ISSN 2186-1315

日本農芸化学会
受賞講演要旨集

2022 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/

2022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）

上口（田中）　美弥子（名古屋大学生物機能開発利用研究センター）

「植物ホルモン応答機構の分子基盤」…… 1

阪井　康能（京都大学大学院農学研究科）

「C1微生物の生存戦略における分子・細胞基盤の解明と機能開発」…… 3

【日本農芸化学会功績賞】（2件，50音順）

阿部　敬悦（東北大学大学院農学研究科）

「醸造微生物の細胞表層機能に関する生化学的研究とその産業応用」…… 5

奥村　克純（三重大学大学院生物資源学研究科）

「動物細胞ゲノムの構造・核内動態とその制御に関する分子細胞生物学的研究」…… 7

【農芸化学技術賞】（2件，50音順）

森田　悠治・鈴木　弘章・山崎　雄大（キリンホールディングス株式会社）

「インフラマソーム制御を介した新しい眼の健康維持アプローチ：KW乳酸菌の開発と事業化」…… 9

不二製油株式会社

「高度な酸化安定性を付与したDHA・EPA油“プロレア®”の開発と応用展開」…… 11

【農芸化学奨励賞】（9件，50音順）

小川　剛伸（京都大学大学院農学研究科）

「食品の内部構造が品質を支配する機構の解明」…… 13

尾﨑　太郎（東北大学大学院薬学研究科）

「酸化酵素を中心とした生物活性天然物の構造多様性創出機構に関する研究」…… 15

勝田　亮（東京農業大学生命科学部）

「量子化学計算により効率化した生物活性天然有機化合物の合成と構造の解明」…… 17

熊野　匠人（筑波大学生命環境系）

「天然化合物代謝に関わるユニークな酵素の発見と機能の解明」…… 19

瀬戸　義哉（明治大学農学部）

「ストリゴラクトンの生合成および信号伝達メカニズムの解明」…… 21

田中　沙智（信州大学農学部）

「食品由来成分の免疫機能制御に関する研究」…… 23

田中　瑞己（東京農工大学大学院農学研究院）

「麹菌による有用タンパク質高生産を目指した転写および転写後発現制御機構の解析」…… 25

松井　大亮（立命館大学生命科学部）

「L-アミノ酸代謝関連酵素の産業利用技術に関する研究」…… 27

山下　陽子（神戸大学大学院農学研究科）

「難吸収性食品成分の組織間ネットワークを介した生理機能に関する研究」…… 29

2022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）

松﨑　千秋（石川県立大学生物資源工学研究所）

「乳酸菌の産生する機能性菌体外多糖の医薬・食品産業への応用に向けた基盤構築」…… 31

丸山　明子（九州大学大学院農学研究院）

「アブラナ科植物が生産する含硫機能性化合物グルコシノレートの代謝調節機構の解析」…… 33

横井　彩子（農研機構生物機能利用研究部門）

「植物における精密ゲノム編集技術ジーンターゲッティングの高度化と汎用化に関する研究」…… 35

【農芸化学若手女性研究者賞】（3件，50音順）

周　英鈺（東京大学大学院農学生命科学研究科）

「天然物の健康に及ぼす影響とその分子機構の解明」…… 37

根本　理子（岡山大学学術研究院環境生命科学学域）

「生体鉱物形成に関わるタンパク質に関する研究」…… 39

能見　祐理（新潟薬科大学応用生命科学部）

「メイラード反応機構解明に向けた反応生成物の一斉分析法の開発と構造決定およびその機能解析」…… 41

【農芸化学女性企業研究者賞】（2件，50音順）

中﨑　瑛里（キリンホールディングス株式会社）

「機能性食品としてのシチコリンの用途開発研究」…… 43

安田　亜希子（株式会社林原）

「微生物酵素を用いた新規有用糖質素材の創出」…… 45

歴代受賞者一覧…… 47

日本農芸化学会鈴木賞（日本農学会取扱）…… 47

日本農芸化学会鈴木賞（本会取扱）…… 47

日本農芸化学会賞…… 48

日本農芸化学会功績賞…… 49

農芸化学技術賞…… 50

農芸化学賞（日本農学会取扱）…… 54

農芸化学賞（本会取扱）…… 54

農芸化学奨励賞…… 55

農芸化学女性研究者賞…… 62

農芸化学若手女性研究者賞…… 62

農芸化学女性企業研究者賞…… 63

2022年度学会賞等受賞者紹介…… 64

2022年度農芸化学女性研究者賞等受賞者紹介…… 65

2022年度学会賞等副賞ご寄附会社名…… 66

植物ホルモン応答機構の分子基盤

名古屋大学・生物機能開発利用研究センター　上口(田中)　美弥子

はじめに

ジベレリン（GA）は *ent*-ジベレランを基本骨格とする植物ホルモンの１つで（図1），草丈制御や発芽など様々な生理作用に関わる．最初，ジベレリンは，馬鹿苗病菌（*Gibberella fujikuroi*）が産生し，罹患したイネが異常成長して枯死してしまう原因物質として黒沢英一により発見され，後に植物自身も合成，植物ホルモンとして利用していることが明らかになった．ジベレリンの単離，結晶，構造解析は，薮田貞治郎を初めとする多くの日本の農芸化学研究者によって行われ，ジベレリンという名も薮田により命名された．私は，大学院時代，微生物酵素の研究を行い，ポスドク時代から現在に至るまでは，名大でイネ変異体を用いたジベレリンの生合成や応答機構の研究を行ってきた．ここでは，筆者らが名大で行ってきたこれらの植物ホルモンの研究を中心に解説する．

1.　イネ変異体を用いたジベレリンの合成，応答機構

1-1.　*SD1* 遺伝子の単離・同定とジベレリン合成経路

20世紀中頭，肥料を多く与えても徒長して倒れないような半矮性品種による穀物の大量生産が試みられ，世界の食料生産に大きく寄与した．いわゆる「緑の革命」である．著者らは，「緑の革命」に用いられたイネの半矮性品種 *sd1* の原因遺伝子が，GA合成酵素遺伝子の１つ *OsGA20ox2* であることを明らかにし，様々な *sd1* アリルが世界のイネの「緑の革命」で用いられていたことを証明した（図2）．ほぼ同時期に単離したイネ *d18* 矮性変異体は，GA生合成の最終酵素遺伝子 *OsGA3ox2* の欠損変異体であった（図2）．*sd1* 及び *d18* 変異体が濃緑で幅広の葉を持ち矮性を示す一方で，節間伸長パターンに異常が無いという共通の表現型を示した．そこで，このような変異形質を調べることにより，それまでシロイヌナズナでのみで単離・解析されていたGA関連遺伝子を単子葉で初めて調べることが可能となった．そこで，名古屋大学の圃場にストックされていた同様な表現型を示す矮性変異体に対しGA処理を行い，GAに対する感受及び非感受性に分類した．感受性を示すものは，生合成変異体である可能性が高いと考えられたため原因遺伝子を単離同定し，*cps, ks, ko, kao* 変異体であることを示し，イネにおけるGA生合成経路のほぼ全容を明らかにした（図2）．なお，最近CRISPR/Cas9システムで作出した *OsGA3ox1* ノックアウト変異体は，背丈はまったく正常である一方で，配偶体型の雄性不稔を示したことから，一部の重複遺伝子においては，明確な機能分担が行われていると考えられる．

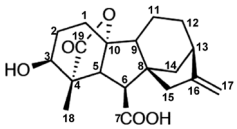


図1.　活性型GAの１つ，GA_4 の構造．
活性型GAは，C3位に水酸基がつき，C2位に水酸基がつかず，γ-ラクトン環を持ち，C6位にカルボキシル基がついたGAである．

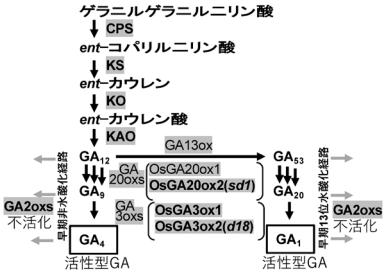


図2.　GAの合成経路(→）と不活化経路（→）．
枠で囲んだ，GA_4 と GA_1 が植物における主な活性型GAである．また，グレイでマーカーしたものは，合成や代謝の酵素を示す．特に太字のものは，筆者らが，単子葉で初めて解析したものである．

また，筆者らは，節間伸長パターンに異常があるイネ矮性変異体の原因遺伝子が，別な植物ホルモン，ブラシノステロイドの受容体や合成酵素遺伝子であることも明らかにしている．

1-2.　イネにおける GA シグナル伝達の解明

極矮性変異体イネの１つは，先の分類においてGA非感受性を示し，筆者らはこの変異体を *GA insensitive dwarf1*（*gid1*）と名付けた．*gid1* は，5 cmほどの背丈にしかならず，濃緑色で幅広の葉をつけた．GAを与えても伸長促進や種子α-アミラーゼ遺伝子誘導が起きず，一方で普通のイネの100倍以上のGAを植物体内に蓄積していた．*gid1* 変異体より原因遺伝子を単離したところ，エステラーゼとよく似た一次構造をもつタンパク質をコードしていることが分かった．このタンパク質と放射ラベルしたGAとの結合活性を調べたところ，GAと特異的に結合し，変異アリルタンパク質は結合性を示さなかった．また，活性型GAとは結合する一方で，不活化型GAとは結合しなかった．GFPとの融合タンパク質が主に核内に存在していたことから，GID1がGAの核内受容体である可能性が示唆された．

gid1 変異体を解析する以前に，筆者らは，極矮性とは逆にGAを多量に与えたようなイネの *slender1*（*slr1*）徒長型変異体が，DELLAタンパク質遺伝子の欠損変異体であることを見出していた．DELLAタンパク質は，核内に存在する植物固有の転写因子様タンパク質でGA応答の抑制因子として機能し，GAが存在すると自身が分解されることでGA応答が起きていた．そこで，GID1とSLR1の関係を明らかにするため，*gid1 slr1* 二重変異体を作出し形質を調べたところ，二重変異体は *slr1* とまったく同じ形質を示し，そのことは２つの因子が１つのシグナル伝達上に存在していることを示していた．生化学的な２つの関係性を示すために，酵母ツー・ハイブリッドによりGA存在・非存在下におけるGID1とSLR1タンパク質の結合を調べたところ，GA存在下でのみGID1とSLR1が結合することが分かった．また，GFP-SLR1をイネで発現すると，通常のイネでは，GA処理により分解されて核から消えるのに対し，*gid1* 変異体の中では核に強く局在しつづけ，GA処理をしても核から消えなかった．さらに，*gid1* とよく似た変異体 *gid2* の原因遺伝子が，26Sプロテアソーム依存的分解に関わるSCF複合体のサブユニット，Fボックスタンパク質をコードしており（SCF^{GID2}），*gid2* 変異体においてもGFP-SLR1の消失が起こらなかった．このことから，このFボックスタンパク質が，

SLR1タンパク質の分解に関与していると推定した．以上のことから，著者らは，GID1が，GAの核内受容体であると結論し，図3に示すようなGID1-GA-SLR1/DELLA受容システムを提唱した．すなわち，GAが無い時には，SLR1がGAシグナルを抑制しているが，GAが存在するようになるとGAがGID1受容体に結合し，そのことによりGID1がSLR1に結合，SLR1がSCF^{GID2}を介して分解されるため，GA応答が起きるというものである．

以上のように，筆者らは，GAの受容体を世界で初めて単離・解析し，GA応答の根幹であるGID1-GA-SLR1/DELLAシステムを提唱した．その後，このシステムは，シダから始まるすべての維管束植物に共通していることが，複数のグループにより証明された．

1-3. GID1-GA複合体のX線構造解析

ついで，GID1受容体のGA認識の構造的理解のために，イネGID1とGAの複合体を結晶化し，構造解析を行った．GID1は，他のエステラーゼと同様，α/β加水分解酵素フォールドから成り，活性中心において多数の疎水・水素結合によりGAと結合していた．このフォールドには，catalytic triadと呼ばれるSer, His, Asp残基があり，それらの配置も保存されている．GID1においてもそれらは保存されていたが，HisがValに換わっており，そのため加水分解活性がなかった一方で，これらの3残基はGA結合に関わっていた．構造解析の結果，GAがGID1に結合すると，GID1のN末側が，活性中心に結合したGAを覆うように蓋をし，その蓋の上側にDELLAタンパク質のDELLA・TVHYNPドメインが結合できるようになることを，構造情報と酵母ツー・ハイブリッド実験の組み合わせから証明した．以上のように，筆者らは，それまで例のなかった「加水分解酵素フォールドから成り，酵素の活性中心に対応する部位で植物ホルモンを認識するような核内受容体」を発見し，さらにその構造レベルにおける受容機構の解明に至った（図4）．

1-4. GID1とGAの共進化

進化上の様々なGID1受容体とGAとの結合親和性について，表面プラズモン共鳴法により測定したところ，シダから被子植物になる中で，活性型GAとはより強く結合し，不活化GAに対してはより排他するように進化していることが示された．不活化酵素（GAのC2位炭素に水酸基を付加）配列を植物から選び出しその進化系統樹を作成したところ，活性型GAに水酸基を付加し不活化するC19-type GA2oxは裸子植物から，GAの生合成中間体に水酸化を付加するC20-type GA2oxは原始被子植物から誕生していることが予想された．さらに，前者の1つであるOsGA2ox3とGAとの複合体を結晶化し，X線結晶構造解析を行ったところ，構造情報を得ることに成功した．OsGA2ox3とGAとは，GAの活性型を規定する官能基との間で少数の水素結合により活性中心で結びついており，このような認識的特徴が，短時間での基質特異性の変化を可能にしていると考えられた．以上のことから筆者らは，GID1受容体の不活化GAに対する不寛容性と，不活化酵素の基質特異性の変化が，共進化的なGA受容の微調整を可能にしたと推定した．

さらにまた，OsGA2ox3-GA複合体が，活性中心でGAと結合するだけでなく，隣り合う酵素モノマー同士をGAを介して結合，4量体化し，不活化活性をアロステリックに調節していることも明らかにした．このような植物ホルモン自身が介在する単量体⇔多量体の活性調節は，オーキシンの不活化酵素にも存在し，植物ホルモンの不活化酵素に広く存在する活性調整であることを示した．

おわりに

筆者は，イネのGA非感受性変異体の原因遺伝子を明らかにすることにより，GAの核内受容体の単離に至った．植物ホルモンの受容体の多くはシロイヌナズナから単離されているが，GAの受容体はイネから始めて単離することができた．イネにはGA受容体が1つしかないために，欠損変異体がGA非感受性を示してくれた一方で，シロイヌナズナは，3つの遺伝子が冗長的に存在していたという研究の幸運さがあったと思う．もう1点は，GA受容体がエステラーゼという酵素の基質結合性をリガンド結合性に利用していたことであり，筆者が酵素化学を院生の時に学んでいたからこそ，巡り会えたものであると思う．

（引用文献）

1）Ueguchi-Tanaka, M. et al.（2005）*Nature* **437**, 693–698.

