温度など、常に環境の変化に曝されて生きているため、元来柔軟な環境応答機構を備えているが、しばしば環境の変化が植物の許容を超えることがあり、それが植物の生育を阻害する環境ストレスとなる。環境ストレスが植物の生育に与える影響は大きく、生産性の阻害要因を定量的に解析した1982年発表の論文では、環境ストレスが植物の生産性を阻害する最大の要因であることが示されている(図1)¹⁾。従来型対策である肥料や農薬の使用は作物の生産性増大に大きく貢献してきたが、現代の日本農業においてはそれらの効果はほぼ飽和に達しており、環境ストレスを緩和して作物の生産性を向上する方法の開発が現在、作物の生産性向上に資する重要な突破口

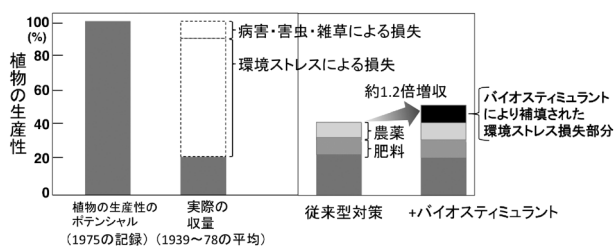


図1. バイオスティミュラントによる作物の生産性増大の概念。植物の潜在的な生産性の70%は環境ストレスにより阻害されている(グラフ左部分)¹⁾。従来は肥料や農薬の使用により作物の増産が実現されてきた(グラフ右部分)。バイオスティミュラントは環境ストレスを緩和して作物の生産性を増加させる。この例では環境ストレスの影響を10%緩和することにより、収量が1.2倍になることを示す²⁾。

として期待されている所以である。

2. 植物の高温耐性を誘導する2-ヘキセナール

このような背景もあって環境ストレス研究は植物科学において重要な研究分野となっており、これまでに多くの知見が蓄積しているが、中でも環境ストレスに伴って葉緑体内で生成する活性酸素の正負両面での役割の理解深化が肝要で、これには日本の植物研究が大きく貢献している。我々は葉緑体の主要な膜脂質である多価不飽和脂肪酸が活性酸素により過酸化されて生成する低分子化合物の中に、環境ストレス応答遺伝子の発現を強力に誘導する一群の化合物が存在することを見出した(RSLVと名付けたC4~C9の直鎖 α,β -不飽和カルボニル化合物)³⁾。その中には植物が傷害を受けた際に放出されるみどりの香りの一成分である2-ヘキセナール(通称:青葉アルデヒド)が含まれており(図2A)、低濃度で揮発させた2-ヘキセナールを処理したシロイヌナズナでは、高温耐性誘導因子であるHSPA2遺伝子が迅速かつ強力に誘導される(図2B)。さらに2-ヘキセナールにより同様に高温耐性を誘導したトマトでは48℃条件で被る高温障害が劇的に低下した(図3)⁴⁾。そこでこ

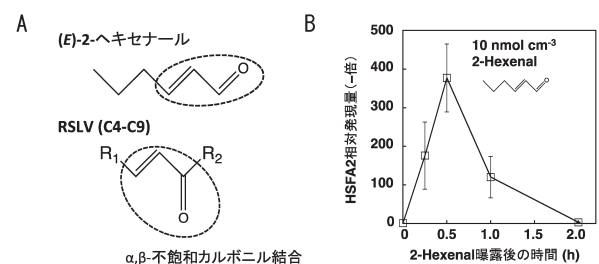


図2. (A) 2-ヘキセナールの化学構造とRSLVの一般式。 α,β -不飽和カルボニル結合が遺伝子発現活性に必須である。(B) 低濃度の2-ヘキセナール曝露処理によりシロイヌナズナの高温耐性誘導因子であるHSPA2遺伝子が迅速かつ強力に誘導される。



図3. あらかじめ表記濃度の2-ヘキセナールを1時間曝露し高温耐性を誘導したトマトを48℃で90分高温処理した後の様子。0.001~0.1 ppmという低濃度で高温耐性向上能を示した。

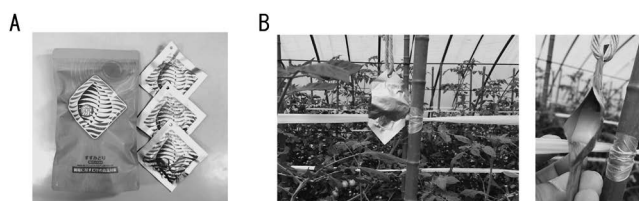


図4. (A)「すずみどり」のパッケージ。(B) ハウス栽培現場での実際の使用の様子。植物の成長点より少し高い位置に吊り下げた袋の中に揮発性錠材が入っており、2-ヘキセナールをハウス内に揮発させる。効果は一ヶ月持続する。

これらの科学的知見を農業現場で活かすべく、高温耐性誘導材の実用化を目指す応用研究を開始した。

3. 揮発性バイオスティミュラント「すずみどり」の実現

現在、日本の農業界において緊切の問題となっている環境ストレスの一つが夏期の高温ストレスである。そこで開発すべき高温耐性材として農家が求める製品像をヒアリングした結果、「処理方法が簡便であること」、「頻繁に取り替える必要の無いこと」、「消費者に受け容れられやすい化合物であること」が満たすべき条件であることが分かり、これらを念頭に2-ヘキセナールの実用化研究を進めた。製品の形態は2-ヘキセナールが揮発性であることを活かし、吊すだけで効果を示す揮発性錠材とした。しかし2-ヘキセナールはアルデヒドであるため使用中に容易に変質したり、一般的な昇華性基材を用いた初期の試作品が農業現場では長くても二週間ほどしか持たないなど、化学的安定性や保持時間の確保、さらには2-ヘキセナールにより剥離しない包装材の選定に難航した。しかし化学的安定性確保と長保持時間を両立する揮発性基材、また2-ヘキセナールに対する耐性を示す包装材を見出させたことにより、農業現場で一ヶ月効果が持続する揮発性錠材製品化技術の確立に至った。平成28年に試験販売をおこない、試用した農家から高い評価を得たことから、平成29年より2-ヘキセナール揮発性錠材を「すずみどり」という商品名で正式に販売を開始した(図4)。この揮発性バイオスティミュラント錠材は以下のような特徴を持つ。1) 調べた限り全ての植物種で、高温ストレス応答遺伝子(*HSA2*)の発現誘導を介して、高温耐性を誘導する³⁾。2) 現代の日本では、農家、消費者ともに「食の安全・安心」指向が強い。2-ヘキセナールは植物自らが生合成する植物内在性化合物であり⁵⁾、従前より食品添加物や香料として用いられていることから、農家・消費者ともに農産物に対する使用への抵抗感が無い。3) 2-ヘキセナールをリノレン酸から生合成する酵素も単離しており⁵⁾、将来的には消費者指向に合致した天然素材由来成分を配合した錠材の開発を目指している。

4. 農業現場での実施例

「すずみどり」はまずハウス栽培トマトでその効果が発揮できることを目標に開発された。トマトは高温障害を受けやすい作物であり、特にその花芽が高温に弱い。高温障害を受けたトマトは花が咲いても果実形成に至らず落花してしまう(花落ち現象)ため、近年は、猛暑により収穫量が激減した農家も多数存在する。すずみどりはその花落ちを減少させることにより、結果的に果実の収量を増加させる(図5)。これまでの実績では平均して20%(平年比)ほどの増収を実現している。そして現在ではトマトに限らず、他のナス科作物、ウリ科作物、花卉、



図5. トマトの高温障害の典型は、「花落ち」とよばれる落花現象である。高温になるハウス内では、花が咲いてもその半分近くが高温障害により落花することがある。あらかじめすずみどりで処理しておいたミニトマトでは花落ちが劇的に改善され、その結果、果実の収量が增大する。

葉菜等、高温障害が問題となっている他の作物種のハウス栽培現場でも用いられており、押し並べて良い効果が得られているとの報告を受けている。

おわりに

現在、温暖化や異常気象により大きなダメージを受けている農業界を、農学全体で支えなければならない状況にある。すずみどりは揮発性錠材という形態的特徴から、ハウスなどの閉鎖系施設栽培で適用可能な技術であるが、高温障害が問題となっている作物はイネやダイズなどの露地栽培の作物にも多い。今後も農芸化学という立場から、露地栽培のような開放系で使用可能なバイオスティミュラントの開発に取り組んでいきたい。

(引用文献)

- 1) Boyer, T. S., Plant productivity and environment. *Science*, **218**, 443-338 (1982)
- 2) Yamauchi, Y., Chemical control of abiotic stress tolerance using bioactive compounds, in "Plant, Abiotic Stress and Responses to Climate Change" edited by Violeta Andielkovic, InTech (2018)
- 3) Yamauchi, Y., Kunishima, K., Mizutani, M., Sugimoto, Y., Reactive short-chain leaf volatiles act as powerful inducers of abiotic stress-related gene expression, *Sci. Rep.*, **5**, 8030 (2015)
- 4) Terada, N., Sanada, A., Gemma, H., Koshio, K., Effect of *trans*-2-hexenal vapor pretreatment on alleviation of heat shock in tomato seedlings (Micro tom), *J. ISSAAS*, **23**, 1-7 (2017)
- 5) Kunishima, M., Yamauchi, Y., Mizutani, M., Kuse, M., Takikawa, H., Sugimoto, Y., Identification of (*Z*)-3: (*E*)-2-hexenal isomerases essential to the production of the Leaf Aldehyde in plants, *J. Biol. Chem.*, **291**, 14023-14033 (2016)

謝 辞 本賞にご推薦いただきました京都大学大学院農学研究科河田照雄教授、日本農芸化学会関西支部幹事、選考委員の先生方に深謝いたします。本賞の基盤となる基礎研究成果は、神戸大学大学院農学研究科植物機能化学研究室の諸先生と学生のみなさまのご協力の賜物であり感謝の念に堪えません。また錠材化技術につきましては、日本精化株式会社裾本康幸神戸工場長に数多くの有益なご助言をいただきましたこと、感謝申し上げます。最後に、基礎研究段階におきましては日本学術振興会(JSPS)、応用開発段階におきましては科学技術振興機構(JST)および兵庫県から研究費のご支援をいただきました。この場をお借りして厚く御礼を申し上げます。

新しい水溶性食物繊維イソマルトデキストリン (ファイバリクサ®)の開発



① 株式会社林原 糖質営業マーケティング部門 渡邊 光 ①
 株式会社林原 研究部門 山本 拓生 ②
 株式会社林原 研究部門 阿賀 創 ③
 株式会社林原 研究部門 西本 友之 ④

はじめに

野菜、果物、海藻やきのこなどに含まれる食物繊維は第六の栄養素とも呼ばれ、生活習慣病の予防に重要な役割を果たすことが知られている。一方で、推奨される量を摂取することは容易ではないため、慢性的な食物繊維不足となっている。従って、食品や飲料に無理なく配合し食物繊維を補給できる素材のニーズはこれまで以上に高まると考えられた。そこで我々は微生物酵素技術を用いて、澱粉から食物繊維として機能する新しい糖質素材の開発を試みた。

1. イソマルトデキストリンを生成する新規な酵素系の発見

澱粉から食物繊維として機能する新しい糖質素材の開発を目的に、澱粉から消化酵素耐性糖質を生成する酵素生産菌のスクリーニングを行った。土壌単離株約1,700株について検討した結果、*Paenibacillus alginolyticus* PP710の培養上清中に、澱粉から消化酵素耐性の糖質を生成する活性を見出した。この糖質の構造を決定したところ、 α -1,6結合、 α -1,3結合および α -1,3,6結合を含む、多分岐の α -グルカンであることがわかった。我々は本糖質をイソマルトデキストリン (IMD) と命名した(図1)。IMDは基質である澱粉に比べ枝分かれ構造が増加しており、そのため消化酵素に耐性を示すと考えられた。なお、IMDの食物繊維含量は酵素-HPLC法(AOAC2001.03)により約80%であった¹⁾。PP710株の培養上清からIMDの生成に関与する酵素を精製したところ、6- α -グルコシルトランスフェラーゼと α -アミラーゼの2種の酵素が見出された。6- α -グルコシルトランスフェラーゼはマルトース以上の α -1,4グルカンに作用し、主に分子間 α -1,6グルコシル転移反応を触媒した。 α -アミラーゼはマルトース以上の α -1,4グルカンに作用した場合、CGTase(分子間、分子内 α -1,4グルカン転移反応)と同様の反応を触媒した。一方で α -1,4グルカンと α -1,6グルカンが共存し、 α -1,6グルカン

が受容体として存在する場合には、分子間の α -1,3グルカン転移反応を優先的に触媒し、 α -1,3,6結合を生成した。本酵素を単独で α -1,4グルカンに作用させてもIMDは全く生成しなかったが、6- α -グルコシルトランスフェラーゼと同時に作用させた場合、IMDの生成が認められた。IMDの生成にはこれら2種の酵素の協同的作用が必要であることが分かった(図2)²⁾。

2. IMDの製法と基本構造

IMDは、*Paenibacillus alginolyticus* PP710株が産生する2種類の酵素、6- α -グルコシルトランスフェラーゼと α -アミラーゼを液化澱粉に作用させたのち、一般的な酵素糖化水飴の精製工程と噴霧乾燥工程を組み合わせることによって製造される。工業的に生産された代表的なIMDの重量平均分子量は約5,000、数平均分子量は約2,500、グルコース重合度が1~約62の成分を含み、平均重合度は30、グルコース当量(DE)は約7であった。グルコシド結合の種類は非還元末端が約17%、 α -1,3結合が約3%、 α -1,4結合が約19%、 α -1,6結合が約49%、 α -1,3,6結合が約7%、 α -1,4,6結合が約5%であった。酵素-HPLC法による分析では、食物繊維を固形分当たり80%以上含有していた。

3. IMDの安全性

IMDは米国において一般に安全と認められる「Generally Recognized As Safe (GRAS)」食品として評価され、米国食品医薬品局(FDA: Food and Drug Administration)より、GRASの認証を受けている³⁾。一方で、外部安全性評価機関による各種安全性試験も実施されており、変異原性: 陰性、遺伝毒性: 陰性、急性毒性: 2,000 mg/kgで有害事象なし、90日反復毒性: 1,000 mg/kgで有害事象なし、と評価されている。ヒトの

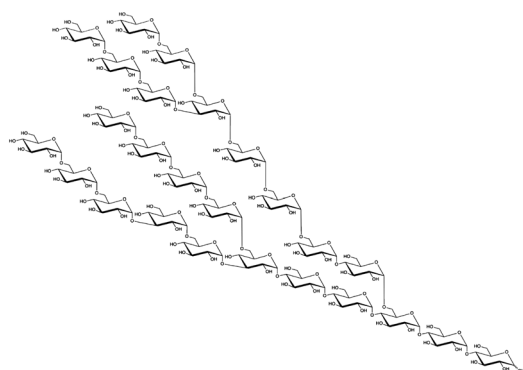


図1. イソマルトデキストリンの推定構造

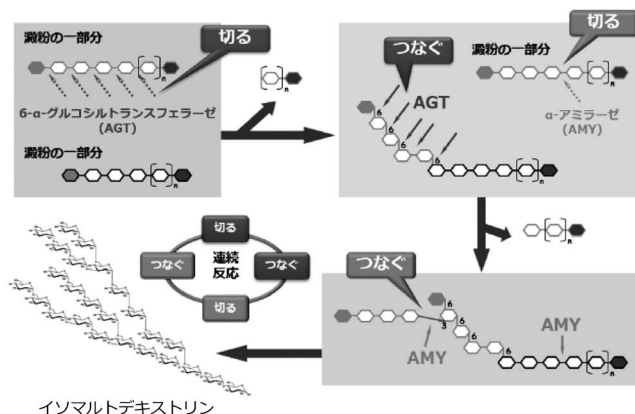


図2. イソマルトデキストリンの生成機構

下痢に対する最大無作用量は0.8 g/kg-体重であり、糖アルコールやオリゴ糖に比べて高い値となっている。また、ヒトにおける長期摂取試験（10 g/日を12週間）および過剰摂取試験（30 g/日を4週間）についてもそれぞれ実施されており、有害事象なし、と評価されている⁴⁾。

4. IMD の諸物性と安定性

IMD は比較的温和な条件の酵素反応で製造されるため、製品粉末の白度が高い点が大きな特徴である。また、甘さはほとんどなく（砂糖の20分の1程度）、水に良く溶けながらもその粘度は低いため、配合される食品や飲料の本来のテクスチャーに影響を与えにくい。また、安定性にも優れており、熱、酸、レトルト、冷凍などの食品加工上の様々なストレスに対しても非常に安定である。

5. IMD の生理作用

IMD は生理作用に関しても多くの検討が行われており、ヒト臨床試験においては「便秘改善作用」、「血糖上昇抑制作用」、「食後中性脂肪上昇抑制作用」の知見が明らかとなっている。「血糖上昇抑制作用」については、IMD を砂糖やマルトデキストリンなどの糖質と同時摂取した場合、摂取後の血糖上昇を抑制することが確認されている。砂糖100 gもしくはマルトデキストリン50 gのみを摂取させたときに血糖値が上がりやすかった被験者を対象にIMD10 gを添加した砂糖100 gもしくはマルトデキストリン50 gを摂取させたところ、IMDなしのときに比べて血糖値の上昇が抑制された⁵⁾。さらに、IMD をグルコースと同時摂取した場合にも同様の作用が確認されている。グルコース50 gのみ（Control diet）を摂取させたときに血糖値が上がりやすかった被験者を対象にIMD2.5 gを添加したグルコース50 g（Test diet）を摂取させたところ、IMDなしのときに比べて血糖値の上昇が抑制された（図3）⁶⁾。これらの作用のメカニズムとしては、IMD が消化管にあるグルコース輸送体に直接作用し、食事由来のグルコースを体内へ取り込むことを阻害するためであると推定される。

6. IMD の食品への利用

IMD の食品への配合目的としては、主に食物繊維の補給が挙げられる。IMD は固形分当り80%以上の食物繊維を含有するため、国が定める食品表示基準を満たす量を食品に配合することにより、食物繊維の栄養強調表示が可能となる。具体的にはIMD を食品100 gあたり3.8 g以上、飲料の場合は100 mL当たり1.9 g以上配合することにより、「食物繊維入」など食物繊維を含む旨の表示が可能となる。食物繊維補給以外の目的としては、生理機能を利用した健康訴求の食品への配合が考えられる。「便秘改善作用」、「血糖上昇抑制作用」、「食後血中中性脂肪上昇抑制作用」の3つの生理機能については、健康成人でのエビデンスが得られており、それぞれ論文文化もされていることから「機能性表示食品」制度を利用して、健康人の健康の維持増進に関する機能性を食品に表示することが可能である。林原ではこれら3つの機能について、消費者庁への届出サポートを行っており、2018年10月には初の受理実績が得られた。

おわりに

IMD は食品加工上の物性・安定性や生理作用の観点から他の水溶性食物繊維にはない価値を提供できる素材として、2015

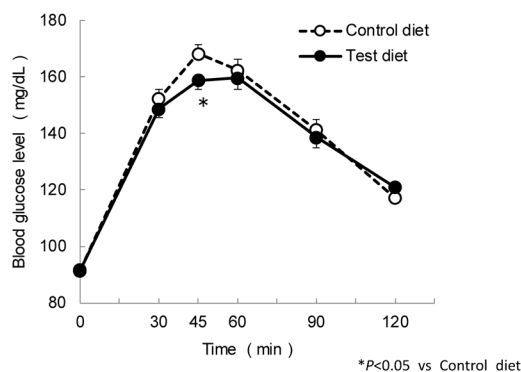


図3. イソマルトデキストリンの血糖上昇抑制作用

年11月より販売を開始している（商品名：ファイバリクサ®）。現在、色、におい、味の観点から飲料、製菓、乳製品、主食、調理加工品などのあらゆる食品に食物繊維補給や糖質低減また機能性表示目的で配合が検討されている。水溶性食物繊維の世界市場は今後も成長していくことが見込まれている。日本でも同様の成長が見込まれており、将来性の高い市場であると考えられる。これからもIMDの独自機能を明らかにしていくことで、更なる市場拡大を実現し、世界中の人々の食と健康に貢献していきたい。

（引用文献）

- 1) K. Tsusaki, H. Watanabe, T. Nishimoto, T. Yamamoto, M. Kubota, H. Chaen, S. Fukuda, Structure of a novel highly branched α -glucan enzymatically produced from maltodextrin., *Carbohydr. Res.*, 344, 2151-2156, (2009)
- 2) K. Tsusaki, H. Watanabe, T. Nishimoto, T. Yamamoto, H. Chaen, S. Fukuda, Purification and Characterization of Highly Branched α -Glucan-Producing Enzymes from *Paenibacillus* sp. PP710., *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 76, 721-731, (2012)
- 3) GRAS Notice Inventory, GRN No. 610 (US FDA)
- 4) T. Sadakiyo, S. Inoue, Y. Ishida, H. Watanabe, H. Mitsuzumi, S. Ushio, Safety assessment of a soluble dietary fiber, isomaltodextrin, enzymatically produced from starch. *Fundamental Toxicological Sciences.*, 4, 57-75, (2017)
- 5) T. Sadakiyo, Y. Ishida, S. Inoue, Y. Taniguchi, T. Sakurai, R. Takagaki, M. Kurose, T. Mori, A. Yasuda-Yamashita, H. Mitsuzumi, M. Kubota, H. Watanabe, S. Fukuda, Attenuation of postprandial blood glucose in humans consuming isomaltodextrin: carbohydrate loading studies. *Food. Nutr. Res.*, 61, 1325306, (2017)
- 6) Y. Ishida, T. Sadakiyo, S. Inoue, H. Watanabe, H. Mitsuzumi, S. Fukuda, S. Ushio, J. Hiramatsu, The Attenuating Effect of Isomaltodextrin on Postprandial Blood Glucose Level in Healthy Human Subjects—A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Crossover Study—. *Jpn. Pharmacol. Ther.*, 45, 1179-1185, (2017)

謝 辞 このたびは荣誉ある農芸化学技術賞受賞にあたり、ご推薦を賜りました日本農芸化学会中四国支部長、川向誠先生および役員の先生方に厚く御礼申し上げます。本研究は株式会社生物化学研究所および株式会社林原においてなされた成果です。本研究を遂行するにあたり、ご指導をいただきました故 辻阪好夫博士、福田恵温博士をはじめ、関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。

吸収性に優れ、カラダ作りに最適な革新的乳たんぱく質飲料の開発研究

株式会社 明治

はじめに

骨格筋量は筋たんぱく質を合成する期間と分解する期間との微細なバランスによって保たれており、骨格筋量の維持、増加のためには骨格筋合成を増加させることが重要である。骨格筋合成を高める因子として、運動と組み合わせたたんぱく質の摂取が重要である。特にアスリートや高齢者は積極的にたんぱく質を摂取する必要がある、たんぱく質のサプリメントは広く世界中で用いられている。中でも栄養学的価値の高い乳たんぱく質を訴求した製品が広く普及しており、商品形態としては粉末サプリメントや飲料が中心である。一方で、乳たんぱく質を飲料に配合・強化する際の風味上の課題として独特の風味があげられる。その風味をマスキングする目的で、ココアやバニラのフレーバーを賦香した商品は世界中で販売されている。しかし、これらの既存乳たんぱく質訴求飲料は濃厚な風味を有しており、運動後の止渴目的で摂取しづらいという欠点があった。そのため、運動後にスッキリと飲みやすい風味を有する酸性タイプの乳たんぱく質飲料の開発が求められていた。しかし、乳たんぱく質はその物性から、酸性域で不安定であるため、酸性タイプで乳たんぱく質を牛乳と同等まで高含有した商品は従来の市場に存在しなかった。

1. 乳たんぱく質とは

乳たんぱく質は必須アミノ酸バランスに優れており、栄養学的価値が高いたんぱく質である。また、筋肉を形作るために重要な分岐鎖アミノ酸が多く含まれており、筋肉合成を高める効果に優れている¹⁾。乳たんぱく質は主にホエイたんぱく質とカゼインという2種類のたんぱく質から構成されており、その構成比はおよそ2:8である。ホエイたんぱく質とカゼインはともに高い栄養的価値を有するが、最大の違いはその消化吸收速度にある。ホエイたんぱく質は摂取後速やかに体内に吸収されることが知られている。一方でカゼインは酸性域で凝集する性質を有しているため、胃内で胃酸の効果により凝集し、その結果腸管内で徐々に消化吸收されるホエイたんぱく質と比較して吸収が遅いたんぱく質である²⁾。

2. 乳たんぱく質の酸性域での安定化技術

乳たんぱく質は中性域では表面の電荷がマイナスに偏っているため、粒子同士が反発して凝集することはない。しかし、多くの酸性飲料に見られるpH4程度のpH領域ではカゼインが等電点沈殿を生じる。乳たんぱく質を高配合した酸性乳飲料を安定製造するために、このカゼインが有する酸性域での凝集を抑制し、安定化する技術開発が求められた。我々は以下に示した4つの安定化技術を独自に組み合わせることで、新規酸性乳たんぱく質飲料の安定製造を実現した。

2-1. HM-ペクチンによる安定化

ペクチンは柑橘類由来の原料であり、D-ガラクトキロン酸

とそのメチルエステルから成る。メチルエステルが50%以上存在する場合をHM-ペクチン、50%以下をLM-ペクチンという。酸性域でのカゼインの安定化にはHM-ペクチンが適しており、HM-ペクチンは冷水可溶、ニュートン粘性、高糖度または低pH条件下でゲル化する性質を有している。HM-ペクチンは溶液中で分子全体的にマイナスの電荷を帯びている。カゼイン粒子表面のプラス電荷を帯びた部分にペクチン分子のマイナス電荷が電気的に結合するとともに、ペクチン分子が全体的にマイナスの電荷を帯びているため、ペクチン同士の電気的な反発によりカゼイン粒子の凝集・沈殿を抑制する効果がある³⁾。

2-2. 大豆多糖類による安定化

大豆多糖類は、文字通り大豆由来の原料である。ガラクトース、アラビノース、ガラクトキロン酸、ラムノース、キシロース、フコース、グルコースなどの糖類からなる多糖類である。冷水に可溶、非常に低粘度かつニュートン粘性であり、乳化及び被膜性に優れた特徴を有する。大豆多糖類はマイナスの電荷を帯びた主鎖と電気的に中性な副鎖から成る。カゼイン粒子表面のプラス電荷を帯びた部分にマイナス電荷を帯びた主鎖が電気的に結合し、側鎖がクッションのようにカゼイン粒子表面を覆うことで物理的に粒子同士を反発させることで凝集・沈殿を抑制する効果がある⁴⁾。

本技術開発において、HM-ペクチンと大豆多糖類を適切に併用することが高濃度での酸性乳たんぱく質飲料の安定化に重要であることを明らかにした。

2-3. 発酵セルロースによる分散性向上

我々が開発した新規酸性乳たんぱく質飲料では酢酸菌が菌体外に産出する多糖類である発酵セルロースを配合している。発酵セルロースの化学構造は、植物由来のセルロースの化学構造と全く同じであり、D-グルコースが β -1,4結合した直鎖状の多糖類である。発酵セルロースは水に溶解しない細かな三次元網目構造を形成するため、不溶性固形物の分散能力が極めて高い

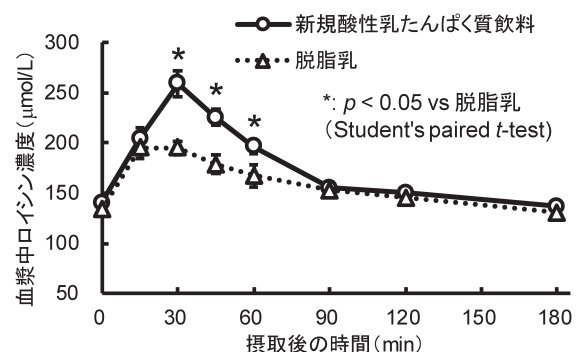


図1. ヒトでの新規酸性乳たんぱく質飲料摂取後の血中ロイシン濃度

特徴を有している⁵⁾。発酵セルロースを配合することでカゼイン粒子の沈殿抑制、分散性を向上させるだけでなく、さらに均質化効率を向上させることも確認した。

2-4. トレハロースによるたんぱく質変性の抑制

トレハロースは水和力が非常に高く、水溶液中にたんぱく質とトレハロースが存在すると、トレハロースはたんぱく質と水素結合する。トレハロースがたんぱく質粒子表面をコーティングすることで、たんぱく質の加熱や凍結などによるたんぱく質の変性を防ぐ効果がある。我々はこのトレハロースのたんぱく質変性抑制効果に注目し、新規酸性乳たんぱく質飲料への応用を検討した。その結果、トレハロースの添加により、殺菌前後での乳たんぱく質の変性が抑制されることを明らかにした。

3. 新規酸性乳たんぱく質飲料が有する新たな機能性

上記の独自技術で作製した新規酸性乳たんぱく質飲料は、人工胃液内でも凝固しないことを *in vitro* の実験にて確認した。乳たんぱく質は一般的な乳飲料で摂取した場合、胃内でカゼインが固まり、その後ゆっくりと吸収される。新規酸性乳たんぱく質飲料は、胃液内でも凝固しないため、一般的な乳飲料よりも速やかに体内に吸収されると仮説を立て、以下の実験を実施した。

3-1. 新規酸性乳たんぱく質飲料の速攻吸収効果

ラットを用いて、新規酸性乳たんぱく質飲料投与群と、等量の乳たんぱく質を含む一般的な乳飲料である脱脂乳投与群を設定し、摂取後の血中アミノ酸濃度の変化を検討した。その結果、新規酸性乳たんぱく質飲料を投与した群では脱脂乳投与群と比較して血中のアミノ酸濃度が投与後素早く上昇することを明らかにした。特に筋肉の合成促進に重要であるロイシン濃度の上昇が明確であった⁶⁾。また、新規酸性乳たんぱく質飲料の投与は、脱脂乳を投与した場合と比較して、より速く、かつより高く骨格筋合成を促進させることも明らかにした。さらにヒトにおいても飲用後の血中アミノ酸濃度を分析し、新規酸性乳たんぱく質飲料を摂取した群では脱脂乳を摂取した群と比較して、血中のロイシン濃度が摂取後有意に上昇することを明らかにした(図1)⁷⁾。

3-2. 新規酸性乳たんぱく質飲料の骨格筋合成促進メカニズムの解明

次に新規酸性乳飲料が骨格筋合成に作用するメカニズムを解明するために、ラットを用いて新規酸性乳たんぱく質飲料が筋合成促進に関わるシグナルたんぱく質に与える影響を脱脂乳と比較検証した。その結果、新規酸性乳たんぱく質飲料は細胞増殖、オートファジーの制御を行う mTOR シグナリングの活性化を介して、骨格筋合成を促進させることを明らかにした(図2)⁶⁾。

おわりに

本技術を活用した商品群である(ザバス)MILK PROTEIN 脂肪0 シリーズは世界に類を見ない、酸性タイプでスポーツドリンクのように運動後にゴクゴク飲める乳たんぱく質飲料である(図3)。本商品群は運動後にゴクゴク飲める新規性の高い乳たんぱく質飲料として多くの消費者から高く評価されており、2015年の発売から3年が経過する中で順調に販売を拡大し、市場に定着した。また、吸収性の速さを「速攻吸収製法」として訴求しており、機能性の面でも差別性の高い商品として認知さ

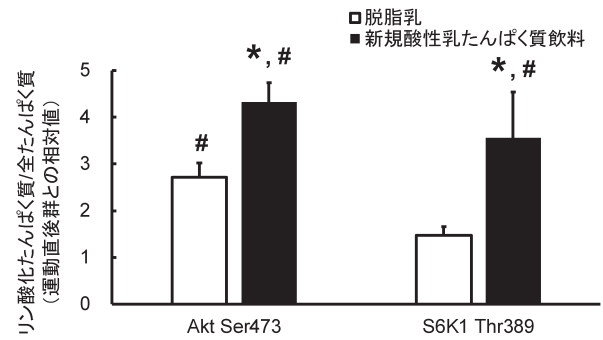


図2. 新規酸性乳たんぱく質飲料投与30分後のmTORシグナルに関与するたんぱく質のリン酸化(#: $P < 0.05$ vs 運動直後, *: $P < 0.05$ vs 脱脂乳)



図3. 本研究成果を活用した乳たんぱく質飲料(ザバス)MILK PROTEIN 脂肪0 シリーズ

れていることが市場に定着した大きな要因でもある。

今後、2020年東京オリンピック・パラリンピックに向けて、本商品群は運動後に無理なく飲めるオンリーワンの商品として多くのユーザーを得て、国民全体の健康増進に寄与していくことが期待される。

(引用文献)

- 1) Wilkinson SB et al. Consumption of fluid skim milk promotes greater muscle protein accretion after resistance exercise than does consumption of an isonitrogenous and isoenergetic soy-protein beverage. *Am J Clin Nutr*, 85, p 1031-40, (2007)
- 2) Boirie Y et al. Slow and fast dietary proteins differently modulate postprandial protein accretion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94, p 14930-14935, (1997)
- 3) Jensen S et al. Stabilisation of acidified skimmed milk with HM pectin. *Food Hydrocolloids*, 24, p 291-299, (2010)
- 4) Nakamura A et al. Effect of soybean soluble polysaccharides on the stability of milk protein under acidic conditions. *Food Hydrocolloids*, 17, p 333-343, (2003)
- 5) 大木俊郎, 発酵セルロース製剤の紹介. *FFI JOURNAL*, 212, p 786-791, (2007)
- 6) Nakayama K et al. Post-exercise muscle protein synthesis in rats after ingestion of acidified bovine milk compared with skim milk. *Nutrients*, 9, E1071, (2017)
- 7) 吉居尚美ら, 若年者における新規酸性乳飲料の摂取が血中ロイシン濃度に及ぼす影響. 第70回日本栄養・食糧学会大会講演要旨集, 2F-12p, (2016)

謝 辞 本技術の機能研究を進めるにあたり、懇切なるご指導、ご助言を賜るとともに、ヒト試験を実施していただきました立命館大学スポーツ健康科学部教授 藤田聡先生に心より感謝申し上げます。

乳酸菌バクテリオシン，ナイシンを利用した 安全な口腔ケア剤に関する技術開発



①

②

③

④

株式会社優しい研究所 代表取締役 永 利 浩 平 ①
 九州大学大学院農学研究院 教授 園 元 謙 二 ②
 九州大学大学院農学研究院 助教 善 藤 威 史 ③
 株式会社トライフ 代表取締役 手 島 大 輔 ④

はじめに

乳酸菌が生産する抗菌ペプチド，バクテリオシンであるナイシン A (図1) は，1928年にイギリスの酪農家により発見され，国際機関 WHO/FAO，米国FDA により，その安全性が認められ，日本を含む世界50ヶ国以上で食品保存料として利用されている¹⁾。ナイシン A は，細菌細胞膜表面に存在するペプチドグリカンの前駆体 lipid II に結合して細胞壁合成を阻害すると同時に，lipid II と複合体を形成して細胞膜に孔を形成して細胞質内から ATP やイオンを漏出させる。このような作用機構により，ナイシン A は一般の抗菌剤と比較してきわめて低い nM レベルで瞬時の殺菌効果を示し，未だに耐性菌の報告はない。また，ナイシン A は MRSA や VRE など多剤耐性菌をはじめとした産業界に多大な被害を及ぼす有害微生物に有効であることから，天然の安全な抗菌物質として注目されている。しかし，既存の市販ナイシン A は生産に塩析法を用いるため，純度が2.5%と低く，応用範囲が食品保存などに限られている。

近年，歯周病と生活習慣病（糖尿病，心臓病，脳梗塞など）との関連性や，歯の本数とアルツハイマー病の相関が明らかにされている。一方で，化学合成殺菌剤などを含有する従来の口腔ケア剤は，誤飲すれば体内の常在菌までも殺菌し，人体への悪影響が危惧されている。吐き出しやうがいが難しく，誤嚥の恐れのある高齢者や障がい者などの口腔ケアは水のみで行われ，十分な効果が得られていない場合が多く，その対策が急務である。

このような背景の中，我々はナイシン A の応用範囲を医療分野まで広げ，誤って飲み込んでも人体への悪影響の少ない，安全な天然抗菌剤やそれを利用した安全な口腔ケア剤に関する技術開発を行った。

1. ナイシン A 高生産乳酸菌の迅速スクリーニング法

本技術の開発にはナイシン A 高生産乳酸菌の獲得が必須である。しかし，バクテリオシンの検出と同定には，乳酸菌の分離や抗菌活性の検出，ペプチドの精製・構造解析に多大な労力を必要とすることが大きな問題であった。しかも，ナイシン A には，構造や活性が類似したナイシン Z，Q などの類縁体が

存在する。そこで，バクテリオシン生産乳酸菌の選択的分離・検出を可能とする集積培養法および抗菌活性試験法と，精製を経ずに培養液上清からのナイシン類縁体の検出・同定を可能とする LC/MS による分析法からなる迅速スクリーニング法を構築した¹⁾。本法により，スクリーニングの初期段階でバクテリオシン非生産菌やナイシン A 以外のバクテリオシン生産菌を除外することができ，ナイシン A 高生産性乳酸菌を迅速かつ容易に検出することが可能となった¹⁾。

2. ナイシン A の大量生産法および高度精製技術

従来法では，発酵培地に未利用の基質が残存し，精製に塩析法を用いるために，ナイシン A の純度が低いという問題点があった。そこで，1回の仕込みで連続2回の発酵・精製を行う「新規二段階乳酸菌発酵・精製法」を構築した²⁾。1回目の発酵では，得られた発酵液中のナイシン A を樹脂に吸着させ，ナイシン A のみを回収する。一方，樹脂を通過した発酵液は廃棄せずに2回目の仕込み用培地として再利用し，ナイシン A の連続発酵・精製を行う。本発酵・精製法により，従来の塩析法と比較して，ナイシン A の生産効率の改善および高純度化を実現することができた。得られた高精製ナイシン A は，食塩フリーかつ純度90% (w/w) 以上を達成し，保存安定性も大きく改善され，医療分野まで応用範囲を広げられる可能性が高まった。

3. ナイシン A を利用した天然抗菌剤および製剤化応用技術

3-1. 天然抗菌剤「ネオナイシン®」

ナイシン A は，グラム陽性菌に対して強力な抗菌活性を示す一方で，グラム陰性菌や真菌に対しては単独では活性が低いという弱点がある。そこで，種々の天然由来の植物エキスの中から，相性の良い成分をスクリーニングしたところ，梅エキスを相乗効果があることを見出した。以前より，梅エキスは一定の濃度で抗菌活性を示すことが明らかとなっていたが，強い酸味を伴うため，用途が限定されていた。グラム陰性菌に対して強力な相乗の抗菌活性を示し，かつ酸味を伴わないナイシン A との最適な配合比を見出し，梅エキス含有天然抗菌剤「ネオナイシン®」³⁾を開発した。天然抗菌剤「ネオナイシン®」は，歯科領域の2大疾患である虫歯原因菌 (*Streptococcus mutans*, グラム陽性菌)，歯周病原因菌 (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, グラム陰性菌) に有効である (図2)。この天然抗菌剤は，抗菌活性の増強が図られる一方で，消化管および環境中では速やかに分解されるなどの優れた特徴を持っている。

このように天然由来かつ安全性の高い抗菌剤「ネオナイシ

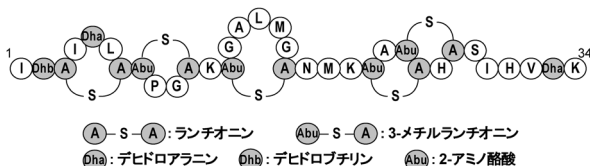


図1. ナイシン A の構造

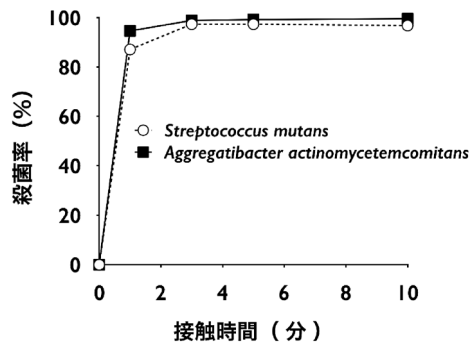


図2. ネオナisin®の虫歯菌と歯周病菌に対する殺菌効果



図3. オーラルピース® クリーン & モイストチュア

ン®」の良さを最大限に活かすには、合成殺菌剤や防腐剤を全く使わない自然化粧品への利用が最適ではないかと考え、その中でも商品化へのハードルの最も高い口腔ケア剤を商品化の対象として選択した。従来の口腔ケア剤（化学合成殺菌剤など）は、誤って飲み込むと体内の常在菌までも殺菌してしまい、人体への悪影響が危惧されている。一方、自然派の口腔ケア剤は天然由来で安全性は高いが、虫歯・歯周病菌に対する作用は弱くなるものが多い。そのため、天然成分のみで作られながら虫歯・歯周病菌に効く、飲み込んでも安全な口腔ケア剤の開発が強く望まれている。

このような背景の中、我々は「抗菌」と「安全」を天然成分で両立した、飲み込んでも安全な口腔ケア剤「オーラルピース®」⁵⁾を商品化（ジェル、スプレー）し、2013年に発売した（2017年度グッドデザイン賞受賞：図3）。「オーラルピース®」と従来の口腔ケア剤との最大の違いは、製品中の成分である。従来品では化学合成殺菌剤など非可食成分が多く使用されているが、本製品は天然抗菌剤ネオナisin®をはじめとして全て可食成分から作られており、ナisinを利用した安全な口腔ケア剤の実用化に本製品で世界で初めて成功した。

3-2. 天然抗菌剤「ネオナisin-e®」

超高齢化社会を迎えた日本では、高齢者による口腔カンジダ症という真菌感染症が近年増えており問題となっている。口腔カンジダ症の治療には、長期にわたる抗真菌剤治療法が用いられるが、副作用や耐性菌出現の問題が指摘されており、副作用の少ない安全な抗真菌剤の開発が望まれている。

天然抗菌剤「ネオナisin®」は、虫歯・歯周病などの細菌に対する抗菌効果については認められているが、カビやカンジダなどの真菌に対する抗菌活性は弱く、さらなる改良が必要であった。そこで、種々の天然由来の植物エキスの中から、相性の良い成分をスクリーニングしたところ、バラの花から抽出し

た精油（ローズ油）に相乗効果があることを見出し、真菌にまで抗菌スペクトルを拡大した「ネオナisin-e®」⁴⁾を開発した。「ネオナisin-e®」は、虫歯・歯周病から口腔カンジダ症の原因菌（*Candida albicans*, 真菌）にまで有効であることが認められ、2018年には「オーラルピース®」シリーズの全製品（6種類）に「ネオナisin-e®」を採用し、リニューアルを行った。

おわりに

「オーラルピース®」を核とした事業はユニークな3つの特徴を持っている。

- ①製品の販売価格の約30%が障がい者の収入となるソーシャルビジネスモデル
- ②製品の生産から販売まで全国の障害者施設を利用
- ③全国の障がい者の仕事と社会参加の創出

本事業では製品を通して、障がい者の仕事創出だけではなく、高齢者の健康寿命延伸という2つの社会的課題の解決に取り組んでいる。

独自製剤「ネオナisin-e®」を用いた、虫歯・歯周病原菌および口腔カンジダ症原因菌に効く、天然成分100%の飲み込んでも安全な口腔ケア剤「オーラルピース®」は、現在ペット用にまで拡充している。最近では全国の高齢者、認知症、障がい者の家族、施設職員、医師から「歯みがきの負担が減った」という喜びの声も増え、反響の大きさを感じている。また、口腔内手術後や創傷治癒期間の患者、特定集中治療室の新生児への抗生物質の代替としての臨床応用についても検討を始めており⁶⁾、本技術を核としたナisin Aをはじめとする乳酸菌バクテリオシンの医療分野への発展的な利用可能性は高い。また、中国など4ヶ国で販売も開始し国際展開も進めている。

（引用文献）

- 1) 善藤威史, 石橋直樹, 園元謙二 乳酸菌バクテリオシンの探索と利用. 日本乳酸菌学会誌, 25(1), 24-33 (2014)
- 2) 新規二段階乳酸菌発酵・精製法の開発. 九州経済産業局 戦略的基盤技術高度化支援事業研究開発成果等報告書, (2009)
- 3) 永利浩平, 特許第5750552号「抗菌用組成物」, (2015)
- 4) 永利浩平, 特開2015-209065「バクテリオシンを含むヘルスケア組成物」, (2015)
- 5) オーラルピース: <http://oralpeace.com/> (2019/1/11)
- 6) 角田愛美, 永利浩平, 善藤威史 飲み込んでも安全な乳酸菌抗菌ペプチドの効果と臨床応用. フレグランスジャーナル, 44(3), 24-30 (2016)

謝 辞 本賞にご推薦いただきました日本農芸化学会西日本支部長の竹川薫先生に深く感謝いたします。ナisin Aの量産化技術・高度精製技術の研究でご協力いただきました九州大学大学院農学研究院、オーム乳業株式会社、熊本製粉株式会社の研究者・技術者の皆様に深く感謝申し上げます。また、本事業の推進において、ご助言、ご指導を賜りました鹿児島大学・小松澤均教授、松尾美樹講師、国立長寿医療研究センター・松下健二先生、阪本歯科医院・角田愛美先生、株式会社ライフ・加古良二顧問、植田グナセカラ貴子部長他90人のサポーターの皆様に深く感謝申し上げます。



東北大学大学院理学研究科 石丸 泰寛

植物の膜輸送体に導かれる生命現象の解明

はじめに

膜輸送体は、すべての生命体の細胞膜上に存在している細胞内外の物質濃度を制御する分子であり、必要な物質の吸収、不要な代謝物の排出や活動電位の形成など、生体内において重要な役割を果たしている。植物においても、生育に必要な栄養元素の吸収移行、浸透圧調節、植物ホルモンの適切な濃度維持などに関わっており、分子実体の同定からその制御機構の解明まで精力的に研究が行われている。そのような背景のもと、我々は、いくつかの植物の輸送体を世界に先駆けて発見した。そして分子制御機構を個体レベルで明らかにすることによって、膜輸送体に導かれる生命現象を明らかにした。さらに、得られた知見をもとに実社会に起きている問題や疑問の解決へ向けた取り組みを行ったので紹介させて頂きたい。

1. 二価鉄イオン輸送体の解析

世界の人口は76億人ともいわれており、これだけの人口を支えるだけの食料生産は今でも十分ではない。世界の耕地の3分の1を占める石灰質アルカリ土壌では、必須元素である鉄が植物の利用しにくい三価鉄として存在しており、このような土壌で植物栽培を行うのは難しい。鉄吸収の分子機構を明らかにし、このような土壌でも生育可能な植物を創製できれば食料問題の解決に大きく貢献できる。

これまでイネ科植物はムギネ酸類を土壌中に分泌し、三価鉄を可溶化して三価鉄-ムギネ酸錯体を吸収することによって鉄を土壌中から吸収すると考えられてきた。イネの根から分泌されるデオキシムギネ酸量は少ないことから、主にムギネ酸類の量を増やす方向で研究が行われてきた。ところが、イネゲノム解析が公開されると、イネには鉄欠乏時に発現誘導する二価鉄輸送体OsIRT1が存在することが明らかになった。OsIRT1は根の表皮細胞の細胞膜に発現しており、さらに植物ポジトロニメージング法を用いて解析したところ、イネは二価鉄を直接吸収することが明らかとなった。これにより、イネは三価鉄-ムギネ酸錯体吸収機構に加えて、二価鉄を直接吸収する機構を併せ持つことを明らかにした。

イネは二価鉄を直接吸収する機構も備えているにも関わらず、土壌中の三価鉄を二価鉄に還元する三価鉄還元酵素活性が低いため、石灰質アルカリ土壌中の鉄をほとんど吸収できない。そこで、当研究室でアルカリ条件下でも高活性を持つように既に作製されていた改変型三価鉄還元酵素をイネに導入できれば石灰質アルカリ土壌耐性をイネに付与できると想定した。さらに、二価鉄輸送体と同調的に機能させればより効果的な鉄吸収が期待できたため、OsIRT1のプロモーターの下流にこの改変型三価鉄還元酵素をつなぎイネに導入した。この形質転換イネは、鉄欠乏の根において野生型の2倍の三価鉄還元酵素活性を示すとともに、二価鉄吸収が促進された。その結果、石灰質アルカリ土壌での鉄欠乏に耐性を示し、また収量も約8倍に増加させることに成功した(図1)。

2. カドミウムイオン輸送体の解析

富山県で発生したイタイイタイ病の原因であるカドミウム(Cd)は、摂取することで骨がもろくなるなど人体へ大きな悪影響を及ぼす有害金属の一つである。食の安全性が問われている近年、米の中のCd濃度の基準値が1 ppmから0.4 ppmに引き下げられ、それに伴い基準を超過した米が多く産出されることとなった。それゆえ米の中のCdを低減させるために、土壌中のCdを吸収しない植物を創製することが急務であった。

我々は、まずイネのCd吸収に関わる分子を見出してCd吸収機構を明らかにするために、イネのT-DNA挿入欠損株のスクリーニングを行い、Cd吸収が少ない欠損株を複数選抜した。そして、イネのマイクロアレイを用いて、これらの欠損株の遺伝子発現様式を網羅的に解析したところ、金属イオン輸送体ファミリーNRAMP属するOsNRAMP5の発現誘導が、これらの欠損株に共通して減少していた。OsNRAMP5は根の表皮の細胞膜に発現しており、Cdに加えて、マンガンも輸送した。上記の欠損株もCdとマンガン吸収していなかったことから、OsNRAMP5はイネにおける主要なCdとマンガンの輸送体であり、イネは必須元素であるマンガン吸収すると同時に誤って不要なCdも吸収しまっていると考えられる。



図1. 石灰質アルカリ土壌耐性イネ

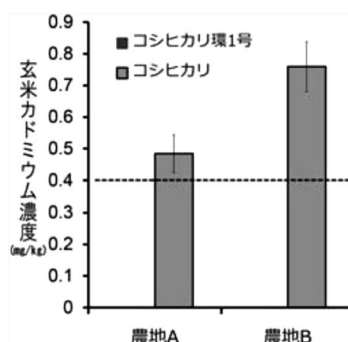


図2. 低カドミウム米中のCd濃度



図3. 就眠運動するアメリカネムノキ

これらのCdを吸収しないイネはT-DNA挿入欠損株つまり遺伝子組換え体であるため、実用化には国際的に認められたルールに基づく膨大な審査を経る必要がある。そこで、我々はイネ品種のコシヒカリに炭素イオンビームを照射した突然変異体の中から、OsNRAMP5が欠損して、米の中にほとんどCdが蓄積しないイネを選抜した(図2)。このイネの生育やコメの品質には違いがなく、形質転換体ではないことから簡易に商業栽培も可能である。現在は「コシヒカリ環1号」として品種登録され、様々な圃場で実用へ向けた試験が行われている。

3. 就眠運動を制御するイオンチャネル

すべてのマメ科植物は、日中には葉を開いて、夜になると葉を閉じる就眠運動を行う(図3)。この運動の最古の記述は、紀元前400年アレキサンダー大王の時代に遡り、その後、進化論で有名なダーウィンの著書「植物の運動力」にも記述されるように、就眠運動は長い間科学者を魅了してきた歴史的研究課題である。葉が開く運動は、葉の付け根部分(葉枕)の外側の細胞が収縮することによって生じる。この細胞収縮には、イオンチャネルを介して塩化物イオン(Cl^-)とカリウムイオン(K^+)が同時に放出されることが鍵となることが知られている。しかしながら、 Cl^- 放出チャネルや K^+ 放出チャネルは同定されておらず、その詳細な制御機構は明らかではなかった。

我々は、次世代シーケンサー解析により就眠運動のモデル植物であるアメリカネムノキの遺伝子配列情報を取得し、就眠運動に関与する Cl^- 放出チャネルSsSLAH3と、その活性調節チャネルSsSLAH1を同定した。SsSLAH3単独では Cl^- の放出活性はなかったが、SsSLAH1と共発現させることで Cl^- を放出した。また、SsSLAH3は植物全体に恒常的に発現していた一方で、SsSLAH1は葉枕の外側の細胞特異的に、朝方にピークをもつ体内時計の制御下で発現変動していた。アメリカネムノキから K^+ 放出チャネルとしてSPORK2も同定し、葉枕の外側と内側の両方の細胞において体内時計の制御下で朝方に発現誘導していた。

以上の結果から、以下のような分子機構で葉が開く運動が制御されていると考えられる。夜の葉が閉じている状態の葉枕では、 Cl^- 放出チャネルSsSLAH3のみが恒常的に発現しているが活性化していないため、 Cl^- が放出されず葉が閉じた状態が維持される。朝方になると制御因子SsSLAH1が葉枕の外側の細胞特異的に発現誘導して、SsSLAH3を活性化し Cl^- が放出される。 K^+ 放出チャネルSPORK2も、朝方に葉枕全体で発現誘導されるが、 Cl^- が放出された外側の細胞のみで活性化することにより、外側の細胞から K^+ が放出される。このように、この3つの分子がすべて発現する葉枕の外側の細胞のみで、 Cl^- と K^+ が放出されて細胞収縮が起こり、葉枕の外側部分が引っ張られることが葉を開く現象を生み出していると考えられる。

4. ジャスモン酸イソロイシン輸送体の解析

ジャスモン酸イソロイシン(JA-Ile)は、病害虫に対する防御応答反応の中心に位置する植物ホルモンであり、JA-Ileの自然拡散しやすい特性は、傷害時の素早い応答に適している。一方で、植物の成長や発生を調節する化合物でもあることから、拡散してしまった非傷害部位への過剰なJA-Ileは、植物の正常な生育を阻害する。これまで、植物が傷害を受けた時に、JA-Ileを傷害部位の篩管に取り込むことが報告されていたことから、JA-Ile輸送体が傷害時に拡散するJA-Ileを適切な部位に再配置して過剰な傷害応答を制御しているのではないかと考えた。我々は、

シロイヌナズナのマイクロアレイデータを用いて、傷害応答時に発現する膜輸送体候補を絞り込み、アフリカツメガエルの卵母細胞とLC/MSによる微量分析を組み合わせた系を用いてJA-Ile輸送体の同定を試みた。その結果、既にグルコシノレート輸送体として報告があったNPF2.10がJA-Ileを輸送することを明らかにした。*npf2.10*欠損株を解析したところ、野生株にみられるような傷害時におけるJA-Ileの篩管内への取り込みはみられなかった。また、*npf2.10*欠損株では、非傷害部位で過剰な防御応答反応を誘導していた。JA-Ileは維管束周辺に発現するCYP450によって不活化されることから、NPF2.10は非傷害部位に拡散するJA-Ileを篩管内に再配置させて過剰な傷害応答を抑制する役割があると考えられる。

さらにNPF2.10はジベレリン酸も輸送することから、NPF2.10はJA-Ileやグルコシノレートのようなまったく共通の構造を持たない化合物を輸送できる多機能輸送体であることが示された。また、NPF2.10は、リン酸化/脱リン酸化によって単量体/二量体形成が制御されており、単量体ではグルコシノレートのみを輸送し、二量体ではグルコシノレートに加えジベレリン酸も輸送した。これは、1種の輸送体が様々な化合物が選択的に輸送することを示している。シロイヌナズナでは約5000種の二次代謝物が生合成されるのに対して、ゲノム上にコードされている輸送体は約1000種であり、輸送体の数が圧倒的に少ない理由を説明できるかもしれない。

おわりに

私にとって、研究を行う上で大切にしている言葉がある。学生時代から大変お世話になった西澤直子先生が、「化学と生物」に寄稿された一節であり、こちらを引用させていただく。

「社会的要請から研究を眺めることにより、学問的価値の高い基礎研究も生まれる」ということから「出口から見据えた」課題設定が重要だとする声もある。[……]「応用から基礎へ、基礎から応用へ」の螺旋状のループで旋回、上昇していくのが農芸化学ではないだろうか。」(西澤, 2016)

私は、この言葉を胸に刻み、これからも研究に邁進し、農芸化学の発展に貢献してゆきたい。

謝 辞 本研究は、東京大学大学院農学生命科学研究科農学国際専攻新機能植物開発学研究室、および東北大学大学院理学研究科化学専攻有機化学第一研究室で行われたものです。学生時代から現在に至るまで力強いご指導を賜った東京大学名誉教授 西澤直子先生に厚く御礼申し上げます。東北大学教授 上田実先生には有機化学第一研究室に教員として着任して以来、親身にご指導ご鞭撻を賜わり心より御礼申し上げます。研究をはじめのきっかけを頂きました東京大学名誉教授 山川隆先生、研究への情熱を体現しご指導賜った東京大学名誉教授 森敏先生にも深く御礼申し上げます。また、上記研究分野において本研究をご指導、ご支援頂きました先生方、研究員の皆様、ならびに卒業生、在学生の皆様へ感謝致します。さらに本研究は、さまざまな研究機関に所属される多くの共同研究者の方々のご指導ご助力のもとに成り立っております。心より御礼申し上げます。最後になりましたが、本奨励賞にご推薦下さいました日本農芸化学会東北支部長の駒井三千夫先生ならびにご支援を賜りました東北支部の先生方に厚く御礼申し上げます。



細菌の酸素添加酵素に関わる代謝系の解析と物質変換技術への応用

長岡技術科学大学 技学研究院 生物機能工学専攻 笠井 大 輔

はじめに

人類は工業の発展に伴い、有機溶媒などの有用な化学物質を活用してきた。しかし、それらの環境中への漏出による汚染は、地球規模で早急に取り組むべき課題の一つとなっている。加えて、近年の世界的経済成長による資源需要の拡大は、環境汚染のみに留まらず資源枯渇といった問題も生み出した。これらの問題を解決するために、微生物の機能を利用した環境浄化やバイオリファイナリーなどの有用物質生産技術の確立に注目が寄せられている。加えて、将来的に増大が予想される廃棄物に対して、従来の燃焼や埋立てによる処理を微生物処理に代替することができれば、温室効果ガスの増加や熱源となるエネルギーや埋立地の確保といった懸念を払拭できると期待される。

我々は、上記の課題を解決するため、環境浄化や有用物質生産に利用できる微生物機能の開発を目指して、ユニークな物質変換能を持つ環境微生物を発掘し、それらの遺伝子や酵素機能の分子レベルでの解明に取り組んできた。特に、土壌細菌による好氣的条件下での物質代謝において重要な働きを担う酸素添加酵素（オキシゲナーゼ）に関わる代謝経路に着目し、それらの機能と発現制御機構を解明してきた。このオキシゲナーゼは、基質に分子状酸素を添加することで炭素間の結合を切断する酵素であり、多様な細菌に存在している。これまでに筆者らは、それらオキシゲナーゼが植物や化石資源由来の難分解性芳香族化合物の芳香環開裂や植物由来の高分子化合物の低分子化に関与することを明らかにした。

1. 未利用資源の有効活用を目指して

未利用資源の有効利用法の開発を目指した研究開発では、樹木などの植物に含まれるリグニン由来の難分解性芳香族化合物をターゲットとして、その分解菌 *Sphingobium* sp. SYK-6株が持つ芳香環開裂ジオキシゲナーゼの解析を行った。特に、シリリング型リグニン由来のシリング酸の代謝に関わる遺伝子の単離と機能解析を行い、シリング酸代謝への関与が示唆されていたプロトカテク酸4,5-ジオキシゲナーゼ遺伝子 (*ligAB*) 以外に2つの新規芳香環開裂酵素遺伝子、*desZ* および *desB* の関与を明確にした。これら3種類の遺伝子産物の酵素学的性質と遺伝子破壊株の解析を行い、これらの芳香環開裂酵素系が関与する多様なシリング酸代謝経路を世界に先駆けて明らかにした¹⁾。加えて、本代謝経路の中間体が生分解性ポリマーの原料となることが見出され、未利用のリグニン由来化合物の有効利用法の確立に貢献する成果を得た。

2. 環境浄化への利用を目指して

難分解性の環境汚染物質の浄化系開発を目指して、オキシゲナーゼが主要な働きを担うポリ塩化ビフェニル (PCB) やフタル酸類の代謝系を明らかにした。特に、強力な PCB 分解菌である *Rhodococcus jostii* RHA 1株のビフェニル/PCB分解には、

複数のオキシゲナーゼ遺伝子を含む5つのオペロン (*bph* オペロン) が関与する。そして、これらオペロンの転写には、センサタンパク質 (BphS) とレスポンスレギュレーター (BphT) で構成される二成分制御系が必須であることを明らかにした。加えて、これらの転写がグルコースによるカタボライト抑制を受けることを発見した。さらに、各オペロンの転写開始点上流に BphT との結合に関与すると想像される 24塩基の共通配列を見いだし、芳香族代謝遺伝子群の転写制御機構の解明に貢献する成果を得た。最近、*bph* オペロンにコードされるオキシゲナーゼが揮発性有機化合物である塩素化エチレンの脱塩素化に関与することが示された。各オペロンの転写が塩素化エチレン代謝時に誘導されたことから、BphST二成分制御系が塩素化エチレンにも応答することが示唆された。これまでの成果は、汚染物質の分解に有用な *bph* 遺伝子群の効率的発現に必要な基礎的知見と位置付けられ、PCB や塩素化エチレン類の浄化能力の向上をもたらす分子育種に寄与すると期待される。

3. 産業廃棄物処理法の革新を目指して

次に、微生物酵素を利用した産業廃棄物の処理技術開発に関する研究について、これまでの取り組みを紹介する。ポリ *cis*-1,4-イソプレンを主成分とする天然ゴムや合成ゴムは、産業界で幅広く利用されている上、近年の世界的な経済成長に伴い需要が拡大している。将来的に増大すると考えられるゴムの廃棄物は、現状では燃焼や埋立てにより処理されていることから、それらの廃棄物からの有価物生産に期待が寄せられている。本研究では、ゴム廃棄物からの有価物生産を目指して、ゴム分解酵素を持つ分解菌の探索を行い、複数のゴム分解菌を単離した。天然ゴムを唯一の炭素源として生育するグラム陰性菌 *Rhizobacter gummiphilus* NS21^T 株は、2種のゴム分解遺伝子 (*latA1* および *latA2*) を有する²⁾。これらがコードするオキシゲナーゼは、細胞外でゴムのイソプレン鎖に酸素を添加し炭素間を切断することで、末端にアルデヒド基とケト基を持つイソ

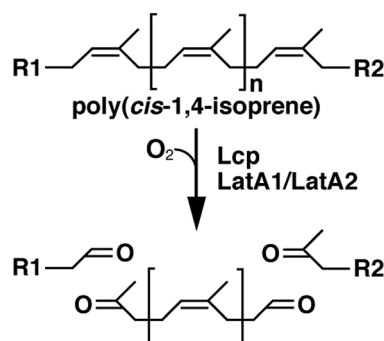


図1. 天然ゴムのポリ *cis*-1,4-イソプレン構造とゴム分解オキシゲナーゼ (LatA1/A2 および Lcp) によるゴムの低分子化。

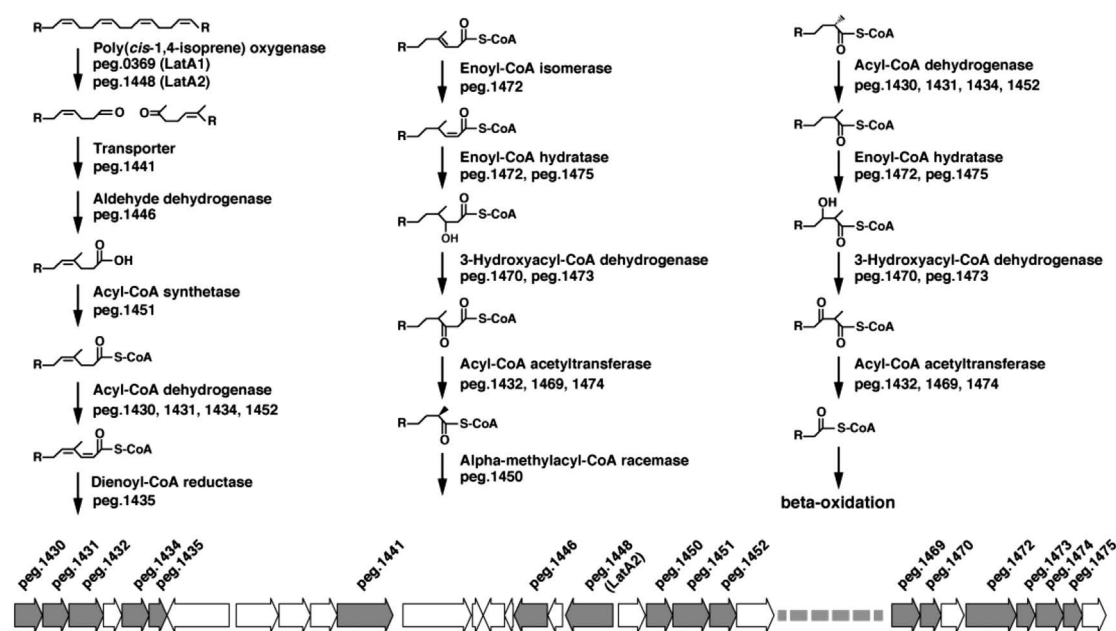


図2. *R. gummiphilus* NS21^T株で推定されたゴム分解経路と分解遺伝子群。

プレノイド（ゴム低分子化イソプレノイド）へと低分子化する（図1）。また、ゲノム配列を利用した *in silico* 解析と網羅的転写解析により、NS21^T株のゴム低分子化イソプレノイドの細胞内での代謝に関わる遺伝子群を特定した（図2）。

一方で、グラム陽性ゴム分解菌である *Nocardia* sp. NVL3株のゴム分解にはゴム分解酵素をコードする *lcp* 遺伝子が必須であることが示された³⁾。本酵素は、NS21^T株の酵素と同様に細胞外でイソプレニン鎖に酸素を添加するオキシゲナーゼであり、ゴムの低分子化に関与する（図1）。しかし、アミノ酸配列の相同性は持たず、LatA1/2とLcpは進化的に全く異なる酵素であると想像された。

LatA1/2やLcpの反応で得られるゴム低分子化イソプレノイドは、反応性に富むテレケリックな構造を有しており、他のポリマー原料とのブレンド（アロイ化）することで新たな用途開発に応用できると期待されている。つまり、本研究で得たゴム分解オキシゲナーゼを利用したゴム廃棄物の処理システムを構築できれば、有価物生産を可能とする廃棄物処理の革新に繋がると期待される。

おわりに

これまでに筆者らは、微生物が有するオキシゲナーゼの機能解析を通して様々な代謝系の解明を行ってきた。環境負荷の低減を目指した環境対応技術を開発するために、微生物酵素を利用した環境浄化系や物質生産系の構築に期待が寄せられている。特に現在は、微生物機能を利用した廃棄物からの有価物回収技術の確立を目指して、微生物酵素系の機能解析に取り組んでいる。自然環境中には、未知の機能を持つ未解明微生物がまだ多く存在しているはずであり、そこには無限の可能性が眠っていると言える。それらの機能を解明することは、我々が持つ既存技術の革新と持続可能な社会の実現に大きく貢献すると期待されることから、今後も微生物が持つ有用機能の探索に邁進していきたいと考えている。

(引用文献)

- 1) Kasai, D., Masai, E., Miyauchi, K., Katayama, Y., Fukuda, M. *J. Bacteriol.* 187(15): 5067-5074, 2005.

- 2) Kasai, D., Imai, S., Asano, S., Tabata, M., Iijima, S., Kamimura, N., Masai, E., Fukuda, M. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 81(3), 614-620, 2017.
- 3) Linh, D.V., Huong, N.L., Tabata, M., Imai, S., Iijima, S., Kasai, D., Anh, T.K., Fukuda, M. *J. Biosci. Bioeng.* 123(4), 412-418, 2017.

謝 辞 本研究は、主に長岡技術科学大学・生物機能工学専攻・環境微生物工学研究室にて行われたものです。本研究を行う機会を与えて頂き、学部時代から一貫してご指導、ご鞭撻を賜りました長岡技術科学大学 名誉教授 福田雅夫先生（現・中部大学・応用生物学部 教授）に深甚なる感謝の意を表します。学生時代より共同研究者として、貴重なご意見・ご助言を賜りました東北学院大学・大学院工学研究科 教授 宮内啓介先生に厚く御礼申し上げます。また、立体構造解析に関しては高エネルギー加速器研究機構・物質構造科学研究所 教授 千田俊哉先生と旭川工業高等専門学校・物質科学工学科 准教授 杉本敬祐先生との共同研究により行われました。両先生ならびご協力頂きました共同研究者の方々に心より御礼申し上げます。そして、新しい研究分野に挑戦する機会を提供頂くとともに、有益なご助言を賜りました長岡技術科学大学・物質材料工学専攻教授 河原成元先生、ハノイ工科大学 准教授 To Kim Anh先生、同准教授 Nguyen Lan Huong先生、チュラロンコン大学 准教授 Alisa S. Vangnai先生に深く感謝申し上げます。ドイツ留学時代は、ヴェストファーレンヴィルヘルム大学・応用分子微生物学研究所 教授 Alexander Steinbüchel先生のご指導のもと、様々な経験を積むことができました。Steinbüchel先生をはじめ、研究室のメンバーに深く御礼申し上げます。お名前を挙げつくせませんが、学生時代から研究の基礎についてご指導賜りました長岡技術科学大学・生物機能工学専攻の諸先生方、本研究に関して多大なご支援賜りました当研究室の多くの卒業生、在学生、研究補助員の方々に改めて感謝の意を表します。最後に、学生時代より温かいご指導を頂戴し、そして本奨励賞にご推薦下さいました長岡技術科学大学・生物機能工学専攻教授 政井英司先生に心から感謝申し上げます。



正常な細胞機能を保証する細胞構造の制御機構に関する研究

広島大学大学院先端物質科学研究科分子生命機能科学専攻 助教 久 米 一 規

はじめに

生命の基本単位である細胞が、正常な機能を発揮するためには、細胞増殖と連動した細胞構造の適切な制御が必須である。つまり、正常な細胞機能を保証する細胞構造の制御機構（以降：本機構、図1）の存在が示唆される。実際、異常な細胞機能を示す癌細胞や老化細胞では、核サイズや細胞極性などの細胞構造にも異常を示すことから、本機構の破綻が細胞の癌化や老化を誘導・促進する要因となることが示唆されている（図1）。それゆえ、本機構の解明は、癌化や老化を理解する上で極めて重要であるが、その実態は未だ不明点が多い。

私は、細胞の癌化や老化の解明を念頭に、真核細胞のモデル生物である酵母を用いて、特に、細胞構造の中の核サイズと細胞極性に焦点をあて（図2）、本機構の解明を目指し、研究に取り組んできた。そして、細胞増殖と連動する核サイズの制御機構、細胞増殖と連動する細胞極性の制御機構、それぞれの機構の解明につながる重要な成果を得た。以下に概要を紹介する。

1. 細胞増殖と連動する核サイズの制御機構の解明

1) 核サイズ異常変異体の選抜

核は、真核細胞において、正常な細胞機能の基盤となるゲノム情報を収納・保護する重要なオルガネラである。ほとんどの真核細胞において、核サイズは、細胞サイズと比例関係にあり（図2）、核と細胞の体積比（以降：N/C ratio）は一定に維持されている（図2）。しかし、細胞がいかんして核サイズを決定し、制御しているのか？ その実態については不明である。癌細胞や老化細胞では、核サイズや核形態に異常を示すことから、核サイズ制御機構の解明は、細胞の癌化や老化を理解する上で重要である。

私は、真核細胞に普遍的な核サイズ制御機構の解明を目指し、分裂酵母を用い、核サイズ異常変異体の網羅的スクリーニングを実施した。その結果、遺伝子破壊株ライブラリー（約3,000株）や温度感受性変異株の中から、N/C ratioに異常を示す変異体の選抜に成功した（図3）。

2) 核サイズ制御に重要な細胞内プロセスの発見

選抜したN/C ratio増加変異体の解析から、mRNAの核外輸送もしくは膜の供給に重要な脂質代謝の制御が破綻すると、N/C ratioを変化させることを発見した（図3）。mRNAの核外輸送が破綻する変異体では、mRNAの核内蓄積により、タンパク質が核内に蓄積し、脂質合成に依存して核の肥大化を引き起こすことで、N/C ratioが増加する（図3）。一方、脂質代謝の制御が破綻する変異体では、核膜が異常供給されることにより、核の肥大化を引き起こし、N/C ratioが増加することを明らかにした（図3）。以上の結果から、核サイズ制御には、核-細胞質間の輸送と核膜供給に関わる脂質代謝の両プロセスの適切な制御が重要であることを提唱した。さらに本発見をもとに、癌細胞や

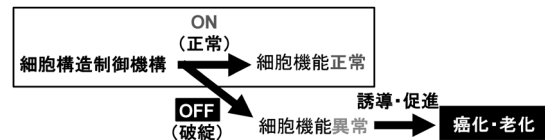


図1. 正常な細胞機能を保証する細胞構造の制御機構

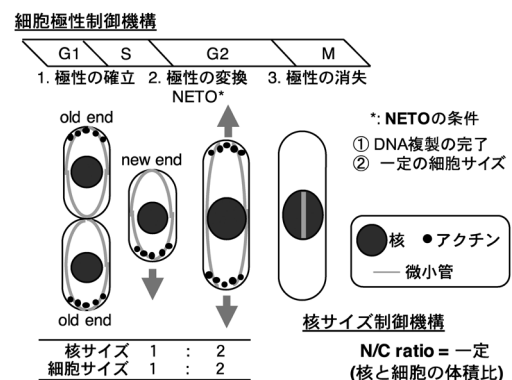


図2. 分裂酵母の細胞増殖と連動する核サイズと細胞極性の制御機構

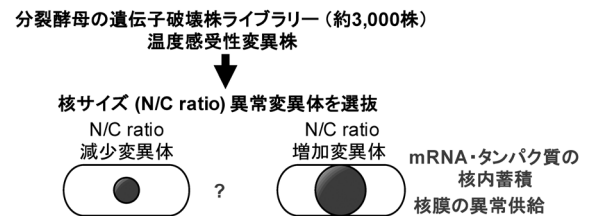


図3. 核サイズ変異体の選抜と核肥大化の原因

老化細胞でみられる核サイズの肥大化が、核-細胞質間の輸送や脂質代謝の制御機構の破綻に起因する可能性を提示した。

2. 細胞増殖と連動する細胞極性の制御機構の解明

2-1. DNA複製チェックポイント経路による細胞極性制御機構の発見から生理活性物質探索系への応用

私は、細胞増殖と連動する細胞極性の制御機構を理解するため、分裂酵母における細胞極性の変換点、NETO (new end take off) に注目した（図2）。NETOは、細胞質分裂後のG1期に、片側の細胞端 (old end) のみで成長する単極成長から両細胞端で成長を始める両極成長への、成長極性変換点であり（図2）、NETO開始には、2つの条件 (DNA複製の完了、一定の細胞サイズへの到達) が必要であるが、その実態は不明であった。

1) CCT経路の発見

NETOを解明するため、NETOの起こらない単極成長変異体 (原因遺伝子：DNAポリメラーゼ alpha) を解析し、DNA複製チェックポイント経路が成長極性変換を制御する、CCT

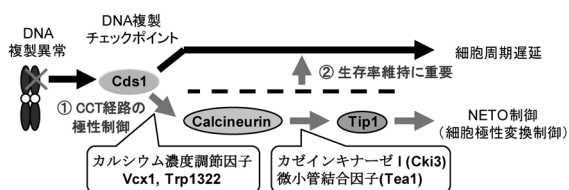


図4. DNA複製チェックポイント経路によるNETOを制御するCCT経路と新規関連因子

経路 (Cds1-Calcineurin-Tip1) を発見した (図4)。CCT経路は、Cds1 (DNA複製チェックポイントキナーゼ)、Calcineurin (Ca^{2+} /カルモデュリン依存性プロテインホスファターゼ)、Tip1 (微小管結合因子) により構成される (図4)。さらなる解析から、CCT経路によるNETO制御の分子機構を解明した。その詳細は、DNA複製異常時に活性化したCds1が、Calcineurinをリン酸化することにより活性化し、CalcineurinがTip1を脱リン酸化し、微小管を安定化させることで、成長極性変換のタイミングを制御するというものである (図4)。さらに、CCT経路がDNA複製異常時の生存率維持にも重要であることを明らかにした (図4)。

2) CCT経路の新規関連因子の同定

CCT経路の新規関連因子として、細胞内カルシウム濃度調節因子 (Vcx1, Trp1322)、カゼインキナーゼ I (Cki3)、微小管結合因子 (Tea1) を同定した (図4)。遺伝学的解析により、Vcx1とTrp1322は、DNA複製異常時のNETO制御において、Cds1の下流、Calcineurinの上流で機能し、Calcineurinの活性化に必要であることを見出した。一方、Cki3とTea1は、Calcineurinの下流でNETO制御に関わることを明らかにした (図4)。

3) Calcineurin活性を阻害する生理活性物質探索系の開発

Calcineurinは多様な生命現象 (細胞増殖・免疫・記憶) に関わることから、Calcineurin活性を制御する薬剤創製が重要である。そこで、酵母の遺伝子破壊株ライブラリー (約4,800株) を用いた、CCT経路関連因子の探索の過程で、既知のCalcineurin阻害剤 (FK506) により表現型 (高温感受性) が回復する遺伝子破壊株を1株 (Vrp1破壊株: アクチン関連タンパク質) 同定し、本株が、Calcineurin活性を阻害する生理活性物質探索系として有用であることを示した。

2.2. 細胞極性の確立・維持機構に重要な細胞形態形成ネットワークの発見

細胞質分裂後の細胞極性の確立と維持機構については不明な点が多い (図2)。そこで私は、細胞増殖と連動した細胞極性の制御機構を解明するため、本来、円筒形をしている分裂酵母から、高温で増殖停止し、細胞極性を失う (アクチンが細胞全体に分散)、球形変異体を解析し、細胞極性の確立・維持に必須な細胞形態形成ネットワーク・MOR経路 (Morphogenesis Orb6 network経路) を発見した (図5)。また、MOR経路が、細胞質分裂を制御するSIN経路 (Septation initiation network

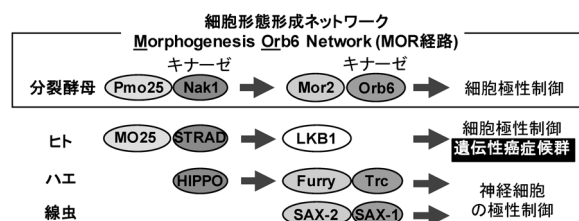


図5. 進化上保存された細胞形態形成ネットワーク Morphogenesis Orb6 Network経路 (MOR経路)

経路) の制御下であり、両経路のクロストークが、細胞周期の間期とM期の細胞極性制御に重要であることを示した。さらに、MOR経路の新規関連因子を同定し、MOR経路における機能を明らかにした。MOR経路は、酵母からヒトまで高度に保存され、MOR経路の構成因子は、ヒトにおいて遺伝性癌症候群と関連することから (図5)、本成果は、細胞癌化の理解や癌治療薬開発に貢献するものと期待される。

おわりに

本研究では、細胞構造の中の核サイズや細胞極性に焦点をあて、それぞれの制御に関わる因子や細胞内プロセスを同定し、その分子機構の一端を解明してきた。同定した因子は、酵母からヒトまで高度に保存されていることから、本研究成果は、普遍的な細胞構造の制御機構の基盤となる基礎的知見であり、細胞の癌化や老化の理解に貢献しうるものである。今後も、細胞の癌化や老化の解明を念頭に、正常な細胞機能を保証する細胞構造の制御機構に関する研究をすすめ、本機構に関わる重要な生命現象を解き明かしていきたい。そして農芸化学研究に貢献していきたい。

謝 辞 本研究は、広島大学大学院先端物質科学研究科分子生命機能科学専攻細胞生物学研究室ならびに英国のフランス・クリック研究所 (旧・英国癌研究所) にて行われたものです。平田大先生 (現・朝日造酒、広島大学客員教授) には、細胞極性の研究に携わる機会をいただき、学生時代から今日に至るまで、終始多大なご指導とご支援を賜り、研究者としての基礎を教えてくださいました。深く感謝申し上げます。Paul Nurse博士 (2001年ノーベル医学生理学賞受賞、フランス・クリック研究所所長) には、核サイズの研究に携わる機会をいただき、英国留学中を含め帰国後も継続して、ご指導とご支援を賜りました。心より御礼申し上げます。本研究を遂行するにあたり、ご指導ご鞭撻を賜りました、登田隆先生 (広島大学特任教授)、宮川都吉先生 (広島大学名誉教授)、水沼正樹先生 (広島大学准教授) をはじめ、広島大学の諸先生方に厚く御礼を申し上げます。また、本研究に携わった学生の皆様、共同研究者の皆様方に感謝いたします。最後になりましたが、本奨励賞にご推薦くださいました日本農芸化学会中四国支部長の川向誠先生ならびに学会の諸先生方に厚く御礼を申し上げます。

腸内細菌のポリアミン代謝・輸送機構の解明



石川県立大学生物資源環境学部 寄付講座准教授 栗原 新

はじめに

ポリアミンは炭化水素鎖の両端にアミノ基を有する化合物群の総称であり、主要なものにプトレッシン、スベルミジン、スベルミンがある。ポリアミンは微生物から高等動植物に至るまでほぼ全ての生物の細胞内に存在する。ポリアミンは細胞増殖促進作用を始めとした様々な役割を果たす生理活性アミンであり、その細胞内濃度は10 mM オーダー以上の高濃度である。ポリアミンは生理的なpH下では正電荷を持つため、核酸やリン脂質などの負電荷をもつ細胞内成分と弱く結合して活性を調節することで、細胞増殖の場で重要な役割を果たしている。ポリアミンは真核生物では生命維持に必要不可欠であり、原核生物においては細胞増殖に重要な物質であるほか、バイオフィルム形成や細胞分化における細胞間シグナルとしても機能する重要な物質でもある。

ポリアミンの腸管内腔における濃度は最大数mMにも及び、腸内細菌の重要な代謝産物であることが証明されている。2009年以降、世界中の研究者からポリアミン摂取が動物の健康寿命延伸に著効を示すことが報告されている(表1)。ほとんどの生物はポリアミンを自ら合成するために、食品中にはポリアミンが含まれる。一方で、細胞内のポリアミン濃度は加齢とともに減少するため、動物は食物中に含まれるポリアミンを小腸から吸収する。これに加えて小腸の下流に存在する大腸の内腔には、腸内細菌叢由来のポリアミンが存在し、大腸粘膜を通じて効率よく吸収されると考えられる。したがって、腸内細菌由来のポリアミンの生産が向上すれば、これを腸管粘膜から取り込むことで加齢に伴う体内のポリアミン減少が補われ、ヒトの健康寿命が延伸することが期待される。

表1 ポリアミンによる健康増進および寿命延伸

報告年	効果	メカニズム	文献
2009	寿命延伸	炎症抑制	<i>Exp. Gerontol.</i> 44: 727-32.
2009	寿命延伸	オートファジー誘導	<i>Nat. Cell Biol.</i> 11: 1305-14.
2011	寿命延伸	炎症抑制	<i>PLoS One</i> e23652.
2013	記憶力増強	オートファジー誘導	<i>Nat. Neurosci.</i> 16: 1453-60.
2014	寿命延伸	炎症抑制	<i>Sci. Rep.</i> 4: 4548.
	認知力増強		
2016	心機能向上	オートファジー誘導	<i>Nat. Med.</i> 22: 1428-1438.

1. 大腸菌の新規プトレッシン分解系・輸送系・制御系の解明

大腸菌の機能未知遺伝子 *ycjL* とこの周辺にある遺伝子クラスターが、プトレッシンを栄養源として利用するために必要不可欠な分解系(全く新規の反応を含む)を構成する酵素群およびこれらの酵素群と協調して働くトランスポーター *PuuP* をコードすることを初めて明らかにした。また、この代謝系の制御因子である *PuuR* の作用機序を明らかにした¹⁾(図1)。さらに、細胞内のプトレッシンを細胞外へと放出するプトレッシンエクスポーター *SapBCDF* を同定した²⁾(図1)。

2. 腸内細菌由来ポリアミンの健康寿命延伸作用

マウスにプロバイオティクス(ビフィズス菌)を経口投与すると、寿命が大幅に延伸し、このマウスの腸内ではスベルミン濃度が有意に上昇していることが明らかとなった。大腸腸管の遺伝子発現を網羅的に解析した結果、プロバイオティクス投与老齢マウスの遺伝子発現パターンは、非投与のコントロールマウスの発現パターンとは大きく異なっており、若齢マウス大腸腸管の遺伝子発現と類似していた。この腸内細菌のポリアミン生産を増強する目的で、糞便中のプトレッシン濃度と相関性のある糞便中の代謝産物をスクリーニングしたところ、アルギニンが糞便中のプトレッシン濃度を上昇させることを明らかにし、アルギニンとプロバイオティクスを同時投与することで腸管内プトレッシン濃度が上昇したマウスでは、寿命延伸のみならず空間認知能力が非投与群より高くなることを発見した³⁾。

3. ヒト腸内細菌叢のポリアミン代謝系・輸送系の解明と制御

3-1. ヒト腸内常在菌叢最優勢種における新規ポリアミン合成系・輸送系の探索

前項で、アルギニンを投与したマウスの糞便から mRNA を抽出し解析したところ、糞便中のポリアミン濃度が上昇したにも関わらず、既知のポリアミン合成系遺伝子群についてはその

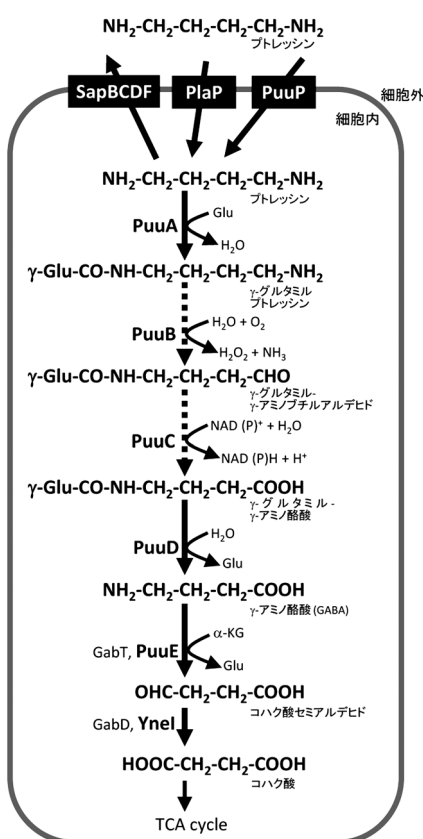


図1 大腸菌の新規プトレッシン分解・輸送系

SapBCDF はプトレッシンエクスポーター²⁾, *PlaP*・*PuuP*¹⁾ はプトレッシンインポーター, *PuuA* は γ -グルタミルプトレッシン合成酵素¹⁾, *PuuB* は推定 γ -グルタミルプトレッシン酸化酵素¹⁾, *PuuC* は推定 γ -グルタミル- γ -アミノブチルアルデヒド脱水素酵素¹⁾, *PuuD* は γ -グルタミル- γ -アミノ酪酸加水分解酵素¹⁾, *PuuE* はプトレッシン誘導性 γ -アミノ酪酸アミノトランスフェラーゼ¹⁾, *YneI* はプトレッシン誘導性コハク酸セミアルデヒド脱水素酵素である。

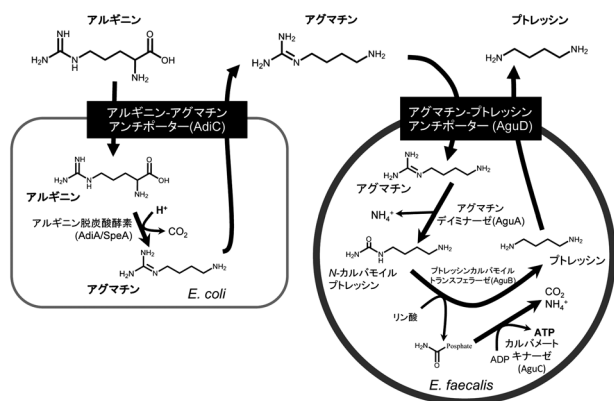


図2 腸内細菌2菌種にまたがるプトレッシンの合成経路

大腸菌(左)がアルギニンを細胞内へ取り込み、アグマチンへと変換した後に細胞外へ放出する。放出されたアグマチンは*E. faecalis*(右)により細胞内へ取り込まれ、プトレッシンへと変換された後に細胞外へと放出される。

発現量が上昇しないものがほとんどであり、新規のポリアミン合成経路の存在が示唆された³⁾。これらの新規経路をヒトの主要な腸内細菌で同定する目的で、培養を介さない手法で同定されたヒト腸内細菌叢最優勢種56種のうち、培養が可能な44種をコレクションし、そのうちの32種が汎用培地であるGAMで生育可能であることを初めて示した⁴⁾。これら32種の細胞内および培養上清中のポリアミン濃度を定量し、各菌株のゲノム情報と照らし合わせたところ、これまでの報告にないポリアミン代謝系や輸送系が存在することが示唆された⁵⁾。

3-2. ヒト腸内常在菌叢最優勢種のポリアミン合成遺伝子の同定

ヒト腸内細菌叢最優勢8位の*B. thetaiotaomicron*のスペルミジン合成系を構成するカルボキシスペルミジンデカルボキシラーゼ遺伝子および、上記解析でスペルミジンを培地に著量、放出することが判明した*Bacteroides dorei*(ヒト腸内細菌叢最優勢32位)のスペルミジン合成系を構成するアルギニンデカルボキシラーゼ遺伝子を実験的に同定した⁶⁾。

3-3. 腸内細菌2菌種にまたがる新規プトレッシン合成経路の発見

ここまでの研究は腸内細菌を純粋培養した場合のポリアミン産生についてのものであるが、腸内細菌はヒト腸管内では複雑な細菌叢を形成しているため細菌間の相互作用にも考慮する必要がある。そこで腸内細菌叢の最も単純なモデルとして、腸内細菌2菌種の混合培養を行い、ポリアミンを高生産する組み合わせをスクリーニングしたところ、腸内細菌叢最優勢54位の*Enterococcus faecalis*とモデル腸内細菌である大腸菌の混合培養でポリアミン生産が飛躍的に高まることを見出した。次にその産生機構を両菌の遺伝子破壊・相補株を定着させたマウスを用いて解析したところ、以下の機構が明らかとなった(図2)。すなわち、大腸菌のAdiCによって環境中から取り込まれたアルギニンが、本菌の細胞内でAdiAによってアグマチンへと変換される。このアグマチンは大腸菌のAdiCにより環境中へと放出され、放出されたアグマチンは*E. faecalis*のAguDによりその細胞内に取り込まれる。次に*E. faecalis*のAguA等の触媒する反応によりプトレッシンにまで代謝され、AguDにより環

境中へと放出されることが明らかとなった。また、ピフィズス菌が動物腸管内のpHを酸性にすることで上記機構が活性化され、プトレッシンの生産量が増大することも明らかとした⁷⁾。

おわりに

21世紀初頭から糞便中のDNA、RNAの次世代シーケンス解析が精力的に行われ、腸内常在菌叢の組成・遺伝子発現が明らかとなったが、その遺伝子機能の多くは未知である。ポリアミンをはじめとした腸内細菌の有用な代謝産物の濃度を制御し人類の健康に資するためには、腸内における生産メカニズムを解明する必要がある。このためにはヒト腸内常在菌を培養し、その有用代謝産物の合成・輸送系を構成する遺伝子を同定することで、酵素・トランスポーターの阻害剤や各遺伝子の発現制御の標的を定める必要がある。今後はより多くの腸内常在菌について遺伝子レベルで解析を行い、腸内常在菌叢の適切な制御によるヒト健康寿命の延伸を目標として研究を展開していきたい。

(引用文献)

- 1) Kurihara S., Oda S., Kato K., Kim H.G., Koyanagi T., Kumagai H., Suzuki H.* *The Journal of Biological Chemistry* 280: 4602–4608 (2005).
- 2) Sugiyama Y., Nakamura A., Matsumoto M., Kanbe A., Sakanaka M., Higashi K., Igarashi K., Katayama T., Suzuki H., Kurihara S.* *The Journal of Biological Chemistry* 291: 26343–26351 (2016).
- 3) Kibe R.[†], Kurihara S.[†], Sakai Y., Suzuki H., Ooga T., Sawaki E., Muramatsu K., Nakamura A., Yamashita A., Kitada Y., Kakeyama M., Benno Y., Matsumoto M.* *Scientific Reports* 4: 4548 (2014).
- 4) Gotoh A., Nara M., Sugiyama Y., Sakanaka M., Yachi H., Kitakata A., Nakagawa A., Minami H., Okuda S., Katoh T., Katayama T., Kurihara S.* *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 81: 2009–2017 (2017).
- 5) Sugiyama Y., Nara M., Sakanaka M., Gotoh A., Kitakata A., Okuda S., Kurihara S.* *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 93: 52–61 (2017).
- 6) Sakanaka M., Sugiyama Y., Nara M., Kitakata A., Kurihara S.* *FEMS Microbiol Letters* 365:fny003 (2018).
- 7) Kitada Y., Muramatsu K., Toju H., Kibe R., Benno Y., Kurihara S.[†], Matsumoto M.[†]. *Science Advances* 4: eaat0062 (2018).