謝　辞　大学院生の時には，京大発酵醸造学研究室において山田秀明教授と和泉好計教授に微生物発酵と酵素学について1から教えていただいた．山田秀明先生は，昨年の夏，亡くなられた．ここに生前のご恩と多くの教えについて，厚くお礼申し上げます．本研究は，私が，博士過程を終了後，ポスドクとして，名古屋大学の生物機能開発利用研究センターにおける研究に参画してから，現在までの研究をまとめたものです．本研究において，センターの松岡信教授，北野英己教授，芦苅基行教授に大変お世話になりました．また，多くの学生の方々，共同研究の方々にもお世話になりました．この場を借りてお礼申し上げます．

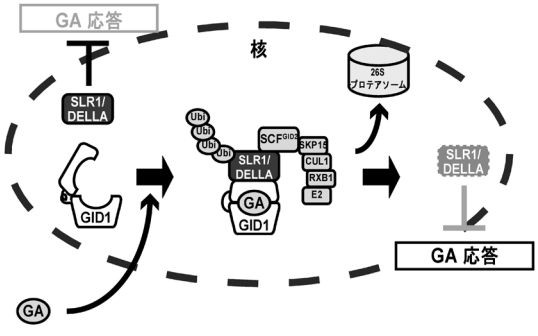


図3. GAシグナル伝達
詳細は，本文を参照されたい．

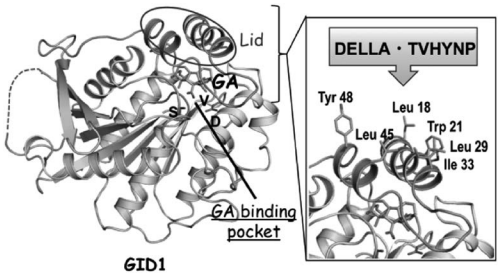


図4. X線結晶構造解析から決定されたイネのGID1受容体の構造
左図；GID1受容体の全体像．詳細は本文を参考にされたい．
右図；Lid部分を拡大したもの．GAがGID1に結合すると，GID1のN末側のLidの上部分にいくつもの疎水的なアミノ酸が突き出るようになり，SLR1（DELLAタンパク質）のDELLA・TVHYNPドメインが結合できるようになる．

C1微生物の生存戦略における分子・細胞基盤の解明と機能開発

京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻　阪　井　康　能

はじめに

筆者は1978年に京都大学農学部農芸化学科に入学し生化学・有機化学の教科書や啓蒙書，原著論文などを乱読していたが，今でも1回生のゼミで読んだWatson“Molecular Biology of the Gene（3rd ed）”の衝撃は忘れられない．高校までの教科書と異なり“○○についてはまだ明らかとなっていない”と記載されていて，好奇心がかき立てられた．その後，細胞のもつ様々な“制御機構”に興味を抱くようになった．オペロン説はその1つである．講義で恩師の谷吉樹先生が「我が国におけるアミノ酸・核酸の制御発酵は人類が微生物の制御機構と戦ってきた歴史でもある」と語られていたことも強く印象に残る．

C1微生物はCH_4–CO_2間の炭素循環メタンサイクルを担うメタンまたはメタノール（MeOH）資化性微生物（メチロトロフ）とメタン生成菌の総称である．ここではメチロトロフ（酵母・細菌）の分子細胞生物学を主軸にした制御発酵学研究，植物葉面での生存戦略と生理機能を分子レベルで理解することを目指した筆者の研究を振りかえる．異種遺伝子発現に関する応用研究の成果に関して，プロモーター・転写因子の改変や分泌性タンパク質の折りたたみ向上によるタンパク質の高生産については割愛し，ペルオキシソーム（Ps）合成・分解の分子機構とオルガネラ内酵素生産を中心に述べる．

1.　メタノール資化性酵母（C1酵母）における分子育種法の開発とMeOH誘導性遺伝子発現の分子機構

1969年緒方ら（京大・農）によりC1酵母*Candida boidinii*が報告された．その後C1代謝生化学の解明と分子育種技術の開発を経て現在では*Komagataella phaffii*（旧*Pichia pastoris*）を代表にC1酵母を宿主とした有用酵素・抗体医薬など異種有用タンパク質生産が国内外で産業化されている．しかしメタノール感知に始まるシグナル伝達と誘導性転写制御の分子基盤に関する体系的な研究は皆無であった．

筆者は，C1酵母において新奇遺伝子の同定に有効なジーンタギング変異導入法（REMI法）と形質転換系を開発し，MeOHにより誘導されるC1代謝酵素遺伝子，MeOH誘導性の発現制御に関わる*cis*配列と7種の転写因子を同定した．遺伝子発現の活性化がi）MeOH非存在時におこる転写活性化（脱抑制），ii）MeOH濃度依存的活性化の2段階で起こるモデルを提唱している．さらにシグナル伝達系として，細胞表層分子Wsc1/Wsc3がMeOH濃度を感知し，MeOH誘導性遺伝子発現のみならず，MAPKカスケードを通してペキソファジーを抑制することも示した（図1）．

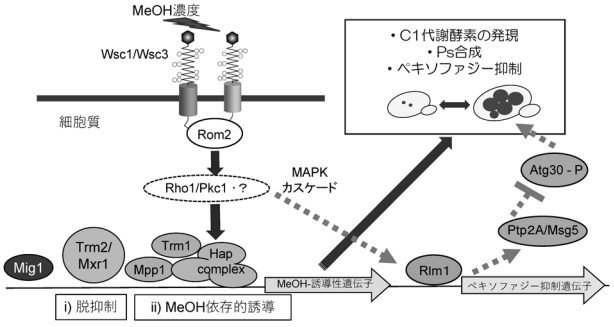


図1.　MeOHによる遺伝子発現制御の分子機構

2.　翻訳後のタンパク質品質管理機構：オルガネラ局在・折りたたみ・レドックス制御

2-1.　ペルオキシソーム膜タンパク質の機能解析と臨床診断用オキシダーゼのオルガネラ内生産

異種有用タンパク質生産の際，翻訳後のタンパク質の折りたたみ・品質管理が活性型タンパク質生産性に大きな影響を与える．C1酵母はMeOH培養時，C1代謝酵素を含む巨大なペルオキシソーム（Ps）が発達し，その細胞をMeOH非含有培地に移すと，Psは選択的オートファジー（ペキソファジー）により分解される．この特性によりC1酵母は，Psの合成・分解の分子細胞生物学におけるモデル生物として利用されている．

ヒトにも保存される3種の*C. boidinii* Ps膜タンパク質（PMP）の未知であった機能を解明した．遺伝子破壊株の解析結果から，Pmp47はATP/ADP交換輸送体としてPsタンパク質輸送・折りたたみに関与し，Psタンパク質の折りたたみにATP要求性と非要求性のものがあることを示した．Pmp30（後のPex11）はPs分裂装置としてPsサイズに影響する．Pmp20は抗酸化酵素ペルオキシレドキシン型グルタチオンペルオキシダーゼとしてPs内でのROS消去に機能していた．

多くのオキシダーゼが臨床診断薬に利用される．C1酵母Psは大量のアルコールオキシダーゼ（AOD）を含んでおり，*C. boidinii aod1Δ*株を用いることで臨床診断薬オキシダーゼのPs内大量生産系を構築した．破壊株における高生産は，大量に存在するAODを持たないため，Psへの輸送・Ps内スペース・オキシダーゼの補酵素であるFAD供給のキャパシティーが増え，オキシダーゼの反応産物で毒性の高いH_2O_2がカタラーゼにより分解されるPs内に封入されたことによると考えられる．

2-2.　新センサーを用いた細胞内レドックス制御の解析

細胞内局所的レドックスを追跡するためにレドックス可視化センサーRedoxfluor（細胞質・Ps）およびroGFP-iL S4（小胞体）を開発した．C1酵母と動物培養細胞においてPs内は細胞質より還元環境であること，Ps欠損細胞では細胞質が正常細胞より還元的なことを示した．動物培養細胞において小胞体ストレス・プロテアソーム阻害条件で小胞体内は酸化的になった．このような細胞内レドックス異常を緩和する化合物として，Ps欠損細胞についてはトリコスタチン，プロテアソーム阻害についてはレスベラトロールやセサミンが有効であった．本レドッ

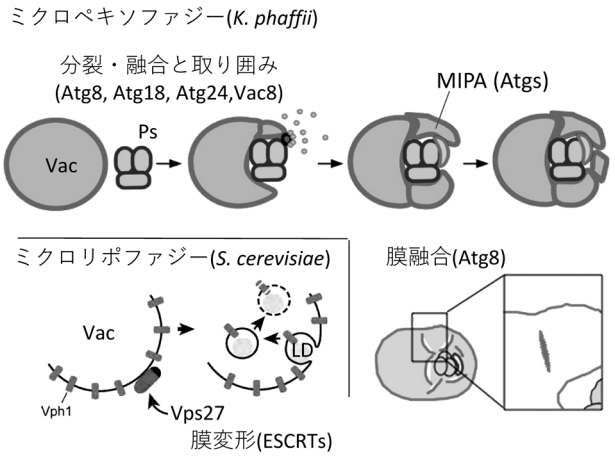


図2. 酵母ミクロオートファジーの分子機構

クス可視化技術は創薬・食品機能成分の開発にも有用である．

3. ミクロオートファジーによるオルガネラ分解の分子機構

K. phaffii の液胞膜を FM4-64, Ps を GFP-SKL で二重染色し生きたまま観察することで，Ps がミクロオートファジーによっても分解されることを見いだした．この過程に関わる新規遺伝子 *ATG26* を含む 20種以上の遺伝子群を同定した．予想に反してマクロオートファジーとは膜動態が全く異なるにもかかわらず，多くの *ATG* 遺伝子がミクロオートファジーに必要であった．これは後に液胞の閉じ込みに必要な膜構造体MIPA（micropexophagic membrane apparatus）の発見につながった．一方，非オートファジー機能により Atg8·Atg18·Atg24·Vac8 が Ps を取り囲むための液胞の形態制御に必要なことなど，新たな分子機構が明らかとなった．出芽酵母においては脂肪滴が ESCRT 分子群によって駆動されるミクロリポファジーにより分解されていた（図2）．酵母においてミクロオートファジが Atg·ESCRT 分子群により駆動されることを世界に先駆けて明らかにすることができた．高等生物でも同様の分子機構が報告されつつある．

4. C1微生物の植物葉上における生存戦略と機能発現

葉面の全面積は地球表面積の 2倍にも及ぶ．葉面環境は，限定された栄養源，光と温度の日周性，宿主の生理による環境変化にも適応しながら葉圏微生物は生存する．またメタンや MeOH が植物葉から放出，存在することも明らかとなり，今世紀初頭には MeOH資化性細菌が葉面に優占種として植物と相利共生することが報告された．筆者は C1酵母が生きた植物葉上で増殖すること，メタン資化性細菌が水生植物葉上に多数棲息し，重要なメタンシンクとなっていることを見いだした．

4-1. 植物葉面環境と C1酵母の生存戦略

C1酵母が何故MeOH を炭素源とし，MeOH に応答した遺伝子発現を行い，巨大な Ps を発達させるのかといった C1酵母に特徴的な細胞現象の生理的意義については，長年，全く不明であった．筆者は MeOH センサー酵母細胞を開発し，若いシロイヌナズナ葉上の MeOH濃度を追跡したところ，MeOH濃度は暗期に高く，明期には低いという日周変動を見いだした．葉上で *C. boidini* は MeOH を炭素源，硝酸を窒素源として利用して 10日で 3–4回分裂する．MeOH濃度の日周変動に応答して C1代謝酵素の誘導と Ps の合成・分解を繰り返し，葉上増殖には Ps の合成のみならず分解も必要であった（図3）．

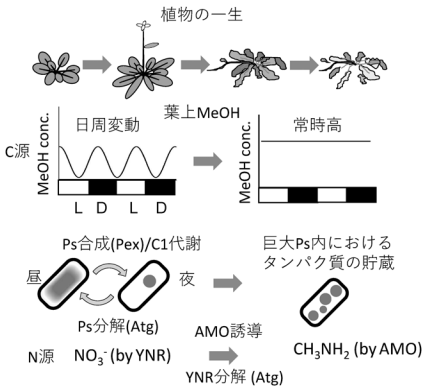


図3. C1酵母の植物葉上における生存戦略

植物が老化して枯れると葉上MeOH は常時高く Ps は細胞内容量の 80%を占めるほど発達する．栄養源の乏しい葉上から土に帰るまで巨大な Ps はタンパク質の貯蔵庫となるのであろう．窒素源として若葉上では nitrate reductase（YNR）により硝酸を，老化葉上では amine oxidase（AMO）によりメチルアミンを利用する．不要になった YNR はオートファジーにより選択的に分解される．C1酵母の葉上での生存戦略機構として，MeOH誘導性遺伝子発現の進化的起源，巨大ペルオキシソームとオートファジーの葉上生存のための生理的意義が明らかとなった．