謝 辞 本研究は、京都大学生命科学研究科微生物細胞機構学分野、理化学研究所バイオリソースセンター微生物材料開発室、京都工芸繊維大学大学院工芸化学研究科微生物工学研究室、エモリー大学医学部微生物免疫学科、石川県立大学腸内細菌共生機構学寄附講座(IFO)で行ったものです。研究の基礎を一から教えていただきました京都工芸繊維大学・鈴木秀之教授、腸内細菌の魅力的な世界を教えていただきました理化学研究所・辨野義己特別招聘研究員、協同乳業株式会社・松本光晴主幹研究員、石川県立大学・山本憲二教授、近畿大学・芦田久教授、留学先で自由に研究をさせていただきましたエモリー大学・Philip N. Rather教授、石川県立大学で非常に恵まれた環境を与えていただきました片山高嶺教授(現・京都大学)に心より御礼申し上げます。また、様々な面からご支援いただいた諸先生方、研究員、スタッフ、卒業生、在学生、大学・企業の共同研究者の方々に深く感謝いたします。最後になりましたが、本奨励賞にご推薦くださいました、石川県立大学・熊谷英彦学長に厚く御礼申し上げます。



東京薬科大学生命科学部 高 妻 篤 史

電気活性細菌のエネルギー代謝と電流生成を制御する分子機構の解明

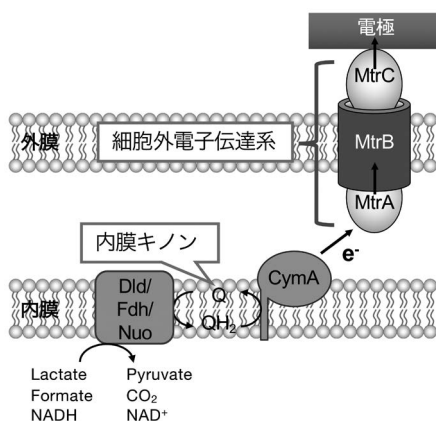
はじめに

近年、電極と電子のやり取りが可能な微生物（電気活性細菌；electroactive bacteria; 以下EAB）が発見され、大きな注目を集めている。EABはその特異な代謝形態から学術的な興味の対象であるとともに、微生物燃料電池（EABによって有機物等の化学エネルギーを電気エネルギーに変換する装置）や、微生物電気合成（電極からEABに電子を与え、二酸化炭素等の単純な物質から有用物質を合成するプロセス）等のバイオ電気化学プロセスへの応用が期待されている。これらのプロセスはEABのエネルギー代謝に基づくものであるため、その代謝活性を適切に制御し、できるだけ高い状態で保つことが重要となる。しかしEABの生理学的性質には未解明の部分が多く、その電氣的な活性を維持することが難しいことが課題となっている。

我々はEABの代謝活性と電流生産を制御するための分子生物学的基盤を確立することを目的とし、*Shewanella oneidensis* MR-1株の電気活性に関与する新規因子（遺伝子）の探索・同定、および電流生成を制御する分子機構に関する研究を行ってきた。本講演ではその成果の概要を紹介する。

1. 電極との相互作用に関与する新規因子の同定

S. oneidensis MR-1株はEABのモデル生物として世界的に最もよく研究されている菌株であり、細胞内有機基質の酸化酵素（Dld等）と細胞外電子伝達系酵素（CymA および MtrCAB）を介して、基質の分解により生じた電子を電極に伝達することが知られている（図1）。しかし、MR-1株においても電流生成を制限する因子は十分に解明されていなかった。そこで我々はMR-1株において電流生成に関与する遺伝子を探索するため、本株のランダムトランスポゾン挿入ライブラリーを電気化学リアクター内で集積し、野生株よりも高い電流を生成する変異株を単離・解析した。興味深いことに、単離された高電流生成株

図1. *S. oneidensis* MR-1株の電流生成経路

の多くは細胞表層多糖等の欠損により電極に対して高い付着性を示すようになっており、EABの電流生成において“電極表面に対するバイオフィーム形成能力”が極めて重要であることが明らかになった^{1,2,3)}。この結果はEABの細胞表層と電極の界面における電子移動が電流生成を律速していることを示唆しており、バイオ電気化学プロセスのエンジニアリングにおいて重要な知見であると思われる。

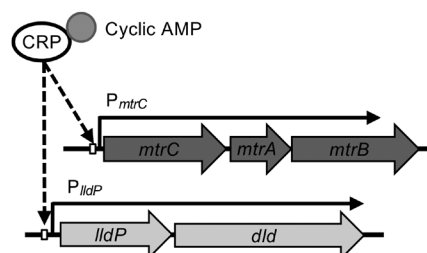
2. 電流生成に関与する遺伝子の発現制御機構の解明

MR-1株は乳酸を好んで資化し、乳酸脱水素酵素（Dld）による乳酸の酸化によって生じた電子を細胞外電子伝達系タンパク質（MtrCAB）によって菌体外に放出し、呼吸を行う（図1）。我々はこれらのタンパク質をコードする遺伝子（電流生成遺伝子群）の発現制御機構を解析し、これらの遺伝子の転写がCRP（cyclic AMP receptor protein）により包括的に活性化されることを明らかにした（図2）^{4,5)}。Dldは内膜キノン依存性の乳酸脱水素酵素であり、細胞内の基質を酸化して内膜の呼吸鎖電子伝達系に電子を供給する役割を果たすため、NADH脱水素酵素（呼吸鎖複合体I）と同様、呼吸鎖の一部とみなすことができる（図1）。CRPが*mtrCAB*遺伝子に加えて*dld*の発現制御も担うことは、呼吸鎖の包括的な制御が*Shewanella*の生存において有利に働くことを示唆している。

バクテリアのCRPは主に大腸菌において糖代謝のカタボライト抑制に関連して研究されてきたが、CRPは糖代謝能を持たない細菌にも多く保存されており、その生理機能には未知の部分が多い。一方、本研究ではMR-1株においてCRPが異化代謝系を包括的に制御するグローバル転写因子として働くことを明らかにした。この発見は環境細菌の生理・生態を理解する上で重要な成果であると考えられる。

3. 電極電位に対する代謝応答機構の解明

*Shewanella*をはじめEABは酸化還元状態の変化が激しい環境に生息しているため、環境中の酸化還元電位を認識する機構はEABの生存と深く関わっていると考えられる。しかし、EABは細胞外の固体電子受容体（金属酸化物・電極等）を利用

図2. CRPによる細胞外電子伝達系遺伝子（*mtrCAB*）および乳酸脱水素酵素遺伝子（*dld*）の発現制御。 *lldP*: 推定乳酸パーミターゼ遺伝子

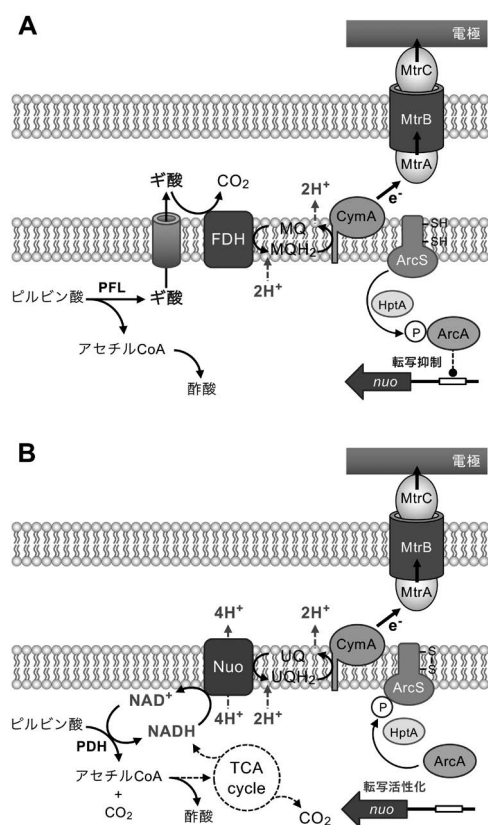


図3. MR-1株における低電位時 (A) と高電位時 (B) のピルビン酸代謝経路。電極電位が低い場合には、MR-1株はピルビン酸ギ酸リアーゼ (PFL) とギ酸脱水素酵素 (FDH) を用いてピルビン酸を酸化分解し、電流を生成する (A)。一方、電極電位が高くなると、Arc system によって NADH 脱水素酵素遺伝子 (*nuo*) の発現が誘導され、ピルビン酸脱水素酵素 (PDH) と Nuo を用いてピルビン酸を分解するようになる (B)。Nuo はプロトンポンプ活性を持つため、高電位時の経路 (B) は低電位時の経路 (A) に比べ、1 電子あたりに汲み出されるプロトン量 (H^+/e^- 比) が多くなる。MQ, 酸化型メナキノン; MQH_2 , 還元型メナキノン; UQ, 酸化型ユビキノン; UQH_2 , 還元型ユビキノ

できるものの、これらの物質の電位を感知する能力を持つのかどうかは不明であった。そこで我々は電極電位が MR-1 株の代謝挙動と遺伝子発現変化に与える影響を詳細に解析した。その結果、本株は低電位 (0 V vs. SHE) と高電位 (+0.5 V) 時に異なる異化代謝経路を用いること、またその制御に Arc system (内膜キノンの酸化還元状態を認識する制御系) が関与することを明らかにした⁶⁾。電極電位が変化すると、細胞外電子伝達系を介して内膜キノンの酸化還元バランスが変化する。本研究により、MR-1 株はこの変化を Arc system によって感知し、電位が低い場合にはエネルギー効率 (H^+/e^- 比) が低い代謝経路 (ギ酸依存経路) を用いるが、電位が高い場合には H^+/e^- 比が高い経路 (NADH 依存経路) を利用することが示された (図3)。これらの結果は EAB が細胞外の電位を認識する能力を持ち、これにより酸化還元環境の変化に柔軟に適應していることを示している。電位認識は細胞外電子伝達系と電気的につながった Arc system によって行われるため、*Shewanella* の細胞外電子伝達系は単に電子排出経路としてだけでなく、外部環境を認識するためのセンサーの一部として機能しているとも考えられる。

おわりに

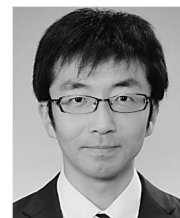
本研究により、EAB の電流生成 (異化代謝) に起因する電極への電子伝達) にこれまで知られていなかった生物学的因子 (細胞外多糖類、転写制御因子等) が関与することが明らかになった。また、MR-1 株が電極電位を感知し、異化代謝系を切り替える機構を持つことが示された。これらの成果は EAB の育種や代謝制御において有用な知見であると考えられる。

EAB には、細胞内の異化代謝系 (エネルギー代謝に関与する一連の酸化還元反応) と電極 (電位) が細胞外電子伝達系を介して連動するという特性がある。すなわち、電極によって細胞内の酸化還元状態と、それに関連する代謝反応を直接的に制御することが可能である。この特性と本研究で明らかにした *Shewanella* の電位認識機構を応用すれば、電極によって微生物の遺伝子発現と代謝を任意に制御する技術を開発できる可能性がある。今後は本研究の成果を進展させ、EAB を利用した有用バイオプロセスの開発に取り組んでいきたいと考えている。

(引用文献)

- 1) Kouzuma A *et al.* 2010. Disruption of the putative cell surface polysaccharide biosynthesis gene SO3177 in *Shewanella oneidensis* MR-1 enhances adhesion to electrodes and current generation in microbial fuel cells. *Appl Environ Microbiol* 76: 4151-4157.
- 2) Tajima N *et al.* 2011. Selection of *Shewanella oneidensis* MR-1 gene-knockout mutants that adapt to an electrode-respiring condition. *Biosci Biotechnol Biochem* 75: 2229-2233.
- 3) Kouzuma A *et al.* 2014. Electrochemical selection and characterization of a high current-generating *Shewanella oneidensis* mutant with altered cell-surface morphology and biofilm-related gene expression. *BMC Microbiol* 14: 190.
- 4) Kasai T *et al.* 2015. Transcriptional mechanisms for differential expression of outer membrane cytochrome genes *omcA* and *mtrC* in *Shewanella oneidensis* MR-1. *BMC Microbiol* 15: 68.
- 5) Kasai T *et al.* 2017. CRP regulates D-lactate oxidation in *Shewanella oneidensis* MR-1. *Front Microbiol* 8: 869.
- 6) Hirose A *et al.* 2018. Electrochemically active bacteria sense electrode potentials for regulating catabolic pathways. *Nat Commun* 9: 1083.

謝辞 本研究は、科学技術振興機構 ERATO 橋本光エネルギー変換システムプロジェクトおよび東京薬科大学生命科学研究部生命エネルギー工学研究室で行われたものです。本研究に携わる機会を与えていただき、多くのご指導、ご鞭撻を賜りました ERATO 研究統括・橋本和仁先生 (現物質・材料研究機構理事) に深く感謝申し上げます。東京薬科大学教授・渡邊一哉先生には、ERATO プロジェクトから今日に至るまで日々懇切なご指導とご支援を賜り、本奨励賞にご推薦下さいましたことを心より感謝申し上げます。また、学生時代にご指導いただき、卒業後も親身なご支援をいただきました東京大学教授・野尻秀昭先生と産業技術総合研究所・羽部浩先生に深謝いたします。本研究の成果は、多くの共同研究者の先生方と研究員の修了生、在学生、研究補助員の方々のご支援とご尽力によるものです。笠井拓哉博士 (現名古屋大学助教)、廣瀬篤弥氏をはじめ、ここに全ての方のお名前を挙げることはできませんが、皆様に深く感謝申し上げます。



超微細生化学反応系とバイオインフォマティクスを用いた 機能性生体高分子の探索技術の開発

名古屋大学大学院生命農学研究科 講師 児島孝明

はじめに

核酸、タンパク質に代表される機能性生体高分子は、様々な生命現象に深く関与している。このため、結合性や酵素活性などを指標とした生体高分子の大規模スクリーニング系の構築は、生命機構の解明のみならず、自然界にはない新規機能性分子を創出する上で非常に重要である。しかしながら、このスクリーニングには膨大な分子ライブラリーや取得データの迅速かつ網羅的な解析が必要であり、これらは大腸菌などを用いた従来手法ではなかなか容易なことではない。筆者らはこれまでに、機能性生体高分子のハイスループット探索を目的とした様々な解析法の構築を行ってきた。以下にその概要を紹介する。

1. 機能性核酸のハイスループットスクリーニング法

エマルジョン PCR は、マイクロビーズに固定化したプライマーを用いて pL スケールの極微細空間の W/O エマルジョン液滴中で DNA 分子を鋳型とした PCR を行い、DNA ライブラリーをマイクロビーズ上に構築する技術である。ビーズディスプレイ法はこの“ビーズライブラリー”を用いた機能性生体高分子のスクリーニング系の総称である。

一方、DNA 結合型転写因子（以下、転写因子）は、標的遺伝子のプロモーター領域に結合し、その発現を制御することで生体内の様々な機能に深く関与している。このため、生命現象の理解には、転写因子の結合 DNA の網羅的な同定が重要となる。

筆者らは、上記ビーズディスプレイ法を用いた DNA-転写因子相互作用解析法を確立し、これまでに種々の転写因子の

DNA 結合配列の解析を行ってきた（図1）。具体的には、メタノール資化性細菌 *Paracoccus denitrificans* 由来の転写因子 PhaR の結合配列の解析を行い、新規 PhaR 結合配列を獲得した。さらに、ランダム DNA ライブラリーを用いて糸状菌 *Aspergillus nidulans* 由来の転写因子 AmyR の結合 DNA 配列の解析を行い、CGGN₈CGG とされていた AmyR 結合 DNA モチーフのうち、N₈領域には T が優先的に保存されることを明らかにした。

また、エマルジョン PCR によってビーズ上に提示された DNA は、W/O エマルジョン液滴中で無細胞転写反応の鋳型として用いることができる。筆者らは、RNA リガーゼ活性を保持するリボザイムをレポーターとし、転写されたリボザイムが自身の活性によって同一ビーズ上に提示されることを利用して、活性型プロモーターの新規スクリーニング法を考案した。

2. 機能性ペプチド、タンパク質のハイスループットスクリーニング法

ビーズディスプレイ法は、無細胞タンパク質合成系を組み合わせることで、遺伝子型（DNA）と表現型（ペプチド、タンパク質）をマイクロビーズ上で対応付けすることができる。筆者らはこの手法を用いてこれまでに、機能性ペプチド（ポリヒスチジンタグ結合性ペプチド、アンジオテンシン II 結合性ペプチド）、酵素（HRP）のハイスループットスクリーニング法を報告した。また、無細胞タンパク質合成系による白色腐朽菌由来マンガンペルオキシダーゼ（MnP）の発現条件を最適化し、DNA リガンドと強固な複合体を形成する DNA 結合タンパク質 scCro を用いて MnP やトランスグルタミナーゼ（TG）をビーズ上により安定に提示する手法を確立した。また近年、筆者らはこの scCro とその変異体（scCroM）を分子ツールとして用い、各結合配列を組み込んだ DNA スキャフォールド上で目的タンパク質を任意の部位に配置する手法を考案した。この手法を用いて筆者らは、マイクロビーズに固定化した DNA 上に TG およびその基質を空間的近傍に配置し、酵素反応を分子レベルで解析するアッセイシステムを構築した。

さらに筆者らは、酵母細胞を用いた種々のスクリーニング法を開発している。具体的には、酵母エマルジョン培養法を確立し、ランダムシグナルペプチドライブラリーよりカビ由来 β -ガラクトシダーゼ LacA を分泌するペプチド配列を獲得した。また、酵母由来シグナルペプチドライブラリーより目的タンパク質に最適なシグナルペプチドを選択する手法、Signal peptide optimization tool (SPOT) を構築し、AGA2 シグナル配列等が LacA の分泌生産に適することを示した。さらに、Bimolecular Fluorescence Complementation (BiFC) 法を酵母細胞に適用させたタンパク質間相互作用スクリーニング法を構築している。

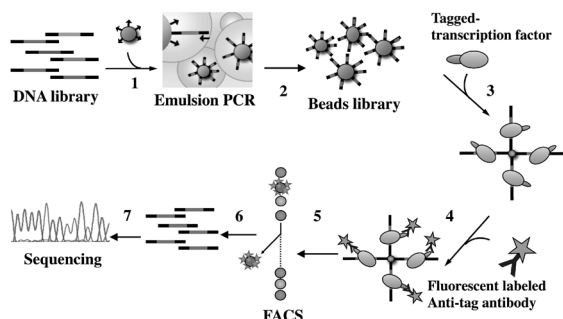


図1. ビーズディスプレイ法による転写因子の結合部位スクリーニングの概略 (Kojima et al. JBB 2010 doi:10.1016/j.jbiosc.2009.11.024)

1) エマルジョン PCR による DNA ライブラリーからビーズライブラリーへの変換 2) W/O エマルジョンの破壊とビーズライブラリーの回収 3) エピトプタグを有する転写因子の添加とビーズ複合体の形成 4) 蛍光標識抗タグ抗体によるビーズ複合体の標識 5) セルソーターによる蛍光標識ビーズ複合体の選別 6) PCR による選択ビーズからの DNA の回収 7) 選択 DNA のシーケンス解析

3. エマルジョン液滴ハイスループット調製法

W/O エマルジョン液滴は、スクリーニングの低コスト化とライブラリーサイズの増大を見込むことができ、種々の *in vitro* 反応系の場としてかねてより汎用されている。しかしながら、攪拌機を用いた従来の W/O エマルジョン液滴調製法では、均一なサイズの液滴形成が困難であり、これは均質なライブラリーを構築する上で大きな問題であった。筆者らは、液滴作製技術の一種、フローフォーカシング (FF) 法を応用した均一なエマルジョン液滴の迅速かつ簡便な調製法を開発した。この方法を細胞のハイスループット分画に応用し、高速 DNA シークエンシング及びバイオインフォマティクス解析を組み合わせることで、1細胞由来の H鎖-L鎖のペアリングの網羅的解析法を確立した。さらにこのエマルジョン液滴調製法をビーズディスプレイ法に適用し、より均一な分子ライブラリーをビーズ上に構築できることを示した。

4. 抗体の新規作製技術の開発

単一の抗体産生細胞に由来するモノクローナル抗体は、標的抗原に対して高い特異的結合性を示す。この特性から、研究現場のみならず、診断・医薬分野などでも様々な形で利用されている。

筆者らは、このモノクローナル抗体の新規取得や高機能化を目的とした種々の研究アプローチを展開してきた。具体的には、1細胞を鋳型とした RT-PCR と無細胞タンパク質合成系を組み合わせた迅速なモノクローナル抗体作製法を開発し、食中毒菌に対するウサギモノクローナル抗体を獲得した。さらに、この手法によって取得した抗体にロイシンジッパーペプチドを付加することで、活性型 Fab を高効率で発現させるシステムを構築した。また、IgG と IgA の両方の機能を併せ持つキメラ抗体の作製法を開発し、新規抗 HER2 IgG/IgA キメラ抗体を取得した。これらに加えて近年、著者らはモノクローナル抗体を用いた超高感度免疫アッセイシステムや抗体-酵素融合タンパク質発現系を構築した。

5. バイオインフォマティクスを用いた転写制御機構の解析

上述のように、転写因子は様々な生体内反応機構に深く関与しており、これらの機構を包括的に理解するためには、発現制御される遺伝子をゲノムワイドで解析・同定することが必要である。筆者らは高速 DNA シークエンシング技術とバイオインフォマティクス解析を組み合わせた転写制御機構のゲノムワイド解析システムを構築した (図2)。このシステムでは、*in vitro* で目的転写因子に結合するゲノム中の領域を選択濃縮する gSELEX-Seq と、生細胞中で転写因子によって発現制御される遺伝子を網羅的に同定する RNA-Seq を相補的に用いる。これにより、標的転写因子によって直接的に発現制御される遺伝子を網羅的かつ高精度に検出することができる。このシステムを用いて筆者らは、糸状菌 *A. nidulans* 由来の転写因子 AmyR によって直接的に発現制御される遺伝子を同定した。

また近年、筆者らは、糸状菌 *A. oryzae* におけるキシロース代謝関連転写因子 XlnR によって直接的に制御を受ける遺伝子の同定を行った。さらに、制御プロモーター中の XlnR 結合配列の頻度をパラメーターとしたデータ・マイニングを実施し、XlnR 結合配列の個数と下流遺伝子の XlnR 依存的な発現変動との間に密接な相関があることを示した。

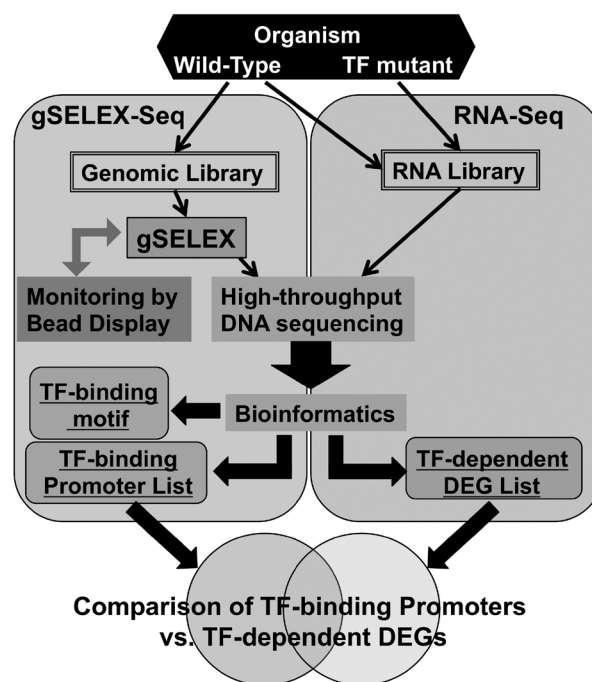


図2. 高速DNA シークエンシングを用いた転写制御機構の解析システム (Kojima et al. PLOS ONE 2016 doi: 10.1371/journal.pone.0159011)

おわりに

筆者らは、膨大な分子ライブラリーより目的の機能を有する生体高分子をいかに効率良く獲得するか、という点にフォーカスして研究を行ってきた。そして、その過程でビッグデータ解析の必要性に直面し、バイオインフォマティクス技術を本研究に活用してきた。今後も、バイオインフォマティクスを軸とした様々な研究アプローチを通じて農芸化学研究に貢献していきたい。

謝 辞 本研究は、主に名古屋大学大学院生命農学研究科において行われたものです。学生時代より温かくかつ細やかなご指導ご鞭撻を賜り、本研究遂行の機会と、研究者の道を選ぶきっかけを与えていただきました名古屋大学教授・中野秀雄先生に心より感謝申し上げます。また、折りに触れてご助言とご支援を賜りました名古屋大学名誉教授・山根恒夫先生、名古屋大学准教授・岩崎雄吾先生、静岡県立大学准教授・河原崎泰昌先生に厚く御礼申し上げます。ポスドク時代より常に温かいご支援をいただいております大阪府立大学教授・藤井郁雄先生に心より感謝申し上げます。アメリカ留学時代は、テキサス大学教授・George Georgiou先生のもとで充実した研究生生活を送ることができました。厚く感謝を申し上げます。また、本研究の展開に際して常日頃より多大なるご助言とご支援を賜っております名古屋大学教授・小林哲夫先生ならびに名古屋大学教授・人見清隆先生に心より感謝を申し上げます。また、本研究遂行にあたり、様々な面でサポートを賜りました分子生物工学研究室関係者の皆様ならびに共同研究者の皆様へ改めて感謝を申し上げます。そして、日々の生活を支えてくれている妻、子供達、両親に感謝を伝えます。最後に、本奨励賞にご推薦くださいました日本農芸化学会中部支部長・吉村徹先生、ご支援くださいました日本農芸化学会の先生方ならびにお世話になったさんわかメンバーに厚く御礼申し上げます。

バイオミネラリゼーションを制御する有機基質の構造と機能に関する研究



東京大学大学院農学生命科学研究科 鈴木 道 生

はじめに

生物が金属などの無機元素を濃集し、固体として沈着させる現象をバイオミネラリゼーションと呼ぶ。バイオミネラリゼーションは単細胞生物から植物、動物に至るまで、あらゆる生物に見られる普遍的な現象である。その中で、地球上で最もバイオマスが多いバイオミネラルは、炭酸カルシウムである。カルシウムイオンは海水中に大量に存在し、炭酸イオンと強く静電相互作用して容易に沈殿物を作るので、沈殿物である炭酸カルシウムは生体において、外敵からの防御のための硬組織、重力の感知、ミネラルの貯蔵など様々な用途に用いられている。炭酸カルシウム形成の化学反応は、カルシウムイオンと炭酸イオンの結合という単なる静電相互作用であり、共有結合とは異なり電子のやり取りも生じない非常に単純なものである(図1A)。実際には、この一つの炭酸カルシウム分子から分子同士が重合していき、高分子の炭酸カルシウム結晶へと成長していく。炭酸カルシウム分子から炭酸カルシウム結晶への結晶成長において、どのような原子配置のものが、どのような条件で形成され、どのような形態や方位になるということは鉱物結晶学の分野で大変よく研究されており、一見すると新たに研究する余地は何もないと思われる。しかし、バイオミネラルにおける結晶成長では、鉱物結晶学でよく研究されている低過飽和条件で無機的な環境での古典的な結晶成長モデルと全く異なり、高過飽和条件で多くの有機分子が共存する環境で反応が進行する。このような非古典的な結晶成長において合成されたバイオミネラルは、古典的な条件では形成されないような特異的な方位、形態、多形、欠陥密度、結晶子サイズなどを示すことが多く、これらがどのように制御されて形成されるのか多くのことが全く未解明である。このようなバイオミネラリゼーションの反応において、有機分子がどのような役割を果たすのか明らかにすることを目標に取り組んできた研究のいくつかを紹介する。

1. アコヤガイ貝殻の有機基質の研究

真珠の養殖技術は日本発祥であり、1900年前後に世界で初めてアコヤガイを用いて確立されたため、真珠の研究は日本が最も盛んである。アコヤガイ貝殻は炭酸カルシウムと有機物から構成されるが、貝殻の内側の真珠層、外側の稜柱層、蝶番部の靱帯と複数の石灰化された微細構造から成り立っている。

1-1. 真珠層形成に関与する新規基質タンパク質

真珠は貝殻の内層に存在する真珠層と同じ微細構造を有している。真珠層の微細構造は、キチンとタンパク質を含有する有機薄膜に挟まれた、厚さが300-400 nm程度の扁平状の炭酸カルシウム結晶が積層した構造である(図1B)。このような微細構造に光が入射すると、光の干渉作用により特定の光が強め合ったり、弱め合ったりすることで虹色の真珠光沢が見えるのである。また、炭酸カルシウム結晶にはいくつかの結晶多形が

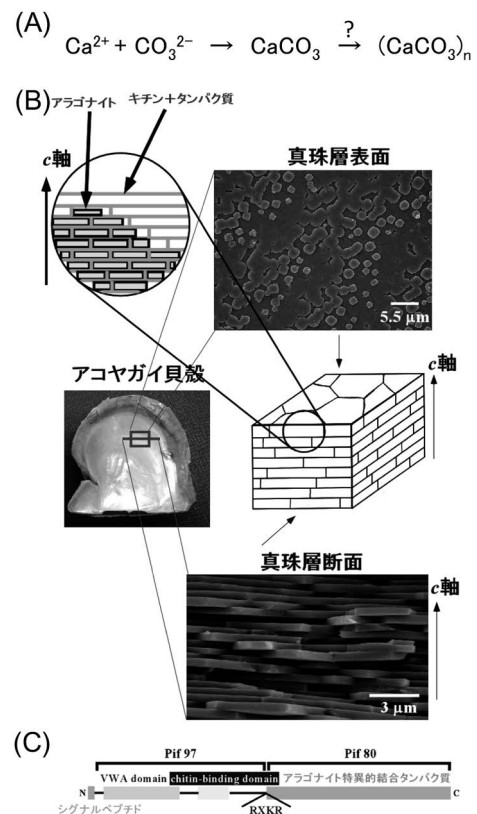


図1. (A) 炭酸カルシウムの沈着反応
(B) 真珠層の微細構造模式図
(C) Pifの構造模式図

存在し、最安定なのがカルサイト、準安定なのがアラゴナイト、不安定なのがヴァテライトである。真珠層は準安定なアラゴナイトでできており、準安定なアラゴナイトを扁平状に配置させるようなメカニズムは不明であった。そこで合成した炭酸カルシウムのカルサイトとアラゴナイトに対し結合実験を行うことで、真珠層の抽出液からアラゴナイトに特異的に結合するタンパク質成分を見出した。このタンパク質は既知のものとは相同性を持たない新規のタンパク質であることが判明したため、Pifと命名した。Pifは前半にVWAドメインとキチン結合ドメインを有し、後半のアラゴナイト結合部位に解離性のアミノ酸を合計で60%も含む配列を有していた。これまでの先行研究から、酸性のアミノ酸が重合したタンパク質成分が非古典的な炭酸カルシウムの結晶成長に重要であると提唱されていたが、実際に真珠層から酸性のアミノ酸が多く含まれるタンパク質を同定したのは本成果が初めてであった。また、RNAiによるノックダウン実験やPifタンパク質を用いた*in vitro*での炭酸カルシウム結晶形成実験の結果から、Pifは真珠層の有機薄膜を形成しアラゴナイトの成長方向を制御して扁平状の形態を作り出す役割があることが示唆された。

1-2. その他の貝殻構造の基質タンパク質に関する研究

アコヤガイの貝殻外層には太さが30–60 μm 程度の柱状のカルサイトが厚い有機膜に覆われたハチの巣状の構造を有している。この有機膜にも新規のタンパク質prismalin-14が含まれることを明らかにした。Prismalin-14はキチンと炭酸カルシウムを仲介しバイオミネラルの構造を強固にする役割を持つことが示唆された。また、稜柱層内のカルサイト結晶に含まれる有機物ナノファイバーの形成にキチン分解酵素が働くことを示した。キチン分解酵素が高密度に存在するとキチンの水素結合による凝集を阻害し、分散化することで、有機物ナノファイバーがカルサイト結晶に多数入り込み、カルサイト内に高密度の欠陥を生じさせ、劈開を防ぐことで貝殻の強度を増している可能性を示した。

アコヤガイは二枚貝であるため蝶番部に靱帯と呼ばれる繊維状の構造を持つ組織が存在する。特に50–100 nm程度の非常に細い繊維状のアラゴナイトファイバーが圧力に強い構造を作り出すと考えられている。靱帯のアラゴナイトファイバーの内部から新規の酸性ペプチドであるLICPを見出した。LICPは10アミノ酸から成り、特にアラゴナイト結晶の c 軸の成長を抑制することで、細いアラゴナイトの形態を維持していると考えられた。さらに靱帯のアラゴナイトファイバーの外側に存在する有機膜からはMMP (matrix metalloproteinase) の阻害剤であるTIMP (tissue inhibitor of metalloproteinase) が存在することが示された。ノックダウン実験および*in vitro*での炭酸カルシウム結晶形成実験の結果から、MMPとTIMPの働きにより、アラゴナイトファイバー間の有機膜の繊維形成が調整される可能性が示された。

2. その他のバイオミネラル化に関する有機分子に関する研究

特殊な貝類としてスケーリーフットと呼ばれる鉄の鱗を貝殻および足に付加する生物が知られている(図2A)。特に黄鉄鉱(FeS_2)のナノ粒子を作ることから、鉄鉱物をナノ化する有機分子を体内に含むことが示唆されていた。黄鉄鉱ナノ粒子は性能が高く安価で環境に優しいことから、太陽光発電や蓄電池の材料として期待されている。スケーリーフットから黄鉄鉱のナノ粒子を含む成分を抽出したところ、特定の有機分子が含まれることを見出した。その有機分子を用いて*in vitro*の系で黄鉄鉱ナノ粒子を合成したところ、非常に粒径の揃った安定性のある黄鉄鉱ナノ粒子を合成することに成功した。

上記のように金属ナノ粒子は様々な分野で応用されており、金属ナノ粒子のサイズ、形態、化学形態などを制御し、機能性のナノ粒子を安価に安全に合成する手法の開発が求められている。そこで生物の持つ潜在的なバイオミネラル化反応機構を利用して、環境負荷の小さい新たな手法を見出すことを試みている。乳酸菌を用いて金ナノ粒子を効率的に合成できる手法を確立し、金酸イオンの還元と金の分散化に重要な因子として糖脂質(DGDG, diglycosyldiacylglycerol)を見出した(図2B)。DGDGの持つ不飽和脂肪酸のアリル位からラジカルが生成され、金イオン(III)に1電子を供与し、金イオン(II)が生成される。金イオン(II)は不安定であることから、不均化反応により金イオン(III)と金イオン(I)が生成される。金イオン(I)が同様に還元されることで金が生成すると考えられる。生成された金はラジカル重合したDGDGが分散剤となって表面

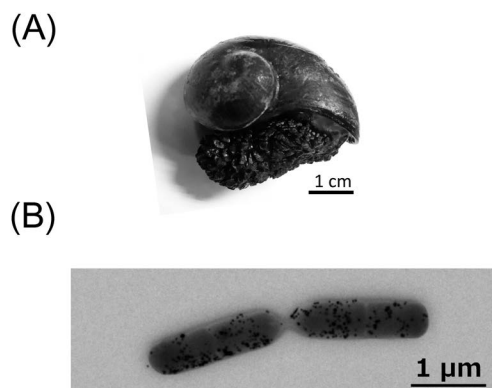


図2. (A) スケーリーフットの貝殻および鱗
(B) 乳酸菌により合成した金ナノ粒子

に結合することで、分散化しナノ粒子となるというメカニズムが示唆された。これまでも微生物を用いて金属ナノ粒子を合成したという報告は数多いが、具体的に反応に関与する分子を明らかにした研究は少なく、乳酸菌では本研究が初めての報告である。

おわりに

これまでの自身の研究においてもバイオミネラル化に関する有機分子は、新規なもの、報告の無い未知の反応ばかりであり、手掛かりが少なく研究の進め方に苦労する一方で、誰も知らない人類未踏の領域を探索しているような気分が味わえる。いつかこの人類未踏の領域で宝を掘り当て、人類社会の発展に貢献できるような成果が出ることを期待している。

謝 辞 本研究は主に東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻、東京大学大学院理学系研究科地球惑星科学専攻およびワイツマン科学研究所(イスラエル)において実施されたものです。特に東京大学名誉教授である長澤寛道先生には、学生の頃より多くのご指導、ご支援を賜りました。心より御礼申し上げます。東京大学大学院理学系研究科教授である小暮敏博先生には鉱物学を基礎から教えて頂き、多くの勉強をさせて頂きました。ワイツマン科学研究所教授であるStephen Weiner先生とLia Addadi先生にはバイオミネラル化の神髄とも言える幅広い知識をご教授頂きました。東京大学大学院農学生命科学研究科准教授(現帝京大学教授)である作田庄平先生には研究を継続する機会を与えて頂いたのみならず、多くのご助言と温かい励ましを頂戴しました。東京大学名誉教授(現放送大学教授)である吉村悦郎先生には分析化学、無機化学的視点から研究を進めるための指導を頂きました。先生方との出会いが一つでも欠けておりましたら、現在の自分は無かったと確信しており、ご指導頂いたことに深く感謝申し上げます。また、本研究は尾崎紀昭博士、村山英未博士、井上宏隆博士、猿渡和子博士、木村麻里子氏、鈴木愛氏、奥村大河博士、中山誠志氏、三木匠氏、米澤舞氏、近都浩之博士、菊池郁也氏、松浦晃宙氏、松田大輝氏、加藤由悟氏、窪田一輝氏、山下達也氏をはじめ、ここに書ききれない多くの共同研究者ならびに研究室のメンバー、卒業生の皆さまのご協力によって成り立っています。この場を借りて厚く御礼申し上げます。最後に、本奨励賞にご推薦下さいました日本農芸化学会関東支部長・浅見忠男先生(東京大学大学院農学生命科学研究科教授)に厚く御礼申し上げます。



大阪府立大学大学院生命環境科学研究科 藤 枝 伸 宇

特異な翻訳後修飾アミノ酸を有する金属酵素の機能解析および新規創製

はじめに

近年、種々のペプチドやタンパク質分子内で、従来の翻訳後修飾（リン酸化等）の枠組みを超える化学的に高度な修飾を受けたアミノ酸側鎖が相次いで発見されてきた。アラニンが脱水素したデヒドロアラニンやシステインが酸素化を受けたスルフェン酸・スルフィン酸、芳香族アミノ酸から生じるキノン様の側鎖は、配位子や補欠分子族としてタンパク質の中核機能を司り、Protein-Derived Cofactors (PDC, 図1) と呼ばれている。その機能は構造安定化に加え、酸化還元・求電子的性質、クロモフォアなど多岐にわたる。現在までにPDCは30種類以上発見され、未だ新規な補欠分子族やクロモフォアを持つタンパク質の存在が示唆されるとともに、その機能の詳細はビタミン学を始めとする農芸化学分野に広く影響を与えられとされる。講演では、以下に述べるこれまでの研究成果をまとめ、PDCに関する研究を紹介する。

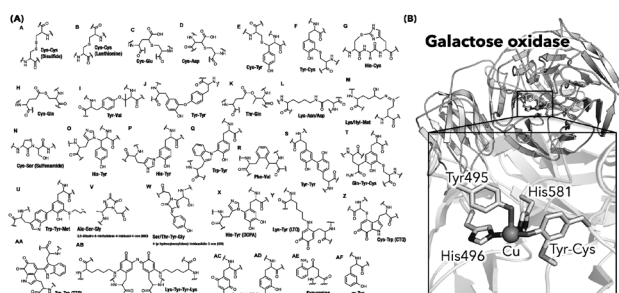


図1. 特異な翻訳後修飾アミノ酸 (PDC) の例: (A) 現在までに発見されている特異な翻訳後修飾部位の例: Tyr や Trp が単独で修飾された TOPA キノン (TPQ, AC) やキノレン (AE), そして、それらが他のアミノ酸によって架橋された Cross-linked PDC (CPDC), ガラクトース酸化酵素の Tyr-Cys (F), アミン脱水素酵素のトリプトフィルキノ (TTQ, AA) や青色タンパク質 (Ranasmurfins) のクロモフォア (bis-リジリチロシルキノ, bis-LTQ, AB) 等 (B) Tys-Cys と銅イオンが協同的に機能するガラクトースオキシダーゼの活性中心。

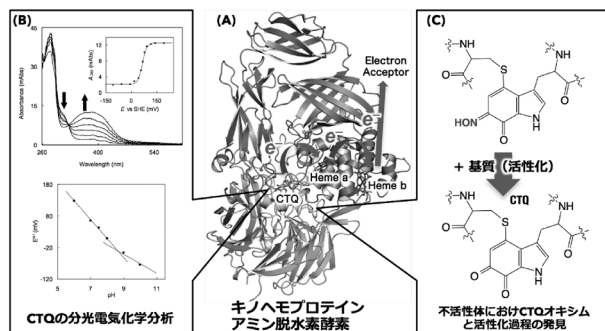


図2. CTQ とヘムを有するアミン脱水素酵素の機能解析と活性中心成熟機構

1. 物理化学・触媒化学的機能解析

従来の生化学的手法に加え、新規な電気化学測定法を駆使することによって、システイントリプトフィルキノ (CTQ) および2つのヘムを持つキノヘモプロテインアミン脱水素酵素の物理化学特性評価に取り組んだ (図2A). 複数の補因子を持つ酵素ではそれぞれのスペクトルが重なりあうため、個々の挙動を見ることが困難であったが、サブユニットの単離、酸化還元速度や pH 条件などを精密に制御することにより電位及び分光特性評価に成功した。分子内電子移動経路を特定し、CTQ の酸化還元電位 pH 依存性より、CTQ を開始点とする電子移動が可能であることを明らかにした (図2AB). この知見によってヒスタミンセンサーなどのバイオエレクトロニクスへの応用が可能であることが示唆された。また、二核の銅中心を持つ麹菌由来チロシナーゼについて、原子レベルの分解能 (1.39Å) で結晶構造を決定することに成功し、ヒスチジンとシステインからなる架橋構造 (His-Cys 架橋) が活性中心の銅に直接配位していることを証明した (図3A). この架橋構造を部位特異的な変異導入 (C92A) によって欠損させた変異体を利用し、ハメットプロット、同位体実験を含めた詳細な有機化学・触媒化学的特性評価によって、チロシナーゼにおける水酸化反応では芳香族求電子置換反応で触媒サイクルが進行することを確認した (図3B). また、His-Cys 架橋によって反応活性が一桁向上していることも見出した (図3B)。

2. 成熟化機構

キノヘモプロテインアミン脱水素酵素は精製時に、サブユニット構造が同一で全く活性を示さない不活性体が得られた。この不活性体は基質であるアミンと反応させると還元的に活性

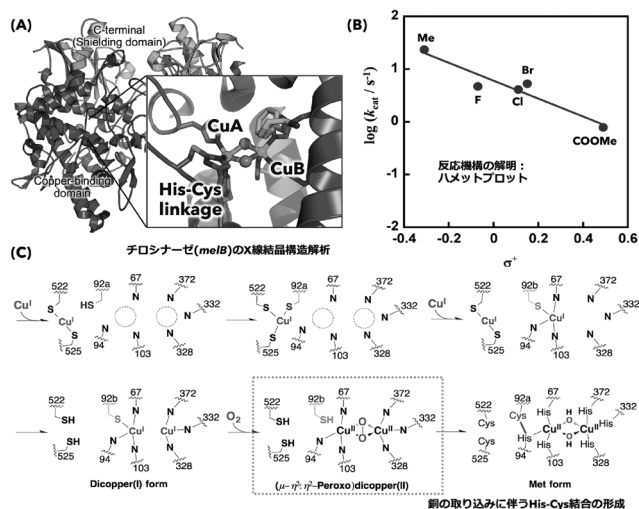


図3. His-Cys 架橋と銅補因子を有するチロシナーゼの機能解析と活性中心成熟機構

を示し、成熟することが明らかとなり、前駆体と考えられた。そこで、質量分析や分光分析によってCTQ部位を詳細に解析すると、オキシム体の構造をとっていることが明らかとなった(図2C)。一方で、チロシナーゼでは結晶構造において活性を示す銅結合ドメインとは別の活性制御ドメインが存在していることが明らかとなった。この活性制御ドメインはCXXCモチーフを持ち、この2つのシステインがHis-Cys架橋を形成するシステインと合わせ、銅の取り込み過程に関与していることを明らかとした。そして、その過程において銅酵素活性中心近傍のHis-Cys架橋形成において銅-活性酸素種が駆動する酸化的なカップリング反応が関与することを示唆した(図3C)。また、組み換え体が活性を示さないことから、プロテアーゼでの加水分解や酸性緩衝液に作用させることで活性型に変換可能であることを見いだした。このように、活性制御ドメインが銅の取り込みを補助する金属シャペロンとしても機能することに加え、チロシナーゼ分子としての成熟化にも寄与していることを示した。特に、PDCの形成には酸化還元反応が深く関与していること、さらにガラクトースオキシダーゼでTyr-Cys形成において関与が示唆されている類似の銅-活性酸素種がHis-Cys架橋形成にとっても必要であることを明らかにした。つまり、水系において酸化数の変化しやすい金属、特に生体内ではCuやFeがPDC形成における鍵反応種の一つであることを示唆した。

3. 新規金属酵素の分子設計・創製

天然が未利用の酸化数が比較的变化しやすい金属を導入し、新たな人工金属酵素の構築に取り組んだ。三脚型配位子のtris(2-pyridylmethyl) amine (TPA)を用いたTPA-オスミウム(Os)錯体が酸化剤として過酸化水素を用い、オレフィンのcisジオール化反応に対して高い触媒活性を示すことに着目し、オスミウムペルオキシゲナーゼを設計した。同様の配位構造となる4つのヒスチジンから成る金属結合サイトを持つ好熱菌由来のキュピタンパク質に注目し、TPAを模倣した金属酵素の土台タンパク質として用いた(図4)。この金属結合サイトには様々な金属イオンを導入することが可能であったため、オスミウム置換体を用いて、酸化剤として過酸化水素を用いたアルケンのジオール化反応に対する活性を調べたところ、ビニルナフタレンに対して9000以上の触媒回転を示した。X線結晶構造解析によって、活性中心の詳細な特性評価を行なった。その結果、cis位に空いた配位座を持ち、水分子および水酸化物イオンが配位した構造をとっていることが明らかとなった。さらには近傍のシステイン残基がスルフィン酸に翻訳後修飾されていること、加えて、配位した水分子に水素結合を形成し、反応活性種の安定化に寄与する可能性を示唆した。実際に、アラニンを変異導入により活性変化を確認したところ、触媒回転数が減少した(図4)。

おわりに

本研究の成果は、Tyr, Trp, Hisなどの芳香族アミノ酸から派生した特殊なアミノ酸残基はキノン型の求電子的な性質を始めとし、他の有機補因子にはない物理化学・触媒化学的に稀有

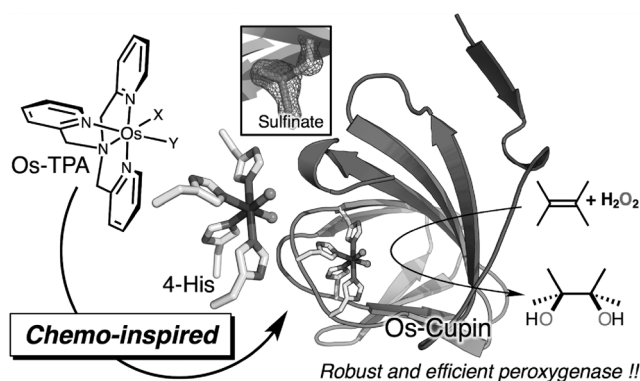


図4. 特異な翻訳後化学修飾アミノ酸(PDC)を有する酸化還元酵素の分子創製

な性質を持つことを示したものである。PDCの架橋構造がその置換基効果により、化学反応性を絶妙に調律していることを示唆しており、このような巧みな制御が人為的に可能になれば、多様な機能をタンパク質に付与する方法論の確立が期待される。つまり、現行のバイオプロセスに親和性の高いバイオ触媒に多くの知見を与えることに加え、キノン型PDCの特殊な電子移動特性を利用したナノマテリアル、バイオイメーシング用の生体適合高分子などにも展開が期待される。また、天然のペプチドにおいてもPDC類似の極めて珍しいアミノ酸修飾が発見され、種々の生理・薬理活性に寄与していることが明らかになっており、その修飾法の構築が望まれている。今後、これら特異なアミノ酸残基に関わる生命現象生命現象を追求するとともに、その、形成機構とその制御方法を探求し、様々な応用手段の開発を見据えた新たな分野開拓に貢献していきたい。

謝 辞 本研究は、京都大学大学院農学研究科および大阪大学大学院工学研究科にて行われたものです。本研究を行う機会を与えていただくとともに、自由に研究を行う機会を与えていただいた京都大学名誉教授 池田篤治先生、公私にわたり懇切な御指導、御支援を賜りました京都大学教授 加納健司先生、化学研究の基礎をご教授いただいた大阪大学教授 伊東 忍先生に心より御礼申し上げます。また、長年にわたり激励とご助言を頂いた京都大学教授 森井 孝先生に深謝いたします。Basel UniversityのThomas R. Ward先生には、新規金属酵素設計に関する研究で有機金属化学反応についての多くの助言を頂きました深く感謝いたします。X線結晶構造解析を研究に取り入れるにあたり、大阪大学蛋白質研究所 栗栖源嗣先生に御指導・御鞭撻を賜りました深く御礼申し上げます。数多くの共鳴ラマンスペクトルを測定いただいた兵庫県立大学[※]小倉尚志先生、柳澤幸子先生に厚くお礼申し上げます。また、様々な面からご支援いただいた、京都大学および大阪大学の研究室、大阪府立大学現研究室のスタッフ、学生および研究支援者の方々に深く感謝いたします。最後になりましたが、本奨励賞にご推薦くださいました日本農芸化学会関西支部長の河田照雄先生に厚く御礼申し上げます。



京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻 村 井 正 俊

ミトコンドリア呼吸鎖複合体-I の機能解明を目指した生物有機化学的研究

はじめに

呼吸鎖複合体-I (NADH-ユビキノン酸化還元酵素) は、ミトコンドリア内膜やバクテリア細胞膜上に存在する電子伝達系の初発酵素であり、基質の酸化還元反応と共役してプロトンの能動輸送を行う膜タンパク質複合体である。複合体-I は、基質の酸化還元を担う“親水性ドメイン”と、プロトン輸送を担う“膜ドメイン”の2つのドメインから構成される(図1)。哺乳類のミトコンドリア複合体-I の場合、総サブユニット数が45個の超分子複合体であり、総分子質量は約1000 kDaにも達する。ヒトでは複合体-I の機能不全によって発生した活性酸素が原因となって、パーキンソン病などのさまざまな神経変性疾患が発症することが知られている。また複合体-I は、抗寄生虫薬や殺虫・殺ダニ剤の創薬標的としても注目されていることから、本酵素の基礎研究の大幅な進展が期待されている。

筆者は、独自のアイデアに基づいて設計・合成した種々のプローブ分子を用いて、複合体-I の阻害剤結合部位をアミノ酸残基レベルで明らかにした。また、ユビキノン結合ポケットの内部をピンポイントで化学修飾する方法論を確立した。一連の研究成果は、以下に要約される。

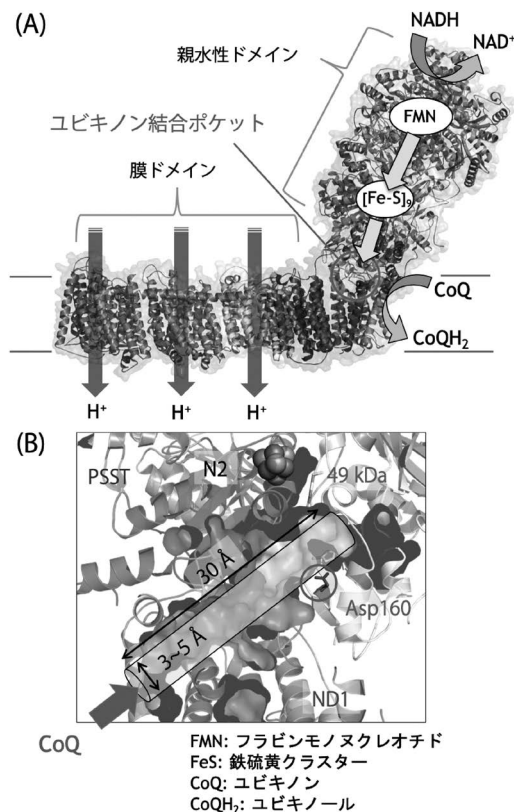


図1. (A) 好熱細菌複合体-I のX線結晶構造. (B) 好熱細菌複合体-I のユビキノン結合チャンネル付近の拡大図.