4-2. C1細菌の植物葉面における生物間相互作用

植物から単離した多くの MeOH細菌が，パントテン酸要求性を示し，その要因は β アラニン生合成遺伝子の欠損であった．MeOH資化性細菌が垂直伝搬によりシソで優占化ししていること，シアノバクテリアでは時計遺伝子として機能する KaiC が植物上での定着に重要で，KaiC は温度依存性UV抵抗性の制御に関わっていた．さらに民間企業と共同で 7年の圃場葉面散布試験を行い，酒造好適米について数%～約16%の安定的増収技術を確立した．一方，水生植物葉上には多数のメタン資化性細菌が棲息し，*Shinorhizobium* 属細菌の生産するコバラミンによりメタン消費が促進されていることを見いだした．

お わ り に

メタン・メタノールは植物葉上に大量に存在することから，バイオマス–CO_2 炭素循環とメタンサイクルは共役する．C1化合物を唯一の炭素・エネルギー源として増殖するメチロトロフは“究極の低炭素細胞”で“持続的な低炭素社会”を構築するためのお手本である．分子細胞生物学を軸にした制御発酵学を念頭におき C1酵母を用いた異種遺伝子発現を起点に，一連の研究を進めてきた．この間，細胞内循環から地球環境の炭素循環にまで思いを馳せ，生物種，基礎・応用にとらわれず自由に研究を行い継続できたことは，農芸化学という我が国独自の学問体系・文化と雰囲気，懐の大きさによることに疑いなく，今後も農芸化学分野の発展に貢献すべく挑戦を続けたい．

謝　辞　本研究は京都大学農学研究科応用生命科学専攻制御発酵学分野で行われたもので，直接ご指導を賜りました谷吉樹先生，加藤暢夫先生，研究に直接，ご協力頂いた当分野の現旧教員由里本博也氏，白石晃將氏，奥公秀氏，寳関淳氏，ならびに学生，民間企業を含む共同研究者の皆様に厚く御礼申し上げます．分子細胞生物学分野で多くのご助言を頂いた大隅良典博士，Suresh Subramani博士に心より感謝します．

醸造微生物の細胞表層機能に関する生化学的研究とその産業応用

東北大学大学院農学研究科　阿　部　敬　悦

はじめに

日本の伝統的発酵産業である日本酒や醤油，味噌の醸造は，米・麦・大豆などの穀類基質に対して麹菌，乳酸菌，酵母と多様な微生物を巧みに組み合わせて働かせることで香味豊かな醸造物を製造してきた．日本独自の醸造工程の複雑さの中には，欧米で行われている発酵・醸造とは異なる工程ゆえに未知の微生物反応が存在しており，結果として特徴的な醸造物特性を示すと考えられる．醸造微生物が穀類固体基質に作用する際には，微生物細胞表層が固体基質との相互作用の場となり，基質が加水分解されて供給される糖やアミノ酸の低分子栄養を利用する場合にも細胞表層を通して行われる．筆者は，特に微生物細胞表層機能である輸送体，細胞壁，界面分子等の細胞表層因子の機能に着目し，その機能の解明と応用技術開発を行ってきた．筆者は大学卒業後にキッコーマン株式会社に奉職し，醤油の醸造微生物の研究開発に従事する過程で，日本の醸造工程の規模観，複雑さ，独自性に魅せられて，醸造における微生物反応の探索とその産業応用研究を開始した．17年間の企業勤務を経て1999年に東北大学に異動後も，醸造からの概念を拡張しつつ醸造微生物の細胞表層機能の解明とその応用研究を展開してきた．本講演ではそれらの概略を紹介する．

1.　醤油乳酸菌の輸送体の機能解析とその応用技術開発

微生物発酵生産では，細胞内代謝系の改変により生産性の向上が図られてきた．更なる生産性の向上や新規化合物の生産では，基質の菌体内取込みや生産物の菌体外排出が律速となる事例が増えており，基質輸送能及び産物排出能の強化・改変による生産性の改善が望まれてきた．細菌では糖輸送がカタボライト抑制を引き起こし，生産の制限要因となるために抑制解除も必要となった．1990年代前半まではグラム陽性細菌のカタボライト制御機構は不明であったが，筆者は醤油乳酸菌を対象に糖輸送体・解糖系代謝制御によるカタボライト抑制解除株の育種に成功した．また発酵生産では代謝制御によりエネルギー生成に制約がある場合が多く，基質輸送・産物排出過程でエネルギーを消費せずにエネルギーを生成しつつ物質生産を高効率に行う代謝系の探索を行った．その結果，醤油乳酸菌にアスパラギン酸（Asp）：アラニン（Ala）交換輸送体（AspT）を発見し，生化学的解析から産業応用までを行った．AspTが菌体外のAspを取り込み，Aspの脱炭酸反応によって生じたAlaをプロトン勾配形成的に菌体外に排出することを証明した（図1）．AspTはAsp:Ala交換輸送体（AAEx）ファミリーの最初の例となった．筆者は，コリネ細菌のAAExファミリー輸送体SucE1が，コハク酸発酵におけるコハク酸排出輸送体であることも明らかにした．さらにAspTの構造と基質認識・輸送機構の解析を進めた．AspT発現大腸菌の細胞膜よりAspTを可溶化・精製を行った後に，精製AspTを人工膜小胞に再構成して輸送の速度論解析を行った．基質アナログのAsp, Ala輸送反応への阻害様式の解析から，AspTはAsp, Alaに対して独立した結合部位を有することを明らかにした．また，AspTが10本の膜貫通領域（TM）を有し，第3 TMが基質透過経路に位置することを生化学的に示した．AspTは醸造過程でAsp:Ala変換による醤油の香味の改質に実用化されて，輸送体の産業利用の先駆的事例となった．筆者は，他にも類似反応機構のグルタミン酸：GABA交換輸送体の発見，シュウ酸：ギ酸交換輸送体（OxlT）遺伝子の単離とOxlTの輸送に関する生化学解析を行った．

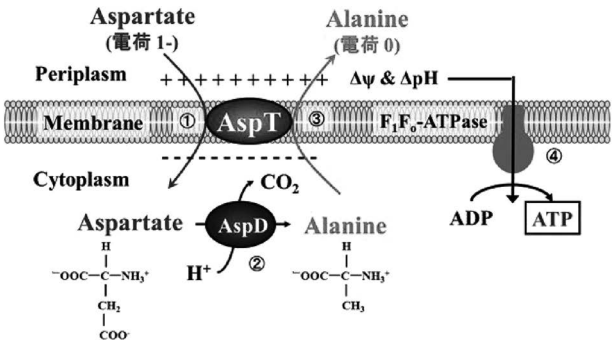


図1.　醤油乳酸菌アスパラギン酸：アラニン交換輸送体とアスパラギン酸脱炭酸反応によるプロトン駆動力の発生

2.　産業糸状菌の産生する界面活性蛋白質の新機能の発見とその応用技術開発

大学に転出後，筆者は醸造の製麹工程と糸状菌の植物感染との類似性に着想を得て，生分解性ポエステル分解酵素や分解促進因子の探索を行った．麹菌DNAマイクロアレイを利用して，生分解性のポリブチレンコハク酸コアジペート（PBSA）を固体培養基質とした際に誘導されるPBSA分解酵素及び，他の蛋白質性PBSA分解促進因子の探索を行った．その結果，麹菌がPBSA固体表面に生育する際に複数の界面活性蛋白質群（ハイドロフォビンRolA及び新規蛋白質HsbA）を産生することを見出した．それら界面活性蛋白質が菌体より分泌され，疎水固体表面に吸着した後にPBSA分解酵素クチナーゼCutL1を特異的にリクルートし，PBSA固体表面に分解酵素を濃縮することでPBSA分解を促進する新奇分解機構を発見した（図2）．精製蛋白質を用いたRolA-CutL1相互作用解析により，RolA N末端のHis, Lys等の陽性荷電残基，CutL1側分子表面のAsp, Glu等の陰性荷電残基によるイオン的相互作用がリクルートの主因であることも示した．CutL1-RolA高発現麹菌を用いたPBSA固体発酵で，80%以上のPBSA分解率を達成した．従来，両親媒性のハイドロフォビンは固体培養時に菌糸細胞表層を被覆して，菌糸の固体接着と空気界面の形成に機能することが知られていた．これらの発見は，糸状菌界面活性蛋白質が固体基質に応じて界面活性蛋白質–酵素の組み合わせで多様な固体を分解する新機能を有し，自然界での感染や高分子分解過程の重要な分子機構である

ことを先駆的に提示した．本研究は，固体麹法利用の拡張性も提示した．筆者はRolAの界面での機能を可視化解析するために，疎水化および親水化シリコン基板上でのRolA自己組織化膜の作製法を確立し，シリコン基板上での原子間力顕微鏡（AFM）による自己組織化膜構造の観察に成功した．界面でのRolA機能の可視化解析を通じたRolA分子の界面化学的特性の把握から，表面加工などの新たな応用の可能性が広がるものと考える．

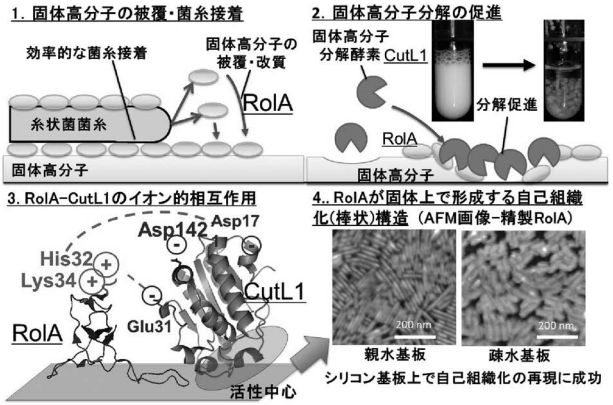


図2. 麹菌界面活性蛋白質RolAの固体表面での固体分解酵素のリクルートと固体表面でのRolAの自己組織化

3. 糸状菌のシグナル伝達研究から細胞表層菌糸接着因子の発見と培養技術への応用

筆者は糸状菌の細胞表層センサー及び下流シグナル伝達系の機能解明と抗真菌剤開発を目的に，二成分性情報伝達系とMAP kinase経路のうち浸透圧経路とcell wall integrity（CWI）経路の解析を行ってきた．真菌の細胞壁構築では，出芽酵母のCWI経路は細胞壁多糖のβ-1,3-グルカン（BG）・キチンの生合成遺伝子の転写を制御する．糸状菌のCWI経路の解析から，出芽酵母とは異なり，糸状菌CWI経路は出芽酵母が有しない多糖α-1,3-グルカン（AG）の合成酵素遺伝子の転写を制御すること，BGとキチンの合成関連遺伝子の転写は未知経路で制御されることを解明し，糸状菌と出芽酵母のCWI経路の生物学的機能が全く異なることを一般化した．多くの真菌がAGを有するが，その生物学的機能は不明であった．筆者が糸状菌CWI経路によるAG生合成の制御を報告した後に，動植物感染性真菌で細胞壁表層のAGが下層のBGを被覆して，動物免疫系や植物抵抗性機構によるBG認識を回避することが海外の研究室により報告され，AGの宿主認識回避機能が示された．筆者はモデル糸状菌*Aspergillus nidulans*のAG合成酵素遺伝子欠損株の細胞壁の生化学解析でAGが欠損したこと，AG欠損株が菌糸塊を作らず菌糸分散することを観察し，AGが菌糸接着因子であることを発見した．*A. nidulans*はAgsA, AgsBの2種のAG合成酵素を有する．各酵素の単独高発現株より精製したAGの生化学解析から，AgsBが合成するAGは分子量30–50万で細胞壁表層に局在して菌糸接着に寄与し，AgsAの合成するAGは分子量150万でBG下層に分布して菌糸接着への寄与が低いことを明らかにした．本成果は，低分子量AGの細胞壁表層移行による菌糸接着機構を提示すると共に，多糖の分子量差による細胞壁空間局在機構の先駆的モデルとなった．産業糸状菌麹菌のAG欠損株は野生型株より小さな菌糸塊を作り，液体培養では菌体が高密度化して酵素生産性に優れることを見出した．AG欠損に加えて，細胞外マトリックス多糖galactosaminogalactan（GAG）合成能を欠損したAG-GAG二重欠損株（AG-GAGΔ）の菌糸が完全分散したことから，GAGを第2の菌糸接着因子と同定した．精製GAGをAG-GAGΔ株菌糸に添加することでGAGの菌糸凝集能を確認し，GAGのN脱アセチル化によるアミノ基が水素結合を介して菌糸接着に働くことを解明した．AG-GAGΔ株は野生型株，AG欠損株に比較して高い酵素生産性を示し，AG及びGAGを有する多くの糸状菌に両因子欠損が適用可能であることを示した．AG-GAGΔ株はリアクターでも高い酵素生産性を示し，現在国内外に技術移転を行っている．糸状菌の菌糸接着による菌糸塊形成は産業上の大きな課題であり，菌糸接着因子の発見とその制御による菌形制御は，糸状菌発酵生産における新技術として期待されている．

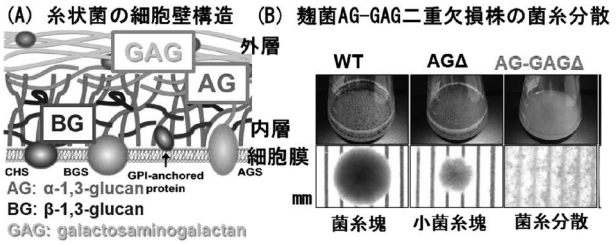


図3. 麹菌の細胞壁構造とAG-GAG二重欠損株の菌糸分散

おわりに

微生物を利用する発酵・醸造は，農産物利用の一形態として長い歴史の中で育まれてきた．人類は植物や動物と微生物の相互作用現象の観察から学び，有用物質生産に適した微生物を選んで使いこなす大規模な産業にまで発展させた．世界を見回すと発酵や醸造プロセスは，農産物の地域性と同じくらいに多様性に富む．それは多様で未知の微生物反応や物質の存在を示唆している．醸造は古くて新しい研究分野であり，「温故知新」の観点で見直す価値のある研究対象である．我々の先達がそうであったように，自然界に学ぶと共に生産プロセスと微生物の中に新たな反応を見出し活用することは，醸造や発酵をバイオテクノロジーとして新たな高みへと導く営みといえる．