1. 光親和性標識法による阻害剤の結合部位の同定

複合体-I 研究の歴史において、日本人研究者(農芸化学者)によって発見されたロテノン類やピエリシジン類は代表的な阻害剤として世界的に利用されてきた。これらの特異的阻害剤は、基質であるユビキノンの結合ポケットに結合することで酵素機能を阻害することが予想され、阻害剤の結合部位は複合

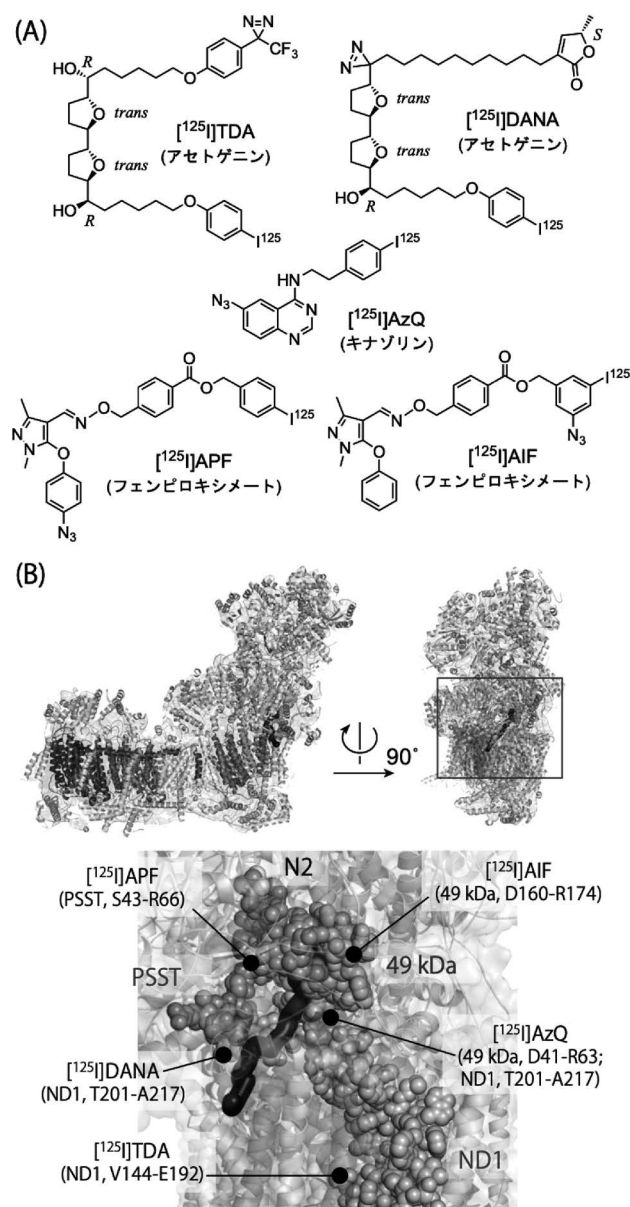


図2. (A) 光親和性標識実験に用いた光反応性プローブ分子の構造. (B) ウシ心筋複合体-I におけるユビキノン結合チャンネル付近の拡大図。ユビキノン結合チャンネルの空間を黒色で示し、阻害剤結合部位をspace-fillモデルで示した。

体Iのホットスポットであると考えられていた。しかし、筆者が研究を開始した段階では、「複合体Iの阻害剤結合部位はどこに、いくつ存在するのか?」という問いに対する統一的な見解は確立していなかった。

筆者は、複合体Iに対する種々の阻害剤の結合部位を同定することを目的に、フェンピロキシメート、キナゾリン、アセトゲニンという3つの阻害剤をテンプレートとした光反応性プローブ分子を合成し(図2A)、ウシ心筋ミトコンドリア複合体Iを実験材料として光親和性標識実験を行った。その結果、フェンピロキシメートは49 kDaとPSSTサブユニットの境界領域に、キナゾリンは49 kDaとND1サブユニットの境界領域に、アセトゲニンはND1サブユニットに結合することをアミノ酸残基レベルで明らかにした(図2B)。また、これら3つのサブユニットは、複合体Iの親水性ドメインと膜ドメインの境界領域に位置することを提案した。

光親和性標識の結果は、複合体I阻害剤がこれら3つのサブユニットで構成される共通の空間に結合し、その結合様式は化合物の構造特性を反映して少しずつ異なることを意味している。以上の研究成果は、「複合体Iの阻害剤結合部位は、親水性ドメインと膜ドメインの境界領域に1ヶ所だけ存在する」ことを初めて実証したものである。

2. ユビキノン結合ポケットのピンポイント化学修飾法の確立

2013年、Sazanovらによって好熱細菌(*Thermus thermophilus*)由来の複合体IのX線結晶構造が3.4 Åの解像度で解かれ、特徴的なL字型構造をとっていることがわかった(図1A)。筆者が予想した通り、阻害剤が結合する3つのサブユニットは、親水性ドメインと膜ドメインの境界領域に位置していた。その後、クライオ電顕解析によるウシ心筋ミトコンドリア複合体Iの構造も報告され、ユビキノン結合ポケットは狭く長い“チャンネル様”の構造をとっていると提案された(図1Bおよび2B)。また、化学的に多様な阻害剤は、全てこの“ユビキノン結合チャンネル”に収容されると予想された。しかし、ユビキノンや阻害剤が結合した状態での構造は未だに解かれておらず、このモデルを支持する直接的な証拠は得られていない。

筆者は、複合体Iのターンオーバー過程の構造変化を直視することを将来的な目標に見据え、ユビキノン結合ポケットを様々な機能性分子で位置特異的かつ非破壊的に化学修飾する方法論の確立を試みた。タンパク質化学修飾法の1つであるLigand-Directed Tosyl Chemistry(トシル化学)に着目し、複合体Iを特異的に修飾するトシル化学リガンド分子を合成した(AL2およびAL6, 図3)。ウシ心筋ミトコンドリアをリガンド分子(AL2およびAL6)とインキュベートしたところ、ユビキノン結合ポケットを構成する49 kDaサブユニットの160番目のアスパラギン酸(49 kDa Asp160)だけが、1次タグであるアジド基(AL2)あるいはシクロプロペン基(AL6)によって修飾されることがわかった(図1B)。さらに、導入した1次タグは、続くクリックケミストリーや逆電子要求型Diels-Alder反応の足場として機能し、TAMRA-DIBOやBODIPY-tetrazineなどの2次タグとそれぞれ反応した(図3)。

X線結晶構造やクライオ電顕でモデル化された複合体Iの立体構造を参照すると、ユビキノン結合チャンネルは入口の内径が約3~5 Å、奥行きが約30 Åの狭く長い空間になっており(図1Bおよび2B)、チャンネルの内径よりもはるかに高い

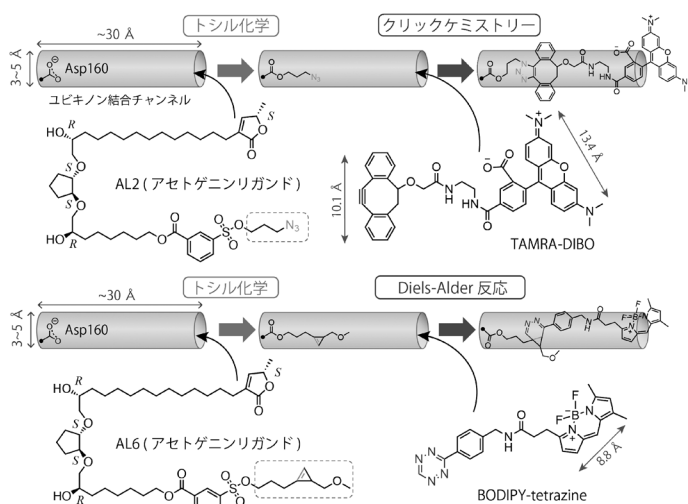


図3. ユビキノン結合ポケット内のピンポイント化学修飾。リガンド分子(AL2およびAL6)を用いて49 kDa Asp160に1次タグを導入し(トシル化学)、これを反応の足場として、嵩高いTAMRA-DIBOやBODIPY-tetrazineをクリックケミストリーやDiels-Alder反応によって導入した。ユビキノン結合チャンネルは図1Bおよび2Bを模式的に示した。

TAMRA-DIBOやBODIPY-tetrazineが49 kDa Asp160に接近することは不可能なはずである(図3)。筆者の研究成果は、「化学的に多様な阻害剤は、全てユビキノン結合チャンネルに収容される」とする構造生物学側からの考えでは説明できない。むしろ、提案されているチャンネルモデルとは対照的に、「ユビキノンや阻害剤の結合ポケットはダイナミックに構造変化し、多様なリガンド分子を柔軟に収容できる」と考えた方が合理的である。

おわりに

筆者は阻害剤プローブ分子を駆使した生物有機化学的研究によって、ミトコンドリア複合体Iの機能に深く関わるユビキノンおよび阻害剤の結合部位を同定し、その構造特性を明らかにしてきた。今後は複合体Iにとどまらず、酸化的リン酸化(ATP合成)を制御するユニークな低分子化合物を“化学ツール”として用いることで、エネルギー代謝に関わる様々なタンパク質の構造と機能を明らかにしたい。「化学と生物」の両輪で基礎研究を進めることで、農芸化学分野の発展に貢献したいと思う。

謝辞 本研究は京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻生物機能制御化学分野で行われたものです。本研究を行う機会を与えていただき、学生時代から現在に至るまで、温かいご指導を賜りました京都大学農学研究科・三芳秀人教授に心から御礼申し上げます。また、大学院在籍当時には、西岡孝明教授(現 京都大学名誉教授)、石原亨博士(現 鳥取大学教授)から多くのご指導・ご助言を頂きました。本研究の成果は、生物機能制御化学分野の修了生ならびに在学生との共同研究の上に成り立つものであり、一緒に研究を行った全ての方々に心から感謝申し上げます。最後になりましたが、本奨励賞にご推薦いただきました日本農芸化学会関西支部長・京都大学農学研究科・河田照雄教授、ならびにご支援を賜りました関西支部の先生方に深く御礼申し上げます。

シアノバクテリアから見出された増殖機構・環境適応機構の可塑性と有用物質生産への展開



東京農大学生命科学部 渡 辺 智

はじめに

原核藻類シアノバクテリアは多様な環境に生息し、太古の昔から地球環境を支えてきた。光合成の仕組みを最初に生み出した生物であり、葉緑体と共通の祖先をもつと考えられている。これまで大腸菌、枯草菌などのモデル微生物を用いた研究からDNA複製や転写、翻訳などの普遍的な生命現象が示された。一方、シアノバクテリアは細胞あたり複数コピーの染色体を有し、ゲノム構造や遺伝子の構成もモデル微生物とは異なっている。モデル微生物とは生き様の異なるシアノバクテリアが固有の細胞機能を備えていることは想像できるが、その詳細は不明であった。著者らはシアノバクテリアが可塑的なゲノム複製、分裂制御を有すること、様々なストレスに対して柔軟に応答するための環境適応機構を備えていることを明らかにした。またシアノバクテリアゲノム工学のための基盤技術を構築すると共に、シアノバクテリアを宿主とした有用物質生産系の構築に取り組んできた。これまでの研究概要を下記に示す。

1. シアノバクテリアのDNA複製と細胞増殖に関する研究

1-1. DNA複製の光依存性

シアノバクテリアにおける染色体コピー数の測定系、DNA複製活性の評価系を構築し、DNA複製に対する光や光化学系阻害剤の効果を解析した。その結果、*Synechococcus elongatus* PCC 7942 (S. 7942) は細胞あたり2-8コピーの染色体を有すること、DNA複製は光に完全に依存し、光化学系電子伝達系の活性化がDNA複製に必要であることが示された(1, 2)。

1-2. DNA複製開始点と複製様式

大腸菌や枯草菌のゲノムにおいて複製開始点*ori*および終結点*ter*はゲノムのGC skewから推定が可能であり*ori*/*ter*はGの割合が高い領域と低い領域の境界に存在する。一方、淡水性シアノバクテリアのゲノムはG/Cの偏りが少ない特異なGC skewを示し*ori*/*ter*の推定は困難である(図1)。著者らは新規合成DNAをNGSにより定量的解析するRepli-seq法によりシアノバクテリアにおいて初めて*ori*の位置、複製様式を同定し

た。また新規合成DNAを顕微鏡観察し、複数コピー染色体の複製が染色体間で非同調的に起こることを発見した(1)。

1-3. ゲノムの細胞内分布・分配制御

Fluorescence *in situ* hybridization法によりS. 7942の複数染色体が細胞長軸に沿って均等に分布することを明らかにした(図2)。またプラスミドの分配を制御するParAタンパク質のホモログを欠損すると染色体分布異常やDNA損傷ストレスに対し感受性を示すことがわかった。ParAは、染色体分配を司るSMCやその構造的ホモログと相互作用することから、これらの因子と協調しながら細胞内の染色体分布に寄与すると考えられる(3)。

1-4. ゲノムコピー数の制御

大腸菌では定常期の細胞を新鮮な培地に移植するとDNA複製と細胞分裂が同期する。一方、S. 7942で同様の処理を行った場合では最初の分裂前にマルチラウンドの染色体複製が起こり、その後の複製は細胞分裂と同期しなかった。つまりシアノバクテリアの複製-分裂間の共役は厳密に制御されておらず、可塑的であることが示された(図3)(4)。

1-5. DNA複製の開始制御

DNA複製開始因子DnaAは大腸菌、枯草菌において必須であるのに対し*Synechocystis* sp. PCC 6803 (S. 6803) や糸状性シアノバクテリア*Anabaena* sp. PCC 7120 (A. 7120) は*dnaA*を欠損しても顕著な表現型を示さない。一方、S. 7942において*dnaA*完全欠損株を取得し、そのゲノムを解析すると、*dnaA*欠損株は内在性プラスミドpANLが染色体中へと挿入され、pANL挿入部位より複製が開始された。つまりS. 7942において*dnaA*は必須であり、染色体の複製はプラスミドの複製機構によって代替できることがわかった(5)。S. 6803やA. 7120の*dnaA*非依存型複製についてさらに研究を進めている。

2. シアノバクテリアの環境応答に関する研究

2-1. 孤立二成分制御系シグナル伝達機構(TCS)のパートナーシップ

大腸菌、枯草菌において環境応答センサーであるヒスチジン

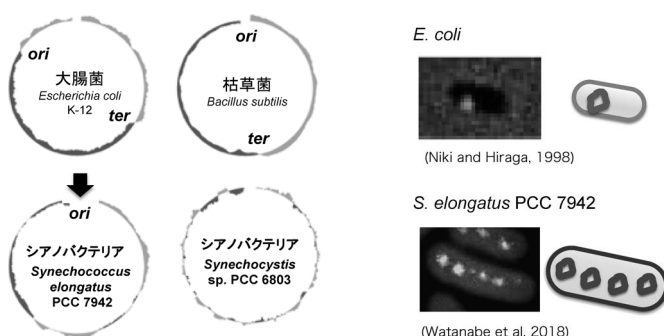


図1. GC skew の比較

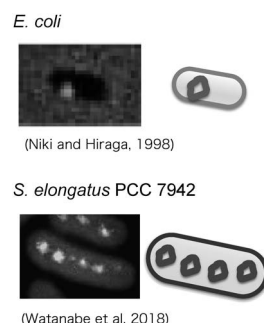


図2. 染色体ori領域の細胞内分布

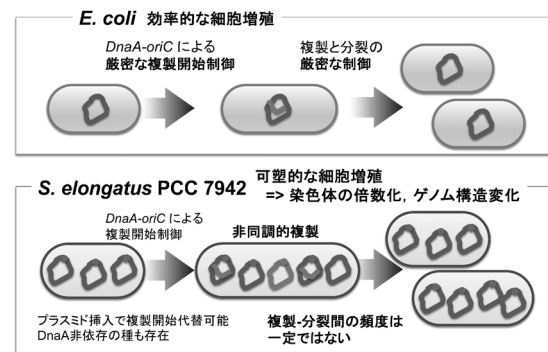


図3. シアノバクテリアに見出された可塑的な細胞増殖機構

キナーゼ (Hik) とレスポンスレギュレーター (Rre) はゲノム中でオペロン形成しておりパートナーを容易に推定できる。一方、シアノバクテリアではオペロンを形成する Hik-Rre が少なく、孤立した TCS が多いことがわかった。孤立 TCS についてタンパク質間相互作用解析とリン酸基転移解析を行い、新規パートナーを多数同定した。また複数の Rre と相互作用を示す Hik や多段階リン酸リレーの可能性を示した (6)。

2.2. 熱ショックタンパク質 (HSP) の特異的機能の解析

HSP70/DnaK, HSP40/DnaJ はバクテリアにおいて主要な HSP であり、ストレスから細胞を保護する働きを持つ。ゲノム解析からシアノバクテリアは全ての種において複数コピーの DnaK, DnaJ を持つことが示された。個々の機能解析やタンパク質間相互作用解析より、シアノバクテリアは熱や強光ストレス耐性だけでなく、光合成タンパク質の発現制御にも DnaK, DnaJ を利用することが明らかになった (7)。また真核生物において多様な役割をもつ一方、原核生物での機能が未知であった HSP90/HtpG について解析した結果、HtpG は変性タンパク質のリフォールディングに寄与するだけでなく、代謝酵素と直接相互作用してヘムの代謝調節に関わることも示された (8)。

3. シアノバクテリアを用いたゲノム工学技術構築と物質生産研究

3.1. シアノバクテリアゲノム工学技術の構築

複数コピー染色体を持つシアノバクテリアは遺伝子改変に手間と時間を要し、複雑なゲノム改変は困難である。この問題を解決するために、枯草菌ゲノム上で予め遺伝子改変を構築する新規ゲノム改変システムを構築し、シアノバクテリアゲノム改変の迅速化、大規模化に成功した。

3.2. シアノバクテリアによる物質生産研究

培地コストが低く植物よりも生育の早いシアノバクテリアは物質生産のホストとして有望である。物質生産のモデルケースとして医薬品や香料の原料となるベンゼン系化合物 2-deoxy-scyllo-inosose (DOI) に着目し、S. 7942 を用いて DOI 生産系を確立した (9)。現在、植物や藻類由来の高付加価値物質を生産するシアノバクテリアの分子育種に取り組んでいる。

おわりに

細胞内の酸化還元バランスが攪乱されると、有害な活性酸素種 (ROS) が発生する。ROS が発生しやすい細胞内環境をもつ光合成生物は ROS に対する防御機構を備える必要がある。大腸菌、枯草菌が高度に洗練された細胞増殖を行う一方、シアノバクテリアは DNA 複製開始や複製-分裂間の制御を可塑化することで染色体数を増やし、さらに孤立 TCS や HSP の機能多様化により細胞内外からのストレスに対する幅広い環境適応能力、頑強性を獲得したと考えられる。これら増殖機構・環境適応機構の可塑性は葉緑体にも見出される特徴であり、植物細胞の共生進化の歴史を紐解く上でも重要な発見である。

光から有機物を安価に生産できるシアノバクテリアは有用物質生産における究極のホストと言っても過言ではない。エネルギーの枯渇や、温暖化など地球レベルでの問題が深刻化する中で、これからシアノバクテリアが果たす役割は大きい。今後、シアノバクテリアの基礎と応用を両輪とした研究を進めることで、シアノバクテリアの産業利用の促進に貢献したい。

(引用文献)

- 1) Watanabe S, Ohbayashi R, Shiwa Y, Noda A, Kanesaki Y,

Chibazakura T, Yoshikawa H. Light-dependent and asynchronous replication of cyanobacterial multi-copy chromosomes. *Mol. Microbiol.*, Vol. 83, p 856-865, (2012)

- 2) Ohbayashi R, Watanabe S, Kanesaki Y, Narikawa R, Chibazakura T, Ikeuchi M, Yoshikawa H. DNA replication depends on photosynthetic electron transport in cyanobacteria. *FEMS Microbiol. Lett.*, Vol. 344, p 138-144, (2013)
- 3) Watanabe S, Noda A, Ohbayashi R, Uchioke K, Kurihara A, Nakatake S, Morioka S, Kanesaki Y, Chibazakura T, Yoshikawa H. ParA-like protein influences the distribution of multi-copy chromosomes in cyanobacterium *Synechococcus elongatus* PCC 7942. *Microbiology*, Vol. 164, 1, p 45-56, (2018)
- 4) Watanabe S, Ohbayashi R, Kanesaki Y, Saito N, Chibazakura T, Soga T, and Yoshikawa H. Intensive DNA replication and metabolism during the lag phase in cyanobacteria. *PLoS One*, Vol. 10, e0136800, (2015)
- 5) Ohbayashi R, Watanabe S, Ehira S, Kanesaki Y, Chibazakura T, and Yoshikawa H. Diversification of DnaA dependency for DNA replication in cyanobacterial evolution. *ISME J.*, Vol. 10, p 1113-1121, (2016)
- 6) Kato H, Watanabe S, Nimura-Matsune K, Chibazakura T, Tozawa Y, and Yoshikawa H. Exploration of a possible partnership among orphan two-component system proteins in cyanobacterium *Synechococcus elongatus* PCC 7942. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, Vol. 76, p 1484-1491, (2012)
- 7) Watanabe S, Sato M, Nimura-Matsune K, Chibazakura T, Yoshikawa H. Protection of *psbA* transcript from ribonuclease degradation *in vitro* by DnaK2 and DnaJ2 chaperones of the cyanobacterium *Synechococcus elongatus* PCC 7942. *Biosci. Biotech. Biochem.*, Vol. 71, p 279-282, (2007)
- 8) Watanabe S, Kobayashi T, Saito M, Sato M, Nimura-Matsune K, Chibazakura T, Taketani S, Nakamoto H, Yoshikawa H. Studies on the role of HtpG in the tetrapyrrole biosynthesis pathway of the cyanobacteria *Synechococcus elongatus* PCC 7942. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, Vol. 352, p 36-41, (2007)
- 9) Watanabe S, Ozawa H, Kato H, Nimura-Matsune K, Hirayama T, Kudo F, Eguchi T, Kakinuma K, Yoshikawa H. Carbon-free production of 2-deoxy-scyllo-inosose (DOI) in cyanobacterium *Synechococcus elongatus* PCC 7942. *Biosci. Biotech. Biochem.*, Vol. 82, 1, p 161-165, (2018)

謝 辞 本研究は、東京農大学生命科学部 (旧応用生物科学部) バイオサイエンス学科にて行われたものです。学生の頃から今日に至るまで、終始ご指導を賜りました東京農業大学名誉教授 吉川博文先生、同大学教授 千葉櫻拓先生、同大学 荷村 (松根) かおり先生、武蔵野大学教授 門多真理子先生に心から感謝申し上げます。また東京工業大学教授 田中寛先生、Freiburg 大学教授 Wolfgang R. Hess 先生には、本研究を発展させるにあたり、公私に渡り親身にご支援いただきましたことを深く感謝いたします。日頃より温かいお言葉とご助言をいただきました立教大学名誉教授 河村富士夫先生、慶應義塾大学教授 板谷光泰先生、東京農業大学教授 朝井計先生に厚く御礼申し上げます。多くの共同研究者の先生方より貴重なご意見・ご助言を賜りました。全ての方のお名前を挙げることはできませんが、心から御礼申し上げます。本研究の成果は、東京農業大学バイオサイエンス学科、細胞ゲノム生物学研究室 (旧微生物分子遺伝学研究室) の修了生、在学生の皆様のご尽力、ご支援によるものです。皆様には改めて感謝の意を表します。最後になりましたが、本奨励賞にご推薦下さいました日本農芸化学会関東支部長・浅見忠男先生 (東京大学大学院農学生命科学研究科教授) に厚く御礼申し上げます。

植物性食品の香りを主とする質的特性に対するその因子探索と フードメタボロミクスによる展開



神奈川県立大学応用バイオ科学部栄養生命科学科 飯 島 陽 子

はじめに

食品の性質は、その食材の品種の違い、保存、加工調理によって変化する。また、現在の日本は「飽食の時代」といわれ、見た目の珍しさ、風味特性、機能性の増強などが付加価値となり、1つの食品（食材）でも様々な種類、産地のものが店頭に並ぶようになった。このような食品の質や付加価値に関わる要素の多くは、そこに含まれる成分組成（特に有機化合物）に基づく化学的特性による。私は、これまでに植物素材およびその加工食品を中心に、特に風味に寄与する香気成分の分析およびその生合成について着目し、研究を進めてきた。また近年は、食品の性質の評価、多サンプル間の差異について、“食品が成分複雑系であること”を前提にしたフードメタボロミクスに基づく解析の有効性を認め、応用研究を展開している。

1. 香辛野菜におけるフレーバー特性：テルペン系香気成分の生合成

ハーブなどの香辛野菜において、香りの質や強さは品質を決めるうえで重要である。これまでに、バジルやショウガ、サンショウについて、特にテルペン系香気成分に着目し、香気プロファイルの違いとそこに関わる生合成酵素について調べた。

香気特性の異なるスイートバジル3品種について、モノテルペン系香気成分に関与するテルペン合成酵素遺伝子の機能同定を行った。スイートバジル3品種の香気組成データ、香気成分を蓄積する分泌トライコームから作成したEST データベースを活用した。レモンバジルに含まれるレモン様香気である citral の生成に関与する geraniol 合成酵素をバジルトライコームから単離精製した。そのLC-MSによるペプチド配列を基にEST データベース活用し、geraniol 合成酵素遺伝子のクローニングを行い、初めて機能同定することができた¹⁾。Geraniolなどのモノテルペン類は、共通の geranyl diphosphate (GDP) を基質として生合成されるが、バジルの geraniol は、単に GDP が加水分解されたものではなく、モノテルペン合成酵素の機序で生成することを明らかにした。さらに、geraniol 合成酵素を形質転換トマト果実で発現させると、レモン様の香りのするトマトの作成ができた²⁾。

また、香気特性の異なるバジル3品種から合計8種のモノテルペンおよびセスキテルペン合成酵素遺伝子のクローニング、機能同定に成功した。品種の違いによるこれらのテルペン合成酵素遺伝子発現強度と香気組成はほぼ一致しており、各品種に含まれるテルペン合成酵素遺伝子の種類がバジルの香気組成に直接関与することが分かった。特にモノテルペンの geraniol と linalool は構造が似ているもののその香気特性は異なるが、geraniol 合成酵素遺伝子および linalool 合成酵素遺伝子の配列の一部の違いでこれらの生成が制御されていることが分かった³⁾。

それ以外にも、ショウガやレモンバジルの主要香気である

citral生成をになう geraniol dehydrogenase⁴⁻⁶⁾ やサンショウのモノテルペン香気成分に関与する酵素遺伝子の特定にも成功した⁷⁾。ショウガについては、モノテルペンアルコール系香気成分の香気前駆体としての配糖体の存在を明らかにし、その構造決定を行った^{8,9)}。さらに、安定同位体を利用し、ショウガでは、geraniol, geranyl acetate, citral, citronellal, citronellol が相互変換することを明らかにし、その組成の違いがショウガの香りの質に関与することを示唆した⁴⁾。

2. フードメタボロミクスによる食品の質的变化の検証および技術開発

食品は成分複雑系であるため、特定の成分のみで品質評価を行うには限界がある。しかし食品には「多くの未知化合物が存在する」という問題がある。その課題を解決するために、トマト果実を対象に高分解質量分析計 (FT-ICRMS: フーリエ変換イオンサイクロトロン共鳴質量分析計) を用いた LC-MS による網羅的成分分析法の開発を行った。精密質量値および多段階 MS/MS 分析パターンの組み合わせによって、これまでに未知であった多数の成分群を含め、869成分の構造推定 (アノテーション) ができることを示唆した¹⁰⁾。特にフラボノイドやグリコアルカロイドについては、多段階 MS/MS 分析パターンによって化合物間の構造相関を図ることができ、さらに、これらのデータをまとめることで、成分生成経路を推定することができた¹⁰⁻¹¹⁾。特に、トマト果実のグリコアルカロイドの組成は栽培種と野生種で大きく異なり、野生種には新規の独自のグリコアルカロイドが存在を明らかにし、生合成経路の途中で分岐や停止がおこりプロファイルが変化することを明らかにした¹²⁻¹³⁾。また、ショウガの色素に関与する黄色色素成分や新規抗酸化性成分、アントシアニンの同定なども行い、不揮発性成分と品質の関係についても明らかにしている¹⁴⁻¹⁵⁾。これらの分析法は、機能や構造未知の成分もまずは分析対象と捉え、食品の質の評価に利用できることを示唆したものである。現在は本分析手法を活用し、植物食品、キノコ類の加熱調理、保存によるプロファイル変化とその寄与成分の特定にも尽力している。

3. フレーバーオミクス解析の可能性：メタボロームデータと官能評価の統合解析

フードメタボロミクスの応用として、風味成分プロファイルと官能評価との統合解析を新たにフレーバーオミクス解析と名付け、各官能評価用語に関与する香気成分のスクリーニングを行った。国内市販のトマトジュース15種を用いて、その香気組成と官能評価プロファイル (定量的記述式官能評価: QDA 法) のデータを取得した¹⁶⁾。この際、香気成分データを一つ一つ解析するのは時間を要するので、多サンプル一斉解析手法をまず確立した。多変量解析によって香気組成と官能評価プロファイルが類似していることが分かった。特に、そのプロファ

イルの違いには、トマト原料が影響することを示唆し、原料が生食用トマトか加工用トマトであるかによって、香気特性が異なることが分かった。生食用トマトで作成したトマトジュースは、*cis*-3-hexenol, hexanalなどの香気成分がポジティブに寄与していること、加工用トマトで作成したトマトジュースは、カロテノイド分解物であるアポカロテノイド類がポジティブに寄与していることが分かった。

おわりに

以上のように、これまでに食品成分研究において、特定の成分にあらかじめターゲット絞りその生成を掘り下げた研究と、あえてターゲットを絞らずに、“見えてきた成分”の変化から何が言えるのかといった相反するストラテジーで研究を進めてきた。今後も食品の複雑性を意識しつつ、柔軟な発想で食品研究に邁進したいと考えている。特に、フレーバーオミクスなどの成分組成とヒトの感覚、生物活性の統合解析は、各成分の閾値が無視できないなど、未だ大きな課題があるが、機器分析や解析手法の発展した今だからできる研究であるにとらえ、食品科学分野の発展、さらには実際の食生活に貢献できるよう今後も努力したい。

(引用文献)

- Iijima Y., Gang D. R., Fridman E., Lewinsohn E., Pichersky E. Characterization of geraniol synthase from the peltate glands of sweet basil (*Ocimum basilicum*). *Plant Physiol.*, 134, 370–379 (2004)
- Davidovich-Rikanati R., Sitrit Y., Tadmor Y., Iijima Y., Bilenko N., Bar E., Carmona B., Fallik E., Dudai N., Simon J. E., Pichersky E., Lewinsohn E. Enrichment of tomato flavor by diversion of the early plastidial terpenoid pathway. *Nature Biotechnol.*, 25, 899–901 (2007)
- Iijima Y., Davidovich-Rikanati R., Fridman E., Gang D. R., Bar E., Lewinsohn E., Pichersky E. The biochemical and molecular basis for the divergent patterns in the biosynthesis of terpenes and phenylpropenes in the peltate glands of three cultivars of basil. *Plant Physiol.*, 136, 3724–3736 (2004)
- Iijima Y., Koeduka T., Suzuki H., Kubota K. Biosynthesis of geranial, a potent aroma compound in ginger rhizome (*Zingiber officinale*): molecular cloning and characterization of geraniol dehydrogenase. *Plant Biotechnol.*, 31, 525–534 (2014).
- Sekiwa-Iijima Y., Aizawa Y., Kubota K., Kobayashi A. Geraniol dehydrogenase activity related to geranial formation in ginger. *J. Agric. Food Chem.*, 49, 5902–5906 (2001)
- Iijima Y., Wang G., Fridman E., Pichersky E. Analysis of the enzymatic formation of citral in the glands of sweet basil. *Arch. Biochem. Biophys.*, 448, 141–149 (2006)
- Fujita, Y., Koeduka, T., Aida, M., Suzuki, H., Iijima, Y., Matsui, K. Biosynthesis of volatile terpenes that accumulate in the secretory cavities of young leaves of Japanese pepper (*Zanthoxylum piperitum*): Isolation and functional characterization of monoterpene and sesquiterpene synthase genes. *Plant Biotechnol.*, 34, 17–28 (2017).
- Sekiwa Y., Kubota K., Kobayashi A., Takenaka M. First isolation of geranyl disaccharides from ginger and their relation to aroma formation. *Natural Product Letters*, 15, 267–274 (2001)
- Sekiwa Y., Mizuno Y., Yamamoto Y., Kubota K., Kobayashi A., Koshino H. Isolation of some glucosides as aroma precursors from ginger. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 63, 384–389 (1999)
- Iijima Y., Nakamura Y., Ogata Y., Tanaka K., Sakurai N., Suda K., Suzuki T., Suzuki H., Okazaki K., Kanaya S., Aoki K., Shibata D. Metabolite annotations based on the integration of mass spectral information. *Plant J.*, 54, 949–962 (2008)
- Iijima Y., Suda K., Suzuki T., Aoki K., Shibata D. Metabolite profiling of chalcones and flavanones in tomato fruit. *J. Japan Soc. Hortic. Sci.*, 77, 94–102 (2008)
- Iijima Y., Watanabe B., Sasaki R., Takenaka M., Ono H., Sakurai N., Umemoto N., Suzuki H., Shibata D., Aoki K. Steroidal glycoalkaloid profiling and structures of glycoalkaloids in wild tomato fruit. *Phytochemistry*, 95C, 145–157 (2013)
- Iijima Y., Fujiwara Y., Tokita T., Ikeda T., Nohara T., Aoki K., Shibata D. Involvement of ethylene in the accumulation of esculetin A during fruit ripening of tomato (*Solanum lycopersicum*). *J. Agric. Food Chem.*, 57, 3247–3252 (2009)
- Iijima Y., Joh A. Pigment composition responsible for the pale yellow color of ginger (*Zingiber officinale*) rhizomes. *Food Sci. Technol. Res.*, 20, 971–978 (2014)
- Sekiwa Y., Kubota K., Kobayashi A. Isolation of novel glucosides related to gingerdiol from ginger and their antioxidative activities. *J. Agric. Food Chem.*, 48, 373–377 (2000)
- Iijima Y., Iwasaki Y., Otagiri Y., Tsugawa H., Sato T., Otomo H., Sekine Y., Obata A. Flavor characteristics of the Mjuices from fresh market tomatoes differentiated from those from processing tomatoes by combined analysis of volatile profiles with sensory evaluation. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 80, 2401–2411 (2016)

謝 辞 本研究は、学生時代(お茶の水女子大学)、博士研究員時代(ミシガン大学、(公財)かずさDNA研究所)、現所属先で行った研究をまとめたものです。研究の遂行にご協力いただきました多くの共同研究者の皆さま、学生の方々に厚く御礼申し上げます。特に、研究課題は食生活の身近なところにあること、女性研究者としての生き方など多岐にわたり御指導、ご鞭撻いただきましたお茶の水女子大学名誉教授・久保田紀久枝先生、食品成分が有機化合物であるという概念、その面白さをご教授いただきましたお茶の水女子大学名誉教授・故小林彰夫先生には、心より深く感謝申し上げます。また、植物生理学・生化学における研究手法を惜しみなくご指導くださり、充実したボスドク留学生生活を支援くださいましたミシガン大学教授・Eran Pichersky先生に厚く御礼申し上げます。さらに、常に新しい発想でポジティブに研究に取り組むこと、研究コミュニケーションの大切さをご教授いただきました(公財)かずさDNA研究所・柴田大輔先生、青木考先生(現大阪府立大学教授)、鈴木秀幸先生には心より感謝申し上げます。本研究の一部は農研機構、(公財)日本科学協会、(公財)浦上食品・食文化振興財団、(公財)東洋食品研究所、(公財)日本食品化学研究振興財団の助成により行われたものです。ここに御礼申し上げます。最後に、今回の受賞にあたりご推薦くださいましたお茶の水女子大学大学院教授・藤原葉子先生に厚く御礼申し上げます。



福井県立大学生物資源学部生物資源学科 丸山 千登勢

抗生物質ストレプトスリシンおよびその類縁化合物の 生合成研究で見出した新規ペプチド合成酵素

はじめに

1943年に初めて単離され¹⁾、以来、数多くの放線菌から見つかっている抗生物質streptothricin (ST) は、強力な抗菌活性を示すにも関わらず、ヒトなどの真核生物への毒性が強く医薬品や農薬として利用されていない。ST及びST類縁化合物は共通して、アミノ糖とアミノ酸誘導体からなる streptothrisamine 骨格を有し、アミノ酸側鎖として、1~7残基の β -lysine (β -Lys) または β -Lys oligopeptide [oligo (β -Lys)]²⁾、あるいは glycine 誘導体が結合することで数多くの類縁化合物が存在する (図1)。興味深いことに、これまでに天然より単離された ST 類縁化合物のアミノ酸側鎖構造は、 β -Lys タイプまたは glycine タイプの2種類しか見つかっておらず、これら以外のアミノ酸を側鎖に持つ化合物は見つかっていない。従ってこれら2つのアミノ酸側鎖の生合成経路の解明は、 β -Lys, glycine に次ぐ、第2, 第3のアミノ酸側鎖を有する新規ST類縁化合物の創製につながると期待し、我々はこれらアミノ酸側鎖の生合成機構に着目し、研究を進めてきた。これまですでに、ST生産菌 *Streptomyces rochei* NBRC12908 のゲノムライブラリーより ST 生合成遺伝子群を取得し (図2)、種々解析の結果から、oligo (β -Lys) が新奇反応メカニズムを有する非リボソーム型ペプチド合成酵素 (NRPS) Orf5, 18, 19 によって生合成されることを明らかにした³⁾ (図3A)。さらに我々は、ST類縁化合物 BD-12⁴⁾ の生合成研究から、glycine 誘導体側鎖におけるアミド形成が、 β -Lys 側鎖とは全く異なる生合成メカニズムによって触媒される興味深い結果を得た⁵⁾。本講演では glycine 側鎖のアミド形成を触媒する新規 tRNA 依存型アミド合成酵素 Orf11 に関する研究成果と、最近新たに見出した Orf11 ホモログ酵素を利用した新規ST類縁化合物創製について紹介する。

1. BD-12生合成遺伝子群の同定及びアミド合成酵素遺伝子の探索

BD-12は、STと同じく、streptothrisamine骨格を有することから、BD-12生合成遺伝子群にも、ST生合成遺伝子群に見出した streptothrisamine 生合成に関わる遺伝子群が存在すると予想された。そこで BD-12生産菌 *S. luteocolor* NBRC13826

の BAC ライブラリーより、streptothrisamine 生合成遺伝子群を指標に BD-12 生合成遺伝子群を探索した。得られた BAC クローンについて、BD-12を生産しない放線菌 *S. lividans* TK23 を宿主とした異種発現を試みたところ、BD-12の生産が確認されたことから、取得した BAC クローンには BD-12 生合成に関わるすべての遺伝子セットが含まれていることが明らかにした (図2)。我々は、BD-12における glycine 側鎖も、STの β -Lys 側鎖と同様、NRPS によって生合成されると予想し、BD-12 生合成遺伝子群から Orf5, 18, 19 のホモログ酵素遺伝子を探索したが、予想に反し、本遺伝子群には NRPS をコードする遺伝子が存在していなかった (図2)。そこで、各遺伝子産物の構造予測を基にアミド合成に関わる酵素遺伝子を探索した結果、Orf11 が FemAX family に相同性を示すことが判明した。FemAX は、微生物のペプチドグリカン生合成過程におけるペプチド架橋反応を触媒する tRNA 依存型ペプチド合成酵素として知られている。従って BD-12 の glycine 側鎖は、NRPS ではなく、tRNA 依存的なメカニズムで生合成される可能性が示唆された。

2. tRNA 依存型アミド合成酵素 Orf11 の *in vitro* 解析

次に我々は、Orf11の機能解析を行うために、Orf11組換え

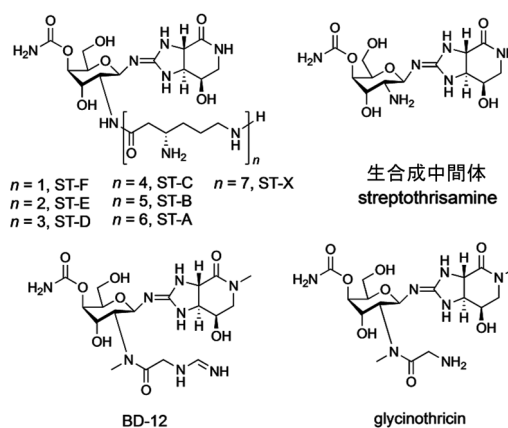


図1. ST及びST類縁化合物の化学構造

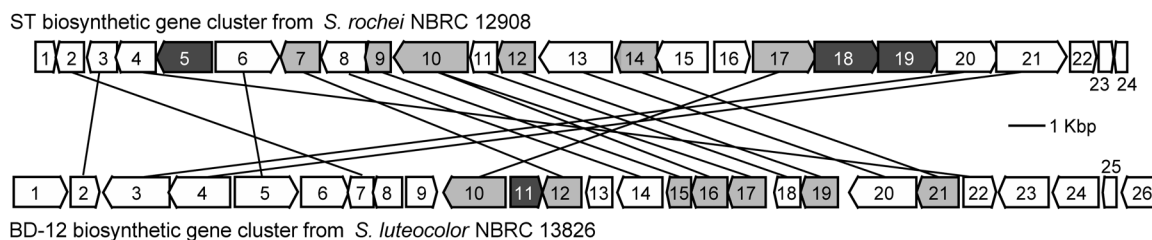


図2. ST及びST類縁化合物BD-12の生合成遺伝子群

■ streptothrisamine 生合成に関わる酵素遺伝子 ■ アミド合成酵素遺伝子

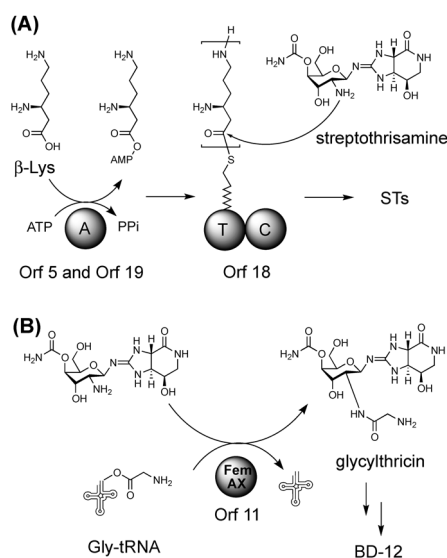


図3. (A) ST における oligo (β -Lys) 側鎖の生合成経路
(B) BD-12 における glycine 側鎖の生合成経路

酵素を用いた *in vitro* 反応を試みた。Orf11 の基質となる aminoacyl-tRNA の供給には、大腸菌由来 *in vitro* タンパク質合成システムを利用し、streptothrisamine と glycine を基質に酵素反応を行ったところ、BD-12 生合成中間体 glycyllthricin の生成が確認された⁵⁾ (図3B)。また本反応について、先に RNase にて前処理を行った後に酵素反応を行うと glycyllthricin は生成されなかったことから、Orf11 は確かに tRNA 依存型アミド合成酵素であることを明らかにした。さらに Orf11 の基質特性を調べるために、タンパク性アミノ酸 20 種類を基質として用いて同様の酵素反応を行ったところ、興味深いことに、わずかにではあるが alanine を基質認識し、alanine 側鎖を有する新規 ST 類縁化合物 alanylthricin を与えた。前述したように、ST 及び ST 類縁化合物のアミノ酸側鎖には、 β -Lys タイプまたは glycine タイプの 2 種類しか見つかっていない。しかし、本酵素を用いた反応において、第 3 のアミノ酸側鎖を持つ新規 ST 類縁化合物の創製に成功した。すなわち、Orf11 ホモログ酵素の探索とその応用利用は、さらなる新規 ST 類縁化合物の創出への可能性が期待された。

3. Orf11 ホモログ酵素遺伝子の探索と応用利用に関する研究

タンパク質翻訳システムにおいては、Gly-tRNA^{Gly} を含め 20 種のアミノアシル-tRNA^{アミノ酸} (aa-tRNA^{aa}) が存在することから、天然には glycine 以外の aa-tRNA^{aa} を基質認識する Orf11 ホモログ酵素が存在すると考え、放線菌ゲノムデータベースより探索を行った。その結果、最近、Orf11 ホモログ酵素 Sba18 を見出し、Orf11 と同様に機能解析を行ったところ、Sba18 は、Gly-tRNA^{Gly} 以外にも Ala-tRNA^{Ala}、Ser-tRNA^{Ser} を基質として認識し、glycyllthricin、alanylthricin だけでなく、新規 ST 類縁化合物 serylthricin を生成することを明らかにした。Orf11 と Sba18 は高い相同性 (75%) を有するが、その基質特異性は大きく異なり、Sba18 は aa-tRNA^{aa} 分子における tRNA^{aa} 構造、アミノアシル基構造の両者に対して、広い基質特異性を有するアミド合成酵素であることが判明した。

おわりに

streptothrisamine 骨格は、すべての ST 類縁化合物の共通骨

格であるが、本化合物は全く抗菌活性を示さない。しかしアミノ酸側鎖構造を有する ST や ST 類縁化合物のすべてが強力な抗菌活性を示すことから、これら化合物の生理活性には、アミノ酸側鎖構造が重要な役割を担っていると言える。従って β -Lys や glycine 以外のアミノ酸側鎖を持つ ST 類縁化合物の多様性創出は、真核生物に毒性を示さない有用化合物の創製につながると期待される。そこで本研究で新たに創製した 3 つの化合物、glycyllthricin、alanylthricin、serylthricin について、大腸菌、枯草菌、酵母に対する抗菌活性を評価した結果、残念ながら、いずれの化合物も ST や BD-12 に比べて弱い抗菌活性が観察された。しかし興味深いことに、serylthricin については、真核生物である酵母に対して全く抗菌活性を示さなかったことから、ST 類縁化合物の医薬品リード化合物としての可能性を示唆できたと考えている。

本研究を通して、ST 類縁化合物を生産する放線菌は、非タンパク性アミノ酸 (β -Lys) を構成成分とする場合には NRPS を、タンパク性アミノ酸 (glycine) を利用する場合は、tRNA 依存型ペプチド合成酵素を使い分けしているような、微生物が持つ巧みな生合成戦略を実感した。今後も、我々の想像を超えた巧妙な微生物酵素との出会いを楽しみに、新たな酵素の探索・活用を進めていきたい。そしていつか、我々が必要とする生理活性を持つ ST 類縁化合物をデザインし、論理的に生合成できることを目指していきたい。

(引用文献)

- 1) Waksman, S.A., Production and Activity of Streptothricin, *J. Bacteriol.*, Vol. 46, p 299-310, (1943)
- 2) Ji, Z., *et al.*, Two new members of streptothricin class antibiotics from *Streptomyces qinlingensis* sp. nov., *J. Antibiot.*, Vol. 60, p 739-744, (2007)
- 3) Maruyama, C., *et al.*, A stand-alone adenylation domain catalyzes multiple amide-bond formation in streptothricin biosynthesis, *Nat. Chem. Biol.*, Vol. 8, p 791-797, (2012)
- 4) Furumai T., *et al.*, New basic water-soluble antibiotics BD-12 and BY-81. I. Taxonomy of the producing organisms and antibiotic production, *J. Antibiot.*, Vol. 21, p 283-289, (1968)
- 5) Maruyama, C., *et al.*, tRNA-dependent aminoacylation of an amino-sugar intermediate in the biosynthesis of a streptothricin-related antibiotic, *Appl. Environ. Microbiol.*, Vol. 82, p 3640-3648, (2016)