謝　辞　学生時代にご指導いただきました故・松田和雄先生（東北大学名誉教授），中島佑先生（東北大学名誉教授）に御礼申し上げます．中島佑先生には東北大学での研究教育の道を開いていただくと共に，ご指導賜りましたことに重ねて御礼申し上げます．キッコーマン株式会社においてご指導・ご支援を賜りました故・吉田文彦研究本部長，内田金治グループ長他，多くの先輩・同僚に篤く御礼申し上げます．博士論文研究でご指導賜りました山崎眞狩先生（東京大学名誉教授）に心より感謝申し上げます．故・Peter Maloney先生（Johns Hopkins大学教授）には輸送体研究のご指導を賜ると共に基礎研究の様々な視点を教えていただきましたことに深謝いたします．東北大学異動後，糸状菌研究で常にご支援・ご指導賜りますと共に，本賞にご推薦いただきました五味勝也先生（東北大学教授）に篤く御礼申し上げます．本研究は東北大学農学研究科応用微生物学研究室及び分子酵素学研究室，同大学未来科学共同研究センターで，吉見啓博士（現・京都大学准教授），七谷圭博士（現・東北大学助教），山形洋平博士（現・東京農工大学教授），博士研究員・研究補助員・大学院生・学部生，共同研究企業の方々の協力のもとになされました．紙面の都合上，お名前をあげられなかった方々も含め，ご支援賜りました皆様に篤く御礼申し上げます．

動物細胞ゲノムの構造・核内動態とその制御に関する分子細胞生物学的研究

三重大学大学院生物資源学研究科　奥　村　克　純

はじめに

つなげば2メートルにもなる私たちヒトの長大なゲノムDNAは，わずか直径数マイクロメートルの細胞核内にクロマチンの形で高度に折りたたまれて収納されており，古くから知られたバンド構造で示されるさらに凝縮した染色体として，細胞分裂のたびに精密かつ安定に受け継がれる．ゲノム上に存在する2万もの遺伝子は，どの細胞でも個々に同じ塩基配列であるにもかかわらず，細胞ごとに異なるON/OFF制御を受け，私たちを構成する数百種類もの細胞を生み出している．染色体の構造や形成過程，遺伝子の発現制御機構の異常は，ゲノムの不安定性，細胞の機能異常，さらには，がん化や細胞死を導き，個体レベルでは，生活習慣病をはじめとする様々な疾患の原因となると考えられるが，このような構造が，組織や個体の形成段階でいつどのように構築され，どのような制御を受けるのか，遺伝子のON/OFF制御とどのように結びつくのかなどの詳細は知られていなかった．

現在，個々のゲノム領域は，細胞核内で，数十万塩基対程度のまとまり（ドメイン構造）として存在し，おそらくは精妙な制御下に，細胞分裂のたびに安定に維持されると考えられており，また，ゲノム上の遺伝子は，DNAのメチル化，タンパク質ヒストンのアセチル化・メチル化などのクロマチンのエピジェネティック修飾等により，個々にON/OFF制御を受けることが知られている．

演者は，長年にわたってこれらの研究に取組む中で，細胞核内のゲノムの動態や染色体の構築原理，それらの制御メカニズムを明らかにすること，さらにそれらが，種々の物質や環境要因等によって，どのような影響を受けるのかを明らかにすることが，農芸化学が担う「食品機能」による細胞制御・健康維持や，「ゲノム設計」・「人工細胞の構築」による未来の物質生産技術開発などの礎（いしずえ）となるとの思いで，研究を進めてきた．

1. 個々の遺伝子を可視化するFISH法のDNA複製解析への応用

1-1. FISHによるゲノムの構造解析とDNA複製ドメイン

染色体上の1コピーのDNAを顕微鏡下に可視化検出する蛍光*in situ*ハイブリダイゼーション（FISH）法は，主に染色体上の遺伝子座を明らかにする技術として，ヒトの全ゲノム配列を解明する「ヒトゲノム計画」に貢献し，演者も国内外の多数の研究者と協力して，数多くの遺伝子やゲノム領域の染色体上の存在部位を明らかにした[1, 他多数]．一方で，演者らはFISH法をDNA複製タイミングの解析に応用し，世界で初めて，DNA複製研究に可視化で解析する手法を導入した[2]．

哺乳類の長大な染色体DNAは，細胞周期S期の特定のタイミングで複製する数十万から数百万塩基対程度のまとまり（複製タイミングドメイン）のモザイク的に構築されているという「複製タイミングドメイン」の概念（図1）は，染色体構築の基本原理であり，染色体バンド構造とマクロなレベルで一致することもあって，古くから提唱されてきたが，個々のゲノム領域の複製タイミングは，煩雑な分子生物学的手法を駆使しても何万という細胞の平均値としてしか調べることができなかった．演者らは，FISHを用いる単純な方法を提案し，一個一個の細胞で複製タイミングが可視化検出できること，さらに，遺伝子の発現で変動する複製タイミングドメインの存在を初めて示し，染色体構築原理の新しい概念を提示した[2]．また，複製ドメインが，クロマチン構造のエピジェネティック修飾の違いで変化すること，すでに未分化のES細胞で見られることなども示した[3]．

さらに，この概念を同じ研究グループの竹林が発展させ，哺乳類ゲノムの複製ドメイン構造を，次世代シーケンサーを利用してゲノムワイドに解析する方法を導入し，1細胞で解析できる画期的な方法（scRepli-seq法）開発して，「安定な複製ドメイン」の他に「ゆらぐドメイン」の存在を明らかにし[4, 5]，現在，ゲノム編集技術等を駆使して，複製タイミングを制御するDNA配列の特定などを進めている．

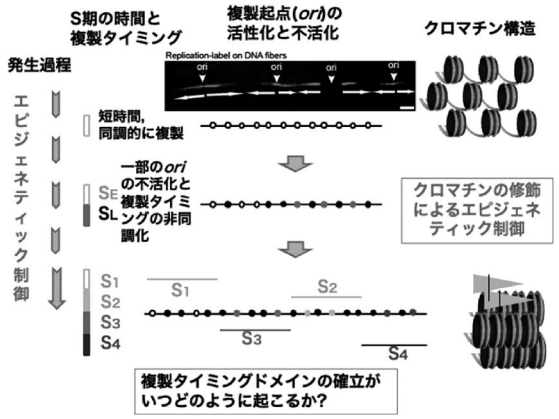


図1. DNA複製タイミングドメインの概念図とDNAファイバー上での複製フォークの可視化

1-2. DNAファイバー，分子コーミングを用いる複製フォークの可視化とレプリコン，DNA損傷修復機構の解析

DNA複製中の細胞にハロゲン化ヌクレオシド等を取り込ませ，細胞をスライドガラス上で溶解してDNAをファイバー状にガラスに貼り付け，ゲノム上のDNA複製フォークをDNAファイバー上で顕微鏡下に蛍光検出し，可視化解析する手法，さらに，細胞からDNAを取出し，DNAファイバーとして均一な長さでガラス上に貼り付ける分子コーミング法を導入し，DNA複製ドメイン内の複製起点（*ori*）間の距離や複製フォークの進行方向，進行速度の解析に応用した．すなわち，修飾ヌクレオチドを取り込ませDNA複製の方向を特定できる新手法

を開発し，*ori*のクラスターをゲノムファイバー上で可視化（図1）して，*ori*間の距離や*ori*の位置の細胞分裂ごとの変化なども捉えた[6]．また，DNA損傷修復とDNA複製制御の連携機構としてDNA損傷応答因子PARP-1がDNA損傷時の複製フォークの進行停止に必要であることを示し（図2）[7]，*ori*の活性化を細胞周期制御因子が制御することや[8]，DNA損傷時に，がん細胞特有のチェックポイント制御機構が存在することなどを見出した[9]．

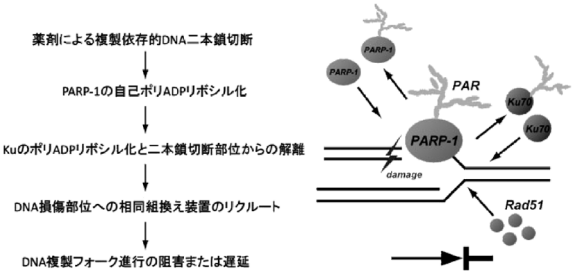


図2. DNA損傷部位でのPARP-1による複製フォークの遅延機構[7]

2. 動物ゲノムの核内動態・遺伝子発現とクロマチンのエピジェネティック制御

FISHを用いた哺乳類ゲノムの核内配置の可視化解析として，特定の染色体についてバンド構造と核内配置の関係や，核内染色体領域（Chromosome territory）とその内部の特定遺伝子の細胞周期の進行に伴う配置の関係[10]，Zebrafish胚を用いた発生過程の複製ドメインの変化などをマルチカラー画像解析により明らかにする一方，DNAのメチル化，タンパク質ヒストンのアセチル化・メチル化などのクロマチンの修飾とその制御機構を研究するエピジェネティクス分野で，2000年前後から，いち早く成果を挙げた．すなわち，転写直後のRNAを核内で検出することにより，父母由来の染色体の一方のみから発現するインプリント遺伝子を可視化し，これらがDNAのメチル化やヒストンの修飾により制御を受けることを明らかにした[11]．加えて，嗅覚受容体遺伝子が染色体の一方のみから発現することも，脳内の遺伝子発現の可視化により示した[12]．DNAメチル化によるヘテロクロマチン構造の形成・維持にヒストンH3.3が重要であること[13]，疾病関連遺伝子領域のDNAのメチル化が疾病の進行度と共に変化することなど，核内イベントにおけるエピジェネティック制御の役割ついても多数明らかにしてきた[14, 15]．核内ゲノム動態のエピジェネティック制御については，上述の複製タイミングドメインとも関連付けて研究を進めている[3~5]．

3. 食品等由来機能性成分・栄養成分による細胞機能制御機構

演者の研究の開始は，食品化学研究室において翻訳後修飾を担う酵素等の機能改良や食品機能への応用を目指すものであり，上述の研究を進めつつも，常に念頭にこの点を意識して，食品成分の機能性などについても研究を進めてきた[16]．最近，前駆脂肪細胞の脂肪細胞への分化過程にエピジェネティクスが関与している報告もでているが，演者は独自の視点と上述の技術を生かしたアプローチにより，DNA複製ドメインの制御が分化の方向付けに関与している可能性や，栄養成分の欠乏がエピジェネティック制御に影響し，DNA損傷を導くことなどを見出しており，「栄養因子によるエピジェネティック制御機構と核内ゲノム動態制御機構の接点」といった応用基盤的研究に展開しつつある．

おわりに

動物細胞ゲノムの核内動態や染色体の構築原理，およびそれらの制御機構に関する知見は，かなり蓄積されてきており，これらの制御にエピジェネティクスが深く関わっていると考えられる．エピジェネティクスは，自閉症などにも関与しているという報告もあり，細胞や個体の健常性の維持におけるエピジェネティクスの重要性を指摘しておきたい．演者らは，DNAの低メチル化がDNA損傷を誘発すること，またその分子機構を解明している（未発表データ）．DNAのメチル化基質の供給に葉酸などの栄養成分が関与することを考えると，「食品機能とエピジェネティクス」に関する研究はますます重要になる．また，近年のゲノム編集技術の格段の進歩は，蓄積されてきたゲノムの核内配置や遺伝子の転写制御などの細胞核ダイナミクスに関する知見と相まって，未来の物質生産系と夢見られていた「ゲノムを設計して構築する人工細胞」が，高効率物質生産系として現実味を帯びてくる．社会貢献には程遠いと見られがちなこれら基礎研究が必要とされるのも，そう遠い話ではないことを期待したい．

（引用文献）

1）Selig S *et al. EMBO J.* 11, 1217–1225 (1992). (cover illustration)
2）Okumura K *et al. Genomics*, 25, 274–278 (1995).
3）Kagotani K *et al. Biosci Biotechnol Biochem*, 66, 1046–1051 (2002).
4）Takahashi S *et al. Nat Genet*, 51, 529–540 (2019).
5）Miura H *et al. Nat Protocols*, 15, 4058–4100 (2020).
6）Takebayashi S, *et al. Exp Cell Res*, 271, 263–268 (2001).
7）Sugimura K *et al. J Cell Biol*, 183, 1203–1212 (2008). (cover illustration)
8）Katsuno Y *et al. Proc Natl Acad Sci, USA*, 106, 3184–3189 (2009).
9）Wakida T *et al. eLife*, 6, pii: e29953. doi: 10.7554/eLife.29953 (2017).
10）Nogami M *et al. J Cell Sci*, 113, 2157–2165 (2000).
11）Kagotani K *et al. Exp Cell Res*, 274, 189–196 (2002).
12）Ishii T *et al. Genes Cells*, 6, 71–78 (2001).
13）Sugimura K *et al. Exp Cell Res*, 316, 2731–2746 (2010).
14）Fujita N *et al. Mol Cell Biol*, 19, 6415–6426 (1999). (cover illustration)
15）Ikuno A *et al. PLoS One*, 14, e0222188. doi: 10.1371/journal.pone. 0222188 (2019).
16）Kaneoka H *et al. Jpn J Food Chem Safty*, 24, 16–24 (2017).

謝　辞　本研究は，筆者がYale大学David C. Ward研究室でFISHの薫陶を受けたことに端を発し，三重大学大学院生物資源学研究科分子細胞生物学（生物化学）研究室で行われたもので，Ward研究室諸氏，自由にやらせていただいた三重大学名誉教授（故）嶋林幸英先生，田口寛先生，現在共に取組む竹林准教授およびこれまでの学生諸君，ヒトゲノム解析研究やDNA複製，細胞核ダイナミクス特定領域研究等の先端研究グループに導きご指導頂いた，松原謙一先生，吉川寛先生，花岡文雄先生ら先導研究者，共同研究を進めていただいた国内外の何十もの研究室の多くの研究者諸氏，数え切れないほどの協力者に感謝いたします．最後に，学生・大学院時代に，演者に自ら姿勢を示して，鍛え，育てていただいた京都大学食品化学研究室（故千葉英雄先生）の先生方，先輩・同輩・後輩諸氏，本賞にご推薦いただいた京都大学名誉教授・佐々木隆造先生ならびに植田和光先生，選考委員各位に感謝申し上げます．

インフラマソーム制御を介した新しい眼の健康維持アプローチ：KW乳酸菌の開発と事業化

①　②　③　④

キリンホールディングス株式会社　キリン中央研究所　森田悠治 ①
キリンホールディングス株式会社　キリン中央研究所　鈴木弘章 ②
キリンホールディングス株式会社　キリン中央研究所　山崎雄大 ③
キリンホールディングス株式会社　ヘルスサイエンス事業部　藤原大介 ④

背　景

今日，日本を含む多くの国で高齢化が顕在化し，生活習慣病や老年疾患罹患者の増加が社会課題の１つとなっている．加齢による恒常性と再生能力の低下はあらゆる組織で生じるが，特に眼は老化と密接な関連があると考えられ，加齢に伴う視機能低下や眼疾患増加が課題である．さらに，パソコンやスマートフォンなどの電子機器使用増加等の生活スタイル変化によって，加齢同様に目の疲れや不調の悩みを抱える現代人が若年層でも増加している．このような社会的背景からも，食生活を中心とした日常生活の中での眼の健康維持は非常に重要である．

一方，近年，加齢に伴う老化に共通する現象として炎症が注目されており，加齢と炎症の関連に着目したinflammagingという概念も提唱されている．炎症を抑制することにより老化や炎症性疾患の緩和が期待できるが，炎症抑制に着目した眼の健康維持に寄与するソリューションは限られていた．

1.　抗炎症効果を有する乳酸菌の発見

炎症は加齢による老廃物や光などの外部刺激に応答した樹状細胞などから産生される炎症性サイトカインによって惹起される．一方，炎症の抑制に寄与する抗炎症性サイトカインであるIL-10もM2型マクロファージ等の免疫細胞から産生されることが近年報告されている．我々は様々な菌株バンク等から収集した乳酸菌から，マクロファージ活性化を指標として，*Lactobacillus paracasei* KW3110株（KW乳酸菌）を発見し，IL-10産生誘導能について評価した．乳酸菌株によってマクロファージを刺激した際のIL-10産生量を評価した結果，対照乳酸菌株と比較して，KW乳酸菌刺激によって有意に多いIL-10産生が認められたことから（図1）[1]，眼における炎症抑制効果を中心にその後の解析を行った．

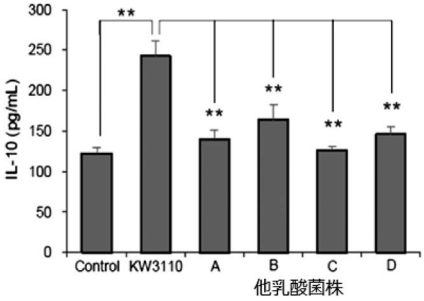


図1.　乳酸菌株のマクロファージへの添加によるIL-10産生量比較

2.　KW乳酸菌の *in vivo* における網膜での炎症抑制効果

眼における炎症の引き金となる刺激として，光と加齢が考えられたため，我々はKW乳酸菌死菌混餌投与によるブルーライト光暴露および加齢に対する網膜炎症抑制効果を *in vivo* で検証した．マウスをKW乳酸菌摂取群・非摂取群の２群に分けて２週間混餌投与後，約470 nmの波長のブルーライト光を暴露した．その結果，非摂取群と比較して摂取群では網膜層の厚みの減少が有意に抑制されたとともに，網膜における炎症性サイトカインの発現が摂取群では有意に低かった．

次に，高齢マウス（16か月齢）をKW乳酸菌摂取群・非摂取群の２群に分けて６か月飼育した．その結果，高齢の摂取群では高齢の非摂取群と比較して，加齢で脱落が認められる網膜神経節細胞が有意に維持されており，若齢群と比較しても同程度であった（図2）[2]．

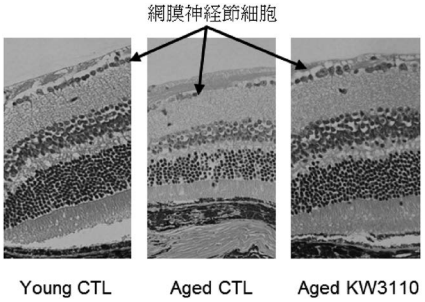


図2.　加齢における網膜神経節細胞死への効果

網膜神経節細胞は光情報を受容し，概日リズムの調節に寄与していることが報告されているが，高齢の非摂取群では活動リズムが乱れるのに対し，KW乳酸菌摂取群では活動リズムの乱れが抑制されることも分かった[3]．さらに，網膜中の免疫細胞における炎症性サイトカインの発現も高齢の摂取群では高齢の非摂取群と比較して有意に低かった．

KW乳酸菌により上述のように網膜炎症が抑制されるメカニズムを詳細に解析するため，生体との最初の接点である腸管の免疫細胞および血中サイトカイン含量を解析した．その結果，小腸粘膜固有層において，加齢で増加するIFN-γ陽性CD4陽性T細胞の割合が，摂取群では非摂取群に比べて有意に低く，若齢群と同程度であった．さらに，高齢の摂取群では非摂取群と比較してIL-1β等の血中炎症性サイトカイン含量も顕著に低く，若齢群と同程度であったことから，小腸粘膜固有層と同様に，加齢による血中の炎症状態も抑制されることが示唆され

た．これらの結果から，経口で生体内に取り入れられたKW乳酸菌によって，腸・血液の炎症抑制を介して網膜の炎症を抑制している可能性が考えられた．

3. KW乳酸菌のヒトにおける効果

*In vivo*で著効を認めたため，ヒトにおいてKW乳酸菌摂取の効果を評価した．目の疲れを感じている35歳以上50歳未満の健常な日本人男女88名をKW乳酸菌含有カプセル摂取群とプラセボ摂取群に無作為に割り付け，8週間摂取させるランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を行った．摂取0週目，4週目，8週目にフリッカー検査により評価した結果，摂取4週目，8週目のフリッカー値の0週目からの変化量について，KW乳酸菌摂取群ではプラセボ摂取群と比較して有意に高値を示した（図3）．大脳中枢の活動水準を反映するフリッカー値は目の疲れの指標とされることから，KW乳酸菌摂取によって，目の疲れを感じている方の目の疲労感が軽減される事が示唆された．

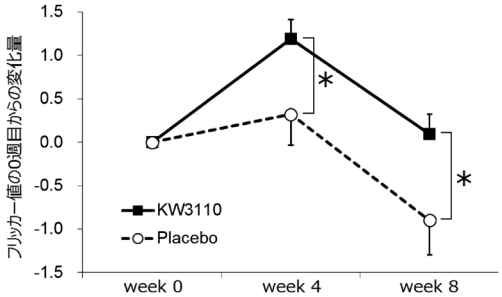


図3. KW乳酸菌含有食品摂取におけるフリッカー値変化量

4. インフラマソーム活性化抑制メカニズムの解析

上述の通り，KW乳酸菌の炎症抑制効果を各種解析で見出したが，*in vivo*でKW乳酸菌摂取により抑制されたIL-1βは，炎症分子であるインフラマソームによって制御されることから，*in vitro*でインフラマソーム活性化への効果を評価した．その結果，LPS/ATP刺激によってマクロファージから産生されるIL-1βが，KW乳酸菌によって顕著に抑制された一方，対照株の*Lactobacillus rhamnosus* strain GG（ATCC53103）ではIL-1β産生に変化がなかったことから，乳酸菌の中でもKW乳酸菌に特徴的な効果であることが示唆された（図4）[4]．

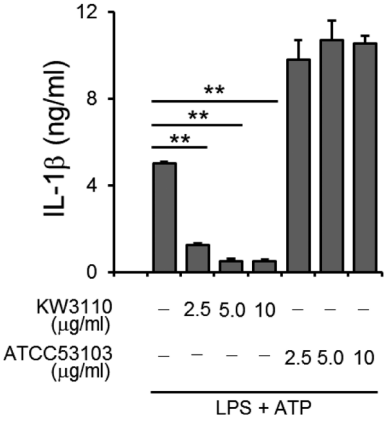


図4. 乳酸菌株添加によるインフラマソーム活性化への効果

また，IL-10受容体中和抗体によってKW乳酸菌によるインフラマソーム抑制効果が一部キャンセルされ，KW乳酸菌刺激により産生されるIL-10を介した作用機序を明らかにした．*In vivo*でも，免疫老化および尿酸結晶投与による急性腹膜炎モデルや高脂肪食誘導性肥満モデルにおいて，KW乳酸菌摂取によるインフラマソーム関連症状の抑制効果を確認した．

さらに，マクロファージにKW乳酸菌が貪食されることでIL-10産生が誘導されることを貪食阻害実験により明らかにした．続いて，レクチンアレイにより，KW乳酸菌は対照株のATCC53103と比較して，αマンノースを含む糖鎖を認識するレクチンへの結合性が強いことが示唆された．αマンノースを含む糖鎖を認識するレクチンのDectin-2をマクロファージにおいてノックダウンした結果，KW乳酸菌刺激によるIL-10産生が抑制されたことから，細菌表面のKW乳酸菌に特徴的な糖鎖構造がIL-10産生を介したインフラマソーム活性化抑制のメカニズムであることが示唆された．

5. おわりに

このように，我々は，炎症を抑制するKW乳酸菌を発見したとともに，*in vitro*・*in vivo*・ヒト試験を通して，眼の炎症に対する効果を中心に評価した．また，KW乳酸菌に特徴的な炎症抑制メカニズムとして，細菌として初めてインフラマソーム活性化の抑制効果を見出した．さらに，国内では機能性表示届出を行ったサプリメント商品を開発し，海外でも事業展開を開始している．今後も農芸化学領域の研究開発を推進することで，食による健康維持・増進を目指したい．

（引用文献）

1) Yamazaki T, Suzuki H, Yamada S, Ohshio K, Sugamata M, Yamada T, Morita Y. *Lactobacillus paracasei* KW3110 Suppresses Inflammatory Stress-Induced Premature Cellular Senescence of Human Retinal Pigment Epithelium Cells and Reduces Ocular Disorders in Healthy Humans. Int J Mol Sci, 21(14): 5091 (2020).
2) Morita Y, Jounai K, Sakamoto A, Tomita Y, Sugihara Y, Suzuki H, Ohshio K, Otake M, Fujiwara D, Kanauchi O, Maruyama M. Long-term intake of *Lactobacillus paracasei* KW3110 prevents age-related chronic inflammation and retinal cell loss in physiologically aged mice. Aging, 10(10): 2723–2740 (2018).
3) Morita Y, Jounai K, Tomita Y, Maruyama M. Long-term intake of *Lactobacillus paracasei* KW3110 prevents age-related circadian Locomotor activity and changes in gut metabolism in physiologically aged mice. Exp Gerontol, 153: 111477 (2021).
4) Suzuki H, Yamazaki T, Ohshio K, Sugamata M, Yoshikawa M, Kanauchi O, Morita Y. A Specific Strain of Lactic Acid Bacteria, *Lactobacillus paracasei*, Inhibits Inflammasome Activation In Vitro and Prevents Inflammation-Related Disorders. J Immunol, 205(3): 811–821 (2020).
5) Yoshikawa M, Yamada S, Sugamata M, Kanauchi O, Morita Y. Dectin-2 mediates phagocytosis of *Lactobacillus paracasei* KW3110 and IL-10 production by macrophages. Sci Rep, 11 (1): 17737 (2021).