謝 辞 ここに紹介させていただいた一連の研究は、福井県立大学生物資源学部分子機能科学研究領域にて行ったものです。研究員の頃から今に至るまでの長きに渡り、多くのご指導と女性研究者が働きやすい環境、そして研究者として生きる人生を与えてくださった濱野吉十先生に深く御礼申し上げます。また、いつも温かく、時には厳しくご指導くださり、本賞へのご推薦を賜りました北海道大学大川徹先生に、心より御礼申し上げます。また共同研究においてご教授くださった富山県立大学加藤康夫先生、AIST 新家一男先生、北海道大学小笠原泰志先生に深謝申し上げます。最後に、これまでの研究において、難解な生合成メカニズムの解明を、共に悩み、共に喜びを分かち合い、日々の多くの時間を一緒に過ごした研究室の学生の皆さんにこの場を借りて感謝申し上げます。



島根大学学術研究院農生命科学系 室 田 佳恵子

食品由来フラボノイドの生体利用性に関わる化学構造の特徴と生体内代謝物の同定

はじめに

フラボノイドとは、植物性食品に含まれるポリフェノールの一種でありジフェニルプロパン構造を基本骨格とする化合物の総称である。フラボノイドは、2つのフェニル基に挟まれたC環の構造により、フラボン、フラボノール、フラバノン、フラバン-3-オール(カテキン)、イソフラボン、アントシアニン、カルコンなどに分類され、分子内水酸基の数と位置の違いにより、その化学構造は多岐に渡る。植物中に存在するフラボノイドは、様々な糖と結合した配糖体あるいは有機酸と結合した形態を取るため、構造の多様性はさらに大きくなる。

我々のグループでは、食事由来フラボノイドの消化・吸収・代謝機構を解明することを目的として研究を行っており、中でも化学構造の違いによる吸収代謝への影響に注目している。フラボノイドの生体利用性研究は、代表的なフラボノールであるケルセチンに関する研究によって進展してきた。本講演では、ケルセチンを中心として我々が行ってきた配糖体構造や基本骨格構造の異なるフラボノイドについての、吸収代謝性の比較研究成果の一部を紹介する。

1. フラボノイドの吸収代謝機構の概要と輸送経路

図1にフラボノイドの吸収代謝経路について簡単にまとめた。これまでに行われた多くの先行研究により、フラボノイド配糖体はそのままではほとんど吸収されないことが示されている。糖鎖は腸管粘膜の酵素あるいは腸内細菌の作用により加水分解され、細胞へ取り込まれるのは主にフラボノイドアグリコンである。アグリコンは、小腸あるいは大腸粘膜に発現している第二相解毒酵素であるグルクロン酸転移酵素(UGT)、あるいは硫酸転移酵素(SULT)によって抱合体に変換される。ケルセチンのようにカテコール構造を分子内にもつフラボノイド

の場合は、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ(COMT)によって一部はメトキシフラボノイドへと変換される。小腸や大腸で産生されたフラボノイド代謝物は肝臓においてさらなる二次代謝を受け、末梢血中では複数の抱合化を受けた代謝物として存在する。また肝臓から胆汁を介して小腸管腔へと排泄される腸肝循環の経路をたどるフラボノイドも一定量存在している。腸肝循環により小腸管腔へ排出された抱合代謝物は、小腸で吸収されなかった配糖体とともに腸内細菌の作用を受ける。フラボノイドは腸内細菌の作用を受けると、配糖体からアグリコンが生じるだけでなく、C環の開裂が起こることによってさまざまなフェノール酸が生じることが知られている。また、イソフラボンの腸内細菌代謝物であるエクオールは、親化合物であるダイゼインよりも強い女性ホルモン様作用を示す分子として注目されている。フラボノイドの吸収代謝に関する詳細は、総説^{1,2)}も参照していただければ幸いである。

腸管細胞を出たフラボノイド抱合体は、主に門脈を介して肝臓へ運ばれるが、我々は、小腸で吸収されたケルセチン代謝物がリンパ系を介しても吸収されることを見出し³⁾、さらに、脂肪と同時に投与することによってリンパ輸送を含む吸収性が促進されることを報告した⁴⁾。興味深いことに、大豆油(長鎖脂肪酸トリグリセリド)の同時投与はリンパ液中のカイロミクロン量も著しく増加させたものの、ケルセチン代謝物はカイロミクロンに局在していなかった。血中に輸送されたフラボノイド代謝物についても調べたところ、タマネギを摂取したヒトボランティアの血漿中におけるケルセチン代謝物の主な局在はLDLやHDLなどのリポタンパク質画分ではなく血清アルブミン画分であった⁵⁾。

2. フラボノイドの基本骨格の化学構造と吸収性

フラボノイドの基本骨格が吸収性に及ぼす影響については、

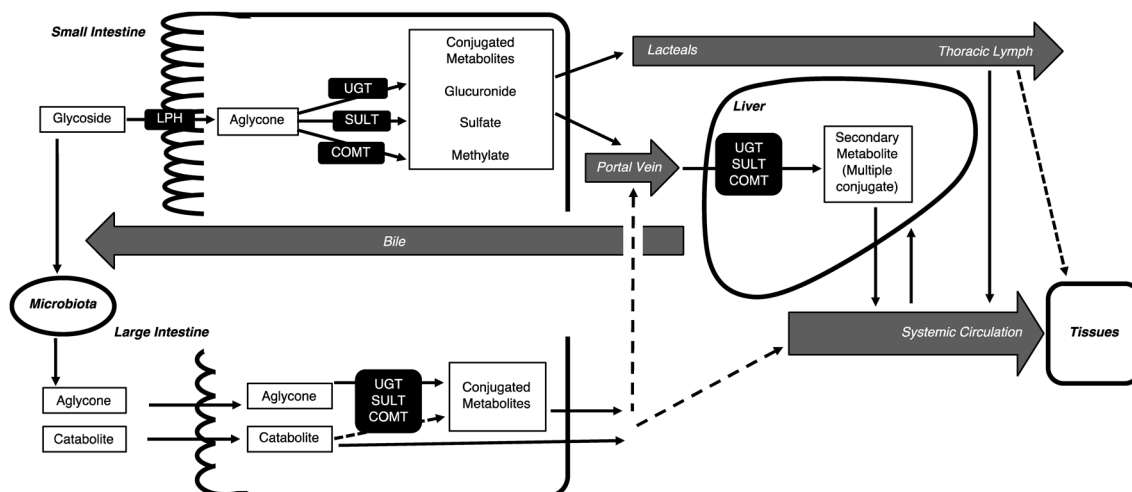


図1. フラボノイドの吸収代謝経路(概念図)

破線の矢印は、推定(未確認)経路を示している。

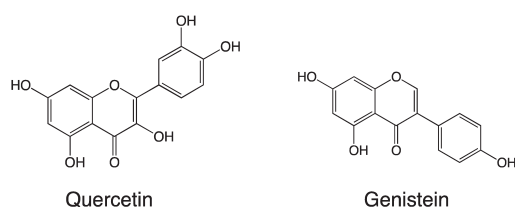


図2. ケルセチンとゲニステイン（イソフラボン）の基本骨格

フラボノールであるケルセチンと他のフラボノイドをヒト結腸がん由来で小腸モデル細胞として汎用されている Caco-2細胞を用いて比較したところ、抱合代謝されやすさや代謝物の輸送の方向（吸収上皮の管腔側へ排出されるか上皮下側へ吸収されるか）などに影響することを示した⁶⁾。特に、B環の結合位置が異なるイソフラボン類（図2）は、ケルセチンと比べて抱合されにくくアグリコンのまま細胞層下側へ輸送されるものが多かった。ケルセチンとイソフラボンのヒトにおける吸収代謝性についても、ケルセチン摂取源としてタマネギソテーを、イソフラボン摂取源として豆腐を試験食としたヒトボランティア試験において調べたところ、それぞれを単独で摂取する場合と同時に摂取する場合で、ケルセチンとイソフラボンそれぞれから生じる血中代謝物のパターンが異なることを示した⁷⁾。

3. フラボノイド配糖体の糖鎖構造と吸収性

異なる糖を有するケルセチン配糖体の吸収性について、ヒトボランティアによる比較試験を行った。空腹時に粉末化したフラボノイドを水とともに摂取した場合、アグリコンよりもグルコース配糖体の方が高い吸収性を示し、さらに、糖鎖部分を酵素修飾により α -オリゴグルコシル化した酵素処理イソケルシトリン（EMIQ）はさらに吸収性が高くなった⁸⁾。一方で、二糖類であるルチノース配糖体であるルチンは、摂取後6 hまでの間はほとんど吸収が見られなかった。主な抱合代謝物の構造をLC-MS/MSにて調べたところ、糖鎖構造が異なってもヒト血漿中代謝物の種類は同様であった。さらにリンパカニューレーションを施したラットを用いて、ケルセチンアグリコンとケルセチン-3-グルコシドの吸収代謝性を比較した。その結果、配糖体として投与したケルセチンもアグリコンと同様、主に抱合代謝物としてリンパ液へも輸送されること、さらに、血漿とリンパ液中に現れる個々の抱合代謝物の濃度（代謝物パターン）はアグリコンか配糖体か、という投与分子の化学構造の違いにより変化したことが示された⁹⁾。

おわりに

フラボノイドは食事成分であり、生理的な条件での摂取と機能性を考えるならば混合系を用いた研究が不可欠である。これまでの研究で、タマネギと豆腐というたった2種の食材の組み合わせだけでも代謝パターンが変わる⁷⁾というのが、非常に興味深かった。タマネギと豆腐は、それぞれがほぼケルセチンとイソフラボンだけを含む、試験にはありがたい食材であるが、他の野菜ではそうはいかない。今後も様々なフラボノイドの生体利用性を調べ、組み合わせ摂取による代謝パターンへの影響などを1つずつ解明していきたい。2018年度より島根大学に異動し、山陰地方の食材についての研究に着手している。今後このような生体利用性研究を続けていき、様々な食材に含まれるフラボノイドの機能性研究に役立つよう精進していきたい。

（引用文献）

- 1) Murota, K. and Terao, J. Antioxidative flavonoid quercetin: Implication of its intestinal absorption and metabolism. *Arch. Biochem. Biophys.*, Vol. 417, p. 12–17, (2003)
- 2) Murota, K., Nakamura, Y. and Uehara, M. Flavonoid metabolism: the interaction of metabolites and gut microbiota. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, Vol. 82, p. 600–610, (2018)
- 3) Murota, K. and Terao, J. Quercetin appears in the lymph of un-anesthetized rats as its phase II metabolites after administered into the stomach. *FEBS Lett.*, Vol. 579, p. 5343–5346, (2005)
- 4) Murota, K., Cermak, R., Terao, J. and Wolfram, S. Influence of fatty acid patterns on the intestinal absorption pathway of quercetin in thoracic lymph duct-cannulated rats. *Br. J. Nutr.*, Vol. 109, p. 2147–2153, (2013)
- 5) Murota, K., Hotta, A., Ido, H., Kawai, Y., Moon, J.-H., Sekido, K., Hayashi, H., Inakuma, T. and Terao, J. Antioxidant capacity of albumin-bound quercetin metabolites after onion consumption in humans. *J. Med. Invest.*, Vol. 54, p. 370–374, (2007)
- 6) Murota, K., Shimizu, S., Miyamoto, S., Izumi, T., Obata, A., Kikuchi, M. and Terao, J. Unique uptake and transport of isoflavone aglycones by human intestinal Caco-2 cells: comparison of isoflavonoids and flavonoids. *J. Nutr.*, Vol. 132, p. 1956–1961, (2002)
- 7) Nakamura, T., Murota, K., Kumamoto, S., Misumi, K., Bando, N., Ikushiro, S., Takahashi, N., Sekido, K., Kato, Y. and Terao, J. Plasma metabolites of dietary flavonoids after combination meal consumption with onion and tofu in humans. *Mol. Nutr. Food Res.*, Vol. 58, p. 310–317, (2014)
- 8) Murota, K., Matsuda, N., Kashino, Y., Fujikura, Y., Nakamura, T., Kato, Y., Shimizu, R., Okuyama, S., Tanaka, H., Koda, T., Sekido, K. and Terao, J. α -Oligoglucosylation of a sugar moiety enhances the bioavailability of quercetin glucosides in humans. *Arch. Biochem. Biophys.*, Vol. 501, p. 91–97, (2010)
- 9) Nakamura, T., Kinjo, C., Nakamura, Y., Kato, Y., Nishikawa, M., Hamada, M., Nakajima, N., Ikushiro, S. and Murota, K. Lymphatic metabolites of quercetin after intestinal administration of quercetin-3-glucoside and its aglycone in rats. *Arch. Biochem. Biophys.*, Vol. 645, p. 126–136, (2018)

謝 辞 フラボノイドの生体利用性研究は、最初に助手として着任した徳島大学医学部栄養学科食品機能学講座在籍時に着手し、幸運にも現在まで続けていくことができました。研究の機会をくださり、今日にいたるまで様々なご指導ご助言をいただいている寺尾純二先生（現甲南女子大学教授）に深く感謝申し上げます。また、フラボノイドの実験手法をご教示いただいた文青鶴先生（現韓国全南大学教授）をはじめとする徳島大学での同僚の先生方に心よりお礼申し上げます。また、徳島大学の頃から現在に至るまでフラボノイド関連の共同研究でお世話になっている加藤陽二先生（兵庫県立大学教授）、生城真一先生（富山県立大学教授）、中村俊之先生（現岡山大学助教）に改めて感謝申し上げます。さらに、フラボノイド研究を進めるにあたり、下位香代子先生（静岡県立大学）、上原万里子先生（東京農業大学）、中村宜督先生（岡山大学）をはじめとする多くの先生からの貴重なご助言、ご協力を賜りました。心より感謝申し上げます。そして、学生時代から多方面に渡りご指導をいただいた諸先生方、ならびに徳島大学および前職である近畿大学にて研究を一緒に行ってきた学生諸君の力無くしては研究成果を得ることはできませんでした。紙面の都合でお名前は挙げられませんが、この場を借りて皆様に厚く御礼申し上げます。最後に、本賞にご推薦くださいました中四国支部長である川向誠先生（島根大学教授）ならびに選考委員の先生方に深く感謝いたします。

生理活性ペプチドの機能解明に向けた生物有機化学的研究



産業技術総合研究所 創薬基盤研究部門 岡谷(永井)千晶

はじめに

生体は、組織や細胞間で情報伝達を行うことによりその恒常性を維持している。その情報伝達を担う物質として最も重要な生体分子群のひとつが生理活性ペプチドである。ホルモンや神経伝達物質に代表される内在性の生理活性ペプチドは、不活性型の前駆体タンパク質から特異的酵素による切断や翻訳後修飾などのプロセッシングを経て活性型となり、受容体との相互作用を介して多様な機能を発揮する。本研究において筆者は、節足動物の甲殻類血糖上昇ホルモン (CHH) 族ペプチドおよび哺乳類のナトリウム利尿ペプチドを対象として、そのシグナル伝達機構やプロセッシング機構の分子基盤の解明に取り組んだ。

1. CHH族ペプチドによる内分泌制御機構の解明を目指した受容体の同定

節足動物の一種である甲殻類において、CHH族ペプチドは、神経内分泌系の中核として、血糖値の調節、脱皮の制御、雌の卵巣成熟の制御、ストレス応答など、重要な生体制御を担う。CHH族ペプチドでは、一個体に遺伝子重複により多様化したペプチドが複数存在し、それらの生物活性も多様で重複していることが多い。このようなCHH族ペプチドの「構造類似性」と「多機能性」から、その生体制御の全容を理解するためには、各ペプチドが生体内でどのように識別されているかを明らかにする必要がある。ホルモンの識別には受容体が重要な役割を担うことから、筆者は、日本において水産業上重要な甲殻類であるクルマエビに着目し、CHH受容体の同定を目指した。

CHHの機能解析および受容体の生化学的解析のため、筆者は、天然と同一のアミノ酸配列および立体構造を有する組換えCHHの簡便な大量調製法を確立した¹⁾。その後、組換えCHHを用いて、血糖上昇作用におけるグリコーゲン合成酵素・分解酵素の転写制御の検討²⁾、シグナル伝達経路におけるセカンドメッセンジャーの同定³⁾、標的組織の同定⁴⁾、受容体の生化学的解析⁵⁾を進めた。これらの解析から、Gタンパク質共役型受容体 (GPCR) がCHH族ペプチドの受容体として機能する可能性が考えられた。クルマエビのゲノム配列が明らかになっていなかったため、ゲノムのドラフト配列が明らかとなっていたカイコ (節足動物門昆虫類) に着目し、34種のカイコオーファン

GPCRsに対する2種類のカイコCHH族ペプチド (ITP, ITPL) の応答を解析した。その結果、3種のGPCRs (BNGR-A2, -A24, -A34) をITPおよびITPLの受容体として同定することに成功した⁶⁾。さらに、ITPL受容体として同定したBNGR-A24は、カイコの内在タキキニン関連ペプチド (TRPs) の受容体としても機能すること、また、BNGR-A24に対するTRPsとITPLの結合が競争的であることを実証した (図1)⁷⁾。

このように、CHH族ペプチドの受容体を世界に先駆けて分子同定したことにより、混沌としたCHH族ペプチドによる生体制御機構を分子レベルで理解するための大きな足掛かりができた。クルマエビなどのエビ類では、人工養殖が盛んに行われている現在でも親エビをほぼ天然に依存しているのが現状であり、人工催熟技術の確立が求められている。CHH族ペプチドは生育制御や卵黄形成制御に重要なホルモンであるため、本成果は養殖技術の発展に大きく寄与すると期待できる。また、昆虫におけるCHH族ペプチドの生理機能は限定的にしか分かっていないことから、受容体の同定により、その機能解明が飛躍的に進むと期待できる。

2. 心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) 3分子型の臨床的意義の解明を目指した個別定量系の構築

ANPは、ナトリウム利尿作用・降圧作用により心保護作用を示す循環調節ホルモンであり、心臓の心筋細胞で産生された後、血中に分泌される。ヒトANPには活性型 α -ANP、二量体型 β -ANP、前駆体型proANPの3種類の分子型があり (図2)⁸⁾、通常、心筋細胞にはproANP、血中には α -ANPのみが存在する。しかし、心不全の発症・重症化により、心筋細胞では α -ANPと β -ANPが、血中では β -ANPとproANPが検出されるようになる。そのため、各分子型の血中濃度を定量できれば、心不全の状態把握および予後予知に役立つと期待できる。しかし、既存のANP測定系ではこれら3分子型の総和として測定しており、分子型の個別定量にはゲル濾過クロマトグラフィーなどの分離法と組み合わせる必要があった。そこで筆者は、より簡便なANP3分子型の個別定量系の構築を目指した。

高感度かつ簡便な定量のため、測定方法は96ウェルプレートでのサンドイッチ型化学発光酵素免疫測定法 (CLEIA) を採

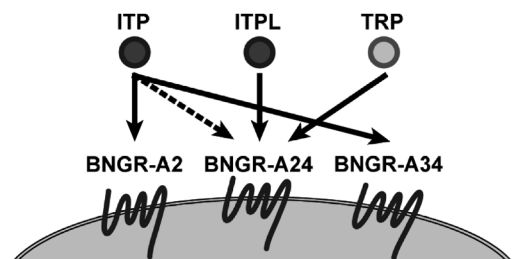


図1. カイコにおけるCHH族ペプチドの受容体の応答性

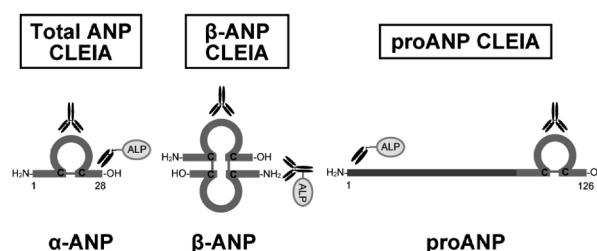


図2. ANP3分子型のCLEIAに用いたサンドイッチ抗体

用した。プロトコルの検討過程で、固相化IgG抗体のFc領域をポリエチレングリコール鎖で修飾(PEG化)することが血液試料の直接測定に有用であることを見出し、ラット・マウスANP測定系の高感度化に役立つことを実証した⁹⁾。また、本定量系の構築にあたり、 β -ANPおよびproANPに特異的な抗体の取得を試みた。前駆体proANPは、N末端ペプチドに特異的な抗体の使用により、活性型 α -ANPと容易に識別可能であった。一方、 β -ANPは α -ANPの逆平行二量体であり同一のアミノ酸配列を有するため、 β -ANP特異的な抗体の作製には工夫が必要であった。そこで筆者らは、 α -ANPと β -ANPの立体構造の違いに着目した。すなわち、 α -ANPは1対の分子内ジスルフィド結合によりペプチド主鎖が湾曲した立体構造を有する一方で、 β -ANPは2本のペプチド鎖が分子間で架橋されており、 α -ANPよりも直線的でフレキシブルな構造を取り得る。この発想に基づき、非環状型ANPを抗原としたところ、 α -ANPと比較して β -ANPに対し1000倍高い親和性を示すモノクローナル抗体が取得できた。以上の結果から、 β -ANPおよびproANPが0.1pM(絶対量で5amol)まで正確に定量可能となり、総ANP(α -ANP+ β -ANP+proANP)に対するCLEIAと組合せて使用することにより、 α -ANP濃度も算出可能となった(図2)¹⁰⁾。

ANP各分子型の個別定量の有用性を検証するため、これら3種類のCLEIAを用いて急性非代償性心不全症例について治療経過における各ANP分子型の血漿中濃度を経時的に測定した。その結果、 β -ANPおよびproANPは既存の心不全マーカーであるB型ナトリウム利尿ペプチド(BNP)とは異なる挙動を示し、新たな心不全マーカーとしての有用性が示唆された¹⁰⁾。また、ANP3分子型が定量可能となったことにより、各分子型の比活性に基づき、血中ANPの総活性量が算出可能となった。同様の手法によりBNP総活性量も併せて算出すれば、体内でのナトリウム利尿ペプチドによる心保護作用の程度を評価することが可能となり、これも重要な心不全マーカーとなると期待できる。さらに、 β -ANPが特異的に定量できるようになったことは、ヒトでしか見られない β -ANPの生成機序の解明に大きく寄与すると考えられる。

3. BNP分子型異常の分子基盤解明を目指した、不全心におけるタンパク質上糖鎖修飾変化の解析

心不全マーカーとして汎用されているBNPは、ANPと同様、心筋への圧負荷・容量負荷に応じて心筋細胞で発現し、血中に分泌され心保護作用を示す循環調節ホルモンである。この前駆体proBNPにシアル酸修飾されたムチン型O型糖鎖が付加すると、活性型へのプロセッシングが阻害されることが示されている。また、慢性心不全患者ではproBNP上の糖鎖修飾が亢進し、重症化に寄与するというモデルが提唱されている。そこで筆者は、心不全モデル動物を用いて、不全心における糖鎖修飾変化の実態およびその分子基盤の解明を目指した。

高血圧性心不全モデルDahl salt-sensitiveラットの高塩食群(心不全群)と低塩食群(対照群)の左心室組織について、糖転移酵素群の遺伝子発現およびタンパク質発現を比較解析した。その結果、心不全群ではムチン型O型糖鎖の一種であるdisialyl-T(Sia α 2-3Gal β 1-3[Sia α 2-6GalNAc α -Thr/Ser])の生合成に関与する糖転移酵素群の遺伝子発現が亢進していた。一方、その生合成中間体から他の糖鎖構造への変換を担う糖転移酵素群

の発現は抑制されていた。これらの結果と一致して、心不全群ではTn(GalNAc α -Thr/Ser)からT(Gal β 1-3GalNAc α -Thr/Ser)への変換を担うT-synthaseの酵素活性が上昇していた。また、左心室組織中のタンパク質上の糖鎖修飾変化を検討するために、レクチンアレイにより左心室組織ライセートの糖鎖プロファイルを群間で比較解析したところ、心不全群では*Amaranthus caudatus*レクチン(ACA)と結合する糖タンパク質が減少していた。一方、シアリダーゼ処理した左心室組織ライセートのACAプロット解析では、心不全群においてACA結合糖タンパク質は増加した。ACAがTおよびTnを認識するがdisialyl-Tは認識しないことを考慮すると、以上の結果から、心不全状態の左心室組織ではdisialyl-Tの生合成が亢進されるとともに、他の糖鎖構造への変換は抑制されていることが示された¹¹⁾。

上記の結果は、proBNPの糖鎖修飾に関するこれまでの知見と一致しており、心不全におけるBNP分子型の異常発現に寄与する分子基盤の一端を明らかにすることができた。さらに、糖鎖生合成機構およびグライコプロテオームの両サイドから心不全状態の心組織における糖鎖修飾変化に特徴があることが実証され、心不全マーカー探索において疾患関連糖鎖に注目した戦略が有効であることが示唆された。

おわりに

本研究によって、CHH族ペプチドによる多様な生体制御機構の分子基盤の解明、および、心不全病態と関連したナトリウム利尿ペプチド異常分子型の実態およびその産生機序の解明に貢献できたと考えている。今後は、ナトリウム利尿ペプチド研究から見出されてきた、心不全における糖鎖変化に注目し、バイオマーカーや治療標的への応用展開を見据えた、心臓恒常性の破綻における糖鎖修飾の実態や意義の解明を進めていきたい。

(引用文献)

- 1) Nagai *et al.* *Peptides* 30(3): 507-517 (2009).
- 2) Nagai *et al.* *Gen. Comp. Endocrinol.* 172(2): 293-304 (2011).
- 3) Nagai *et al.* *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1163: 478-480 (2009).
- 4) 永井千晶ほか 書籍「脱皮・変態の生物学—昆虫と甲殻類のホルモン作用の謎を追う」, 東海大学出版会, pp.419-438, (2011).
- 5) Nagai-Okatani *et al.* *Gen. Comp. Endocrinol.* 266: 157-165 (2018).
- 6) Nagai *et al.* *J. Biol. Chem.* 289(46): 32166-32177 (2014).
- 7) Nagai-Okatani *et al.* *PLoS One* 11(6): e0156501 (2016).
- 8) Nagai-Okatani *et al.* *J. Pep. Sci.* 23(7-8): 486-495 (2017).
- 9) Nagai *et al.* *Anal. Biochem.* 461: 10-16 (2014).
- 10) Nagai-Okatani *et al.* *J. Appl. Lab. Med.* 1(1): 47-59 (2016).
- 11) Nagai-Okatani *et al.* *PLoS One* 11(6): e0150210 (2016).

謝 辞 本研究は、東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻生物有機化学研究室、および国立循環器病研究センター研究所分子薬理部にて行われたものです。本研究を行う機会をくださったとともに、多大なるご指導ご鞭撻を賜りました長澤寛道先生および南野直人先生に心より厚く御礼申し上げます。また、本研究の遂行にあたり、多大なるご指導を賜りました永田晋治先生、およびご助言を賜りました大平剛先生、筒井直昭先生、片山秀和先生、馬橋(浅妻)英章先生に深く感謝いたします。最後に、本賞にご推薦くださいました浅見忠男先生に心より御礼申し上げます。



キノコ由来の生物活性2次代謝産物に関する化学的研究

静岡大学グリーン科学技術研究所 呉

静

はじめに

キノコとは、分類学的には担子菌や子囊菌の子実体 (fruiting body) の総称であり、他の生物種にはないユニークな化合物を数多く産生している。薬理効果を示すキノコも多くあり、霊芝、冬虫夏草などは古くから東洋医学において貴重な薬として用いられている。近年、キノコから抗腫瘍、抗菌作用のほか様々な生理作用を示す化合物が単離されており医薬品の分野での応用をはじめ、日常的に摂取することで疾病の治療や予防が期待されている。キノコは地球上に14万種以上存在すると考えられるが、現在まで1万種ほどしか命名されておらず、さらにその命名されたキノコのうちの10%程度しか機能性物質に関する研究が行われていない。キノコはいわば未開拓の化合物の宝庫である。

筆者は、キノコの生物活性2次代謝産物の天然物化学的研究を行っている。各種キノコ抽出物を破骨細胞形成阻害活性、小胞体ストレス誘導神経細胞死抑制活性、植物成長調節活性等の様々なバイオアッセイに供し、活性のあったキノコから活性本体の精製、構造決定、作用機構の解明を行ってきた。

一方、多くの生物種は、特有のホルモンを有している。しかし、キノコにおけるホルモンは明らかにされていない。筆者はキノコの機能性物質の研究を続ける中で、2次代謝産物のキノコ自身に対する役割を解明したいと考えるようになった。キノコを形成する高等菌類は、胞子から菌糸、菌糸から子実体、そして子実体から胞子という生活環を持っている (図1)。この生活環を制御する物質 (ホルモン様物質) の発見を目的とした研究も行っている。

1. キノコ由来の生物活性2次代謝産物に関する化学的研究

キノコから機能性物質を探索するため、多くのキノコを各種有機溶媒で抽出した。その抽出物に対する各種バイオアッセイの結果を指標に、活性物質の精製、構造決定を行った。様々なキノコから数多くの生理活性物質を発見し、数種の新規物質を発表している。

1-1. 破骨細胞形成抑制物質

生体内において、骨の代謝と形成は常に一定のバランスの元に行われている。骨の吸収・代謝が異常に進められると骨粗鬆症等が惹起される。従って、破骨細胞の働きを抑制することはこのような疾病に有効であると考えられている。筆者らは、マウス由来の骨髓細胞と骨芽細胞様間質細胞の共存培養法を用いて、キノコ抽出物の破骨細胞形成抑制活性のスクリーニングを行い、数

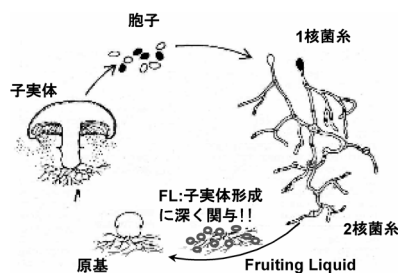


図1 キノコの生活環

種の抽出物に活性を見出し、活性本体の精製に成功した。

アンニンコウ (*Grifola garga*) は南米チリ、アルゼンチンの南緯40度以南に広がるパタゴニア地方に自生している。杏仁の香りであるベンズアルデヒドが発することから命名された。このキノコから新規物質 gargalol A-C (1-3) と既知物質4と5が活性物質として得られた (図2)¹⁾。

サケツバタケ (*Stropharia rugosoannulata*) はモエギタケ科モエギタケ属のキノコであり、日本、ヨーロッパ、北アメリカ、ニュージーランドで見られ、非常に高い薬用価値と食用価値が期待できる珍しい食用キノコである。このキノコから活性物質 (6-12) が単離された (図2)²⁾。

1-2. 小胞体ストレス抑制物質

アルツハイマー病の病因としてアミロイドβペプチドの毒性が知られている。アミロイドβペプチドは神経細胞にストレスを与え、死に至らしめる。その一つとして小胞体に対するストレスがある。この小胞体ストレスを抑制できれば、アルツハイマー病等の認知症の治療、予防につながる。筆者らは、マウス神経系培養細胞 Neuro2a やマウス初代培養神経細胞を用いて、ツニカマイシン、タブシガルギン、アミロイドβ等による小胞体ストレスを軽減させる細胞保護成分のキノコ抽出物からの探索を行っている。ツニカマイシンは小胞体中の糖蛋白質のN-配糖化を阻害し、蛋白質のミスホールディングを起こし、細胞死をもたらす。また、タブシガルギンは小胞体中でCa²⁺-ATPaseを阻害し、Ca²⁺を枯渇させ、細胞を死に至らしめる。

サケツバタケからは、小胞体ストレス誘導神経細胞死抑制を有する全く前例の無い新しいステロイド骨格を持つ化合物 strophasterol A-D (13-16) と既知物質6-10, 17を発見した (図2)^{2, 3)}。一方、この特異的新規な構造は合成化学者にも興味をもたれ、筆者らが論文で提唱した予想合成経路に沿って strophasterol A が全合成された。

1-3. 植物成長調節物質

芝が周囲より色濃く繁茂し、時には成長を抑制し枯れた後に

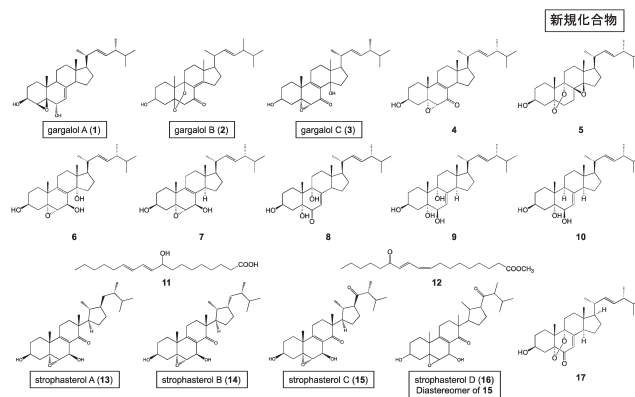


図2 破骨細胞形成抑制物質と小胞体ストレス抑制物質

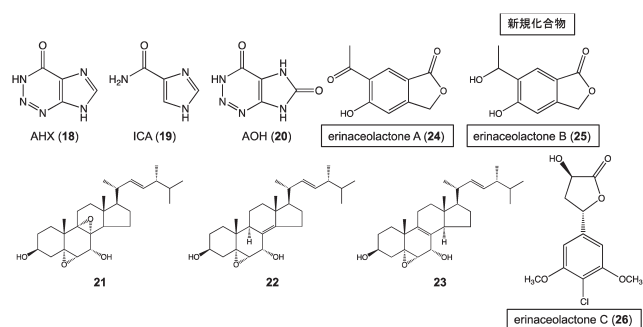


図3 植物成長調節物質

キノコが発生する自然現象を「フェアリーリング (fairy rings, 妖精の輪)」と呼ぶ。筆者の所属するグループはフェアリーリングを起こすコムラサキシメジ (*Lepista sordida*) の菌糸体培養ろ液から、植物成長調節物質として 2-azahypoxanthine (AHX, 18), imidazole-4-carboxamide (ICA, 19) および 2-aza-8-oxohypoxanthine (AOH, 20) を得ることに成功した。(AHX, ICA, AOH をフェアリー化合物, fairy chemicals, FCs と称する)。FCs は試したあらゆる植物に活性を示し、植物体内での生合成経路も明らかにした。FCs は新しい植物ホルモンであり、様々な作物の収量を増加させ、農業への応用が期待される。植物の成長を制御する物質は、植物の生長のメカニズムを明らかにする研究ツールとなる。農業への応用 (成長促進剤, 除草剤) も考えられる。そのため、様々なキノコから植物成長調節物質の探索を続けた。

サケツバタケからは、植物成長調節活性の結果を指標に活性物質 3 種 (21-23) の精製、同定に成功した (図3)⁴⁾。

ヤマブシタケ (*Hericium erinaceus*) は、サンゴハリタケ科サンゴハリタケ属の可食用キノコである。ヤマブシタケ培養ろ液からは植物成長調節物質 3 種 (24-26) を単離し、erinaceolactone A-C と命名した (図3)⁵⁾。

2. 高等菌類の子実体形成物質の探索

多くの生物種は、特有のホルモンを有している。しかし、高等菌類であるキノコにおけるホルモンは全く明らかにされていない。筆者らは、キノコにおけるホルモンの発見を目指している。キノコ生活環の各段階でホルモンが関わっていると考えている。特に菌糸から子実体を発生させる子実体形成物質 (「発芽ホルモン」と仮称する) の発見を目的とした。

2-1. Fruiting liquid (FL) からのホルモン候補分子の探索

一般にキノコの発生時に菌糸体表面に液体が分泌される。筆者らは、これまで誰も注目していなかったこの液体が子実体形成に深く関与していると考え、fruiting liquid (FL) と命名した。特に、ヤマブシタケ FL はエノキタケに対して子実体形成誘導活性を発見した (図4)。また、2019年度本大会で、筆者は「ヤマブシタケ生活環各段階と FL における子実体形成物質の探索」を発表する (発表番号3D5a11)。

2-2. FCs のキノコにおけるホルモンとしての証明

上記の FCs はもともとキノコから単離されたため、筆者らは FCs がキノコの中でも重要な役割を担うと考えた。そこで FCs がキノコ中に共通に存在するか否かを検討することにした。さらに、FCs の菌糸成長、子実体発生に及ぼす影響を検討した。その結果、LC-MS/MSによって、AHX が得られたコムラサキシメジの他、マツタケ、トリュフ、エノキタケ等分類学的に遠

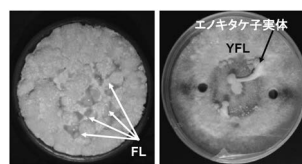


図4 ヤマブシタケの FL (YFL) およびエノキタケに対する FL の影響

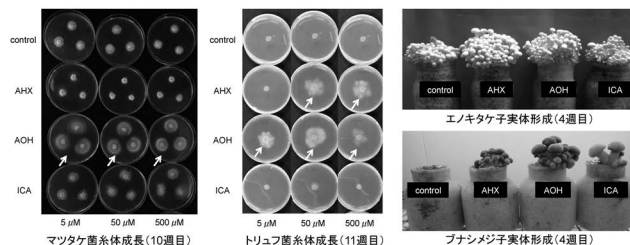


図5 様々なキノコに対する FCs の効果

縁の 16 種のキノコでの内生していることを見出した。また、これら FCs は、マツタケとトリュフなどの菌糸成長を促進し、エノキタケとブナシメジの子実体形成を誘導した (図5)。

FL の成分と FCs はキノコ子実体形成誘導原因物質の有力な候補である。今後、詳細な構造活性相関の検討および子実体形成誘導作用の分子機構解明を行う予定である。

おわりに

筆者らは、「キノコは何故、生活環をもっているのか、そして、それぞれの生育段階 (胞子、菌糸、子実体) でどのような分子を創り、何故、それらを創っているのか」の解明を目指す。キノコホルモン発見の糸口になる研究成果は国内外を通じて一切無い。キノコに関する生活環制御分子 (ホルモン候補) を明らかにできれば、天然物化学・基礎生物学等における学術的成果は極めて大きく、加えて、これまで不可能であったトリュフやマツタケの人工栽培への道を開き、産業、社会に与えるインパクトも極めて大きい。

謝 辞 本研究に関しましてご指導頂きました先生方、多大なご協力を頂きました静岡大学農学部生物化学研究室の皆様へ厚く御礼申し上げます。本研究を行う機会を下さり、10年間様々な助言やご指導を頂き、また本奨励賞にご推薦くださいました静岡大学グリーン科学技術研究所の河岸洋和先生に深く感謝申し上げます。

(引用文献)

- 1) Wu, J., et al., Osteoclast-forming suppressing compounds, gargarols A, B and C, from the edible mushroom *Grifola gargar*. *Tetrahedron*, Vol. 67, p. 6576-6581 (2011)
- 2) Wu, J., et al., Functional-food constituents in the fruiting bodies of *Stropharia rugosoannulata*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, Vol. 75(8), p. 1631-1634 (2011)
- 3) Wu, J., et al., Strophasterols A to D with the unprecedented steroid skeleton, from the mushroom *Stropharia rugosoannulata*. *Angew. Chem. Int. Ed.*, Vol. 51, p. 10820-10822 (2012)
- 4) Wu, J., et al., Isolation of bioactive steroids from the mushroom *Stropharia rugosoannulata* and absolute configuration of strophasterol B. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, Vol. 77(8), p. 1779-1781 (2013)
- 5) Wu, J., et al., Erinaceolactones A to C, from the culture broth of *Hericium erinaceus*. *J. Nat. Prod.*, Vol. 78, p. 155-158 (2015)



東京大学生物生産工学研究センター 吉田 彩子

アミノ酸代謝酵素を中心とした機能と調節に関する研究

はじめに

生物は細胞内の代謝の恒常性を維持するため、様々な代謝制御機構を有している。タンパク質構成成分であるとともに、生体調節因子としての機能も持つアミノ酸は、多くが微生物を用いて発酵生産されており、その生合成機構や代謝制御機構を理解することにより、より効率的な生産につながると考えられる。筆者はアミノ酸を中心に代謝酵素の調節機構に関して、様々な側面から明らかにすることを目指しており、本研究では、アミノ酸発酵菌 *Corynebacterium glutamicum* や高度好熱菌 *Thermus thermophilus* のリジン生合成酵素やロイシン生合成酵素に着目し、その調節機構や機能および進化について研究を行った。

1. *Corynebacterium glutamicum* 由来 アスパラギン酸キナーゼ (AK) の活性制御機構の解析

工業的なアミノ酸生産菌として知られる *Corynebacterium glutamicum* は、家畜飼料添加物としての需要が高いリジンの生産に長年用いられてきた。*C. glutamicum* のリジン生合成経路の初発酵素であるアスパラギン酸キナーゼ (AK, 以下 CgAK) は、アミノ酸生合成によくみられるように、最終産物によるフィードバック阻害を受ける。この性質はリジンの大量生産には不利であることから、リジンアナログである S-(2-アミノエチル)-L-システイン (AEC) への耐性を指標に AK のフィードバック阻害耐性変異株が単離され、さらに育種された菌がリジン高生産株として工業生産に利用されてきた。しかしながら、CgAK のフィードバック阻害機構や AEC 耐性機構は長年の謎であった。CgAK は、触媒ドメインと阻害剤が結合する活性制御ドメインから構成される α サブユニットと、活性制御ドメインである β サブユニットからなる $\alpha_2\beta_2$ 構造をとるという特徴的な四次構造を持つ。さらに、CgAK は AK を初発酵素としてアスパラギン酸から生合成されるリジンとスレオニンがともに存在するときのみ阻害される、協奏阻害を受ける。このように産業的にも学術的にも興味深い研究対象である CgAK の活性制御機構を解析するため、筆者らは X 線結晶構造解析や生化学的解析を行った。

その結果、スレオニンのみが結合した活性制御ドメインのみの結晶構造および、リジン・スレオニンが結合した阻害型 (図1)

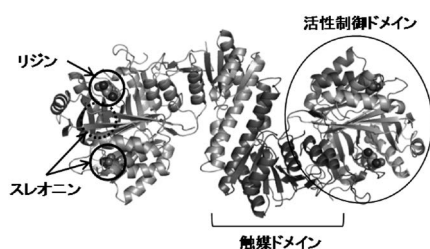


図1. CgAK の阻害型結晶構造

とスレオニンのみが結合した活性型の $\alpha\beta$ 全長構造を決定することに成功した。これらの構造比較や変異体解析から、CgAK のリジンとスレオニンによる協奏阻害が、スレオニン結合によるヘテロ複合体の安定化と、リジン結合による活性中心付近の微細な構造変化による基質結合の阻害という二段階から起きることを明らかにした。さらに、フィードバック阻害耐性 (AEC 耐性) 変異体のリジン・スレオニン結合型の結晶構造も決定し、AEC 耐性を与えるアミノ酸置換が不活性型構造を不安定化することにより、活性型構造が維持されることを原子レベルで示した。これにより長年の謎であった CgAK の複雑な活性制御機構や AEC 耐性機構を解明することに成功した^{1), 2)}。

2. アミノ基キャリアタンパク質を用いる新規リジン生合成マシナリーの構造機能解析

一般にリジン生合成には、前述の AK を初発酵素としてジアミノピメリン酸 (DAP) を経由する DAP 経路と、カビや酵母でみられる α -アミノアジピン酸 (AAA) を経由する AAA 経路が存在する。高度好熱菌 *Thermus thermophilus* は、バクテリアでありながら DAP 経路ではなく、AAA を経由し、LysW と名付けられた小タンパク質が関与する新規な経路でリジンを生合成する。LysW は AAA 以降の反応中間体のアミノ基の保護基として働くだけでなく、基質を各生合成酵素に運ぶキャリアタンパク質としても働く。筆者らはこのアミノ基キャリアタンパク質 LysW の機能を明らかにするため、結晶構造解析を行った。その結果、LysW に初発酵素の基質である AAA が付加した LysW- γ -AAA の結晶構造と、これを基質としてリン酸化反応を行うアミノ酸キナーゼ LysZ と LysW の複合体の結晶構造を決定することに成功した (図2)。その相互作用様式から、強く負に帯電した LysW は、LysZ の正に帯電した領域と静電的に相互作用していることが明らかとなった³⁾。キャリアタンパク質が静電相互作用によって各生合成酵素にリクルートされる様子は、リジン生合成酵素群とはアミノ酸配列や構造などが全く異なる脂肪酸生合成酵素においても観察されており、これがキャリアタンパク質を介する生合成システムとして普遍

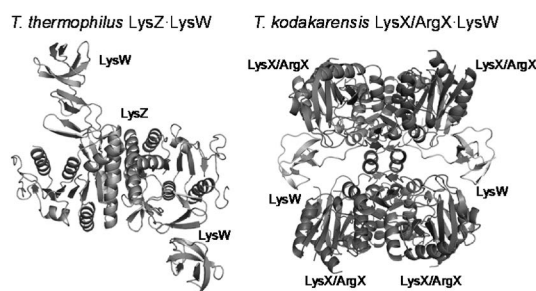


図2. アミノ基キャリアタンパク質とリジン (アルギニン) 生合成酵素の複合体の結晶構造

的な認識機構であることが推測された。

LysW を用いるリジン生合成経路は、各生合成酵素の類似性からアルギニン（オルニチン）生合成経路と同一の進化的起源をもつと考えられる。筆者らは、進化的に生物の共通祖先により近いとされる超好熱性古細菌 *Thermococcus kodakarensis* が、LysW を利用してリジンを生合成すること、さらにリジン生合成酵素群がすべて二機能性を有し、オルニチン生合成をも担っていることを見出した⁴⁾。代謝経路の進化仮説の一つであるパッチワーク仮説では、始原生物では基質特異性が寛容な酵素群によって複数の化合物が合成されており、その後の遺伝子重複と機能分化によって現存する化合物特異的な生合成経路が出来上がったとされている。リジンとオルニチンが一组の酵素群で生合成されうるのは、始原生物に多機能性を持つ生合成経路が存在していたことを示唆する実験的な証拠となった。また、*T. kodakarensis* の二機能性を持つリジン・アルギニン生合成酵素 LysX/ArgX のキャリアタンパク質・基質との三者複合体の結晶構造を決定することで、生合成酵素の寛容な基質特異性の構造的要因を明らかにした（図2）。さらに、その構造を基に基質結合部位をデザインし、基質特異性を寛容なものから特定の基質に対応するように「進化」させることにも成功した。

3. *Thermus thermophilus* におけるアセチル化修飾による代謝調節機構の解析

タンパク質の翻訳後修飾の一つであるリジンアセチル化は真核生物のヒストン修飾としてよく研究されてきたが、核を持たないバクテリアや古細菌においても多くのタンパク質がアセチル化修飾を受けていることがプロテオーム解析により見いだされている。アセチル化タンパク質に代謝酵素が多く含まれ、アセチル化の基質としてアセチル CoA などが、脱アセチル化の基質として NAD⁺ といった鍵代謝産物が用いられることから、タンパク質アセチル化修飾と代謝調節との関連が示唆されている。筆者らは、高度好熱菌 *T. thermophilus* を対象にプロテオーム解析を行ったところ、208 のアセチル化タンパク質を同定し、ロイシン生合成初発酵素 2-isopropylmalate synthase (IPMS) に着目した。同菌には2つの IPMS ホモログが存在したため、まず1つが IPMS であり、他方がイソロイシン生合成に関わる citramalate synthase であることを明らかにした⁵⁾。アセチル化タンパク質として同定した IPMS のアセチル化機構を解析したところ、高濃度のアセチル CoA 存在下で非酵素的にアセチル化され、触媒ドメインと活性制御ドメインの間に存在し、基質結合やロイシンによるフィードバック阻害に重要だとされるリンカードメイン中の特定のリジン残基がアセチル化されることで活性が負に制御されることを見出した。さらにアセチル基を取り外す脱アセチル化酵素を同定することにも成功した。本研究により、アセチル CoA を基質として用いる IPMS がロイシンによるフィードバック阻害だけでなく、細胞内のアセチル CoA 濃度依存的な翻訳後修飾により活性調節を受けるという複雑な制御機構の存在を明らかにした（論文投稿中）。