謝　辞　本研究に関しまして多くの貴重なご助言・ご指導を賜りました先生方に厚く御礼申し上げます．また，本研究成果はキリングループにおける研究・商品開発・マーケティング・製造・販売などの多くの関係者の尽力によるものであり，関わっていただいた皆様に感謝申し上げます．

高度な酸化安定性を付与したDHA・EPA油“プロレア®”の開発と応用展開

不二製油株式会社

はじめに

近年，世界的な高齢化の進行により，加齢に伴う様々な疾患発症リスクが上昇していると報告されている．これらの加齢性疾患の中でも特に認知症急増対策は喫緊の課題である．認知症発症メカニズムの解明や治療方法の開発は研究途上ではあるが，WHOのFact sheetには健康的な食事の重要性が記載されており，食品由来成分でもとりわけドコサヘキサエン酸（DHA）の認知症予防効果に関する研究が盛んである[1-3]．しかし，DHAは酸化安定性が極めて低く，加工工程や保存中に劣化し，特徴的な酸化劣化臭（魚臭さ）が発生する．そのため，摂取形態のほとんどが魚介類やソフトカプセルに限定されており，一般食品から手軽にDHAを摂取することは非常に困難であった．そこで我々は，“手軽に美味しくDHAを摂取できること”を目的に研究開発を行い，食品に添加可能な高い酸化安定性を付与したDHA・EPA含有油であるプロレア®の開発に至った．このプロレアを用いて，乳飲料にDHA・EPAを添加した時の風味や，DHA強化乳飲料を健常高齢者が長期間摂取した際の認知機能への影響について検討した．以下にこれらの概要について記載する．

1. プロレア®の研究開発

1-1. DHA・EPA含有油への酸化安定性付与技術の確立

DHA・EPA含有油の酸化安定性を大豆油程度に高めることで，一般的な食品へ応用できると考えた．そこで，DHA・EPA含有油に様々な抗酸化剤を添加し，酸化安定性を確認した．検討の結果，油脂に難溶な抗酸化成分の添加で酸化安定性が格段に向上することを見出した．しかし，難溶性抗酸化成分を多量かつ安定的に分散させることは非常に困難であった．そこで我々は，難溶性抗酸化成分の安定分散を可能とする技術を探索した．その結果，共存物質を最適化し，一緒に分散させることでより高い分散安定性および酸化安定性が獲得できることを見出した．さらに，DHA・EPAと相性の良い油脂を添加することで長期間の分散安定性の維持だけでなく酸化安定性も向上し，通常の油脂と同等の物性を持たせる不二製油の独自技術（Fuji Stabilization Technology: FST）を確立した．

1-2. プロレア®の開発と酸化安定性の評価

不二製油では海洋資源の保護に考慮し，藻類由来のDHA・EPA含有油にFSTを適用することで，酸化安定性を付与したDHA・EPA油であるプロレア®を開発した．このプロレア®の酸化安定性を評価するため，加熱劣化試験（60℃で0, 48および120時間保存）を行ったプロレア®および市販魚油について下記の試験を行った．

①官能評価；加熱0時間のいずれの油脂も酸化劣化臭が感じられなかった．加熱48, 120時間で市販魚油では強い酸化劣化臭を感じたが，プロレア®では42名のパネラー全員が「酸化劣化臭を感じない.」と評価した．

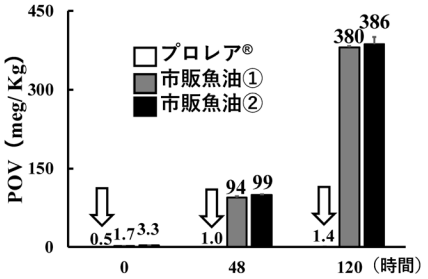


図1.　過酸化物価（POV）の測定

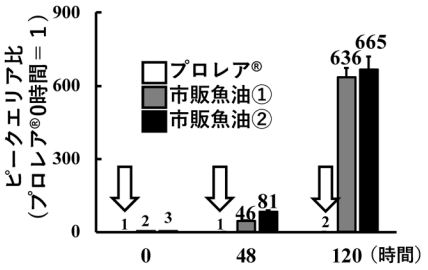


図2.　臭気成分物質（プロパナール）の測定

②酸化物価測定；過酸化物価（POV）を指標として評価した．加熱48時間後のプロレア®は市販油脂に対してPOVが1/90以下の値を示し，120時間後では1/380以下の値を示した（図1）．

③臭気成分物質測定；DHA含有油脂の酸化劣化指標となるプロパナールをGC-MS法を用いて測定した．熱虐待48時間後のプロレア®は市販魚油に対してプロパナールがそれぞれ1/45以下の値を示し，120時間後では1/300以下の値を示した（図2）．

以上のことから，プロレア®は官能評価に加え，過酸化物や臭気成分の測定結果から，高い酸化安定性を示すDHA・EPA含有油であることが確認できた[4]．

2. プロレア®を用いた乳飲料の製造検討

プロレア®の優位性は，酸化劣化臭を感じることなく一般食品に使用でき，手軽にDHAの有益性を享受できることにある．我々は乳飲料の実製造ラインを用い，DHA含有乳飲料の製造検討を行った．その結果，プロレア®を使用することでDHA297 mg＋EPA137 mg/200 mLの設計でも酸化劣化臭が発生しないDHA強化乳飲料が製造可能であることを確認した．加えて，商業生産で重要となるDHA・EPAの酸化劣化臭等による製造ラインの着香汚染も認められず，プロレア®を添加した飲料の製造が安定的に可能であることが示された．

3. DHA強化乳飲料を用いたヒト介入試験

プロレア®を使用したDHA強化乳飲料（DHA群）と大豆油でカロリーを調整したプラセボ乳飲料（プラセボ群）を用いて健常高齢者を対象とした12ヶ月間のヒト介入試験を実施した．各乳飲料摂取前と12ヶ月間摂取後の変化値で比較した結果，赤血球膜を構成する脂肪酸に対してDHAおよびEPAが占め

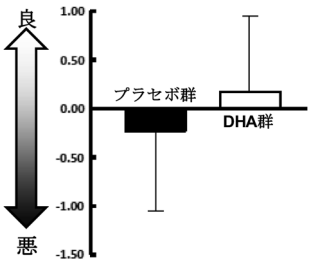


図3. MMSE の遅延再生評価結果（変化値）

図4. ヒト介入試験を活用した機能性表示食品

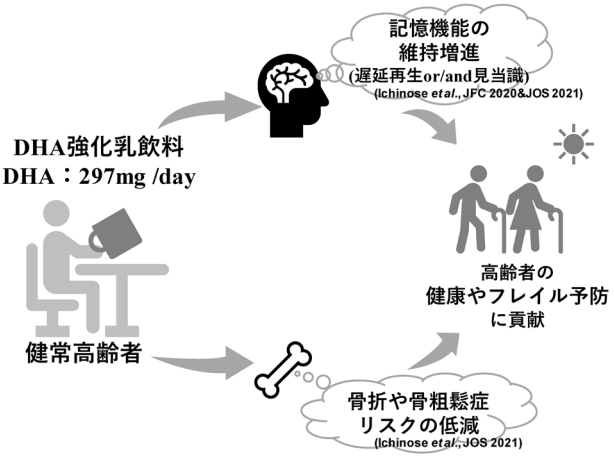


図5. ヒト介入試験のまとめ

る割合がDHA群ではプラセボ群に対して有意に増加しており，その増加は特にDHAで顕著であった．また特に注目すべき結果として，Mini-Mental State Examination（MMSE）（図3）および改定長谷川式簡易知能評価スケールの遅延再生能評価項目にてDHA群がプラセボ群に対して有意に高い値を示したことが挙げられる[5]．現時点においてこの結果は，最も低用量のDHA摂取により記憶機能の一部である遅延再生能が維持増進されたことを示すものである．また本エビデンスを活用し，オーム乳業株式会社から機能性表示食品届け出が行われ，すでに受理済みである（届出番号：G793）（図4）．

先述の被験者データを用いて，乳飲料摂取前の初回検診にてMMSEの総合得点が28点以上の被験者を対象としたサブ解析を実施した．その結果，DHA群において遅延再生や見当識の維持増進だけでなく，骨折や骨粗鬆症リスクの軽減につながると考えられる骨破壊マーカー（Tartrate-Resistant Acid Phosphatase 5b）が抑制されていることを確認した[6]．以上のことから，DHA297 mgを含むDHA強化乳飲料の摂取が高齢者の健康やフレイル予防に貢献することが示唆された（図5）．なお，試験期間中の各乳飲料のアンケート調査による摂取率は，12ヶ月間を通じて97％以上と非常に高かったことも今回のヒト介入試験の特徴であった．

おわりに

日本を含む多くの国では平均寿命と健康寿命に約10歳のギャップがある．このギャップを埋めるためにはWHOの提言にもあるように食事による健康維持と疾患予防が不可欠だが，おいしさと機能性を併せ持つ食素材は少ない．我々は独自技術により一般食品に添加可能なまでに酸化安定性を高めたDHA・EPA油素材であるプロレア®を開発した．このプロレア®の開発がDHAを一般食品からでも摂取できる機会の増加につながることを願い，今後とも人々の健康に貢献する食品素材創出に尽力していきたい．

（引用文献）

1）Hashimoto, M. *et al.* Neuroprotective and ameliorative actions of polyunsaturated fatty acids against neuronal disease: Beneficial effect of docosahexaenoic acid on cognitive decline in Alzheimer's disease. *J. Pharm. Sci.* **116**, 150–162 (2011).
2）Yurko-Mauro, K. *et al.* Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimers Dement.* **6**, 456–464 (2010).
3）Yurko-Mauro, K. *et al.* Docosahexaenoic acid and adult memory: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* **10**, e0120391 (2015).
4）永渕詢大ら（2021）．日本農芸化学会関西支部　第515回講演会　講演要旨集　発表No. 20
5）Ichinose, T., Kato, M., Matsuzaki, K., Tanabe, Y., Tachibana, N., Morikawa, M. *et al.* Beneficial effects of docosahexaenoic acid-enriched milk beverage intake on cognitive function in healthy elderly Japanese: A 12-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Funct. Foods* **74**, 104198 (2020).
6）Ichinose, T., Matsuzaki, K., Kato, M., Tanabe, Y., Tachibana, N., Morikawa, M. *et al.* Intake of docosahexaenoic acid-enriched milk beverage prevents age-related cognitive decline and decreases serum bone resorption marker levels. *J. Oleo Sci.* 70 (12): 1829–1838 (2021).

謝　辞　本賞にご推薦いただきました東京大学特任教授阿部啓子先生に深く感謝申し上げます．また，特にヒト介入試験実施にあたりご指導ならびにご協力いただきました島根大学客員教授橋本道男先生，同大学教授紫藤治先生，社会医療法人仁寿会加藤病院理事長・病院長加藤節司先生，同病院副病院長大畑修三先生にこの場を借りて厚く御礼申し上げます．加えて，加藤真晴博士に御礼申し上げます．本研究成果は不二製油株式会社，不二製油グループ本社株式会社およびオーム乳業株式会社の多くの関係者の尽力により得られたものです．関係者の皆様に感謝いたします．

食品の内部構造が品質を支配する機構の解明

京都大学大学院農学研究科　小　川　剛　伸

はじめに

既存の食品製造プロセスは，経験則に基づくものが多く，製造工程で生起する現象の十分な理解に基づいて合理的に設計・運転されているものは多くない．乾燥および復水（吸水）プロセスもそのような例の一つである．保存性や輸送性の点から水分を低減した乾燥食品は，吸水により食感や消化性を向上させて喫食される．喫食時の品質は，乾燥および吸水時の水の移動挙動により大きく影響されるが，食品中での水の移動挙動は十分に解明されているとはいえない．著者らは，麺を例として，食品中での水の移動機構の解明に取り組んだ．なお，このように機構が十分に解明できていない主な原因として，食品は生物資源を原料としており，かつ多くの化学的・物理的な現象が複雑に関与することが挙げられる．そのため，現象を高精度で予測できる経験式を構築しても，その汎用性は低い．また，基礎式を解くにしても，食品が複雑な生物素材であるため，信頼できる各種の物性値等の不足により，生起する全現象を定量的に解析することは不可能に近い．そこで著者らは，食品という非常に複雑な物体を加工する際に生起する現象の全体像を人工知能（AI）で再現し，現象を包括的に理解するための新たな解析法「AI網羅的・逆解析法」を開発した．そして，麺内部のグルテンの構造が食感を生み出す現象の解析に本解析法を適用し，その有効性を検証した．その概要を以下に示す．

1.　食品中での水の移動機構の解明

食品中における水の移動機構に関する従来の研究では，水の移動を直接的かつ高精度で計測できないことが大きな障害になっていた．そこで，水の移動挙動を定量的に測定する新たな方法を開発し，この課題を解決した[1]．この測定法は，含水率に依存して食品の輝度が変化するという，多くの人が体験しているにも関わらず見逃していた現象に着目し，汎用的なデジタルカメラにより撮影した画像上の各位置の輝度から含水率を計測するものである．本測定法は極めて単純な発想であるが，既存の核磁気共鳴画像法や中性子ラジオグラフィ法では達成できなかった高い空間分解能を実現し，また低含水率までの測定を可能とした（図1A）．さらに，装置が格段に安価である．この方法で測定した麺内部の含水率の分布は，これまで食品科学者が想像していたものと大きく異なり，極めて特異な形状をしていた（図1A）．その一例を挙げると，既存の水の拡散に基づくモデルでは，境界条件として，表面の含水率が瞬時に平衡値に達するとされていたが，実際は緩慢な速度で上昇していた（図1A中の④の横矢印）．この現象に対して，直径の異なる麺の吸水量を外挿することにより，無限に細い仮想的な麺の吸水挙動が推測できる（図1B）という新奇な着想と，示差走査熱量分析，熱重量分析等の汎用的な測定法を駆使することにより，高分子であるグルテンの弛緩が麺内での水の移動に対する律速となっているという新たな移動機構を明らかにした．水の移動機構の解明により，麺内部での水の移動を任意に制御できるようになり，食品内部での含水率分布と食感の関係を解明した．すなわち，レオメータでの圧縮試験で得られる破断応力および破断歪率を基に食感を定量化し，破断応力および破断歪率は，それぞれ，低含水率領域およびグルテンの骨格構造の脆弱化に独立して影響を及ぼすことを見出した．そして，これらの知見を基に，喫食時の食感を支配している機構を明らかにした[2]．さらに，明視野画像の解析に基づき，食品内部のクラックと表面形状を定量化する方法等を開発した．これらの計測法の適用により，加工条件が品質に及ぼす影響を体系化し，高品質な乾燥食品を合理的に製造するための理論を構築した．

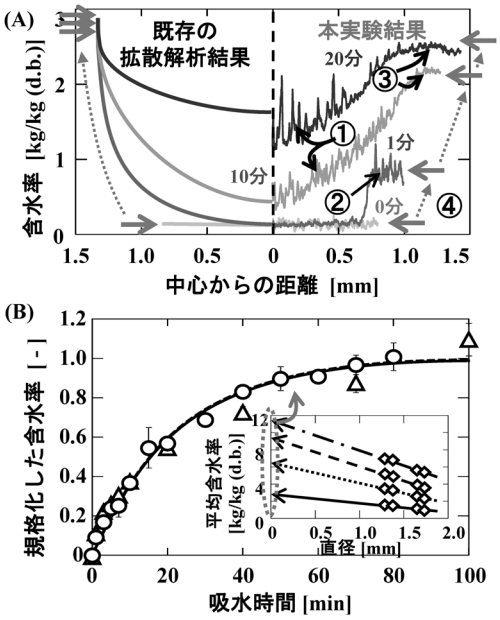


図1.　麺内部の含水率分布の経時変化とその推算法
（A）既存の拡散モデルで解析した結果と新規法で計測した実験結果の比較（0～20分吸水した際の結果）．実際の含水率分布は，不均一（ギザギザ）な吸水（①），吸水初期における麺表面の含水率の急激な上昇（②），吸水後期における麺表面付近の含水率が一定の領域の出現（③），麺表面の含水率の緩慢な上昇（④）等，極めて特異な形状を示すことを見出した．（B）太さ0 mmの麺（—○—）とグルテン麺（– –△– –）の規格化した含水率の経時変化．挿入図：太さのない仮想的な麺の含水率の推算例．5分（—），20分（· · ·），40分（– –），および80分（· –）吸水した際の挙動を示す．種々の直径の麺の平均含水率を直径が0 mmの方向に外挿することで，太さのない仮想的な麺の含水率を求め，これより拡散の影響を排除した水の移動挙動を推算した．その結果，直径が0 mmの麺は，グルテンのみで作製した麺と同様の吸水挙動を示すことを見出した．すなわち，グルテンネットワークの弛緩が水の移動を抑制する機構を解明した．