さらに、筆者らは *T. thermophilus* 内でタンパク質アセチル化酵素依存的にアセチル化されるタンパク質として、短鎖脂肪酸から短鎖アシル CoA への変換を担う CoA transferase を同定した。興味深いことに、CoAT は NAD⁺ を結合するタンパク質

と相互作用することで、NAD⁺ 依存的に活性阻害を受けることを見出した。これは CoAT がアセチル CoA や NAD⁺ といった細胞内の代謝機能を感じて、翻訳後修飾やタンパク質間相互作用によって複雑に制御されていること、つまり CoAT の活性調節が細胞生理に重要な働きを持つことを示唆している。CoAT の生理的意義を明らかにすることで、CoA 体や短鎖脂肪酸代謝調節機構の理解につながると考えている。

おわりに

本研究ではバクテリアのアミノ酸を中心とした代謝酵素の機能や調節に関して、構造生物学的手法や遺伝生化学的手法等を用いて研究を行ってきた。バクテリアにみられる2種類のリジン生合成経路において、初発酵素 AK の制御機構や、新規キャリアタンパク質を用いる生合成機構やその進化について明らかにした。またタンパク質アセチル化という比較的新しい酵素調節の概念に着目し、ロイシン生合成の鍵酵素 IPMS の制御機構を見出した。今後もバクテリアの持つ多様で特徴的な代謝経路やその制御機構を探索していきたいと考えている。

(引用文献)

- 1) Yoshida A, Tomita T, Kurihara T, Fushinobu S, Kuzuyama T, Nishiyama M. Structural insight into concerted inhibition of $\alpha\beta_2$ -type aspartate kinase from *Corynebacterium glutamicum*. J. Mol. Biol. Vol. 368, p 521–536, (2007)
- 2) Yoshida A, Tomita T, Kuzuyama T, Nishiyama M. Mechanism of concerted inhibition of $\alpha\beta_2$ -type hetero-oligomeric aspartate kinase from *Corynebacterium glutamicum*. J. Biol. Chem. Vol. 285, p 27477–27486, (2010)
- 3) Yoshida A, Tomita T, Fujimura T, Nishiyama C, Kuzuyama T, Nishiyama M. Structural insight into amino group-carrier protein-mediated lysine biosynthesis: crystal structure of the LysZ-LysW complex from *Thermus thermophilus*. J. Biol. Chem. Vol. 290, p 433–447, (2015)
- 4) Yoshida A, Tomita T, Atomi H, Kuzuyama T, Nishiyama M. Lysine biosynthesis of *Thermococcus kodakarensis* with the capacity to function as an ornithine biosynthetic system. J. Biol. Chem. Vol. 291, p 21630–21643, (2016)
- 5) Yoshida A, Kosono S, Nishiyama M. Characterization of two 2-isopropylmalate synthase homologs from *Thermus thermophilus* HB27. Biochem. Biophys. Res. Commun. Vol. 501, p 465–470, (2018)

謝 辞 本研究は、東京大学生物生産工学研究センター細胞機能工学研究室、および同微生物機能代謝工学研究室にて実施したものです。リジン生合成酵素の機能と調節に関する構造生物学的な研究を行う機会を与えてくださり、学生時代より今まで多大なご指導を頂くとともに、本賞にご推薦くださいました、西山真先生に心より感謝申し上げます。高度好熱菌のタンパク質アシル化修飾に関する研究に取り組む機会を与えてくださり、ご指導頂きました古園さおり先生に厚く御礼申し上げます。細胞機能工学研究室において、日頃よりご助言、ご指導いただきました葛山智久先生に心より御礼申し上げます。本研究を遂行するにあたり、多くの先生方のご協力を賜りました。この場を借りて感謝申し上げます。また本研究に貢献していただいた研究員、学生の方々ははじめ、日頃よりご支援ご協力いただきました、細胞機能工学研究室・微生物機能代謝工学研究室の関係者の皆様に深く感謝申し上げます。



ビール酵母の発酵に寄与する因子解明と産業への利用

アサヒビール株式会社 大 室 蘭

はじめに

酵母によるアルコール発酵は酒類製造方法として人類に古くから慣れ親しまれている現象である。ビール酵母によりつくられるビールの歴史は古く、紀元前8000~4000年まで遡ると言われている。ビール醸造において、酵母は麦汁と呼ばれる大麦やその他副原料を煮てつくられる液に含まれる糖を栄養源として、発酵によりアルコールと炭酸ガスを生成する。発酵工程はビール醸造における重要な工程の一つであり、その挙動はアルコール生産量やビールの香味成分等ビール品質に大きく影響する。従って、つくりたいビールに合った発酵力の高い酵母の選択・使用が好ましい。しかし発酵は複雑な現象であり、ビール酵母の発酵については未だ分かっていないことが多くその解明が望まれている。今回はビール酵母の中でも、世界で最も飲まれるお酒の一つであるラガータイプのビールづくりに使用される下面発酵ビール酵母 (*Saccharomyces pastorianus*) の発酵性に寄与する因子について、その一端が明らかとなったので紹介する。

1. 下面発酵ビール酵母について

はじめに、ビール酵母の分類について簡単に述べる。ビール酵母はその性質により、大きく上面発酵ビール酵母 (*S. cerevisiae*) と下面発酵ビール酵母 (*S. pastorianus*) の2種類に分けられる。上面発酵ビール酵母は発酵後期に発酵中に発生する炭酸ガスとともに液上層に浮き上がることからその名が付き、高温 (20℃前後)、短期間で発酵させるエールタイプのビール醸造に使用される。下面発酵ビール酵母は発酵後期において酵母が凝集し、タンク底に沈殿する性質を持ち、低温 (10℃前後) で比較的時間をかけて発酵させるラガータイプのビール醸造に使用される。下面発酵ビール酵母の凝集沈降能により、遠心分離等せずにタンク底から酵母を回収して次のビール醸造に繰り返し用いることで効率的なビール製造が可能となった。

古くより使用されてきた上面発酵ビール酵母と比べ下面発酵ビール酵母によるビール醸造は歴史が浅く、広まったのは19世紀になってからであるが、上述した生産効率の良さや低温発酵による微生物汚染抑止効果等により下面発酵ビール酵母を使用したラガータイプのビールは世界で主流となった。その由来についても多くの研究が行われ、2011年に南米パタゴニアの森に生育するブナの葉より野生酵母 *S. eubayanus* が発見され、その全ゲノム配列解読結果より下面発酵ビール酵母は *S. cerevisiae* と *S. eubayanus* との融合体であると考えられている¹⁾。

上述の通り、下面発酵ビール酵母は *S. cerevisiae* 型 (Sc型) と *S. eubayanus* 型 (Se型) のゲノムを有する異種高次倍数体であり、その複雑な遺伝的背景も発酵機構の解明を難しくしている。以降、筆者らが下面発酵ビール酵母の発酵寄与因子解明を目的として研究を行い得られた知見について示す。

2. 染色体構造変化と高発酵に寄与する遺伝子解明

当社が現在主力商品のビール醸造に使用している下面発酵ビール酵母は、発酵速度が速いため発酵後の残糖が少なく、後味の残らないキレに優れたビールをつくりうる酵母として過去に馴化培養により選抜育種された。筆者らは、次世代シーケンサによるゲノム比較解析を行い、育種株では親株と比較してグルコース取り込み、タンパク質合成、解糖系等、発酵促進に関わる遺伝子が座乗するいくつかの染色体のコピー数が倍加していることが明らかとなった。違いがみられた染色体に座乗する遺伝子のうち、グルコース取り込みに関わる *Se* 型 *YCK1* (*SeYCK1*) 遺伝子に着目した。*SeYCK1* 遺伝子を過剰発現させたモデル下面発酵ビール酵母について発酵力が向上することを確認し、育種株の高発酵力の一因を示した (図1)²⁾。以上により、*SeYCK1* 遺伝子のコピー数倍加による発酵力向上が、糖の取り込み残しを最小限にしてビール中の余分な後味を減らしてキレの良さを実現していることが示唆された。本研究では高発酵力という要素に加えて、日本市場における重要なビール特性の一つである「キレ」への関与が示唆される遺伝子を抽出した。現在、工場で使用中の本株やその他当社保有株について染色体の構造変化や遺伝子コピー数変化をモニタリングすることで「キレ」等のビール品質のさらなる安定化への取り組みが開始されている。

3. 高濃度醸造における高発酵に寄与する因子解明

3-1. 高濃度醸造について

近年、高濃度醸造と呼ばれる、通常よりも糖分等のエキス分含量の高い麦汁中でも健全に発酵可能なさらに高い発酵力を持つビール酵母が望まれている。一般的にビールは、エキス分10~12%程度の麦汁から発酵によりアルコール5% (v/v) 程度生成させて製造している。通常よりも高いエキス濃度の麦汁を発酵させ、より高いアルコール濃度のビールを製造することが出来れば、それを希釈して使用することでコスト削減や製造効

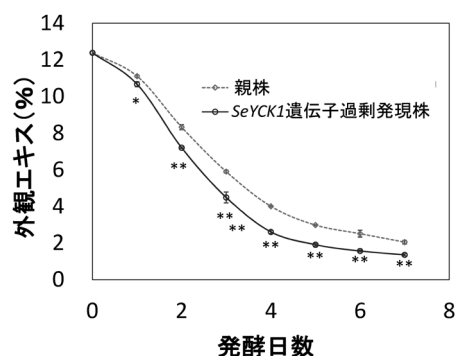


図1. *SeYCK1* 遺伝子過剰発現株の発酵挙動
(* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

ビール酵母の発酵指標として一般的に用いられている、外観エキス値について、24時間毎の測定結果を示した。

率向上が見込める他、高アルコールビールといった新価値を持つビールをつくることも可能となる。これまでも高温発酵や酸素供給、ミネラル等の発酵助剤添加による発酵改善が試みられてきたが、ビール酵母は一般に高濃度醸造条件下（高浸透圧、高アルコール）においては増殖阻害による発酵遅延、さらには発酵停止が生じてしまうため高濃度醸造の実現は非常に困難な状況であり、その解決が期待されている。本項では、高濃度醸造における下面発酵ビール酵母の発酵寄与因子について筆者らの最新の知見について報告する。

3-2. 細胞周期移行欠損による発酵力向上

はじめに、発酵中にアルコール 20% (v/v) 程度産生可能という高い発酵力を示す清酒酵母 (*S. cerevisiae*) に着目した。近年、その高発酵力の一因として、アルコール濃度上昇を含む多様な外界ストレスを感知しても休止期移行に欠損を示して増殖・発酵を停止しないことが報告されている³⁾。多くの酵母は、ストレスを感知すると Rim15p の活性化によって休止期移行が引き起こされるが、清酒酵母では、*RIM15* 遺伝子上の機能欠失変異により休止期移行に欠損が生じる³⁾。また実験室酵母において、 G_1 期進行に関わる G_1 サイクリン Cln3p の分解抑制によって休止期移行を阻害する *CLN3-1* 変異を導入すると、発酵速度が向上することが明らかとなっている³⁾。筆者らは、モデル下面発酵ビール酵母を用いて清酒酵母と同様の休止期移行欠損を示す株を遺伝子工学的に作製し、高濃度条件下において発酵速度向上を示すことを明らかにした⁴⁾。本知見を活用し、酵母発酵力の判断指標として細胞周期のモニタリングを行う試みを行っており、実製造への応用展開が期待される。

3-3 S-アデノシルメチオニン高蓄積による発酵力向上

上述の通り細胞周期関連遺伝子の改変によりビール酵母の発酵速度向上に成功しているが、日本市場において、ビール醸造における遺伝子組換え体使用のハードルは高く、遺伝子組換え技術によらない高発酵力酵母の育種技術を開発することが望ましい。そこで筆者らは続いて、発酵中の代謝産物に着目し研究を行った。前述の研究にて作製した、高発酵性を示す休止期移行欠損株における高濃度醸造下での発酵時の代謝産物について網羅解析を行い、発酵中に S-アデノシルメチオニン (SAM) の酵母内蓄積量が増加することを見出した。また、麦汁中への SAM 添加や酵母内へ SAM を高蓄積することが知られる *ADO1* 遺伝子破壊が酵母の発酵速度を向上させることを示し、酵母内への SAM 蓄積が解糖系促進に作用することを明らかにした。さらに、酵母内へ SAM を高蓄積することで知られるコルディセピン耐性を持つ株をモデル下面発酵ビール酵母より取得して、当該酵母が高濃度醸造下にて親株よりも発酵速度が向上したことを示した (図2)⁵⁾。本研究により遺伝子組換え技術を使わずにビール酵母の発酵力を高めるための新たな育種技術の確立に成功した。

おわりに

下面発酵ビール酵母は、その凝集沈降性や低温発酵能等、ビールづくりに合った特徴を持つ醸造酵母が自然に選抜されて得られてきた歴史がある。ビールづくりに合わせてビール酵母が進化していったと言ってもいいだろう。これからは自然選抜を待つのではなく、今回発酵性に着目して得られた知見を発酵

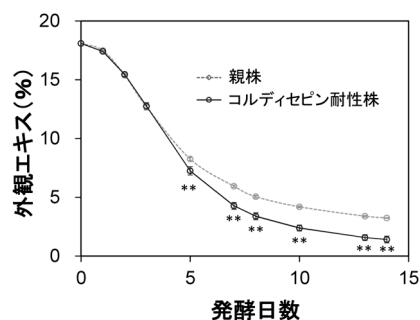


図2. コルディセピン耐性株の発酵挙動

(* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

ビール酵母の発酵指標として一般的に用いられている、外観エクス値について、24時間毎の測定結果を示した。

制御や高発酵酵母育種に活用したように、ビール酵母の特徴を研究によって裏付け、そこをターゲットとした新酵母育種技術や品質安定化、効率化に貢献する醸造技術を開発していくことが望まれる。ヒトがビール酵母を進化させることで、うまい！ビールづくりのより一層の発展を期待するとともに、本研究がその一助となれば幸いに思う。

(引用文献)

- 1) Diego, L., Chris, T. H., Elisabete, V., Carla, G., Jim, D., Mark, J., P. G. and José, P. S., Microbe domestication and the identification of the wild genetic stock of lager-brewing yeast. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**(35), 14539–14544 (2011)
- 2) Oomuro, M., Motoyama, Y., and Watanabe, T., Isolation of a lager yeast with an increased copy number of the *YCK1* gene and high fermentation performance. *J. Inst. Brew.*, DOI: 10.1002/jib.543, (2018)
- 3) 渡辺大輔 清酒酵母の高発酵性に関する遺伝学的研究. 生物工学会誌, **91**(1), 2–9 (2013)
- 4) Oomuro, M., Kato, T., Zhou, Y., Watanabe, Motoyama, Y., Yamagishi, H., Akao, T. and Aizawa, M., Defective quiescence entry promotes the fermentation performance of bottom-fermenting brewer's yeast. *J. Biosci. Bioeng.*, **122**(5), 577–582 (2016)
- 5) Oomuro, M., Watanabe, D., Sugimoto, Y., Kato, T., Motoyama, Y. and Takagi, H., Accumulation of intracellular S-adenosylmethionine increases the fermentation rate of bottom-fermenting brewer's yeast during high-gravity brewing. *J. Biosci. Bioeng.*, **126**(6), 736–741 (2018)

謝 辞 本研究の高濃度醸造発酵に関する部分の多くは、共同研究として貴重なご助言を頂き成し遂げられたものです。独立行政法人酒類総合研究所 赤尾健 醸造微生物研究副部門長、国立大学法人 奈良先端科学技術大学院大学 高木博史教授、渡辺大輔 助教に深謝致します。また、社内での研究遂行にあたり、ご理解とご支援頂きましたアサヒビール株式会社 渡邊哲也 酒類開発研究所長、山岸裕美 製品保証センター長、水谷正憲 酒類開発研究所開発第一部長に深く御礼申し上げます。また同じ部署にて暖かい激励を下されました本山靖朗博士、舩田晋博士、砂川忠弘博士、加藤拓博士、また開発部署に異動後に研究成果の開発・生産への展開を応援して下さいましたアサヒビール株式会社の現同僚の皆様にご協力なくして本受賞は成し得ませんでした。関係者の皆様へ深く御礼申し上げます。



アロエベラ由来ステロールの機能性とその応用に関する研究

森永乳業株式会社素材応用研究所 田中 美 順

はじめに

食品成分の中には、栄養の供給源のみならず、様々な保健機能を有する成分が存在する。その食品素材中の有効成分を同定し、機能性とそのメカニズムの解明、体内動態、安全性として、ヒトでの有効性のエビデンスの取得が、機能性食品素材を健康維持や疾病予防に利用する上で重要な課題となる。

アロエベラは、古くから人類に利用されてきた植物であるが、その葉皮と液汁を除いたアロエベラ葉肉は、日本でも食用としてヨーグルトなどに利用されている。本稿では、アロエベラ葉肉の保健機能とその関与成分に関する我々の研究とその応用について紹介する。

1. アロエステロールの同定

過去の海外の研究で、2型糖尿病患者において糖尿病薬とアロエベラ葉肉の併用摂取によって空腹時血糖値、HbA1c等が低下する報告があったがその関与成分は不明であった。そこで、アロエベラの保健機能を科学的に調べるため、生活習慣病の一つの疾患である2型糖尿病のモデルを用いて検討した結果、アロエベラ葉肉摂取による抗糖尿病を確認した。そこで高血糖値改善効果を指標にした成分精製とその構造解析を行った結果、アロエベラ葉肉の新たな保健機能を持つ有効成分としてアロエステロール（シクロラノスタン化合物類及びロフェノール化合物類）を同定した¹⁾ (図1)。

2. アロエステロールの抗肥満効果とその作用機序

次に、生活習慣病の最初の引き金の一つとなる肥満に対するアロエステロールの効果を調べるため、各肥満モデルでの検討を行った結果、アロエベラ葉肉及びアロエステロール摂取による、内臓脂肪蓄積予防効果及びインスリン抵抗性改善効果を確認した²⁾。このアロエステロールの作用メカニズムを解明するため、他の転写因子類と相互作用をしながら糖・脂質代謝のマスターレギュレーターとして働くことが知られている受容体型核内転写因子である Peroxisome proliferators-activated recep-

tor (PPAR) に着目し、in vitro のルシフェラーゼアッセイ系で検討した結果、アロエステロールが PPAR リガンド活性を有することを明らかにした³⁾。さらに、肥満モデルでの定量的遺伝子発現解析から、アロエステロールの摂取によって脂肪酸代謝（脂肪燃焼）が亢進していることが示唆された。

3. アロエステロールのヒト皮膚線維芽細胞への作用

過去の研究によって、アロエベラ葉肉の皮膚への保健機能として、塗布による創傷および火傷の治癒促進や表皮におけるアロエベラ成分の効果が報告されていたが、経口による皮膚への効果や真皮への作用に関する報告はほとんどなかった。

皮膚の表皮は、水分の蒸散を防ぐとともに、有害成分の新入を防ぎ、真皮は、線維芽細胞によって産生されるコラーゲン、エラスチン、ヒアルロン酸などによって皮膚構造を維持している。このような表皮や真皮の働きによって、皮膚の健康が維持されているが、紫外線や乾燥などの外部環境や、生物学的な加齢にともなう線維芽細胞の減少や機能低下などにより皮膚機能の低下や老化が引き起こされる。そこで、ヒト真皮線維芽細胞を用いた in vitro での検討を行った結果、アロエステロールが線維芽細胞に直接的に働きかけ、コラーゲンおよびヒアルロン

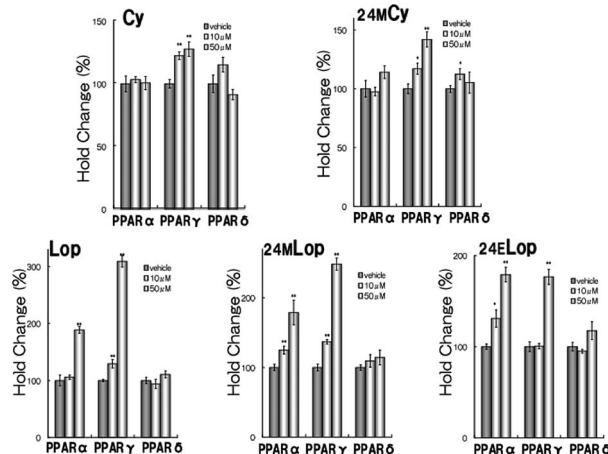


図2. アロエステロールのPPARs リガンド活性

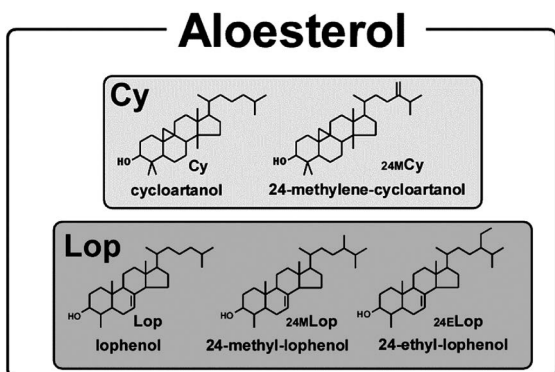


図1. アロエステロールの構造式

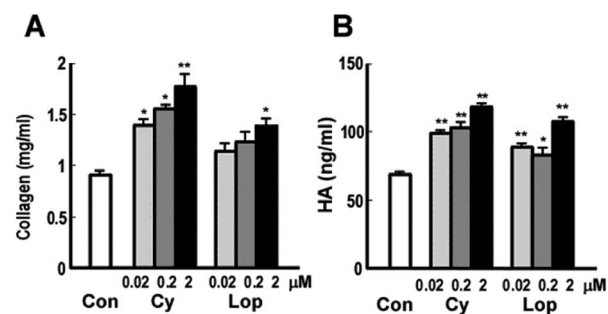


図3. ヒト皮膚線維芽細胞におけるアロエステロール (Cy, Lo) の A コラーゲン, B ヒアルロン酸 (HA) 産生促進作用

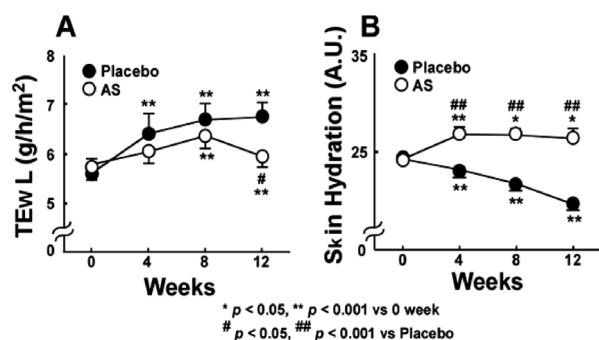


図4. A 経皮水分蒸散量およびB皮膚水分量におけるアロエステロール (AS) の効果

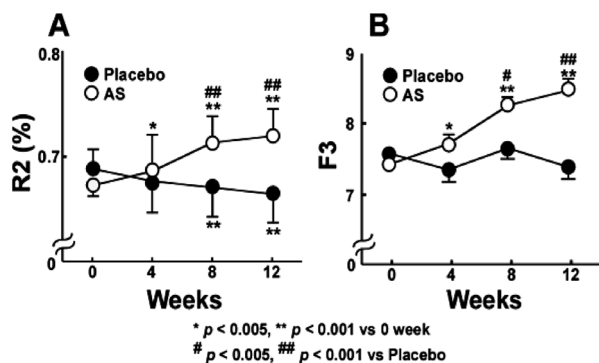


図5. 皮膚弾力性 (A: R2値, B: F3値) におけるアロエステロール (AS) の効果

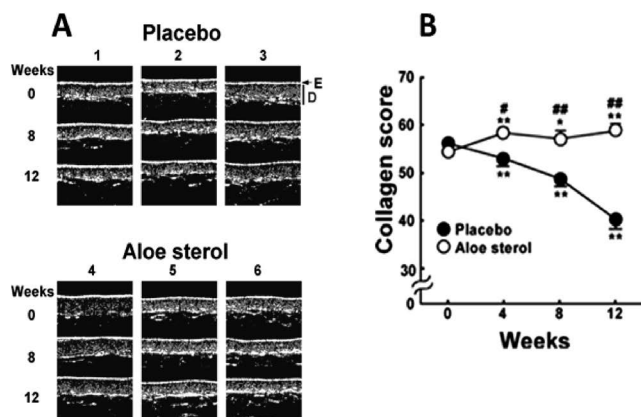


図6. A: 皮膚の超音波画像 (明るい部分がコラーゲン密度高)
B: 真皮コラーゲンスコア

酸合成を亢進して、産生量を増やすことを見出した⁴⁾。

4. アロエステロールの皮膚臨床試験

紫外線はヒト皮膚老化の原因の一つであるが、光老化モデルにおいて、アロエステロールの経口投与により、紫外線による皮膚水分量低下予防や弾力性低下予防の効果が確認された。そこで次に、健康女性を対象としてアロエステロール含有するヨーグルトを12週間摂取する無作為化二重盲検で検討を行った⁵⁾。その結果、摂取前および対照群と比較し、経皮水分蒸散量 (TEWL) が有意に低値を示し、皮膚の水分量が有意に高値を示すことが確認された (図4)。さらに皮膚の弾力性を示す指標であるR2およびF3が有意に増加することを見出した (図5)。

真皮の超音波画像では、アロエステロール群で経時的なコラーゲンの増加 (Dでの光っている部分) が観察され (図6A) た。この画像より算出した真皮のコラーゲン密度スコアは、アロエステロール摂取で、摂取前及びプラセボ対照群に比べ有意

に増加した (図6B)。

最近の研究により、真皮のコラーゲン密度低下と皮膚の裂傷との関連が報告されており、真皮を健康な状態を保つことが特に高齢者において重要であると考えられている。さらに、真皮層のコラーゲン繊維の密度や3次元構造の状態を反映する弾力性は、真皮の状態を反映する指標と考えられる。

近年外用だけでなく経口成分による、皮膚状態の維持・改善の需要が高まっている。アロエステロールは、経口摂取後吸収され血中に移行することが確認されている。よってアロエステロールは、皮膚のバリア機能を維持して肌の潤いを保つとともに、真皮コラーゲン量を増やして肌の弾力性を維持する効果で、皮膚の健康に貢献できる食品成分と考えられる。

おわりに

本研究では、アロエベラという古くから世界中で利用されていた食品素材から機能性成分を同定し、その保健機能について研究を継続・発展させながら、ヨーグルト等の食品へ応用してきた。

さらに近年では、各種安全性試験の実施によりアロエステロールを含有する食品素材の安全性の確認を行うと共に、アロエステロールを様々な食品形態へ応用できるよう、超臨界CO₂を用いた抽出物製造方法を開発している⁶⁾。

今後も、機能性研究から開発された食品を通じて、人々の健康の維持・増進に貢献したいと考えている。

(引用文献)

- 1) Tanaka M., Misawa E., Ito Y., Habara N., Nomaguchi K., Yamada M., Toida T., Hayasawa H., Takase M., Inagaki M., Higuchi R., Identification of five phytosterols from aloe vera gel as anti-diabetic compounds, *Biol. Pharm. Bull.*, 29(7), 1418-1422 (2006)
- 2) Misawa E., Tanaka M., Nomaguchi K., Toida T., Takase M., Iwatsuki K., Kawada T., Administration of phytosterols isolated from Aloe vera gel reduce visceral fat mass and improve hyperglycemia in Zucker Diabetic Fatty (ZDF) rats, *Obes. Res. Clin. Pract.*, 2, 239-245 (2008)
- 3) Nomaguchi K., Tanaka M., Misawa E., Yamada M., Toida T., Iwatsuki K., Goto T., Kawada T., Aloe vera phytosterols act as ligands for PPAR and improve the expression levels of PPAR target genes in the livers of mice with diet-induced obesity, *Obes. Res. Clin. Pract.*, 5(3), e190-e201 (2011)
- 4) Tanaka M., Misawa E., Yamauchi K., Abe F., Ishizaki C., Effects of plant sterols derived from Aloe vera gel on human dermal fibroblasts in vitro and on skin condition in Japanese women, *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.*, 8, 95-104 (2015)
- 5) Tanaka M., Yamamoto Y., Misawa E., Nabeshima K., Saito M., Yamauchi K., Abe F., Furukawa F., Effects of Aloe sterol supplementation on skin elasticity, hydration, and collagen score: a 12-week double-blind, randomized, controlled trial, *Skin Pharmacol. Phys.*, 29, 309-317 (2016)
- 6) Tanaka M., Yamada M., Toida T., Iwatsuki K., Safety evaluation of supercritical carbon dioxide extract of aloe vera gel, *J. Food Sci.*, 77(1), T2-T9 (2012)

謝 辞 本研究は、森永乳業株式会社の素材応用研究所にて行われたものです。また、京都大学、東北大学、九州大学、和歌山県立医科大学、藤田保健衛生大学とも、アロエステロールに関する共同研究を行いました。研究所メンバーの皆様、ご指導いただきました先生方に深く感謝致しますと共に、御礼申し上げます。

ポリフェノールの体内動態に関する研究



サントリーウエルネス株式会社 富 森 菜美乃

はじめに

洋酒，ビール，飲料や健康食品等には，植物由来のポリフェノールが含まれている。ポリフェノールは，ヒトにおいて様々な生理作用が報告されているが，科学的根拠のある商品を世に出すためには，効果・効能と安全性の根拠を示す必要がある。十分量吸収されているのか，ターゲット組織に届くのか，いつ・どのようにして体外へ排泄されるのか，薬の代謝や輸送に影響する可能性がないか等，ポリフェノールの体内動態を把握し，正しく理解することが重要である。また，生理機能の詳細な作用メカニズムを解明するためにも，体内動態を把握することが大切である。

1. セサミン・エピセサミンの体内動態

セサミンはゴマリグナンの一種で，ゴマ種子中に約1%程度含まれる成分である。エピセサミンはセサミンの立体異性体であり，ゴマ油の脱臭・脱色過程でセサミンから約半分程度がエピセサミンに変換されることにより得られる。セサミンやエピセサミンには抗酸化作用，日常的に疲労を感じている方の睡眠の質の改善作用など様々な生理機能が報告されている。

1-1. セサミン，エピセサミンの反復摂取

セサミンとエピセサミンを含有するサプリメントを用い，健康成人男女24名を対象に，過剰摂取による安全性をプラセボ対照並行群間試験により確認した。1日摂取目安量の5倍量(50 mg)を4週間継続摂取することにより安全性上の問題は認められなかった。また，10名について摂取初日と最終日の血漿中セサミンおよびエピセサミン濃度推移，摂取1，2週間後のトラフ濃度を測定した。初日の単回摂取において，セサミン及びエピセサミンの血漿中濃度は5時間後に最大となり，その後減衰した。血漿中セサミンおよびエピセサミン濃度は摂取7日目までに定常状態に達した。また，セサミンおよびエピセサミンの血漿中濃度推移は，重ね合わせの原理により，単回摂取の単純な繰り返しで説明でき，4週間摂取による蓄積性は認められないことを確認した¹⁾。これらの結果は，体内動態の観点からもセサミンおよびエピセサミンの安全性を担保するものである。

1-2. セサミン，エピセサミンの代謝

セサミンはP450により代謝されることが報告されているが，ヒトにおけるセサミンおよびエピセサミンの代謝についての報告はなかった。

そこで，ヒト肝ミクロソームを用いてセサミンおよびエピセサミンの代謝試験を実施した。セサミンはP450によりメチレンジオキシ基が酸化的に脱メチレン化され，カテコール基を有する2つの代謝物SC1およびSC2が生成すること(図1)が確認された²⁾。エピセサミンもセサミン同様，P450によりメチレンジオキシ基が酸化的に脱メチレン化され，カテコール基を

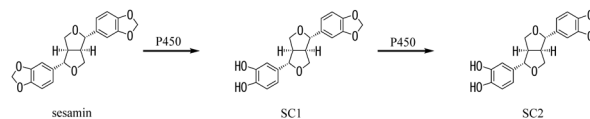


図1. セサミンの代謝物と代謝経路

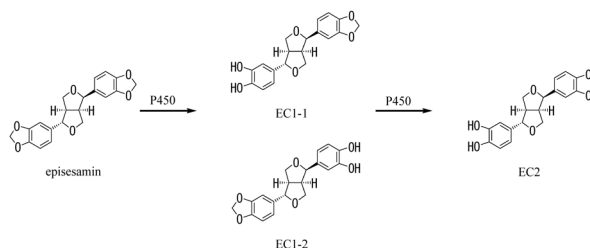


図2. エピセサミンの代謝物と代謝経路

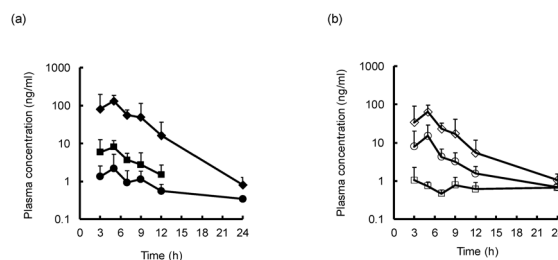


図3. セサミン，エピセサミンおよび代謝物の血漿中濃度
代謝物は β -glucuronidase/sulfataseで加水分解後の濃度。
●セサミン，◆SC1，■SC2，○エピセサミン，◇EC1，□EC2

有する3つの代謝物EC1-1，EC1-2およびEC2が生成すること(図2)が確認された²⁾。

セサミンとエピセサミンの混合物50 mgを単回摂取したヒトの血漿を β -glucuronidase/sulfataseで加水分解したところ，血漿中にセサミンの代謝物であるSC1，SC2およびエピセサミンの代謝物であるEC1，EC2を検出した。セサミン及びエピセサミンは吸収された後，肝臓でP450により代謝され，さらに抱合化され，血漿中ではセサミンやエピセサミンよりも抱合体が高濃度に存在することを明らかにした(図3)¹⁾。これらの結果は，セサミンおよびエピセサミンの機能において，代謝物が寄与している可能性を示すものである。

1-3. セサミンの分布

[¹⁴C]セサミンを用いてマスバランス，組織分布および組織における代謝物プロファイルの解明に取り組んだ。[¹⁴C]セサミンは90%以上が吸収され，肝臓においてP450により代謝され続いてメチル化やグルクロン酸または硫酸抱合を受け，尿または胆汁中に排泄された。セサミンは全身に広く分布したが，特に肝臓と腎臓に多く分布し，主に抱合体として体液および組織に存在していることを明らかにした³⁾。これらの結果は，肝

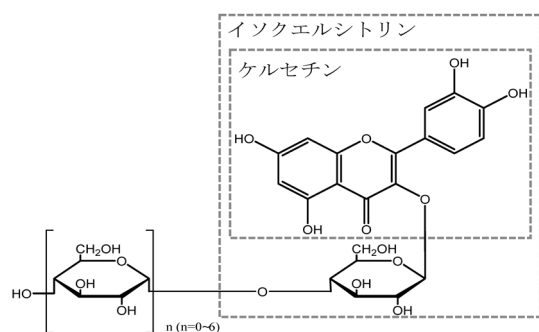


図4. ケルセチン配糖体

臓や腎臓がセサミンのターゲット組織として有効であること、セサミンの作用メカニズムを明らかにする上で代謝物が重要であることを示している。

2. ケルセチン配糖体の体内動態

ケルセチン配糖体はソラマメ科植物であるエンジュから抽出されたルチンを酵素処理することにより得られ、イソクエルシトリンのグルコース残基にグルコースが α -1,4結合で付加している(図4)ため水溶性が高い。

小腸上皮から吸収される際にケルセチン配糖体は加水分解されケルセチンとして吸収されるが、付加するグルコースの数は少なすぎても多すぎても吸収性が損なわれる⁴⁾。吸収されたケルセチンの一部はメチル化されイソラムネチンとなる。続いて、グルクロン酸または硫酸抱合されるため、血漿中にケルセチンはごくわずかで大半はケルセチンまたはイソラムネチンの抱合体として存在する。

ケルセチンには抗酸化作用、脂質低下作用や抗炎症作用など様々な生理機能が報告されている。ケルセチンの体内動態に関する研究も多くなされているが、ヒトにおけるケルセチン配糖体の体内動態に関する報告はわずかであった。

そこで、ヒトにおけるケルセチン配糖体含有飲料(イソクエルシトリンとして110 mg 含)を単回摂取時のケルセチン配糖体の体内動態を評価した。血漿中濃度は、 β -glucuronidase/sulfataseで加水分解し総ケルセチン(ケルセチン、ケルセチンのグルクロン酸抱合体およびケルセチンの硫酸抱合体総量)として定量した。ケルセチン配糖体は速やかに吸収され、総ケルセチンの血漿中濃度は0.5時間で最大となりその後減衰した。血漿中のケルセチンは微量であるものの、その抱合体が高濃度に存在することを明らかにし、その代謝物に脂肪分解促進作用があることと併せて、体内動態の観点から有効性メカニズムを証明した。

また、ケルセチン配糖体含有飲料を1日1本28日間反復摂取した際の血漿中総ケルセチン濃度は、7日までに定常状態に達した。総ケルセチンの血漿中濃度推移は、重ね合わせの原理により、単回摂取の単純な繰り返しで説明でき、蓄積性は認められないことを確認した。

ヒトにおけるケルセチン配糖体の体内動態、安全性に関する情報を付与することで、2013年にケルセチン配糖体を含む体脂肪低減作用を示す飲料「大人ダカラ」が特定保健用食品として許可された。その後、ケルセチン配糖体を含有する「伊右衛門 特茶」が特定保健用食品として許可され、その開発については2017年度農芸化学技術賞を受賞している。体脂肪低減を期待した飲料以外にも、抗酸化・抗炎症作用を期待して、ケルセチン配糖体を配合した健康食品として、「グルコサミンアクティブ」、「ロコモア」がともに機能性表示食品として受理されている。

おわりに

セサミンやケルセチンはヒトにおける体内動態が明らかとなってきたが、吸収・分布・代謝・排泄いわゆるADMEを定量的に説明できるポリフェノールはまだ少ない。

体内動態研究において、医薬品との一番の違いはバイオアベイラビリティーの低さである。医薬品の場合は活性本体である未変化体の動態が大切であり、バイオアベイラビリティーが低いものは開発候補になりにくい。しかし、食品成分のなかでもポリフェノールは水酸基を有し、吸収後速やかに抱合化されるため、バイオアベイラビリティーは非常に低いものが多く、初回通過効果により、未変化体が血漿中や組織中にほとんど検出されず、抱合体が高濃度に存在する。

体内動態研究を通じて、効果・効能および安全性の根拠を示すだけでなく、体内での活性本体やメカニズムの解明にも貢献できれば幸いである。

(引用文献)

- 1) Tomimori N, Tanaka Y, Kitagawa Y, Fujii W, Sakakibara Y, Shibata H Pharmacokinetics and safety of the sesame lignans, sesamin and episesamin, in healthy subjects. *Biopharm Drug Dispos.*, 34(8), 462-73, (2013)
- 2) Tomimori N, Nakai M, Ono Y, Kitagawa Y, Kiso Y, Shibata H Identification of the metabolites of episesamin in rat bile and human liver microsomes. *Biol Pharm Bull.*, 35(5), 709-16, (2012)
- 3) Tomimori N, Rogi T, Shibata H Absorption, distribution, metabolism, and excretion of [14 C] sesamin in rats. *Mol Nutr Food Res.*, 61(8), doi: 10.1002/mnfr.201600844, (2017)
- 4) 小野佳子, 富森菜美乃, 立石法史, 森脇将光, 栄村和浩, 奥山秀二 ケルセチン配糖体組成物およびその調製方法. 特許3896577号

謝 辞 本研究におきましてご指導頂きました日本農芸化学会の諸先生方、薬物動態学専門の先生方に深く感謝申し上げます。本研究はサントリーウエルネス株式会社の同僚、先輩そして多くの上司に支えて頂くことで成し遂げることができました。この場をお借りして、御礼申し上げます。また、ヒトでの体内動態評価に協力頂いたサントリー MONOZUKURI エキスパート株式会社の関係者の皆様にも、深く感謝いたします。

日本農芸化学会
鈴木 賞

日本農学会扱

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

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

本 会 扱

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

氏名
六所 文三
堀 信一
尾崎 準一
浜口栄次郎
山本 亮
尾上哲之助
村川 重郎
深見 利一
佐々木林治郎
有山 恒
櫻井 芳人
木原芳次郎
大野 一月
中浜 敏雄
住江 金之
植村定治郎
滝野 慶則
本江 元吉
小柳 達男
山田 浩一
小林 達吉
長谷川武治
小野寺幸之進
村上 英也
小原哲二郎
志村 憲助
初田 勇一
宗像 桂
清水 純夫
福井 三郎
中西 武雄
山西 貞
有馬 啓
丸尾 文治
辻村 克良
森田 雄平
田村 学造
松井 正直
原田 篤也
米原 弘
池田庸之助
千葉 英雄
安藤 忠彦
村尾 澤夫
古賀 正三
高橋 甫
上田誠之助
齋藤 日向
松田 和雄
松橋 通生
高尾 彰一
並木 満夫

日本農芸化学会賞

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
1	昭和61年 (1986)	微生物機能の解析と応用に関する研究	別府 輝彦	東大農
2	昭和61年 (1986)	微生物酵素の機能開発の新展開	山田 秀明	京大農
3	昭和62年 (1987)	蛋白質高生産菌の発見と応用に関する研究	鶴高 重三	名大農
4	昭和62年 (1987)	植物培養細胞の機能分化と物質生産に関する基盤的研究	山田 康之	京大農
5	昭和63年 (1988)	昆虫脳神経ペプチドに関する生物有機化学的研究	鈴木 昭憲	東大農
6	昭和63年 (1988)	細菌細胞表層に関する研究	水島 昭二	東大応微研・名大農
7	平成元年 (1989)	好アルカリ性微生物とアルカリ酵素の研究	堀越 弘毅	東工大工
8	平成元年 (1989)	微生物生活環制御物質に関する生物有機化学的研究	丸茂 晋吾	名大農
9	平成2年 (1990)	細胞増殖・分化の制御に関与する天然生理活性物質の有機化学的研究	小清水弘一	京大農
10	平成2年 (1990)	酵母菌の性分化シグナルに関する研究	福井 作蔵	福山大工
11	平成3年 (1991)	植物細胞オルガネラの動的性状の生化学的・分子生物学的研究	旭 正	名大農
12	平成3年 (1991)	遺伝子の高次構造と機能発現に関する分子生物学的研究	駒野 徹	京大農
13	平成4年 (1992)	アミノ酸代謝関連酵素の新しい機能と応用面の開発	左右田健次	京大化研
14	平成4年 (1992)	海洋生物毒の化学および動態に関する研究	安元 健	東北大農
15	平成5年 (1993)	葉緑体での活性酸素の生成と消去の分子機構	浅田 浩二	京大食研
16	平成5年 (1993)	生体膜リン脂質の多機能性に関する生化学的研究	鬼頭 誠	京大食研
17	平成6年 (1994)	食品の多用な機能の解析と設計に関する酵素学的・分子生物学的研究	荒井 綜一	東大農
18	平成6年 (1994)	細菌胞子の発芽と形成に関する分子生物学的研究	小林 泰夫	東農工大農
19	平成7年 (1995)	ゼニゴケ葉緑体およびミトコンドリアゲノムの全構造の解明	大山 莞爾	京大農
20	平成7年 (1995)	複合糖質に関する合成研究	小川 智也	東大院農・理研
21	平成8年 (1996)	アブラナ科植物の自家不和合性に関する生物有機化学的及び分子生物学的研究	磯貝 彰	奈良先端大
22	平成8年 (1996)	合成化学を機軸とした生理活性天然物研究と新展開	市原 耿民	北大農
23	平成9年 (1997)	酵母細胞の分子育種に関する遺伝生化学的研究	木村 光	京大食研
24	平成9年 (1997)	C-P結合形成の分子機構の解明—生物有機化学と分子生物学の接点	瀬戸 治男	東大分生研
25	平成10年 (1998)	分子遺伝学的手法にもとづく生物生産の増強に関する基盤研究	魚住 武司	東大院農生科
26	平成10年 (1998)	赤血球造血因子(エリスロポエチン)の新しい生理作用の発見と生合成の調節機構に関する研究	佐々木隆造	京大院農
27	平成11年 (1999)	黄色ブドウ球菌の細胞崩壊毒素の遺伝子、構造及び作用機構の解明	神尾 好是	東北大農
28	平成11年 (1999)	微生物遺伝子の発現制御に関する基礎および応用研究	塚越 規弘	名大院生農
29	平成12年 (2000)	生物の信号伝達に関する生物有機化学的研究	磯部 稔	名大院生農
30	平成12年 (2000)	食品アレルギーの誘導・抑制に関する腸管免疫の特性に関する研究	上野川修一	東大院農生科
31	平成13年 (2001)	微生物機能タンパク質の分子細胞学的研究	熊谷 英彦	京大院生科
32	平成13年 (2001)	光に応答する植物遺伝子に関する応用分子生物学的研究	佐々木幸子	名大院生農
33	平成14年 (2002)	酸化ストレス制御を中心とする食品機能因子の化学と作用機構に関する研究	大澤 俊彦	名大院生農
34	平成14年 (2002)	生理活性シアロ糖鎖の構造と機能に関する化学生物学的研究	木曾 真	岐阜大農
35	平成15年 (2003)	ペプチド性新植物細胞増殖因子ファイトスルフォカインに関する研究	坂神 洋次	名大院生農
36	平成15年 (2003)	有用物質生産のための微生物プロセスの開発に関する基盤的研究	清水 昌	京大院農
37	平成16年 (2004)	微生物の新規素代謝の発見とその解明	祥雲 弘文	東大院農生科
38	平成16年 (2004)	His-Asp リン酸リレー情報伝達機構の普遍性と多様性の体系的理解	水野 猛	名大院生農
39	平成17年 (2005)	微生物二次代謝の動的精密分子解析と新機能酵素の開拓	柿沼 勝己	東工大院理工
40	平成17年 (2005)	酵母Ca ²⁺ シグナルの機能に関する分子生物学的研究	宮川 都吉	広島大院先端物質
41	平成18年 (2006)	細菌における蛋白質局在化機構の研究	徳田 元	東大分生研
42	平成18年 (2006)	放線菌の二次代謝、形態分化の制御機構の解明	堀之内末治	東大院農生科
43	平成19年 (2007)	味覚に関する分子生物学的・食品科学的研究	阿部 啓子	東大院農生科
44	平成19年 (2007)	微生物「超チャネル」に関する分子生物学的・構造生物学的研究	村田 幸作	京大院農
45	平成20年 (2008)	新しい酵素機能の開拓と産業利用に関する研究	浅野 泰久	富山県大工
46	平成20年 (2008)	産業利用を目指したタンパク質構造解析	田之倉 優	東大院農生科
47	平成21年 (2009)	微生物二次代謝産物に関するケミカルバイオロジー	長田 裕之	理研
48	平成21年 (2009)	ガ類性フェロモン産生の分子機構に関する生物有機化学的研究	松本 正吾	理研
49	平成22年 (2010)	ヒトABCタンパク質の生理的役割と分子メカニズムの解明	植田 和光	京大院農
51	平成23年 (2011)	特性を持つ高等植物培養細胞を用いた機能の解析と再構築	佐藤 文彦	京大院生命
52	平成23年 (2011)	分子遺伝学を基盤とした天然生理活性物質の化学生物学的研究	吉田 稔	理研基幹研
53	平成24年 (2012)	糖タンパク質の機能解析をめざす複合科学的研究	伊藤 幸成	理研基幹研
54	平成24年 (2012)	蛋白質の合成・成熟・品質管理を基盤とした分子生物学・細胞工学的研究	河野 憲二	奈良先端大バイオ
55	平成25年 (2013)	光合成生物の環境ストレス応答・耐性の分子機構に関する研究	重岡 成	近畿大農
56	平成25年 (2013)	油脂の嗜好性に関する栄養生理学的研究	伏木 亨	京大院農
57	平成26年 (2014)	酸化還元酵素・電極共役系を基盤とした生物電気化学研究の展開	加納 健司	京大院農
58	平成26年 (2014)	分析化学を基盤とした食品機能性研究の先導的展開	宮澤 陽夫	東北大院農
59	平成27年 (2015)	細胞表層活用の基盤開拓	植田 充美	京大院農
60	平成27年 (2015)	微生物代謝および酵素の分子機構と機能開発	小林 達彦	筑波大院生環
61	平成28年 (2016)	メタボリック症候群調節因子の栄養生化学的研究	河田 照雄	京大院農
62	平成28年 (2016)	コレステロール代謝制御の分子細胞生物学研究	佐藤隆一郎	東大院農生科
63	平成29年 (2017)	植物ホルモン機能の化学的制御とその応用に関する研究	浅見 忠男	東大院農生科
64	平成29年 (2017)	細菌情報伝達ネットワークの分子機構と情報伝達阻害型薬剤の開発	内海龍太郎	近大農
65	平成30年 (2018)	原核微生物の生命機能メカニズムに関する研究—バクテリアからアーキアへ—	石野 良純	九大院農
66	平成30年 (2018)	麹菌における有用遺伝子の発現制御機構の解明とその応用研究	五味 勝也	東北大院農