2. AI網羅的・逆解析法の開発と食品の種々の品質を支配する機構の解明

食品製造プロセスで生起する非常に複雑な現象は，既存の方法に基づいて解析することが極めて困難，または不可能であるため，著者らは，複雑な現象全体をAIで再現することにより，包括的に現象を理解する「AI網羅的・逆解析法」を考案した．本解析法では，入力と出力から成る既知の相関データセットを網羅的にAIに学習させることで，任意の入力からそれに対応する出力の予測を可能にした．一方，入力と出力との相関はブラックボックスであり，AIの判断過程は不明である．そこで，この学習済みのAIを逆解析することで，現象を支配する根源的かつ特徴的な要因を探索できるようにした．すなわち，複雑な現象の機構の解明を可能にした点に学術的な価値がある．著者らは，種々の条件で調製した麺内部のグルテンの構造が食感を生み出す現象を例に，AI網羅的・逆解析法の有効性を検証した．AIの予測精度を高めるには，大量かつ高質の入力データを取得することが鍵である．そこで，試料の透明化と蛍光計測を組み合わせる手法に着目した．そして，図2に示すように，サリチル酸ナトリウムが麺等の食品を透明にできることを発見し，食品内部の構造を高速かつ高空間分解能で三次元計測できる画期的な手法を開発した[3]．これにより，未知であったグルテンの三次元構造の解明に初めて成功するとともに，グルテンの構造画像を入力，麺の硬さ等の食感値を出力とし，その相関を網羅的にAIに学習（畳み込みニューラルネットワークに深層学習）させることを可能にした．その結果，AIにより任意のグルテンの構造から麺の食感値を高い精度で予測できるようにした．次に，学習済みのAIを逆解析することで，AIが出力を予測する際に強く認識したグルテン構造領域を探索し，食感を生み出す基となる特徴的な複数の基幹グルテン構造を発見した．このように，AI網羅的・逆解析法により，食品製造プロセスで生起する複雑な現象を予測・解明できることを明らかにした．すなわち，従来の解析法では，基礎式や信頼できる物性値等を得ることができないため，解析が不可能であった現象に対しても，AI網羅的解析法は，入力から出力を予測できることを示した．また，AI逆解析法は，介在する現象や機構を解明することができ，従来の理論解析，数値解析，実験解析に加えた，新たな解析法となり得ることを示した[4]．このように，AIの中に対象とする現象を再現することで，食品素材の種類や量，製造時の各種条件などの因子（入力）から，美味しさ等を含めた食品の種々の品質（出力）を予測することが可能となり，包括的かつ学術的に食品の品質を自在にデザインできる道が拓けた．

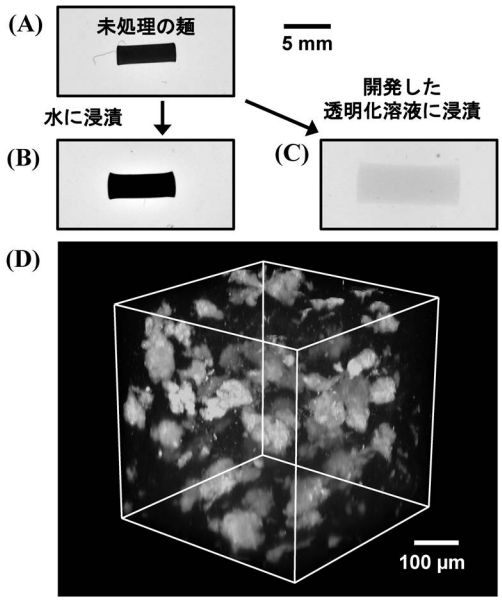


図2. 麺の透明化によるグルテンの三次元構造計測[3]
(A)～(C) 麺等の食品を透明にする新規物質（サリチル酸ナトリウム）の発見により，食品の透明化を可能にした．(D) 本透明化により，麺内部のグルテンの三次元構造を計測することに成功した．

おわりに

この度，幸運にも農芸化学奨励賞を賜ったことに感謝しつつ，今後とも「コロンブスの卵」的な発想や革新的なブレイクスルーを大切にしながら，先人達が築き上げられた学術基盤をもとに，農芸化学の学術的な発展に貢献できるよう，一歩ずつ着実に邁進していきたい．

（引用文献）

1) T. Ogawa and S. Adachi, *Food Bioprocess Technology*, Vol. 7, p 1465–1471, (2014)
2) T. Ogawa and S. Adachi, *Bioscience Biotechnology Biochemistry*, Vol. 80, p 769–773, (2016)
3) T. Ogawa and Y. Matsumura, *Nature Communications*, Vol. 12, 1708, (2021)
4) 小川剛伸，*FFI* ジャーナル，Vol. 224, p 286–295, (2019)

謝　辞　本研究は，京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻農産製造学分野，同研究科農学専攻品質評価学分野，ならびに同研究科食品生物科学専攻食環境学分野（現，食品化学分野）において行われたものです．本研究を行う機会を与えていただき，卒業研究当初から現在に至るまで終始温かいご指導ご鞭撻を賜りました京都大学名誉教授，京都先端科学大学特任教授　安達修二先生に厚く御礼申し上げます．食品工学研究者として私を一から育成してくださった中で，特に，アイデアと工夫によりブレイクスルーを生み出し，課題を解決していく楽しさを教えていただきました．このことは，現在においても研究・教育に取り組むうえでの大きな原動力となっています．また，博士研究員時代に食品化学の観点から新たな方向性をご教授いただき，ご指導を賜りました京都大学名誉教授，同大学生存圏研究所特任教授　松村康生先生に深く感謝申し上げます．さらに助教着任後，日々の研究教育活動に対するきめ細やかなお気遣いとご指導，ご支援をいただいております京都大学大学院農学研究科教授　谷史人先生に深謝いたします．本研究を進めるうえで，様々な分野の先生方にご指導，ご協力をいただきました．すべての方のお名前を挙げることはできませんが，親身に相談に乗っていただき共同研究をさせていただいた先生方，および実験装置や実験材料を提供していただいた先生方ならびに企業の方々に心から御礼申し上げます．また本研究の遂行を支えていただきました研究室のスタッフ，および共に研究を行った在学生の皆様，卒業・修了生の皆様に感謝いたします．最後になりましたが，本奨励賞にご推薦くださいました日本農芸化学会関西支部長入江一浩先生，ならびにご支援をいただきました関西支部の諸先生方に厚く御礼申し上げます．

酸化酵素を中心とした生物活性天然物の構造多様性創出機構に関する研究

東北大学大学院薬学研究科　尾　﨑　太　郎

はじめに

糸状菌や放線菌等の微生物が生産する天然物は，医農薬資源として重要な化合物群である．天然物の魅力は生物活性の源となる化学構造の多様性にあり，それを生み出す生合成機構の解明は重要な研究課題である．各生合成酵素の機能を明らかにできれば，酵素反応を利用した物質生産への展開も期待できる．例えば，異種宿主で生合成酵素群を発現して生合成経路を再構築することで複雑な天然物を供給することも可能となる．筆者は，生物が複雑で多様な化学構造の天然物を如何にして作り出すかという点に興味を持ち，微生物が生産する生物活性天然物を対象として研究を行ってきた．特に，基本骨格が構築された後の生合成経路終盤で機能し，転位や環化を伴う反応によって天然物に特有の化学構造を構築する酸化酵素など，化学的に興味深い反応を触媒する生合成酵素に着目して研究を進めてきた．以下に成果の概要を紹介する．

1.　麹菌異種発現系を用いた天然物生産法の効率化

筆者らは，麹菌を宿主として様々な糸状菌由来天然物の生合成経路を解析してきた．物質生産能に優れた麹菌を宿主とすることで，生合成中間体や最終産物を単離しながら，生合成経路を明らかにすることが可能となる．一方で，従来の発現法では高生産株を得るためには多数の形質転換体をスクリーニングする必要があり，この点が研究の律速段階となっていた．筆者らは過去の研究で高収量を与えた麹菌形質転換体のゲノム解析から外来遺伝子の挿入位置を同定し（図1A），これらの位置（Hot spot（HS）と名付けた）にゲノム編集技術CRISPR/Cas9を利用して遺伝子を導入するHS-ノックイン法を提案した（図1B）．非相同末端結合に関わる *ligD* 遺伝子が欠損した麹菌NSPlD1株に本法を適用することで，擬陽性クローンがほぼ出現せず，上述のようなスクリーニングを必要としない形質転換を可能とした．

2.　担子菌由来天然物の生合成研究

担子菌は，いわゆるキノコとして知られる糸状菌を含む一群であり，生物活性天然物の生産者としても知られている（図1C）．近年，多くの担子菌ゲノムが解析され，遺伝子情報を指標として生物活性天然物を探索することも可能になりつつある．大腸菌や酵母などの汎用宿主を用いて生合成酵素を機能解析する際には，各遺伝子に存在するイントロンを除く必要がある．しかし，cDNAを調製して標的遺伝子を増幅する場合，培養条件で転写されている遺伝子しか対象とすることができない．また，Augustus等の予測ツールを用いた遺伝子構造の予測も完全とは言えないため，解析対象には制限があった．

筆者らは，pleuromutilin生合成遺伝子や担子菌のゲノム上に見出した合計30種のセスキテルペン合成酵素遺伝子を麹菌内で発現して解析することで，担子菌由来の生合成遺伝子であっても，多くの場合麹菌内で適切にスプライシングされることを見出した．既知遺伝子構造との比較や予測ツールの併用により一部の残存したイントロンの位置についても論理的に推定可能であり，その部分に修正を加えることで生成物を同定することができた．

さらに，*Hericium erinaceus*（ヤマブシタケ）が生産する神経成長因子生合成促進物質erinacineに着目し，麹菌内で生合成経路を段階的に再構築することで，その生合成経路を解明した．Erinacineの生合成遺伝子クラスター（BGC）には，機能未知の酸化還元酵素が多数存在し，シトクロムP450還元酵素の機能を相補するものなど当初予期しない機能を示すものもあったが，それらの機能解析にはHS-ノックイン法が特に有効であった．最終的に，天然物として知られるerinacine Qを麹菌で異種生産することに成功した．

以上の結果から，麹菌が担子菌由来生物活性天然物の異種生産や生合成酵素の機能解析における優れた宿主になることを示すことができた．

3.　天然物の生合成における特異な酸化酵素の解析

生物活性天然物の生合成では，ポリケチド合成酵素やテルペン合成酵素などにより基本骨格が構築された後，酸化をはじめとする様々な修飾を受けることで生物活性を持つ天然物が作られる．シトクロムP450（P450）や非ヘム鉄（II）・αケトグルタル酸依存性ジオキシゲナーゼ（αKGD）等の酸化酵素は，基質の不活性な sp^3 炭素を酸化することができる．酸化には水酸化やエポキシ化などの基本的な反応に加えて，骨格の転位や環化を伴う反応が知られており，これらは生物活性天然物に特有のユニークな化学構造を生成するうえで重要である．

筆者らはインドールジテルペンの一種・lolitrem Bの生合成

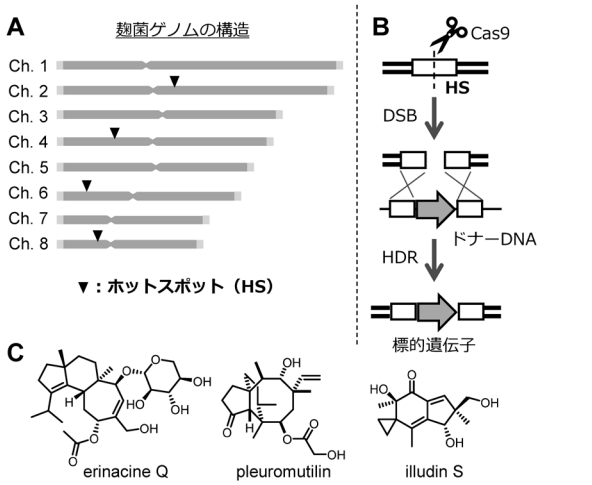


図1.　麹菌ゲノム上のHSの位置（A）とHS-ノックイン法の概要（B）及び担子菌由来天然物の例（C）

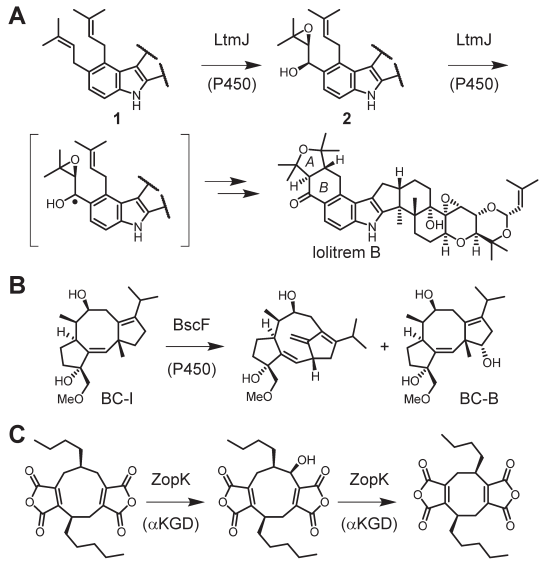


図2. P450が触媒する酸化的環化反応（A）や酸化的骨格転位（B）及び*α*KGDによる環縮小反応（C）

に着目し，本化合物に特徴的な5/6縮環構造（AB環）が単一の酵素LtmJ（P450）による3回の連続的な酸化によって構築されることを明らかにした（図2A）．この反応では，中間体**1**のインドール環に置換したプレニル基が2回の酸化によってエポキシアルコール**2**へと変換された後，さらに酸化的に環化することで最終産物であるlolitrem Bへと変換される．有機化学的にも興味深い本反応について，共同研究者のご支援で量子化学計算やモデル反応を用いて検証し，詳細な反応機構を提唱した．この他にも，ジテルペン化合物brassicicene（BC）の生合成において未解明であった骨格転位に関わるP450（図2B）や酸無水物二量体の環縮小反応を触媒するaKGD（図2C）をはじめとして，生物活性天然物の生合成に関わる様々な酸化酵素を同定し，その機能を明らかにした．