日本農芸化学会功績賞

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
1	昭和61年 (1986)	微生物資源の分類と菌株保存	飯塚 廣	東京理大
2	昭和61年 (1986)	乳および卵蛋白質の構造と機能に関する生化学的ならびに物理化学的研究	山内 邦男	東大農
3	昭和62年 (1987)	抗生物質研究における生物有機化学的展開	大岳 望	東大応微研
4	昭和62年 (1987)	デンプン科学における物理化学的手法の展開	小野宗三郎	前阪府大

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
5	昭和63年 (1988)	酢酸菌の生化学的研究	鮎山 實	山口大農
6	昭和63年 (1988)	微生物の化学分類に関する研究	駒形 和男	東大応微研
7	平成元年 (1989)	ユーグレナの細胞機能の解析と新規資源生物としての利用	北岡正三郎	阪府大農
8	平成元年 (1989)	生理活性物質の構造活性相関と分子設計に関する研究	藤田 稔夫	京大農
9	平成2年 (1990)	微生物の好気条件における応答機能の解明と分子育種に関する研究	矢野 圭司	東大農
10	平成2年 (1990)	生体異物による代謝変動と制御に関する栄養学的研究	吉田 昭	名大農
11	平成3年 (1991)	生物活性物質を生産する微生物とその応用に関する研究	岡見 吉郎	微化研
12	平成3年 (1991)	食品・生体系におけるアミノカルボニル反応に関する研究	加藤 博通	東大農
13	平成4年 (1992)	酵素反応の速度論的解析の展開	廣海啓太郎	福山大工
14	平成4年 (1992)	植物起源の生理活性蛋白質の構造と機能に関する研究	船津 軍喜	九大農
15	平成5年 (1993)	抗菌性物質の生産、作用、耐性に関する研究	伊崎 和夫	東北大農
16	平成5年 (1993)	微生物プロテアーゼに関する研究—構造・活性相関—	鶴 大典	長崎大薬
17	平成6年 (1994)	健康・栄養に関与する細胞機能の生化学的研究	杉本 悦郎	京大農
18	平成6年 (1994)	食品の物性、加工操作、フラクタル構造等に関する基礎工学的研究	矢野 俊正	横浜国大工
19	平成7年 (1995)	糖鎖生物機能の分子の解析と生命科学への応用	長谷川 明	岐阜大農
20	平成7年 (1995)	生物間相互作用に関わる植物二次代謝産物の化学的研究	水谷 純也	北大農
21	平成8年 (1996)	生体触媒の機能解析と応用に関する研究	小田 順一	京大化研
22	平成8年 (1996)	微生物機能の資源・環境問題への利用に関する基礎的研究	児玉 徹	東大院農生科
23	平成9年 (1997)	産業酵素の機能開発に関する分子論的研究と応用	一鳥 英治	東北大農
24	平成9年 (1997)	コレステロール並びに脂肪酸代謝の制御に関する食品栄養学的研究	菅野 道廣	九大農
25	平成10年 (1998)	動物の遺伝子、クロマチン、染色体の分子細胞生物学的研究	水野 重樹	東北大農
26	平成10年 (1998)	生理活性タンパク質の構造と機能に関する研究	山崎 信行	九大農
27	平成11年 (1999)	グリコシダーゼの分子機構に関する研究	千葉 誠哉	北大農
28	平成11年 (1999)	X線結晶解析とタンパク質工学による酵素の構造と機能に関する研究	松澤 洋	東大院農生科
29	平成12年 (2000)	生理活性物質を用いた免疫系および骨代謝系細胞の分化と機能発現機構の解析	永井 和夫	東工大生命理工
30	平成12年 (2000)	枯草菌における有用菌体外酵素の生産制御・分泌経路およびゲノムの解析と応用	山根 國男	筑波大生科
31	平成13年 (2001)	新規微生物現象の解明と応用に関する研究	緒方 靖哉	九大院農
32	平成13年 (2001)	複合ゲノム系における基本遺伝システムの解析	高橋 秀夫	東大分生研
33	平成14年 (2002)	海産無脊椎動物の初期発生に関する化学生物学的研究	池上 晋	広島大生物生産
34	平成14年 (2002)	生理活性物質の探索とその利用	富田 房男	北大院農
35	平成15年 (2003)	有用微生物酵素に関する基礎と応用	荒井 基夫	阪府大院農生
36	平成15年 (2003)	糖蛋白質の合成及び細胞内輸送の阻害剤の発見と作用機構の研究	高月 昭	理研
37	平成16年 (2004)	微生物の新規な代謝機能の解明とその応用に関する研究	加藤 暢夫	京大院農
38	平成16年 (2004)	古細菌新規エーテル型リン脂質に関する進化的、分類学的、生態学的研究	古賀 洋介	産医大医
39	平成17年 (2005)	微生物の形態分化・二次代謝の遺伝生理学的解析と応用研究	越智 幸三	食総研
40	平成17年 (2005)	環境分野における微生物の新規な代謝機能の開発と分子基盤	古川 謙介	九大院農
41	平成18年 (2006)	フラ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 明徳	奈良先端大バイオ
59	平成27年 (2015)	翻訳後修飾および薬物代謝における硫酸化の意義・機能に関する研究	水光 正仁	宮崎大農
60	平成28年 (2016)	微生物による芳香族化合物分解システムの生化学的・分子生物学的解明	福田 雅夫	長岡技科大工
61	平成28年 (2016)	食品成分の体調調節機能に関する統合的研究	山田 耕路	崇城大生物生命
62	平成29年 (2017)	核酸結合タンパク質の構造機能相関と機能開発	木村 誠	北大院農
63	平成29年 (2017)	微生物ゲノムの解読と機能解析	吉川 博文	東農大応生
64	平成30年 (2018)	がん細胞の特性を標的とする阻害剤の化学生物学的研究	井本 正哉	慶應大理工
65	平成30年 (2018)	タンパク質の新機能的開発に関する多面的基盤研究	裏出 令子	京大院農

農芸化学技術賞

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
1 (イ) (ロ) (ハ)	昭和43年 (1968)	清酒製造法の機械化	安藤 智雄	大倉酒造
2 (イ) (ロ)	昭和43年 (1968)	新型屋外醗酵貯酒タンクの開発と実用化	栗山 一秀	大倉酒造
3 (イ) (ロ)	昭和44年 (1969)	イミドメチル菊酸エステルの創製に関する研究	今安 聰	大倉酒造
4 (イ) (ロ)	昭和44年 (1969)	黒麹菌の耐酸性プロテアーゼの研究並びにその工業化	高柳 正	朝日麦酒
5 (イ) (ロ)	昭和45年 (1970)	洗剤配合用アルカリ・プロテアーゼの研究ならびに工業生産	原田 恒雄	朝日麦酒
6	昭和45年 (1970)	デキストランの工業的製造法の確立	加藤 武明	住友化学工業
7	昭和46年 (1971)	発酵工程の自動化についての貢献	植田 賢三	住友化学工業
8 (イ)	昭和46年 (1971)	注射用無水結晶ぶどう糖 (α -D-型および β -D-型) の製造	吉田 文彦	キッコーマン醬油
			一鳥 英治	キッコーマン醬油
			草井 清	長瀬産業
			小巻 利章	長瀬産業
			篠田 晃	名糖産業
			七字 三郎	微工研
			山下 一男	東海糖業

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
(ロ)			服部 圭助	東海糖業
(ハ)			伊藤 芳直	東海糖業
9	昭和47年 (1972)	活性スラッジ法による産業排水の処理	小野 英男	住友重機械工業
10	昭和48年 (1973)	コラーゲンの新しい応用	宮田 暉夫	日本皮革
11	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	昭和49年 (1974)	甜菜糖製造におけるメリビアーゼ応用新技術の開発とその工業化	鈴木 英雄	微工研
(ロ)			上林 明	微工研
(ハ)			小原 潤一	北海道糖業
13	昭和50年 (1975)	ジベレリンを利用する無発芽麦芽製造法の開発	田原 早苗	朝日麦酒
14	昭和51年 (1976)	発酵排水を活用した有機入り化成肥料の製造法	河盛 好昭	協和発酵工業
(ロ)			平野 欣也	協和発酵工業
15	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	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	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	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	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	昭和56年 (1981)	新ステロイド醗酵の開発	今田 幸男	三菱化成
(ロ)			石川 八郎	三菱化成
(ハ)			西川大吉郎	三菱化成
24	昭和56年 (1981)	酵母を用いる食品工業排水新処理法の開発	吉沢 淑	醸試
25	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	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	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	昭和59年 (1984)	穀類原料の無蒸煮・低温蒸煮アルコール醗酵技術の開発	松元 信也	サントリー
(ロ)			吉栖 肇	サントリー
(ハ)			宮田 進	サントリー
(ニ)			井上 繁	サントリー
29	昭和59年 (1984)	微生物によるリパーゼの工業生産とその利用	町田 晴夫	名糖産業
(ロ)			東 俊彦	名糖産業
(ハ)			国生 純孝	名糖産業
30	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	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	昭和61年 (1986)	酵素法によるヒト・インシュリンの半合成	森原 和之	東宝薬品工業
(ロ)			岡 達	塩野義製薬
(ハ)			続木 博茂	塩野義製薬
33	昭和62年 (1987)	ライトビールの創成～香味品質の設計技法の開発と応用	木村 良臣	キリンビール
(ロ)			橋本 直樹	キリンビール
(ハ)			長島 義明	キリンビール
(ニ)			吉岡 和夫	キリンビール
34	昭和62年 (1987)	フラクトオリゴ糖の工業生産とその利用開発	日高 秀昌	明治製菓
(ロ)			柴田 利章	明治製菓
(ハ)			足立 堯	明治製菓
(ニ)			斉藤 安弘	明治製菓
35	昭和63年 (1988)	微生物によるアクリルアミド製造法の開発と工業化	中井 公忠	日東化学工業
(ロ)			渡辺 一郎	日東化学工業
(ハ)			佐藤 好昭	日東化学工業
(ニ)			榎本 兼彦	三菱レイヨン
36	昭和63年 (1988)	家畜用抗生物質チオペプチン、ピコザマイシンの発見と開発	三好 歳雄	藤沢薬品工業
(ロ)			青木 初夫	藤沢薬品工業
(ハ)			向阪 正信	藤沢薬品工業
(ニ)			許斐 聡雄	藤沢薬品工業
37	平成元年 (1989)	酵素法による7-アミノセファロsporin酸(7ACA)製造技術の研究	都築 勝昭	旭化成工業
(ロ)			渋谷 友三	東洋醸造
(ハ)			小松 謙一	旭化成工業

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
(ニ)			市川 茂彰	旭化成工業
38 (イ)	平成元年 (1989)	アミノ配糖体抗生物質アストロミシンの開発	奈良 高	協和発酵工業
(ロ)			岡地 諒	協和発酵工業
(ハ)			手柴 貞夫	協和発酵工業
(ニ)			倉都 祥行	協和発酵工業
39 (イ)	平成2年 (1990)	シアル酸及び関連酵素の発酵生産と臨床検査薬の開発	塚田 陽二	マルキン醤油
(ロ)			太田 泰弘	マルキン醤油
(ハ)			杉森 恒武	マルキン醤油
40 (イ)	平成2年 (1990)	洗剤用アルカリセルラーゼの開発	伊藤 進	花王
(ロ)			川合 修次	花王
(ハ)			岡本暉公彦	花王
41 (イ)	平成3年 (1991)	圧力をプロセスに用いる果実加工食品の開発	堀江 雄	明治屋
(ロ)			木村 邦男	明治屋
(ハ)			堀 恵一	三菱重工業
42 (イ)	平成3年 (1991)	工業生産用ファージベクターの開発とそれによる診断用酵素の生産	中野 衛一	キッコーマン
(ロ)			小山 泰二	キッコーマン
(ハ)			鈴木 勝	キッコーマン
(ニ)			増田 力	野田産研
43 (イ)	平成4年 (1992)	性フェロモンによる害虫防除	小川 欽也	信越化学工業
(ロ)			山本 昭	信越化学工業
(ハ)			手塚 晴也	信越化学工業
(ニ)			福本 毅彦	信越化学工業
44 (イ)	平成4年 (1992)	実用的な ATP 再生系の構築とヌクレオチド類生産への応用	藤尾 達郎	協和発酵工業
(ロ)			丸山 明彦	協和発酵工業
(ハ)			杉山 喜好	協和発酵工業
(ニ)			古屋 晃	協和発酵工業
45 (イ)	平成5年 (1993)	アサヒスーパードライの開発	薄葉 久	アサヒビール
(ロ)			中川 正人	アサヒビール
(ハ)			江藤 正和	アサヒビール
46 (イ)	平成5年 (1993)	家庭・防疫用ピレスロイド—エトック [®] —の開発	梅村 武明	住友化学工業
(ロ)			広原日出男	住友化学工業
(ハ)			矢野 俊彦	住友化学工業
47 (イ)	平成6年 (1994)	フェロモンを利用したトラップの開発	小野 幹夫	富士フレイバー
(ロ)			森 正隆	日本たばこ産業
(ハ)			Leal, Walter Soares	蚕糸・昆虫農技研
48 (イ)	平成6年 (1994)	鶏卵抗体の大量生産および産業利用技術の開発	八田 一	太陽化学
(ロ)			赤地 重光	太陽化学
(ハ)			金 武祚	太陽化学
49 (イ)	平成7年 (1995)	免疫抑制剤 FK506 (タクロリムス) の発見と開発	木野 亨	藤沢薬品工業
(ロ)			後藤 俊男	藤沢薬品工業
(ハ)			細田 純而	藤沢薬品工業
(ニ)			奥原 正国	藤沢薬品工業
50 (イ)	平成7年 (1995)	トランスグルタミナーゼの有用性研究とその実用化	本木 正雄	味の素
(ロ)			添田 孝彦	味の素
(ハ)			安藤 裕康	天野製薬
(ニ)			松浦 明	天野製薬
51 (イ)	平成8年 (1996)	タンパク質誘導体新薬「ノイアップ」の開発	伊藤 菁我	協和発酵工業
(ロ)			久我 哲郎	協和発酵工業
(ハ)			岡部 正実	協和発酵工業
(ニ)			横尾 義春	協和発酵工業
52 (イ)	平成8年 (1996)	遺伝子組換え法による pre-S2 含有 B 型肝炎ワクチン製造法の開発	藤沢 幸夫	武田薬品工業
(ロ)			黒田 俊一	神戸大バイオ研
(ハ)			小林 真	武田薬品工業
(ニ)			垣沼 淳司	名大農
53 (イ)	平成9年 (1997)	耐熱性酵素の工業的生産と利用	中島 宏	ユニチカ
(ロ)			永田 和彦	ユニチカ
(ハ)			影山 雅夫	ユニチカ
(ニ)			近藤 仁司	ユニチカ
54 (イ)	平成9年 (1997)	Coryneform bacteria MJ-233 株の分子育種法の確立とその菌学的特徴を利用した新規バイオプロセスの開発	湯川 英明	三菱化学
(ロ)			寺沢 真人	三菱化学
(ハ)			小林 幹	三菱化学
(ニ)			内田 康一	三菱化学
55 (イ)	平成10年 (1998)	新規酵素による澱粉からのトレハロース製造法の開発	杉本 利行	林原
(ロ)			久保田倫夫	林原生物化学研究所
(ハ)			仲田 哲也	林原生物化学研究所
(ニ)			津崎 桂二	林原生物化学研究所
56 (イ)	平成10年 (1998)	バクテリアセルロースの生産、物性の特徴とその利用	山中 茂	味の素
(ロ)			渡部乙比古	味の素
(ハ)			井口 正俊	物質工学研
(ニ)			西 美緒	ソニー
57 (イ)	平成11年 (1999)	プロアントシアニジンの機能性解明と開発	有賀 敏明	キッコーマン
(ロ)			細山 浩	キッコーマン
(ハ)			徳武 昌一	キッコーマン
(ニ)			山越 純	キッコーマン
58 (イ)	平成11年 (1999)	<i>Bacillus brevis</i> による上皮細胞増殖因子の工業的製造法の確立	高木 広明	ヒゲタ醤油
(ロ)			東條 敬	ヒゲタ醤油
(ハ)			恵比須省吾	ヒゲタ醤油
(ニ)			宮内 明	ヒゲタ醤油
59 (イ)	平成12年 (2000)	抗酸化製造法の展開—ビール品質劣化の理論的解明からその応用まで—	山岸 信久	サッポロビール
(ロ)			篠塚 健	サッポロビール
(ハ)			高塩 仁愛	サッポロビール

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
(ニ)			金田 弘孝	サッポロビール
60 (イ)	平成12年 (2000)	D-アミノ酸生産用バイオリクターの開発	高橋 里美	鐘淵化学工業
(ロ)			池中 康裕	鐘淵化学工業
(ハ)			難波 弘憲	鐘淵化学工業
(ニ)			矢島 麗嘉	鐘淵化学工業
61 (イ)	平成13年 (2001)	クレアチニン分解酵素群の開発および改良ークレアチニン測定検査薬の高性能化を目指してー	西矢 芳昭	東洋紡績
(ロ)			山本 和巳	東洋紡績
(ハ)			川村 良久	東洋紡績
(ニ)			愛水 重典	東洋紡績
62 (イ)	平成14年 (2002)	花色デザイン技術と花卉新品種の開発	久住 高章	サントリー
(ロ)			田中 良和	サントリー
(ハ)			鈴木 賢一	サントリー
(ニ)			勝元 幸久	サントリー
63 (イ)	平成14年 (2002)	新規機能性を付加した加工米の開発研究	森山 信雄	アルファード食品
(ロ)			篠崎 隆	アルファード食品
(ハ)			金山 功	アルファード食品
(ニ)			矢富 伸治	アルファード食品
64 (イ)	平成15年 (2003)	新規昆虫成長制御剤ピリプロキシフェンの開発	波多腰 信	住友化学工業
(ロ)			西田寿美雄	住友化学工業
(ハ)			岸田 博	シンク・ケミカル
(ニ)			大内 晴	イージーエス
65 (イ)	平成15年 (2003)	<i>Helicobacter pylori</i> 抑制効果に優れたプロバイオティクスヨーグルトの開発	古賀 泰裕	東海大医
(ロ)			木村 勝紀	明治乳業
(ハ)			福井 宗徳	明治乳業
(ニ)			新井 秀武	明治乳業
66 (イ)	平成16年 (2004)	ホタルルシフェラーゼの応用開発	村上 成治	キッコーマン
(ロ)			辰巳 宏樹	キッコーマン
(ハ)			梶山 直樹	キッコーマン
(ニ)			榊原 達哉	キッコーマン
67 (イ)	平成16年 (2004)	抗真菌剤 Micafungin (FK463) の発見と開発	橋本 正治	藤沢薬品工業
(ロ)			岩元 俊朗	藤沢薬品工業
(ハ)			鶴海 泰久	藤沢薬品工業
(ニ)			橋本 道真	藤沢薬品工業
68 (イ)	平成18年 (2006)	高効率バイオ不斉還元システムの開発と工業化	八十原良彦	カネカ
(ロ)			木崎 憲之	カネカ
(ハ)			川野 茂	カネカ
(ニ)			長谷川淳三	カネカ
69 (イ)	平成18年 (2006)	γ-アミノ酪酸含有乳製品乳酸菌飲料の開発	早川 和仁	ヤクルト本社
(ロ)			木村 雅行	ヤクルト本社
(ハ)			三沢 宏	ヤクルト本社
(ニ)			赤星 良一	ヤクルト本社
70 (イ)	平成19年 (2007)	食酢の健康機能とおいしさの解明に基づく新飲用黒酢の開発	大島 芳文	ミツカン
(ロ)			多山 賢二	鈴峯女短大
(ハ)			赤野 裕文	ミツカン
(ニ)			岸 幹也	ミツカングループ本社
71 (イ)	平成19年 (2007)	核酸系うま味調味料新製法の開発と工業化	三原 康博	味の素
(ロ)			城下 欣也	味の素
(ハ)			横山 正人	味の素
72 (イ)	平成20年 (2008)	胡麻に含まれるセサミンの機能解明と健康食品の開発	秋元 健吾	サントリー
(ロ)			新免 芳史	サントリー
(ハ)			沖田 定喜	サントリー
(ニ)			小野 佳子	サントリー
73 (イ)	平成20年 (2008)	新規ネオニコチノイド系殺虫剤クロチアニジンの開発	采女 英樹	住友化学
(ロ)			高延 雅人	住友化学
(ハ)			横田 篤宜	住友化学
(ニ)			赤山 敦夫	住友化学
74 (イ)	平成21年 (2009)	L-テアニンの工業的生産技術の確立と機能性食品としての研究開発	ジュネジャレカ ラジュ	太陽化学
(ロ)			朱 政治	太陽化学
(ハ)			大久保 勉	太陽化学
(ニ)			小関 誠	太陽化学
75 (イ)	平成22年 (2010)	<i>Corynebacterium glutamicum</i> を用いたタンパク質分泌生産系の開発	菊池 慶実	味の素
(ロ)			萬年 輝久	味の素
(ハ)			竹中 康浩	味の素
(ニ)			小島淳一郎	味の素
76 (イ)	平成22年 (2010)	新奇蛋白質修飾酵素プロテイングルタミナーゼの発見と食品加工用酵素としての開発	山口庄太郎	天野エンザイム
(ロ)			松原 寛敬	天野エンザイム
(ハ)			佐藤 公彦	天野エンザイム
(ニ)			天野 仁	天野エンザイム
77 (イ)	平成23年 (2011)	ビール製造における微生物品質保証技術開発について～食の安心・安全を守るために～	佐見 学	アサヒビール
(ロ)			坂本 幹太	アサヒビール
(ハ)			鈴木 康司	アサヒビール
(ニ)			飯島 和丸	アサヒビール
78 (イ)	平成23年 (2011)	FAD グルコース脱水素酵素の発見と、それを応用した新規血糖値センサの開発	中南 貴裕	パナソニックヘルスケア
(ロ)			中山 潤子	パナソニックヘルスケア
(ハ)			小村 啓悟	池田糖化工業
(ニ)			眞田 浩一	池田糖化工業
79 (イ)	平成24年 (2012)	品質工程改善のためのビール酵母の総合的基盤解析技術の開発	善本 裕之	キリンビール
(ロ)			吉田 聡	キリンホールディングス
(ハ)			金井(田中)圭子	キリンビール
(ニ)			小林 統	キリンビール

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
80 (イ)	平成24年 (2012)	腸溶加工技術に着目したラクトフェリン含有機能性食品の開発	杉山 圭吉	ライオン
80 (ロ)			村越 倫明	ライオン
80 (ハ)			小野 知二	ライオン
80 (ニ)			星野 達雄	NRL ファーマ
81 (イ)	平成25年 (2013)	納豆菌の系統的育種による商品の差別化と品質向上	竹村 浩	ミツカングループ本社
81 (ロ)			加田 茂樹	ミツカングループ本社
81 (ハ)			市瀬 秀之	ミツカン
81 (ニ)			山中 幸人	ミツカンフレンチ
82 (イ)	平成25年 (2013)	高菌数、高生残性ビフィズス菌含有ヨーグルト製造方法の技術開発	清水(肖)金忠	森永乳業
82 (ロ)			宮地 一裕	森永乳業
82 (ハ)			小田巻俊孝	森永乳業
82 (ニ)			米澤寿美子	森永乳業
83 (イ)	平成26年 (2014)	乳由来血圧降下ペプチド素材の開発	山本 直之	カルビス
83 (ロ)			中村 康則	カルビス
84	平成26年 (2014)	ジペプチド発酵技術の開発と工業化	協和発酵バイオ株式会社(賛助会員)	
85 (イ)	平成26年 (2014)	超好熱菌由来の新規DNA ポリメラーゼの発見とその産業利用	北林 雅夫	東洋紡
85 (ロ)			小松原秀介	東洋紡
85 (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
86 (ロ)			池上 秀二	明治
86 (ハ)			狩野 宏	明治
86 (ニ)			伊藤 裕之	明治
87	平成27年 (2015)	血漿中の遊離アミノ酸プロファイルを活用した新規疾病リスク評価法の開発	味の素株式会社(賛助会員)	
88	平成27年 (2015)	ビール泡品質向上への一貫した取り組み	サッポロビール株式会社(賛助会員)	
89 (イ)	平成27年 (2015)	分析・合成・調香技術の総合による新規食品香料開発	南木 昂	長谷川香料
89 (ロ)			黒林 淑子	長谷川香料
89 (ハ)			渡辺 広幸	長谷川香料
89 (ニ)			前田 知子	長谷川香料
90	平成27年 (2015)	交流高電界殺菌法を利用した果汁製品の製造	ポッカサッポロフード&ビバレッジ株式会社(賛助会員)	
91 (イ)	平成28年 (2016)	健康機能を有する緑茶「べにふうき」の効果、作用機序、茶葉特性の解明ならびに飲食品の開発	山本 万里	農研機構食総研
91 (ロ)				
91 (ハ)				
91 (ニ)				
92 (イ)	平成28年 (2016)	還元型コエンザイム Q10 の実生産および商品化に向けた技術研究開発	立花 宏文	九大院農学研究
92 (ロ)			酒瀬川洋児	JA かがしま
92 (ハ)			岡本 武久	アサヒ飲料
92 (ニ)			上田 恭義	カネカ
93	平成28年 (2016)	醸造技術の革新による血圧降下ペプチド高含有醤油の開発	植田 尚宏	カネカ
94 (イ)	平成28年 (2016)	ウイルス感染防御機能を持つ <i>Lactococcus lactis</i> JCM5805 の発見と事業応用	久保 博司	カネカ
94 (ロ)			北野 光昭	カネカ
94 (ハ)			キッコーマン株式会社(賛助会員)	
94 (ニ)			藤原 大介	キリン
95	平成29年 (2017)	新規酵素による汎用的ペプチド新製法の開発とアスパルテームの工業生産	城内 健太	小岩井乳業
96 (イ)	平成29年 (2017)	天然吸着剤による茶飲料からのカフェイン除去技術の開発	杉村 哲	キリン
96 (ロ)			藤井 敏雄	キリン
96 (ハ)			味の素株式会社(賛助会員)	
96 (ニ)			塩野 貴史	キリン
97	平成29年 (2017)	ケルセチン配糖体配合飲料 特定保健用食品「伊右衛門 特茶」の開発	河合淳一郎	キリンビバレッジ
98	平成29年 (2017)	活性炭触媒を利用した脱水縮合技術の開発とそれを用いた難消化性グルカンの生産	山本研一朗	キリン
99 (イ)	平成30年 (2018)	ホップ品質の多角的な解析とその応用	四元 祐子	キリン
99 (ロ)			サントリーホールディングス株式会社(賛助会員)	
99 (ハ)			日本食品化工株式会社(賛助会員)	
99 (ニ)			蛸井 潔	サッポロビール
100 (イ)	平成30年 (2018)	GABA の生産技術の確立と高機能食品の市場開発	糸賀 裕	サッポロビール
100 (ロ)			岡田 行夫	サッポロビール
100 (ハ)			鯉江弘一朗	サッポロビール
100 (ニ)			堀江 健二	ファーマフーズ
101 (イ)	平成30年 (2018)	地域資源を活かした速醸新魚醤類の開発と商品化	渡部 和哉	ファーマフーズ
101 (ロ)			山津 敦史	ファーマフーズ
101 (ハ)			坂下 真耶	ファーマフーズ
101 (ニ)			宇多川 隆	福岡県食品加工研
			白崎 裕嗣	室次
			森山外志夫	もりやま
			片口 敏昭	片口屋

農芸化学賞および農芸化学奨励賞

農芸化学賞(日本農学会扱)

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

農芸化学賞(本会扱)

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
1	昭和27年 (1952)	結晶性カタラーゼに関する研究	白川 正治	福岡女大
2 (イ)	昭和27年 (1952)	イソアミラーゼに関する研究	丸尾 文治	東大農
2 (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

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
5	昭和28年 (1953)	ペニシリン分解酵素に関する研究	村尾 澤夫	鳥取大農
6	昭和29年 (1954)	牛のビタミン B ₁₂ 欠乏とその代謝機構に関する研究	岩本 喜一	滋賀県立農短大
7	昭和29年 (1954)	生体内における蛋白質の合成機作に関する研究	志村 憲助	東北大農
8	昭和29年 (1954)	菌株菌の生化学的研究	里村 幸男	阪市大理工
9	昭和30年 (1955)	稲熱病菌の代謝生産物に関する研究	玉利勲治郎	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新 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 (1956)	<i>Aspergillus 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 (1956)	過沃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 (1957)	糸状菌のアミラーゼに関する研究	岡崎 浩	三共
17	昭和32年 (1957)	微生物のクエン酸分解に関する研究	高橋 甫	東大応微研
18	昭和33年 (1958)	<i>Mentha rotundifolia</i> 精油の新テルペンケトン rotundifolone の研究	清水 純夫	信州大農
19	昭和33年 (1958)	脂質のクロマトグラフの研究	野田万次郎	西京大農
20	昭和33年 (1958)	微生物の Phenolsulphatase について	原田 篤也	阪大産研
21	昭和34年 (1959)	第二菊酸の完全合成並びにビ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)	火落菌の新生因子 Hiochic Acid に関する研究	田村 學造	東大農
23	昭和34年 (1959)	複合脂質に関する研究	藤野 安彦	帯畜大酪農
24 (イ)	昭和35年 (1960)	黒麹菌の澱粉分解酵素系に関する研究	上田誠之助	九大農
(ロ)			林田 晋策	九大農
25	昭和35年 (1960)	酵母リボ核酸関連化合物の酵素的分解並びに呈味作用に関する研究	國中 明	ヤマサ醤油
26	昭和35年 (1960)	<i>Penicillium islandicum</i> の生産する毒性物質, islanditoxin の化学構造に関する研究	丸茂 晋吾	理研
27	昭和36年 (1961)	抗滲透圧性酵母の研究	大西 博	野田産研
28	昭和36年 (1961)	結晶 Phosphoglyceric acid mutase に関する研究	千葉 英雄	京大農
29	昭和36年 (1961)	<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)	テルペン類代謝を中心とした罹病甘藷の生化学的研究	赤沢 堯	名大農
34 (イ)	昭和37年 (1962)	『はなひりのき』の有効成分 “Grayanotoxin” の構造に関する研究	岩佐 順吉	岡山大農
(ロ)			熊沢善三郎	京大農
35	昭和37年 (1962)	微生物のケト酸代謝に関する研究	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	中林 敏郎	静岡大農
37	昭和37年 (1962)	醗酵菌類によるペントザン並びにペントース代謝の研究	福井 作蔵	東大応微研
38	昭和37年 (1962)	ロテノンおよび関連化合物の完全合成	宮野 眞光	東大農
39	昭和38年 (1963)	サリゲニン環状燐酸エステルの研究	江藤 守總	九大農
40	昭和38年 (1963)	微生物法による絹糸蛋白質の化学的特性と合成ポリアラニン繊維に関する研究	桐村 二郎	味の素中研
41	昭和38年 (1963)	ババ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)	有機機殺虫剤の研究	西沢 吉彦	住友化学工業
43	昭和38年 (1963)	X線ディフラクトメーターによる澱粉の研究	檜山 進	阪大産研
44	昭和38年 (1963)	乳酸菌のイソメラーゼに関する研究	山中 啓	香川大農
45	昭和39年 (1964)	植物による硫酸からの含硫アミノ酸合成の生化学的研究	旭 正	名大農
46	昭和39年 (1964)	アントシアニンとその褪色酵素に関する研究	坂村 貞雄	北大農
47	昭和39年 (1964)	放線菌の生産する殺虫成分 Piericidin A に関する研究	高橋 信孝	東大農
48	昭和39年 (1964)	グルタミン酸醗酵におけるビオチンの作用に関する研究	田中 勝彦	協和発酵
49	昭和39年 (1964)	麦類赤黴病菌の色素 Rubrofusarin の化学構造	田中 博	名大農
50	昭和39年 (1964)	糸状菌の耐酸性 α -アミラーゼに関する研究	蓑田 泰治	東大農
51	昭和40年 (1965)	蚕黒きょう病菌の生産する毒素 Destruxin B の化学構造	久山 眞平	東大農
52	昭和40年 (1965)	テアニンの生合成に関する研究	佐々岡 啓	京大食研
53	昭和40年 (1965)	麹菌の α -アミラーゼの生成に関する研究	外村 健三	醗酵研
54	昭和40年 (1965)	鶏卵卵白の泡立ちに関する研究	中村 良	名大農
55	昭和40年 (1965)	Ciliatine の生化学的研究	堀口 雅昭	東大農
56	昭和40年 (1965)	ジベレリン関連諸物質の合成に関する研究	森 謙治	東大農
57	昭和41年 (1966)	合成薄荷に関する研究	上田 博夫	阪府大農
58	昭和41年 (1966)	糸状菌のペクチン質分解酵素に関する研究	遠藤 章	三共
59	昭和41年 (1966)	新植物生長調節物質 abscisin II に関する化学的研究	大熊 和彦	理研
60	昭和41年 (1966)	Blasticidin S の化学構造の決定	大岳 望	東大応微研
61	昭和41年 (1966)	微生物に対する表面活性剤の作用とその応用	大林 晃	鹿児島大農
62	昭和41年 (1966)	天然フェノール化合物の合成に関する研究	深海 浩	京大農
63	昭和41年 (1966)	筋肉蛋白質の代謝回転	船引 龍平	岩手大農
64	昭和41年 (1966)	糸状菌溶解酵素及び糸状菌細胞表層の研究	掘越 弘毅	理研
65	昭和41年 (1966)	微生物プロテアーゼのエラスターゼ活性と特異性に関する研究	森原 和之	塩野義製薬
66	昭和41年 (1966)	結晶アミン酸化酵素に関する研究	山田 秀明	京大食研
67	昭和42年 (1967)	微生物によるビオチンの生合成に関する研究	岩原章二郎	香川大農
68	昭和42年 (1967)	細菌のグルタミン酸生合成系における代謝制御	大石 邦夫	東大応微研
69	昭和42年 (1967)	食品の非酵素的褐変に関する研究	加藤 博通	東大農
70	昭和42年 (1967)	タバコアルカロイドの立体特異的分解および生合成機構に関する研究	木佐木卓郎	専売中研
71	昭和42年 (1967)	コムギ斑点病菌の生産する新植物生長調整物質ヘルミントスポロールとその関連物質に関する研究	桜井 成	東大農
72	昭和42年 (1967)	微生物による炭化水素の利用に関する研究	高橋 穰二	東京教育大農
73	昭和42年 (1967)	生理活性と化学構造との相関性の解析に関する研究	藤田 稔夫	京大農
74	昭和42年 (1967)	タバコモザイクウイルス蛋白質の化学構造に関する研究	船津 軍喜	九大農
75	昭和42年 (1967)	家蚕幼虫の核酸消化酵素に関する研究	向井純一郎	九大農

農芸化学奨励賞

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
76	昭和43年 (1968)	ルービン未熟種子に含まれる植物生長調整物質に関する研究	小清水弘一	京大農
77	昭和43年 (1968)	枯草菌プロテアーゼに関する研究	鶴 大典	阪市大理

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
78	昭和43年 (1968)	シリル法によるヌクレオシドの合成	西村 卓三	三共中研
79	昭和43年 (1968)	青葉アルコール反応に関する研究	畑中 顯和	京大化研
80	昭和43年 (1968)	大豆蛋白質に関する研究	福島 男児	キッコーマン中研
81 (イ)	昭和43年 (1968)	病、傷害植物におけるポリフェノールの生成と酸化に関与する酵素類の生化学的研究	南川 隆雄	都立大理
(ロ)			兵藤 宏	名大農
82	昭和43年 (1968)	結晶 α -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)	ポリオキシシンの化学構造の研究	磯野 清	理研
85	昭和44年 (1969)	新抗生物質ピロールニトリンに関する研究	今中 宏	藤沢薬品工業
86 (イ)	昭和44年 (1969)	微生物の生産する凝乳酵素に関する研究	岩崎慎二郎	名糖産業
(ロ)			柳 洲鉉	東大農
87	昭和44年 (1969)	ϵ -グルタミン酸生産菌のバクテリオファージに関する研究	沖 俊一	三楽オーシャン
88	昭和44年 (1969)	細菌におけるリジン代謝の酵素化学的研究	左右田健次	京大化研
89 (イ)	昭和44年 (1969)	カナマイシンの全合成	長谷川 明	京大農
(ロ)			栗原 紀夫	京大農
90	昭和44年 (1969)	米穀の脂質と貯蔵時の品質変化に関する研究	安松 克治	武田薬品工業
91	昭和44年 (1969)	昆虫の摂食阻害性植物成分の研究	和田弘次郎	名大農
92	昭和45年 (1970)	生体膜の複合脂質に関する生化学的研究	渋谷 勲	東大応微研
93	昭和45年 (1970)	鶏卵ふ化時の生化学的研究	島林 幸英	三重大農
94	昭和45年 (1970)	血漿コレステロールエステルの代謝に関する研究	菅野 道廣	九大農
95	昭和45年 (1970)	セリン生合成系と解糖系の代謝分岐に関係する酵素類の構造と機能	杉本 悦郎	京大農
96	昭和45年 (1970)	微生物糖イソメラーゼに関する研究	高崎 義幸	微工研
97	昭和45年 (1970)	<i>Candida utilis</i> によるアルドペントースよりケトペントースへの変換酵素とその制御機構に関する研究	堀津 浩章	岐阜大農
98 (イ)	昭和45年 (1970)	高等植物に含まれる新ジベレリンおよびジベレリングルコシドの単離と構造解明	室伏 旭	東大農
(ロ)			横田 孝雄	東大農
99	昭和45年 (1970)	Protoplast bursting factor に関する研究	山口 務	東洋醸造研
100 (イ)	昭和46年 (1971)	大豆蛋白質の酵素分解—プラステイン合成に関する研究	荒井 綜一	東大農
(ロ)			山下 道子	東大農
101	昭和46年 (1971)	牛乳カゼインの非酵素的凝固現象に関する研究	伊藤 敏敏	東北大農
102	昭和46年 (1971)	枯草菌の生産する新界面活性ペプチドリビド“サーファクチン”に関する研究	垣沼 淳司	武田薬品工業
103	昭和46年 (1971)	青かびの生産するプロテアーゼ・インヒビターに関する研究	嶋田 協	三重大農
104	昭和46年 (1971)	ビタミン類の糖化合物に関する研究	鈴木 幸雄	岡山大農生研
105	昭和46年 (1971)	微生物によるコレステロール側鎖の切断に関する研究	長澤道太郎	野田産研
106	昭和46年 (1971)	植物細胞培養による脱分化・再分化の生化学的研究	山田 康之	京大農
107	昭和46年 (1971)	グルコン酸菌の糖および糖アルコールの酸化還元酵素系に関する研究	山田 雄三	静岡大農
108	昭和47年 (1972)	ヒマ種子有毒タンパク質リシンに関する研究	石黒 正恒	九大農
109	昭和47年 (1972)	殺魚性リグナン justicidin 類に関する研究	大田 啓一	静岡大農
110	昭和47年 (1972)	魚毒植物の活性成分に関する研究	河津 一儀	岡山大農
111	昭和47年 (1972)	大腸菌におけるリン脂質生合成の調節機構に関する研究	鬼頭 誠	京大食研
112	昭和47年 (1972)	微生物による Ribonucleotide 関連物質の代謝と利用に関する研究	坂井 拓夫	阪府大農
113	昭和47年 (1972)	蚕黒きょう病に関する化学的研究	鈴木 昭憲	東大農
114	昭和47年 (1972)	コリシンの作用機構に関する研究	別府 輝彦	東大農
115	昭和47年 (1972)	アルギニンラセマーゼに関する研究	寄藤 高光	信州大農
116	昭和48年 (1973)	ヒトデの排卵・卵成熟分裂機構に関する化学的研究	池上 晋	東大農
117	昭和48年 (1973)	リゾチームの活性中心構造に関する化学的ならびに物理化学的研究	井本 泰治	山口大農
118	昭和48年 (1973)	Φ x174DNA 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 ϵ -グルタミン酸の菌体外透過蓄積機構に関する研究	渋谷 満	旭化成工業
120	昭和48年 (1973)	Phytohemagglutinin (植物性赤血球凝集素) の生化学的研究	高橋 孝雄	三重大農
121	昭和48年 (1973)	蠅毒草殺虫成分の研究	谷口 栄二	九大農
122 (イ)	昭和48年 (1973)	マロラクチック発酵と同発酵細菌増殖促進—新化合物“グルコシルバントテン酸”に関する研究	吉栖 肇	サントリー
(ロ)			天知 輝夫	サントリー
123	昭和48年 (1973)	牛肉の加熱香気に関する化学的研究	渡辺 乾二	名大農
124	昭和49年 (1974)	葉緑体における酸素の発生と還元	浅田 浩二	京大食研
125	昭和49年 (1974)	アブサイシン酸およびキサントキシン関連化合物の化学的研究	折谷 隆之	東北大農
126 (イ)	昭和49年 (1974)	アジド糖を用いる生理活性物質の合成化学的研究 (ポリオキシシンの全合成など)	葛原 弘美	理研
(ロ)			大類 洋	理研
127	昭和49年 (1974)	酵母の有機酸代謝に関する研究	斉 敏行	朝日麦酒
128	昭和49年 (1974)	食品香気成分の合成的研究	中谷 陽一	お茶大
129	昭和49年 (1974)	酵母のカルボキシペプチダーゼに関する研究	林 力丸	京大食研
130	昭和49年 (1974)	タンク培養における酸素と炭酸ガスの生理的役割とその制御	廣瀬 義夫	味の素
131	昭和49年 (1974)	高温性放線菌と耐熱性酵素	水沢 清	キッコーマン醤油
132	昭和50年 (1975)	エポキシドンならびに関連化合物の合成・生合成研究	市原 耿民	北大農
133	昭和50年 (1975)	細胞内産生の溶菌酵素によるクロストリジウム属細菌の溶菌	緒方 靖哉	九大農
134	昭和50年 (1975)	澱粉の構造と利用に関する研究	貝沼 圭二	食総研
135	昭和50年 (1975)	新しい膜透過変異株の誘導とその応用に関する研究	菊池 正和	武田薬品工業
136	昭和50年 (1975)	Ezomycin 群抗生物質に関する化学的研究	坂田 完三	理研
137	昭和50年 (1975)	微生物の生産する植物生長物質に関する研究	佐々 武史	山形大農
138	昭和50年 (1975)	芳香族アミノ酸の醗酵生産に関する研究	萩野 浩志	協和発酵工業
139	昭和50年 (1975)	ATP 阻害リボヌクレアーゼに関する研究	山崎 真狩	東大農
140	昭和51年 (1976)	栄養条件による脂肪肝の生成機構とその制御	青山 頼孝	名大農
141	昭和51年 (1976)	<i>Alternaria</i> 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)	ϵ -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 ϵ -リジンの生産とそのメカニズム	佐野孝之輔	味の素
145	昭和51年 (1976)	^{13}C - ^{13}C カップリングを利用した天然物の構造および生合成研究	瀬戸 治男	東大応微研
146	昭和51年 (1976)	家蚕ウイルスの増殖に関する生化学的研究	姫野 道夫	京大農
147	昭和51年 (1976)	牛成長ホルモンの活性フラグメントに関する研究	山崎 信行	愛媛大農
148	昭和52年 (1977)	薬用植物に含まれる昆虫生理活性物質に関する化学的研究	磯貝 彰	東大農
149	昭和52年 (1977)	シイタケにおけるフレーバー発生の酵素化学的研究	岩見 公和	京大農
150	昭和52年 (1977)	抗サイトカニンによる植物の化学調節機構の研究	岩村 俣	京大農

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
151	昭和52年 (1977)	麹菌の自己消化に関する研究	魚住 武司	東大農
152	昭和52年 (1977)	ジメチルスルホキシド-五酸化リンを用いる糖質の新酸化法とその生物化学的応用	柏村 直樹	京大農
153	昭和52年 (1977)	多面的生理作用をもつジホスホグリセリン酸の多機能酵素による新代謝調節	佐々木隆造	京大農
154	昭和52年 (1977)	哺乳動物におけるシリアチン (2-アミノエチルホルホン酸) の代謝機構に関する研究	玉利 正人	東大農
155	昭和52年 (1977)	イソントリル化合物を用いたアミノ酸ならびに関連化合物の合成的研究	松本 和男	田辺製薬
156	昭和53年 (1978)	光学活性有機リン化合物の生理作用と代謝に関する研究	大川 秀郎	住友化学工業
157	昭和53年 (1978)	高等植物における D-アミノ酸の生化学的研究	小川 正	徳島大医
158	昭和53年 (1978)	スズやケイ素を用いる糖及びヌクレオシド系化合物の合成	小川 智也	理研
159	昭和53年 (1978)	多糖類ビリドキサール酵素の反応機構とアミノ酸合成への応用に関する研究	熊谷 英彦	京大農
160	昭和53年 (1978)	昆虫のフェロモンに関する研究	桑原 保正	筑波大応生化
161	昭和53年 (1978)	C ₃ および C ₄ 光合成炭酸固定の酵素化学的研究	杉山 達夫	静岡大農
162	昭和53年 (1978)	Tunicamycin の発見とその作用機作に関する研究	高月 昭	東大農
163	昭和53年 (1978)	代謝制御因子としての栄養素の機能に関する研究	中野紀和男	名大農
164	昭和54年 (1979)	酢酸菌の糖質代謝系酵素に関する研究	足立 収生	山口大農
165	昭和54年 (1979)	長鎖ジカルボン酸の発酵生産に関する研究	内尾 良輔	味の素
166	昭和54年 (1979)	真核細胞のポリペプチド鎖延長機構に関する研究	江尻慎一郎	岩手大農
167	昭和54年 (1979)	酵素法によるペニシリン、セファロsporin類の生産に関する研究	岡地 諒	協和発酵工業
168	昭和54年 (1979)	クジラ、魚類の脳下垂体ホルモンの単離と化学構造に関する研究	川内 浩司	北里大水産
169	昭和54年 (1979)	ビタミン B ₆ の生合成に関する研究	谷 吉樹	京大農
170 (イ)	昭和54年 (1979)	バーレー葉たばこ香氣成分の化学的研究	藤森 嶺	専売中研
(ロ)			金子 肇	専売中研
171	昭和54年 (1979)	大豆グリシニンの生合成に関する研究	森 友彦	京大食研
172	昭和55年 (1980)	複雑な生物活性天然物の立体特異的全合成	磯部 稔	名大農
173	昭和55年 (1980)	微生物のメタノール代謝に関する酵素化学的研究	加藤 暢夫	鳥取大工
174 (イ)	昭和55年 (1980)	異担子菌酵母における接合管形成誘導物質に関する化学的研究	神谷 勇治	理研
(ロ)			坂神 洋次	東大農
175	昭和55年 (1980)	生体膜の構造と機能における脂質の役割	塚越 規弘	名大農
176	昭和55年 (1980)	昆虫に対してフェロモン作用を持つ物質に関する研究	西野 親生	三菱化成生命研
177	昭和55年 (1980)	種子に含まれる植物生理活性成分に関する研究	福井 宏至	京大薬
178	昭和55年 (1980)	枯草菌菌体外酵素特に α -アミラーゼの生産制御とそのクローニング	山根 國男	東大応微研
179	昭和55年 (1980)	電子伝達系阻害物質ピエリシジン類に関する生物有機化学的研究	吉田 茂男	東大農
180	昭和56年 (1981)	罹病植物におけるファイトアレキシン生成・蓄積機構の酵素学的研究	大羽 和子	名大農
181	昭和56年 (1981)	物理化学的方法論による微生物有機化学の新展開	柿沼 勝己	東工大理
182	昭和56年 (1981)	偏性嫌気性細菌 <i>Selenomonas ruminantium</i> の表層膜の構造に関する研究	神尾 好是	信州大医
183	昭和56年 (1981)	生物活性を有する脂環式化合物の合成研究	北原 武	東大農
184	昭和56年 (1981)	固定化酵素の利用に関する理論的ならびに実験的研究	小林 猛	名大農
185	昭和56年 (1981)	食品の脂質系におけるアミノ・カルボニル反応に関する研究	須山 弘三	東北大農
186	昭和56年 (1981)	ポリオーマウイルスの全遺伝子構造の決定と発癌遺伝子の同定	添田 栄一	国立遺伝研
187	昭和56年 (1981)	米のタンパク質顆粒およびアリューロン顆粒に関する研究	田中 國介	京大食研
188	昭和56年 (1981)	微生物の生産する糸状細胞壁溶解酵素に関する研究	富永 嘉男	阪市工研
189 (イ)	昭和56年 (1981)	植物の成長制御に関与する内生生理活性物質の生物有機化学的研究	山口五十磨	東大農
(ロ)			山根 久和	東大農
190	昭和57年 (1982)	鱗翅目昆虫性フェロモンに関する生物有機化学的研究	安藤 哲	カリフォルニア大
191	昭和57年 (1982)	サガミシンおよび関連アミノ配糖体抗生物質の生合成と発酵	加瀬 広	協和発酵工業
192	昭和57年 (1982)	植物防御反応に関する細胞内高、低分子性物質の生物化学的研究	小島 峯雄	名大農
193	昭和57年 (1982)	DNA 関連酵素の特性とその応用に関する研究	穴戸 和夫	理研
194	昭和57年 (1982)	枯草菌プラスミドを使った枯草菌遺伝子操作系の開発	田中 暉夫	三菱化成生命研
195	昭和57年 (1982)	真菌細胞壁多糖の構造と生合成に関する研究	中島 佑	東北大農
196	昭和57年 (1982)	特異な環境を有する生理活性天然物の合成研究	中原 義昭	理研
197	昭和57年 (1982)	タンパク食品の開発に対するペプチド化学的研究	の場 輝治	京大食研
198	昭和57年 (1982)	レダクトン類による細胞内DNA鎖の切断に関する研究	村上 浩紀	九大農
199	昭和57年 (1982)	細菌の新しい酵素合成調節機構の解明と <i>in vivo</i> 遺伝子操作系の開発	室岡 義勝	広島大工
200	昭和58年 (1983)	免疫調節活性を有する細菌細胞表層複合糖質成分の有機合成化学的研究	木曾 真	岐阜大農
201	昭和58年 (1983)	生体高分子の水和現象に関する物理化学的研究	月向 邦彦	名大農
202	昭和58年 (1983)	DNA に働く酵素およびタンパク質の遺伝生化学的研究	柴田 武彦	理研
203	昭和58年 (1983)	細菌におけるグルタミン-グルタミン酸合成系の機能解析と応用	立木 隆夫	京大農
204	昭和58年 (1983)	大腸菌における抗生物質高感受性変異の機構	玉城 成夫	東大応微研
205	昭和58年 (1983)	カイコ脳ホルモンの精製と単離	長澤 寛道	東大農
206	昭和58年 (1983)	酸化型アスコルビン酸とアミノ酸の反応による新しい遊離基化合物の生成と褐変化反応	林 建樹	名大農
207	昭和58年 (1983)	<i>Bacillus subtilis</i> の変異株によるグアノシンの生産に関する研究	松井 裕	味の素中研
208	昭和58年 (1983)	メチオニン、スレオニンによる体タンパク質節約作用に関する研究	横越 英彦	名大農
209	昭和58年 (1983)	カゼインの特殊構造と特性に関する解析とその応用	吉川 正明	京大農
210	昭和59年 (1984)	微生物におけるピオチンの代謝機構とその制御に関する研究	和泉 好計	京大農
211	昭和59年 (1984)	DNA 傷害突然変異に関する生化学的研究	井上 正	国立遺伝研
212 (イ)	昭和59年 (1984)	トウモロコシ病害における宿主特異性の化学	河野 芳樹	理研
(ロ)			鈴木 義勝	理研
213	昭和59年 (1984)	生物活性を有する複素環天然有機化合物の合成研究	榊原 和征	東大農
214	昭和59年 (1984)	植物性抗菌物質および関連化合物の生物有機化学的研究	田原 哲士	北大農
215	昭和59年 (1984)	タバコシバナムシの性フェロモン・セリコルニンの化学的研究	中馬 達二	専売中研
216	昭和59年 (1984)	ニカメイチュウ幼虫表皮の組織培養系を用いた昆虫育成制御物質の作用機構の研究	西岡 孝明	京大農
217	昭和59年 (1984)	植物オルガネラに関する細胞生化学的研究	西村 幹夫	名大農
218	昭和59年 (1984)	機能性高分子物質特に核酸の菌体外生産とその遺伝情報に関する研究	原 敏夫	九大農
219	昭和59年 (1984)	プロリン特異性ペプチダーゼとそのインヒビターに関する研究	芳本 忠	長崎大薬
220	昭和60年 (1985)	数種の酵素・タンパク質の X 線結晶構造解析に関する研究	相原 茂夫	京大食研
221	昭和60年 (1985)	肝臓ミトコンドリアに存在するアミノ酸代謝酵素の生合成と局在化の制御機構	北川 泰雄	名大農
222	昭和60年 (1985)	大豆タンパク質の生化学的並びに遺伝生化学的研究	喜多村啓介	岩手大農
223	昭和60年 (1985)	微生物酵素を用いる補酵素類の合成とその利用	清水 昌	京大農
224	昭和60年 (1985)	高等植物の茎葉器官分化と緑葉における香氣成分生成に関する研究	関谷 次郎	山口大農
225	昭和60年 (1985)	RuBP カルボキシラーゼ/オキシングナーゼの分子進化に関する研究	高倍 鉄子	名大農
226	昭和60年 (1985)	植物フレーバー成分の化学並びに生物活性に関する研究	西村 弘行	北大農

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

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
305	平成5年	(1993) 部位特異的変異による有用酵素・蛋白の改良と構造―機能相関の解析	西山 真	東大農
306	平成5年	(1993) 炭素―リン共有結合の生成機構に関する研究	日高 智美	東大応微研
307	平成5年	(1993) 昆虫神経活性物質と生育・挙動制御に関する研究	平島 明法	九大農
308	平成5年	(1993) 高等植物生体膜エネルギー変換酵素の生化学的、細胞生物学的研究	前島 正義	北大低温研
309	平成5年	(1993) 大腸菌のタンパク質膜透過装置に関する生化学的研究	松山 伸一	東大応微研
310	平成6年	(1994) 枯草菌ゲノム工学の確立に向けた基礎的研究	板谷 光泰	三変化成生命研
311	平成6年	(1994) 発癌プロモーター・テロシジンの作用機構に関する有機化学的研究	入江 一浩	京大農
312	平成6年	(1994) 生理活性蛋白質の機能発現における膜-蛋白質相互作用の解析	内海 俊彦	山口大農
313	平成6年	(1994) 核内脂溶性リガンド受容体による遺伝子転写調節機構の解析	加藤 茂明	東農大農
314	平成6年	(1994) グルタチオン合成酵素のX線結晶構造解析	加藤 博章	京大化研
315	平成6年	(1994) キノコ由来の細胞機能調節物質の生物有機化学的・生化学的研究	河岸 洋和	静岡大農
316	平成6年	(1994) キチナーゼ阻害物質に関する研究	作田 庄平	阪大工
317	平成6年	(1994) 生体触媒を用いる不斉合成に関する研究および有用物質生産への応用	須貝 威	慶応大理工
318	平成6年	(1994) 二酸化炭素固定における炭酸脱水酵素の機能と遺伝子発現調節	福澤 秀哉	京大農
319	平成6年	(1994) X線結晶構造解析による β -アミラーゼの構造と機能に関する研究	三上 文三	京大食研
320	平成7年	(1995) ハロゲン化ペルオキシダーゼ酵素の解析とその応用に関する研究	伊藤 伸哉	福井大工
321	平成7年	(1995) 細胞内情報伝達系を阻害する物質の発見と細胞応答の解析	井本 正哉	慶応大理工
322	平成7年	(1995) 糖類を出発原料とする光学活性有用化合物の合成研究	恵畑 隆	日本たばこ産業
323	平成7年	(1995) 合成的アプローチによる生理活性タンパク質の活性部位の研究	丹尾 式希	味の素
324	平成7年	(1995) 有機分析化学的アプローチによる糖の立体配座、立体配置解析法の開発研究	西田 芳弘	東北大農
325	平成7年	(1995) 種子成熟過程におけるアブシジン酸応答性転写制御機構に関する研究	服部 東穂	三重大遺伝実施
326	平成7年	(1995) ジャガイモYウイルスの増殖過程の解析とその阻害剤の開発	日高 真誠	東大院農生科
327	平成7年	(1995) 遺伝子レベルでのカロチノイド生合成経路の解明並びにその代謝工学的研究	三沢 典彦	キリンビール
328	平成7年	(1995) 花色発現における分子会合機構の解明に関する研究	吉田 久美	相山女大生科
329	平成7年	(1995) 細胞のD-アミノ酸代謝関連酵素の構造と機能の特性	吉村 徹	京大化研
330	平成8年	(1996) 微生物の環境応答におけるタンパク質リジン酸化反応を介した情報伝達機構の発見	齋場 浩文	名大農
331	平成8年	(1996) 好酸性細菌の機能開発と利用に関する研究	稲垣 賢二	岡山大農
332	平成8年	(1996) 蛋白質修飾因子をプローブとした酸化ストレス障害の解析に関する研究	内田 浩二	名大農
333	平成8年	(1996) 動物ゲノムの構造と複製に関する分子細胞遺伝学的研究	奥村 克純	三重大生資
334	平成8年	(1996) 生物間の相互作用に関わる機能性物質の合成化学的研究	桑原 重文	茨城大農
335	平成8年	(1996) 天然高分子から形成されるゲルの工学的諸特性の解析	崎山 高明	岡山大工
336	平成8年	(1996) 澱粉生合成の分子機構に関する研究	馬場 忠	筑波大応生化
337	平成8年	(1996) エネルギー代謝変異による有用微生物の育種に関する研究	横田 篤	北大農
338	平成8年	(1996) 必須脂肪酸代謝及び細胞応答に関する分子細胞生物学的研究	横田 一成	鳥根大生資
339	平成8年	(1996) プロリン残基に着目したタンパク質耐熱化に関する研究	渡部 邦彦	京府大農
340	平成9年	(1997) IGF-Iの活性発現機構に関する分子生物学的研究	加藤 久典	宇都宮大農
341	平成9年	(1997) ニトリル変換酵素の物質生産への機能開発	小林 達彦	京大農
342	平成9年	(1997) グルタチオン代謝の細胞生理の酵素分子生物学的解明と代謝酵素の構造と機能に関する研究	鈴木 秀之	京大農
343	平成9年	(1997) 蛋白質工学的手法による枯草菌プロテアーゼ・サチライシンの機能変換に関する研究	高木 博史	福井県大生資
344	平成9年	(1997) 生物発光・化学発光の励起分子形成機構に関する有機化学的研究	寺西 克倫	三重大生資
345	平成9年	(1997) N-アシルアミノ酸ラセマーゼの機能と応用に関する研究	徳山 真治	静岡大農
346	平成9年	(1997) 酸素による遺伝子発現制御現象の解明とその動物細胞工学への応用に関する研究	永尾 雅哉	京大農
347	平成9年	(1997) 放線菌の気菌系誘導に関する生物有機化学的研究	夏目 雅裕	東農工大農
348	平成9年	(1997) 海産無脊椎動物レクチンの構造と機能に関する研究	畠山 智充	長崎大工
349	平成9年	(1997) 消化酵素分泌細胞における開口分泌機構の研究	福岡 伸一	京大食研
350	平成10年	(1998) 好熱好気性・絶対独立栄養性水素細菌 <i>Hydrogenobacter thermophilus</i> TK-6株のCO ₂ ・エネルギー代謝に関する研究	石井 正治	東大院農生科
351	平成10年	(1998) セレクシブロッカーを中心とする生理活性複合糖質の分子設計と合成に関する研究	石田 秀治	岐阜大農
352	平成10年	(1998) 植物糖蛋白質糖鎖の構造と機能及び植物細胞由来のN-グリカン遊離酵素に関する研究	木村 吉伸	岡山大農
353	平成10年	(1998) メタノール資化性酵母における細胞機能制御の分子機構と応用開発に関する研究	阪井 康能	京大院農
354	平成10年	(1998) ヒト抗体の機能発現とその多面的制御に関する研究	立花 宏文	九大農
355	平成10年	(1998) プドウ球菌ロイコシジン及びγヘモリジンの構造と血球崩壊機構に関する研究	成谷 宏文	東北大農
356	平成10年	(1998) 軸性キラル試薬を用いるNMR構造解析法の開発とその応用	福士 幸治	北大農
357	平成10年	(1998) 呼吸鎖電子伝達系キノン・コネクションの生物有機化学的研究	三芳 秀人	京大院農
358	平成10年	(1998) 細菌胞子における発芽の分子論的解明	森山 龍一	名大農
359	平成10年	(1998) 植物病害虫に関わる生物活性物質の合成研究	渡邊 秀典	京大院農生科
360	平成11年	(1999) 植物特異的生理現象の解明に向けた機能プローブの創製研究	浅見 忠男	理研
361	平成11年	(1999) <i>Saccharomyces cerevisiae</i> のストレス応答におけるグルタチオン代謝の遺伝生化学的研究	井上 善晴	京大食研
362	平成11年	(1999) 分裂酵母の分化を制御する情報伝達系の解析	川向 誠	鳥根大生資
363	平成11年	(1999) 組織培養によるコケ植物の二次代謝産物の生合成研究	田崎 弘之	帯畜大畜産
364	平成11年	(1999) 腸球菌の性フェロモンシグナリングに関する生物有機化学的・分子生物学的研究	中山 二郎	東大院農生科
365	平成11年	(1999) 酵母の細胞増殖に必須な機能分子に関する研究	平田 大	広島大院先端
366	平成11年	(1999) 有機合成化学的手法を用いた生体触媒の機能解析と応用に関する研究	平竹 潤	京大化研
367	平成11年	(1999) イネ種子発芽制御の分子メカニズム	三ツ井敏明	新潟大院自然科学
368	平成11年	(1999) 新規微弱発光系による活性酸素消去能に関する研究	古城由美子	東北大院農
369	平成11年	(1999) ビタミンB ₁₂ の細胞内代謝に関する比較生化学的研究	渡辺 文雄	高知女大生科
370	平成12年	(2000) 立体選択性を示す生体触媒の機能解析と光学活性化合物生産への応用	片岡 道彦	京大院農
371	平成12年	(2000) ヒト型ハイブリドーマの抗体産生促進機構に関する研究	菅原 卓也	愛媛大農
372	平成12年	(2000) ユニークな反応を触媒する抗生物質生合成酵素・遺伝子群の解析	大利 徹	富山県大工
373	平成12年	(2000) 糖質をキラルプールとして用いた酵素阻害活性天然物の合成化学的研究	高橋 俊哉	理研
374	平成12年	(2000) 糖タンパク質糖鎖の機能解析とそのリモデリングに関する基礎及び応用研究	竹川 薫	香川大農
375	平成12年	(2000) 植物の病害および生理機能に関与する生理活性物質の合成研究	戸嶋 浩明	北大院農
376	平成12年	(2000) 環境を汚染する有機塩素系農薬γ-HCHの微生物代謝系の解明	永田 裕二	東大院農生科
377	平成12年	(2000) 植物生理活性短鎖アルデヒド生合成系の生理・生化学的研究	松井 健二	山口大農
378	平成12年	(2000) テトロドトキシンに関する生物化学的研究	山下 まり	東北大院農
379	平成12年	(2000) 大腸菌の新規RNA分解酵素RNase Gの発見とその機能解析	和地 正明	東工大生命理工
380	平成13年	(2001) 微生物由来脱炭素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

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
383	平成13年	(2001) 新規イソペンテニル2リン酸合成経路、「非メバロン酸経路」に関する研究	葛山 智久	東大分生研
384	平成13年	(2001) プロテインキナーゼC結合タンパク質を介する新しい細胞内シグナル伝達機構	黒田 俊一	阪大産研
385	平成13年	(2001) 海洋生物毒の精密構造解析と起源生物の追求に関する研究	佐竹 真幸	東北大院農
386	平成13年	(2001) プロトン情報の生物学的エネルギー変換に関する研究	三本木至宏	阪大産研
387	平成13年	(2001) エリスロポエチンの組織特異的発現調節の発見と応用生化学的研究	増田 誠司	京大院生命
388	平成13年	(2001) ペプチド性植物細胞増殖因子に関する研究	松林 嘉克	名大院生農
389	平成13年	(2001) 食品成分による発がん予防に関する基盤的研究	村上 明	近畿大生物理工
390	平成14年	(2002) かびの生産する抗酸化物質Bisorbicillinoid類に関する生物有機化学的研究	阿部 尚樹	静岡県大食栄
391	平成14年	(2002) 細胞の生死を抑制する天然有機化合物を利用した化学生物学的研究	掛谷 秀昭	理研
392	平成14年	(2002) T細胞による細胞殺傷機能発現の制御機構に関する研究	片岡 孝夫	東工大生実セ
393	平成14年	(2002) 葉緑体機能発現と光制御の分子機構に関する研究	河内 孝之	奈良先端大バイオ
394	平成14年	(2002) 新しいNMR構造解析法の開発と微生物の生産する新規生物活性物質の精密構造解析に関する研究	越野 広雪	理研
395	平成14年	(2002) 耐塩性酵母 <i>Pichia farinosa</i> のキラー毒素 SMKT の構造と作用機構に関する研究	鈴木 チセ	食総研
396	平成14年	(2002) 真正細菌における主要シグマ因子の多型性に関する研究	田中 寛	東大分生研
397	平成14年	(2002) 真正細菌SRP RNA の蛋白質分泌・翻訳過程における多機能性についての研究	中村 幸治	筑波大生科
398	平成14年	(2002) 皮膚表皮に存在するカルシウム依存性蛋白質架橋酵素の発現と活性調節機構に関する研究	人見 清隆	名大院生農
399	平成14年	(2002) ゲノム情報に基づく枯草菌の逆遺伝学的研究	吉田 健一	福山大工
400	平成15年	(2003) シロアリ微生物共生系の分子生態学的研究	大熊 盛也	理研
401	平成15年	(2003) 放線菌の二次代謝・形態分化に関する分子遺伝学的研究	大西 康夫	東大院農生科
402	平成15年	(2003) 麹菌CCAAT-box結合複合体のアセンブリと転写促進能に関する研究	加藤 雅士	名大院生農
403	平成15年	(2003) 細胞増殖シグナルの足場依存性に関する新規細胞骨格蛋白質に関する研究	木岡 紀幸	京大院農
404	平成15年	(2003) 生物活性解明と応用を指向した微量天然有機化合物の合成化学的研究	清田 洋正	東北大院農
405	平成15年	(2003) 硫酸転移酵素の多様な機能に関する研究	榊原 陽一	宮崎大農
406	平成15年	(2003) 新たな分子標的機序を有する特異的な生理活性物質による生命現象解明研究	新家 一男	東大分生研
407	平成15年	(2003) 二次代謝産物を介した高等植物と着生微生物の相互作用研究	橋本 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) アリゾナ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合成酵素の構造と機能に関する研究	川出 洋	東農工大農
414	平成16年	(2004) 有機ハロゲン化合物の微生物酵素変換：精密反応解析による新しい分子論展開と応用	栗原 達夫	京大化研
415	平成16年	(2004) 微生物のポリリン酸研究の新展開	黒田 章夫	広島大院先端物質
416	平成16年	(2004) 有用な生物活性および特異な構造を有する天然有機化合物の合成研究	滝川 浩郷	神戸大農
417	平成16年	(2004) 天然有機化合物の構造解析のためのNMR法の開発研究とその応用	福士 江里	北大院農
418	平成16年	(2004) 食品膜利用プロセスの工学的基盤研究	藤井 智幸	新潟薬大応生科
419	平成16年	(2004) 蛋白質分解シグナルとしての糖鎖機能の発見	吉田 雪子	東京都医学研究機構
421	平成17年	(2005) 微生物の増殖と分化に関わる共生的相互作用と環境因子群との応答に関する分子生物学的研究	上田 賢志	日大生資料
422	平成17年	(2005) 細胞骨格を標的とした低分子化合物の作用機構解析	臼井 健郎	理研
423	平成17年	(2005) ハナショウガ主成分等を利用した高選択的反応の開発と有用生理活性物質合成に関する研究	北山 隆	近畿大農
424	平成17年	(2005) 重要穀類に感染する多犯性病原糸状菌に関する研究	木村 真	理研
425	平成17年	(2005) カビの嫌氣的エネルギー獲得機構の多様性	高谷 直樹	筑波大院生環
426	平成17年	(2005) アレルギー初期応答の分子機構と免疫担当細胞の分化に関する研究	西山 千春	順天堂大院医
427	平成17年	(2005) バクテリアによるリグニン由来化合物代謝系の解明	政井 英司	長岡技科大工
428	平成17年	(2005) 糖鎖ライブラリーを活用した分子認識プローブの構築に関する研究	村田 健臣	静岡大農
429	平成17年	(2005) 動物の新規酵素の探索とホスホジエステラーゼ類に関する基盤的研究	矢中 規之	広島大院生園
430	平成18年	(2006) アーバスキューラ菌根共生における共生制御物質に関する研究	秋山 康紀	阪府大院生命
431	平成18年	(2006) 圧力生理学から見た高水圧による酵母生理機能の活性化	阿部 文快	海洋研究開発機構
432	平成18年	(2006) 麹菌酵素のO-結合型糖鎖機能と糖鎖合成機構	後藤 正利	九大院農
433	平成18年	(2006) アブラナ科植物の自家不和合性における花粉因子の研究	柴 博史	奈良先端大バイオ
434	平成18年	(2006) 抗体産生を制御する機能分子に関する研究	高橋 宜聖	国立感染症研
435	平成18年	(2006) 核内レセプターリガンドの生理作用発現機構に関する研究	武山 健一	東大分生研
436	平成18年	(2006) 食物アレルギー構造の解析とそのアレルギー対応食品開発への応用	田辺 創一	広島大院生園
437	平成18年	(2006) 新規な二原子酸素添加反応を含むダイオキシン関連化合物生分解系の構造生物学的・分子遺伝学的研究	野尻 秀昭	東大生物工学セ
438	平成18年	(2006) 呼吸鎖電子伝達系を阻害するバンレイシ科アセトゲニンの有機化学的研究	真壁 秀文	信州大院農
439	平成18年	(2006) Ca ²⁺ 信号伝達経路による細胞周期制御の発見及びその分子機構に関する研究	水沼 正樹	広島大院先端物質
440	平成19年	(2007) 光合成生物におけるアスコルビン酸ペルオキシダーゼの発現調節機構と生理機能の解明	石川 孝博	島根大生資料
441	平成19年	(2007) X線結晶構造解析による酵素反応の分子機構に関する研究	角田 佳充	九大院農
442	平成19年	(2007) 微生物NADキナーゼの構造と機能に関する研究	河井 重幸	京大院農
443	平成19年	(2007) 有用糖質関連酵素遺伝子の構造と機能に関する研究	高島 晶	理研
444	平成19年	(2007) ゲノム安定化維持に必要なDNA複製チェックポイント機構に関する研究	田中 克典	関西学院大理工
445	平成19年	(2007) 高等植物と糸状菌におけるジベレリン合成・環化酵素遺伝子に関する研究	豊増 知伸	山形大農
446	平成19年	(2007) 発生・分化に関わるペプチド・タンパク質の立体構造解析と構造—機能相関	永田 宏次	東大院農生科
447	平成19年	(2007) 求電子性食品成分の機能性/安全性に関する化学生物学的研究	中村 宜督	岡山大院自然科学
448	平成19年	(2007) 糖タンパク質糖鎖の機能解明に向けた化学的アプローチ	松尾 一郎	理研
449	平成19年	(2007) 微生物によるC ₄ 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成に関する分子生物学的研究	尾村 宏康	富山県大工
454	平成20年	(2008) 微生物の多様な環境応答とその分子機構	金丸 京子	名大院生農
455	平成20年	(2008) 酵母における脂質の代謝と膜輸送に関する研究	福田 良一	東大院農生科
456	平成20年	(2008) 糖質分解酵素と特殊環境で働く酵素の構造生物学的研究	伏信 進矢	東大院農生科
457	平成20年	(2008) 糖と脂質の恒常性維持に与するABCタンパク質の研究	松尾 道憲	京大院農

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
458	平成20年	(2008) DNA合成酵素の分子種選択的阻害剤の探索研究	水品 善之	神戸学院大栄養
459	平成20年	(2008) 生合成機能の高度異種発現に基づく次世代物質生産	渡辺 賢二	南カリフォルニア大薬
460	平成21年	(2009) 細胞内輸送を介した植物の多様な環境応答機構に関する研究	稲葉 丈人	岩手大21世紀COE
461	平成21年	(2009) 抗酸化食品因子の生体内標的部位と酸化ストレス制御機構に関する研究	河合 慶親	徳島大院ヘルスバイオ
462	平成21年	(2009) 油糧微生物の代謝工学と機能性脂質生産への応用に関する研究	櫻谷 英治	京大院農
463	平成21年	(2009) 腸管免疫系におけるアレルギー反応機構とその腸内共生菌による制御に関する分子生物学的研究	高橋 恭子	日大生資料
464	平成21年	(2009) レクチンの構造・機能解析と糖鎖生物学への応用	館野 浩章	産総研
465	平成21年	(2009) ゲノム解析によるシロアリ腸内共生難培養性細菌の機能解明	本郷 裕一	理研
466	平成21年	(2009) 味覚シグナル伝導路の解明	松本 一朗	東大院農生科
467	平成21年	(2009) 種子タンパク質に関する食糧科学・細胞生物学的研究と食源性疾患を予防する作物への展開	丸山 伸之	京大院農
468	平成21年	(2009) テルペノイド植物ホルモンの生合成と生理機能に関する研究	山口信次郎	理研
469	平成21年	(2009) 高等植物における二成分制御系関連分子の体系的解析	山篠 貴史	名大院生農
470	平成22年	(2010) 枯草菌の二次代謝制御機構に関する研究	稲岡 隆史	食総研
471	平成22年	(2010) 植物のイソプレノイド生合成酵素遺伝子の機能と発現制御機構に関する研究	岡田 憲典	東大生物学セ
472	平成22年	(2010) 枯草菌のクオラムセンシングフェロモンに見られる新規翻訳後修飾の解明	岡田 正弘	東北大院理
473	平成22年	(2010) α -グリコシダーゼの機能と構造に関する研究	奥山 正幸	北大院農
474	平成22年	(2010) 分子遺伝学的手法を用いた亜鉛トランスポーターの機能に関する研究	神戸 大朋	京大院生命
475	平成22年	(2010) グラム陰性細菌の細胞表層形成に関与する ABC トランスポーターの研究	成田新一郎	東大分生研
476	平成22年	(2010) ホモポリアミノ酸の生合成に関する研究	濱野 吉十	福井県大生資
477	平成22年	(2010) 植物多糖に作用する糖質分解酵素の構造生物学的研究	藤本 瑞	生物研
478	平成22年	(2010) 味覚受容・応答の分子生物学的解析とヒト甘味感覚計測細胞系の開発	三坂 巧	東大院農生科
479	平成22年	(2010) 立体化学の解明を指向した天然有機化合物の合成とその生物有機化学への展開	矢島 新	東農大応生
480	平成23年	(2011) 免疫系における T細胞抗原認識および免疫制御機構の分子生物学的解明	伊勢 渉	ワシントン大医
481	平成23年	(2011) 光合成電子伝達鎖を制御する葉緑体酸素発生系タンパク質の分子機能に関する研究	伊福健太郎	京大院生命
482	平成23年	(2011) 腸内細菌における新規な代謝機能の発見と解析およびその高度利用	片山 高嶺	石川県大資源研
483	平成23年	(2011) 天然物を範とした疾患関連蛋白質阻害剤の創成研究	今野 博行	山形大院理工
484	平成23年	(2011) 細胞内物流システムを制御するカルシウム結合タンパク質に関する研究	柴田 秀樹	名大院生農
485	平成23年	(2011) 化学生態学と免疫学に関連する生体機能分子の合成	田代 卓哉	理研
486	平成23年	(2011) 光合成炭素代謝の制御機構に関する研究	田茂井政宏	近畿大農
487	平成23年	(2011) 天然発がんプロモーター研究の新展開	中川 優	理研基幹研
488	平成23年	(2011) 昆虫の摂食行動に関する生物有機化学的研究	永田 晋治	東大院農生科
489	平成23年	(2011) 時間軸に注目した昆虫と線虫の発育調節機構の解明	丹羽 隆介	筑波大院生環
490	平成24年	(2012) 構造が複雑なシアル酸含有糖鎖および糖脂質の合成化学的研究	安藤 弘宗	岐阜大応生科・京大iCeMS
491	平成24年	(2012) 酸味受容体の発見とその味覚伝達機構の解明	石丸 喜朗	東大院農生科
492	平成24年	(2012) 生物活性の探索と解明を指向した有用化合物の合成研究と化学生物学的研究	倉持 幸司	京府大院生命環境
493	平成24年	(2012) 天然物合成を基軸とした小分子プローブ創成と化学生物学研究	齊藤安貴子	大阪電通大工
494	平成24年	(2012) 腸管における食品因子の吸収及び機能性・安全性に関する細胞生物学的研究	薩 秀夫	東大院農生科
495	平成24年	(2012) セスクアテルペン (C ₃₀ テルペン) の探索と生合成に関する研究	佐藤 努	新潟大院自然科学
496	平成24年	(2012) 新奇乳酸菌バクテリオシンの探索とその構造と機能に関する研究	善藤 威史	九大院農
497	平成24年	(2012) 食品と生体の生理活性成分のスピナヘッド分析法の開発と応用	仲川 清隆	東北大院農
498	平成24年	(2012) “多細胞生物” 麹菌の細胞間連絡を制御するオルガネラ Woronin body に関する研究	丸山 潤一	東大院農生科
499	平成24年	(2012) 微生物発酵法による植物アルカロイド生産とその応用	南 博道	石川県大資源研
500	平成25年	(2013) 放線菌線状プラスミドにコードされた抗生物質生合成クラスターの遺伝学的・生物有機化学的解析	荒川 賢治	広島大院先端研
501	平成25年	(2013) 光合成生物における生存戦略の分子機構に関する研究	石崎 公庸	京大院生命
502	平成25年	(2013) 小型実験魚類を用いた脊椎動物味覚伝導の普遍性の解明	岡田 晋治	東大院農生科
503	平成25年	(2013) tRNA を標的とする毒素に関する研究	小川 哲弘	東大院農生科
504	平成25年	(2013) 海洋生物由来の発光タンパク質に関する生物有機化学的研究	久世 雅樹	神戸大院農
505	平成25年	(2013) ビフィズス菌のオリゴ糖代謝機構の解明および代謝酵素群の高度利用に関する研究	面本 完	農研機構食総研
506	平成25年	(2013) 植物の生育促進への利用に資する、枯草菌の転写応答機構の研究	広岡 和文	福山大生命工
507	平成25年	(2013) 酵母発現系を用いたハイスループット構造生物学	水谷 公彦	京大院農
508	平成25年	(2013) 酸化ストレスに着目したアミロイド β ペプチドの神経細胞毒性発現機構	村上 一馬	京大院農
509	平成25年	(2013) 大腸菌環境応答ネットワークに関する包括的研究	山本 兼由	法政大生命科学
510	平成26年	(2014) 食品および酸化ストレス関連因子による生体タンパク質の翻訳後修飾に関する研究	石井 剛志	静岡県大食栄
511	平成26年	(2014) 脂質質量の 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	東北大院生命科学
512	平成26年	(2014) 脂質メディエーターに関する化学生物学的研究	柴田 貴広	名大院生農
513	平成26年	(2014) 消化管のタイトジャンクション機能を制御する食品成分・生体内因子に関する基礎的研究	鈴木 卓弥	広島大院生園
514	平成26年	(2014) 天然由来機能性脂質の食品栄養学的特性に関する研究	都築 毅	東北大院農
515	平成26年	(2014) tRNA 転写後修飾メカニズムの分子基盤解明	沼田 倫征	産総研
516	平成26年	(2014) 緑茶の機能性を捉える低分子ケミカルセンシングに関する研究	藤村 由紀	九大先端融合医療
517	平成26年	(2014) 食品関連微生物が形成するバイオフィルムの制御と利用に関する研究	古川 壮一	日大生資料
518	平成26年	(2014) 構造生物学を基盤とした糖質・輸送・分解機構に関する研究	丸山 如江	京大院農
519	平成26年	(2014) 植物 Nudix hydrolase ファミリーの生理機能に関する研究	吉村 和也	中部大応生
520	平成27年	(2015) 光合成 CO ₂ 固定酵素 RuBisCO の機能進化研究	蘆田 弘樹	神戸大院人間発達環境
521	平成27年	(2015) 立体構造に基づく糖質関連酵素の反応機構の解明とポストゲノミクスへの新展開	伊藤 貴文	福井県大生資
522	平成27年	(2015) 甲殻類ペプチドホルモンに関する生物有機化学的研究	片山 秀和	東海大工
523	平成27年	(2015) 糖質代謝酵素の分子機構の解明と有用糖質の効率合成への応用展開	佐分利 亘	北大院農
524	平成27年	(2015) 植物二次代謝生産における自己耐性と輸送の分子機構に関する研究	土反 伸和	神戸薬大薬
525	平成27年	(2015) 一般細菌が示す多様な環境応答の分子メカニズムに関する研究	高野 英晃	日大生資料
526	平成27年	(2015) 植物のストレス応答・生長制御に関する構造生物学的研究	宮川 拓也	東大院農生科
527	平成27年	(2015) 食品成分と内因性分子による生活習慣病の促進メカニズムと予防に関する生物化学分析	三好 規之	静岡県大食栄
528	平成27年	(2015) 植物における光酸化的ストレス応答のシグナル伝達に関する研究	藪田 行哲	鳥取大農
529	平成27年	(2015) 昆虫の脂肪酸-アミノ酸縮合物 (FACs) の生理・生態学的機能解析	吉永 直子	京大院農
530	平成28年	(2016) 放線菌由来窒素含有天然生物活性物質の生合成に関する研究	浅水 俊平	東大院農生科
531	平成28年	(2016) 食品・栄養成分と生体概日リズムの相互作用に関する研究	大池 秀明	農研機構食総研
532	平成28年	(2016) 嫌気性細菌における特異な脂肪酸代謝の解明と応用	岸野 重信	京大院農
533	平成28年	(2016) 植物ペプチドホルモンに関する生物有機化学的研究	近藤 竜彦	名大院生農
534	平成28年	(2016) 糸状菌のユニークな代謝系を支える新規酵素の発見と多様な代謝を制御する	志水 元亨	名城大農

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
535	平成28年(2016)	細胞内レドックス恒常性維持機構の解明	新谷 政己	静岡大学大学院工学領域
536	平成28年(2016)	環境細菌間における可動性遺伝因子の挙動に関する研究	富田 武郎	東大生物工学セ
537	平成28年(2016)	アミノ酸代謝に関わる酵素に関する構造生物学的研究	野村 泰治	富山県大工
538	平成28年(2016)	有用植物二次代謝産物の生合成機構に関する生化学および分子細胞遺伝学的研究	鮒 信学	静岡県大食栄
539	平成28年(2016)	芳香族ポリケタイドの生合成研究と物質生産への応用	渡辺 大輔	奈良先端大バイオ
540	平成29年(2017)	酵母における環境応答と代謝調節に関する分子遺伝学的研究とその応用	安藤 晃規	京大院農
541	平成29年(2017)	油糧糸状菌の分子育種基盤の構築と有用油脂生産への展開	岡 拓二	崇城大生物生命
542	平成29年(2017)	糸状菌と植物の糖鎖生合成に関与する諸酵素に関する研究	甲斐 建次	阪府大院生命環境
543	平成29年(2017)	グラム陰性細菌の寄生・共生現象を制御するクオラムセンシング機構に関する生物有機化学的研究	肥塚 崇男	山口大院創成科学
544	平成29年(2017)	植物香气成分の生合成酵素の機能進化と反応制御機構に関する研究	竹下 典男	筑波大生命環境
545	平成29年(2017)	糸状菌の先端生長における極性制御機構の解析	崔 宰熏	静大院農
546	平成29年(2017)	菌類が産生する機能性物質に関する研究	成川 真隆	東大院農生科
547	平成29年(2017)	機能性食品成分の味覚シグナルが中枢を介して発動する生理作用の解析	宮永 顕正	東工大理
548	平成29年(2017)	ポリケタイド化合物の分子多様性を生み出す生合成酵素の構造機能研究	向井 理恵	徳島大院生物資源
549	平成29年(2017)	食品機能学によるプレニルフラボノイドの特性解明	森 直紀	東大院農生科
550	平成30年(2018)	高効率合成を指向したリグナン及びテルペノイドの合成研究	伊原 誠	近畿大農
551	平成30年(2018)	イオンチャネル内蔵型受容体の高選択的リガンド認識と機能調節に関する生物有機化学研究	小笠原泰志	北大院工
552	平成30年(2018)	ペプチドの構造に多様性を与える新規酵素の探索	梶川 昌孝	京大院生命
553	平成30年(2018)	藻類での有用脂質生産と脂質蓄積制御因子の同定	勝山 陽平	東大院農
554	平成30年(2018)	放線菌のもつ多様な二次代謝産物生合成機構の解析	加藤 英介	北大院農
555	平成30年(2018)	食用植物の抗肥満、抗糖尿病効果を分子レベルで理解するための生物活性成分の探索と機能解析	後藤 剛	京大院農
556	平成30年(2018)	エネルギー代謝を制御する食品成分とその作用機構に関する研究	辻村 清也	筑波大数理物質系
557	平成30年(2018)	バイオエレクトロカタリシスの基礎と応用の新展開	豊福 雅典	筑波大生命環境系
558	平成30年(2018)	低分子化合物及び膜小胞を介した細菌間相互作用に関する研究	原田 直樹	阪府大院生命環境
559	平成30年(2018)	生体制御におけるアンドロゲンシグナリングと食の相互作用に関する研究	若井 暁	神戸大院イノベ
559	平成30年(2018)	極限環境微生物のエネルギー変換に関する生化学および熱力学的解析		

農芸化学女性研究者賞

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
1	平成29年(2017)	バイオセンサー表層におけるセンシング分子のナノレベル精密整列化に関する研究	飯嶋 益巳	阪大産業科学研
2	平成29年(2017)	植物性機能性成分による病態発症改善機能に関する研究	井上 奈穂	山形大農
3	平成29年(2017)	酸性糖鎖ポリシアル酸の新機能の発見とその応用展開	佐藤ちひろ	名大生物機能セ
4	平成30年(2018)	海洋微生物からの有用機能の探索とその応用	大田ゆかり	JAMSTEC
5	平成30年(2018)	細菌の環境応答と適応に関する分子生物学的研究	古園さおり	東大生物工学セ
6	平成30年(2018)	有機合成を基軸としたフラバン-3-オール誘導体の機能性解明研究と栽培現場への貢献を目指した研究展開	齊藤安貴子	大電通大工

農芸化学若手女性研究者賞

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
1	平成29年(2017)	有用タンパク質の微生物生産とその産業利用に関する研究	加藤 晃代	名大院生農／ 名城大総合研
2	平成29年(2017)	食品由来機能性成分による免疫調節作用メカニズムに関する研究	田中 沙智	信州大農
3	平成29年(2017)	微生物による生分解性プラスチック合成および微生物由来有用酵素に関する研究	山田 美和	岩手大農
4	平成30年(2018)	微生物を活用したN型糖鎖代謝酵素の機能解明とその応用	梅川 碧里	京大院生命
5	平成30年(2018)	味覚受容体の新しい機能解析技術の開発と味覚受容の分子機構の解明	戸田 安香	明大農
6	平成30年(2018)	プロシアニジンの高血糖・肥満予防効果に関する研究	山下 陽子	神戸大院農

農芸化学女性企業研究者賞

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
1	平成29年(2017)	ポリフェノールの機能解明に関する研究とその応用開発	小野 佳子	サントリーウエルネス
2	平成29年(2017)	きのこ由来レクチンのがん診断への応用	小林(袴田) 夕香	J-オイルミルズ
3	平成29年(2017)	カカオポリフェノールに関する包括的研究	夏目みどり	明治
4	平成30年(2018)	血管成熟化促進作用を持つ新規天然物 vestaine の同定	石本 容子	第一三共
5	平成30年(2018)	清酒副産物の機能性ペプチドに関する研究	堤 浩子	月桂冠
6	平成30年(2018)	タンパク質工学を利用した産業用酵素の開発	松井 知子	ノボザイムズ ジャパン

2019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)

入江 一浩(いりえ かずひろ)
1958年生まれ/1984年京都大学大学院農学研究科食品工学専攻修士課程修了, 農学博士/現在, 京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻・教授

及川 英秋(おいかわ ひであき)
1956年生まれ/1984年北海道大学大学院農学研究科農芸化学専攻博士課程修了, 農学博士/現在, 北海道大学大学院理学研究院・教授

○日本農芸化学会功績賞(2件, 50音順)

小林 哲夫(こばやし てつお)
1956年生まれ/1984年東京大学大学院農学系研究科農芸化学専攻博士課程修了, 農学博士/現在, 名古屋大学大学院生命農学研究科応用生命科学専攻・教授

牧 正敏(まき まさとし)
1953年生まれ/1981年京都大学大学院農学研究科食品工学専攻博士課程単位取得退学, 農学博士/現在, 名古屋大学大学院生命農学研究科・教授

○農芸化学技術賞(4件, 順不同)

山内 靖雄(やまうち やすお)
1969年生まれ/1996年神戸大学大学院自然科学研究科博士課程修了, 博士(農学)/現在, 神戸大学大学院農学研究科・助教

河合 博(かわい ひろし)
1967年生まれ/1993年横浜国立大学工学部卒業/現在, (株)ファイトクローム・取締役 研究製造本部長

渡邊 光(わたなべ ひかる)
1974年生まれ/1998年岡山大学大学院工学研究科修士課程修了, 博士(工学)/現在, 株式会社林原 糖質営業マーケティング部門・プロダクトマネージャー
山本 拓生(やまもと たくお)
1970年生まれ/1995年大阪大学大学院工学研究科博士前期課程修了, 博士(工学)/現在, 株式会社林原 研究部門・部長

阿賀 創(あが はじめ)
1964年生まれ/1986年大阪大学工学部卒業, 博士(工学)/現在, 株式会社林原 研究部門・室長
西本 友之(にしもと ともゆき)
1961年生まれ/1987年大阪府立大学大学院農学研究科修士課程修了, 博士(農学)/現在, 株式会社林原 研究部門・部長

株式会社明治
2011年4月1日(発足)
代表取締役社長 松田克也

永利 浩平(ながとし こうへい)
1971年生まれ/1995年北海道大学農学部農芸化学科卒業/現在, (株)優しい研究所・代表取締役
園元 謙二(そのもと けんじ)
1953年生まれ/1982年京都大学大学院工学研究科博士課程修了・工学博士/現在, 九州大学大学院農学研究院・教授

善藤 威史(ぜんどう たけし)
1973年生まれ/2004年九州大学大学院生物資源環境科学府博士課程修了・博士(農学)/現在, 九州大学大学院農学研究院・助教
手島 大輔(てしま だいすけ)
1970年生まれ/1993年明治大学法学部卒業/現在, (株)ライフ・代表取締役

○農芸化学奨励賞(10件, 50音順)

石丸 泰寛(いしまる やすひろ)
1979年生まれ/2006年東京大学大学院農学生命科学研究科農学国際専攻博士課程修了, 博士(農学)/現在, 東北大学大学院理学研究科化学専攻・助教
笠井 大輔(かさい だいすけ)
1978年生まれ/2006年長岡技術科学大学大学院工学研究科情報・制御工学専攻博士課程修了, 博士(工学)/現在, 長岡技術科学大学工学研究院生物機能工学専攻・准教授
久米 一規(くめ かずのり)
1981年生まれ/2007年広島大学大学院先端物質科学研究科分子生命機能科学専攻博士課程後期修了, 博士(理学)/現在, 広島大学大学院先端物質科学研究科分子生命機能科学専攻・助教
栗原 新(くりはら しん)
1978年生まれ/2006年京都大学大学院生命科学研究科統合生命科学専攻博士後期課程修了, 博士(生命科学)/現在, 石川県立大学生物資源環境学部・寄付講座准教授
高妻 篤史(こうづま あつし)
1981年生まれ/2008年東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命工学専攻博士課程終了, 博士(農学)/現在, 東京薬科大学生命科学部応用生命科学科・助教

兒島 孝明(こじま たかあき)
1978年生まれ/2006年名古屋大学大学院生命農学研究科生物機構・機能科学専攻博士後期課程修了, 博士(農学)/現在, 名古屋大学大学院生命農学研究科応用生命科学専攻・講師
鈴木 道生(すずき みちお)
1980年生まれ/2008年東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻博士課程修了, 博士(農学)/現在, 東京大学大学院農学生命科学研究科・准教授
藤枝 伸宇(ふじえだ のぶたか)
1978年生まれ/2006年京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻博士後期課程終了, 博士(農学)/現在, 大阪府立大学大学院生命環境科学研究科・准教授, JST さきがけ研究者兼任
村井 正俊(むらい まさとし)
1980年生まれ/2009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・准教授
渡辺 智(わたなべ さとる)
1979年生まれ/2007年東京農業大学農学研究科バイオサイエンス専攻博士後期課程修了, 博士(バイオサイエンス)/現在, 東京農業大学生命科学部バイオサイエンス学科・准教授

**2019年度 農芸化学女性研究者賞・農芸化学若手女性研究者賞・
農芸化学女性企業研究者賞 受賞者一覧（敬称略）**

○農芸化学女性研究者賞（3件，50音順）

飯島 陽子（いいじま ようこ）

1970年生まれ／1999年お茶の水女子大学大学院人間文化研究科博士課程修了，博士（学術）／現在，神奈川工科大学応用バイオ科学部栄養生命科学科・教授

丸山千登勢（まるやま ちとせ）

1974年生まれ／1999年福井県立大学生物資源学研究科修士課程修了，博士（生物資源学）／現在，福井県立大学生物資源学部生物資源学科・講師

室田 佳恵子（むろた かえこ）

1970年生まれ／1997年京都大学大学院農学研究科食品工学専攻博士後期課程中途大学，博士（農学）／現在，島根大学学術研究院農生命科学系・教授

○農芸化学若手女性研究者賞（3件，50音順）

岡谷(永井) 千晶（おかたに(ながい) ちあき）

1984年生まれ／2012年東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻博士課程修了，博士（農学）／現在，産業技術総合研究所創薬基盤研究部門・研究員

呉 静（ご せい）

1985年生まれ／2013年静岡大学創造科学技術大学院自然科学系教育部バイオサイエンス専攻博士課程早期修了，博士（農学）／現在，静岡大学グリーン科学技術研究所・特任助教

吉田 彩子（よしだ あやこ）

1984年生まれ／2011年東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命工学専攻博士課程修了，博士（農学）／現在，東京大学生物生産工学研究センター・日本学術振興会特別研究員（RPD）

○農芸化学女性企業研究者賞（3件，50音順）

大室 蘭（おおむろ まゆ）

1988年生まれ／2012年東京工業大学大学院生命理工学研究科修士課程修了，工学修士／現在，アサヒビール(株) 酒類開発研究所・部員

田中 美順（たなか みゆき）

1964年生まれ／1990年九州大学大学院製薬化学学科修士課程修了，薬学博士／現在，森永乳業㈱素材応用研究所機能素材開発グループ・副グループ長

富森 菜美乃（とみもり なみの）

1973年生まれ／1996年岡山大学農学部総合農業科学科卒業／現在，サントリーウエルネス(株) 健康科学研究所 研究主任

【2019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
- ◇ キッコーマン 株式会社
- ◇ 協和発酵キリン 株式会社
- ◇ キリン 株式会社
- ◇ サッポロホールディングス 株式会社
- ◇ サントリーホールディングス 株式会社
- ◇ 日本コカ・コーラ 株式会社
- ◇ 株式会社 明治
- ◇ 森永乳業 株式会社
- ◇ 株式会社 ヤクルト本社

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

©2019 Japan Society For Bioscience, Biotechnology, and Agrochemistry Printed in Japan

日本農芸化学会 2019 年度受賞講演要旨集
2019 年 3 月 19 日発行 非売品

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