4. ペプチドの修飾に関わる新規酸化酵素群の機能解析

近年，糸状菌由来のリボソーム翻訳型ペプチドであるustiloxin Bの生合成において，機能未知酵素ドメインDUF3328のみからなる2種の蛋白質UstYa/Ybが酸化的エーテル環化に関わることが報告された．UstYaホモログは糸状菌に特異的に分布しており，新規の酸化酵素群だと考えられる．筆者らは，phomopsin Aやcyclochlorotine等のBGCにP450等の典型的な酸化酵素遺伝子ではなくUstYaホモログが共通して存在することに着目し，これらが各生合成経路におけるペプチドの修飾酵素であると推測して研究を行った．

Phomopsin Aはustiloxin Bの構造類縁体であり，両化合物に共通する13員環エーテルに加えて，複数のデヒドロアミノ酸を有する点が構造上の特徴である．生産菌の遺伝子破壊実験により，BGCに存在する5種のUstYaホモログ（*phomYa–Ye*）のうち，*phomYc/Yd/Ye*がそれぞれイソロイシン・アスパラギン酸・プロリン残基側鎖の不飽和化に関わることを示した（図3A）．また，非リボソームペプチドcyclochlorotineの生合成において，UstYaホモログが不活性なsp^3炭素の水酸化・ハロゲン化や分子内アシル基転移に関わることを明らかにした（図3B）．以上の結果は，UstYaホモログが代表的な酸化酵素

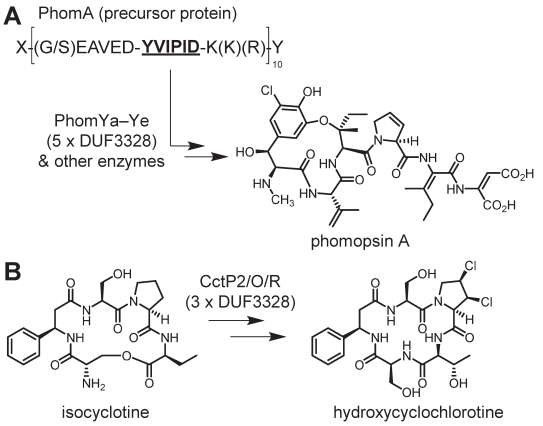


図3. UstYaホモログ（DUF3328）が関わる糸状菌由来ペプチド系天然物の生合成

であるP450に匹敵する機能多様性を持つことを示している．さらに，麹菌異種発現系によるcyclochlorotine生合成経路の再構築を検討し，UstYaホモログの機能発現にBGC中に存在するトランスポーター遺伝子の共発現が必要であることを見出した．これは，生合成中間体の細胞内輸送が重要であることを示唆しており，今後関連の生合成系を利用するうえで重要な指針になると考えられる．

おわりに

天然物生合成における酸化酵素の機能に焦点をあてて研究を行い，環化や転位により骨格を改変する酸化酵素を同定し，その機能を解析した．また，P450や*α*KGD等良く知られた酸化酵素とは異なるタイプと考えられるUstYaホモログが，ペプチド系天然物の生合成において様々な反応に関わることを示した．これらの成果から，生物活性天然物の構造多様性を生み出す新たな戦略を明らかにすることができたと考えている．また，発現系の改良による研究の効率化と合わせ，酵素触媒を用いた天然物合成のポテンシャルを示した．今後は同定した酵素群の反応機構や生合成中間体の細胞内輸送なども包括的に解析し，生体内の物質変換過程や天然物の構造多様化戦略の全容に迫っていきたい．

謝　辞　本研究は北海道大学大学院理学研究院化学部門有機反応論研究室で行われたものです．研究の機会をいただき，終始ご指導ご鞭撻を賜りました及川英秋先生に心より御礼申し上げます．研究遂行にあたり日々多くのご助言を賜りました同研究室・南篤志先生，ともに研究に取り組んでいただいた研究室メンバーに心より感謝申し上げます．また，本研究成果の多くは，共同研究者の方のご協力により達成されました．多大なるご支援をいただいた共同研究者の皆様に深く感謝申し上げます．学生時代の恩師であり，研究を基礎からご指導いただいた東京大学・西山真先生，同大学・葛山智久先生，東京大学微生物潜在機能探索寄附講座に特任助教として在籍した時よりご指導を賜りました尾仲宏康先生に厚く御礼申し上げます．最後に，本奨励賞にご推薦くださいました日本農芸化学会北海道支部長・松浦英幸先生に深謝致します．

量子化学計算により効率化した生物活性天然有機化合物の合成と構造の解明

東京農業大学生命科学部分子生命化学科　勝　田　　亮

はじめに

生命・食糧・環境等を取り扱う我が国の農芸化学において，生物活性天然有機化合物は生命現象解明や食糧増産におけるキープレーヤーである．機器分析の発展に伴って多様な天然有機化合物の構造決定が可能になったが，興味深い生物活性を示すにもかかわらず，依然として構造が解明されていない化合物や提唱構造が誤っている化合物は多数存在する．また合成化学による誘導体化や候補化合物の合成も構造決定に大きく貢献して来たが，多数の候補化合物を実際に合成することは相当のコストを要することが課題であった．ところで近年の計算化学分野，特に量子化学計算の発展は目覚ましく，未知化合物の物性予測から遷移状態に代表される短寿命の化学種に至るまで信頼性の高い結果を与える．加えて計算機の高性能化と相まって多数の構造すら手元の計算機で一挙に処理することが可能である．つまり有機合成化学の不得手とするところを見事に補完することができる．著者は量子化学計算と有機合成化学とを融合的に生物活性天然有機化合物に対して適用することにより，従来困難であった立体配座の自由度が高い化合物等の構造を迅速かつ確実に決定することに成功した．また多数の化合物に対し効率的な合成による試料の供給法をも確立することに成功したので，以下にその概要を記す．

1. NMR計算を活用した中・大環状ラクトン類の迅速構造決定と合成

天然からは主に微生物の代謝産物として有用な生物活性を示す中・大環状ラクトン類が得られる．これらの構造は各種分光法の組み合わせにより決定され，中でもNMRにおける化学シフトと結合定数は重要である．これらは何れも立体配座に依存するが，中・大環状化合物は構造上多数の安定配座を有し，なおかつ各立体配座の安定性は一見して判別することが困難である．さらに複数の立体配座が近いエネルギーを持つ場合には配座異性体混合物を生じる．このような立体配座の自由度の高さはスペクトル解析に基づく構造決定を困難にし，時として誤った構造が提唱される原因となっている．この問題に対し，筆者は精密有機合成と量子化学計算を適切に組み合わせることにより，中・大環状ラクトン類の構造および立体化学を迅速かつ確実に決定することを試みた（図1）．

一つ目の例はがん遺伝子として知られる*p53*遺伝子変異がん細胞に対して選択的な抗腫瘍活性を示すFE399である．本化合物には8原子で構成されるジチアゾカンと16員環が縮合した稀有な平面構造が提唱されたが立体化学の決定には至っていなかった．FE399は3個の不斉炭素原子を持つことから鏡像体を除き4種のジアステレオマーが候補として考えられる．立体化学を決定するためにはこれらすべてを合成し天然物と比較すればよいのであるが，著者は量子化学計算に基づくNMR計算[1]を利用すれば迅速に立体化学を決定できると考えた．即ち想定される全てのジアステレオマーに対して分子力場法を用いた配座探索と数段階の構造最適化を行い，各異性体につき20–31種の安定配座を得た．次に密度汎関数法（ωB97X-D/6-31G*）にて^{13}C化学シフトを計算し，Boltzmann分布に従って加重平均することにより各ジアステレオマーの^{13}C NMRを算出した．このうち（9*R*,14*R*,17*R*）-体（**1**）のみ天然物の化学シフトとの二乗平均平方根誤差が2 ppm未満であった．次に実際にこの化合物を合成したところ，合成品は天然物と同一の^{13}C NMRスペクトルを与えたことからFE399の相対立体配置を確定することができた[2]．

次に*Trichoderma*由来の10員環ラクトンcremenolideは植物根伸長促進活性と抗植物病原菌活性を併せ持ち，農業上の利用が期待される化合物である．単離された当初構造**2**が提唱された．著者はこの構造に疑念を持ち，独自にNMRスペクトルの検証と^{13}C NMR計算を実施したところ正しい構造は**3**であると推定された．化合物**3**の合成を通じてcremenolideの構造訂正に成功した[3]．

また，コレステロール生合成を制御するdecarestrictine Gの提唱された立体化学は構造式**4**に示す5*S*,6*S*,9*R*であったが，NMR計算と合成により正しくは構造式**5**に示す5*R*,6*R*,9*R*であると決定できた．なお本化合物の合成においては，計画段階で量子化学計算を用いて10員環中間体**6**における二重結合のジヒドロキシ化の立体選択性を予測することが短工程かつ効率的な合成経路を開発する鍵であった[4]．

上記の様に筆者は量子化学計算と効率的合成を適切に組み合わせることにより中・大環状化合物に対して正しい構造を迅速かつ確実に解明する方法を確立した．

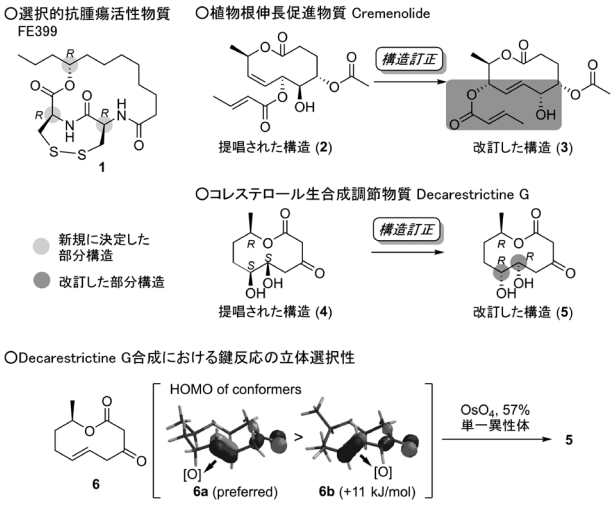


図1.　構造を決定し合成した中・大環状ラクトン類

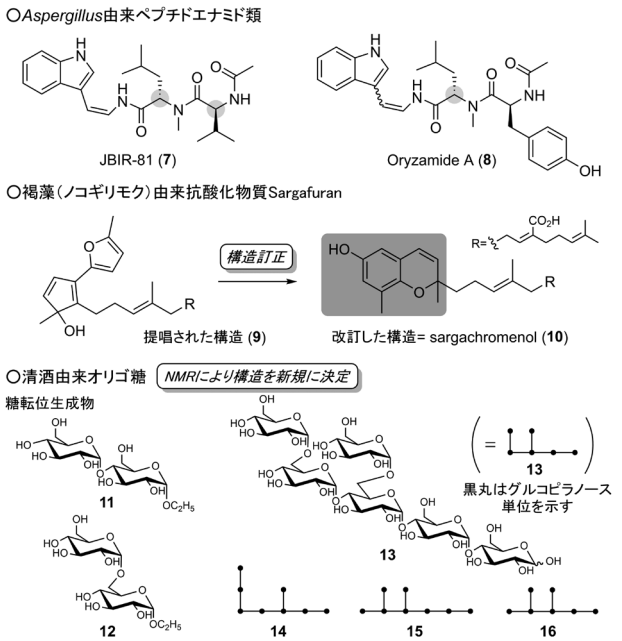


図2. 構造の決定または訂正に成功した食品関連成分

2. 食品関連成分の構造決定と改訂

食品中には構造未知の有機化合物が含まれることから，これらの構造決定を行った（図2）．発酵産業において重要である*Aspergillus*属が産生する抗酸化ペプチドエナミドJBIR-81（**7**）やoryzamide A（**8**）は平面構造のみが提唱されていたが，合成により立体化学を新規に決定することに成功した[5]．また食用褐色藻類ノコギリモク中の抗菌物質であるsargafuranは従来報告例のないフラン構造**9**が提唱されていたが，提唱構造の母骨格を合成し物性を確認するとともにスペクトルの検討と合わせて真の構造がsargachromenol（**10**）であることを解明した[6]．さらに我が国が誇るアルコール飲料である清酒では醸造過程で未知のオリゴ糖類が生じることが示唆されていたが，高分解能NMRにより同定を試みた結果，醸造過程での糖転位反応生成物である2種のグリコシド**11**, **12**を生物由来の化合物として初めて見出した．また複雑に分岐した6から8の糖残基を有する新規オリゴ糖類**13–16**の構造を直接的に決定した[7]．

3. その他

上記のほか，IGF-1依存的がん細胞に対して選択的な抗腫瘍活性を有するtyroscherin（**17**）をはじめとする各種生物活性天然有機化合物の構造を解明することに成功した（図3）[8]．またホコリタケに含まれる非タンパク性アミノ酸lycoperdic acid（**18**）[9]や，抗生物質leutericyclin誘導体（**19**），カレバキツネタケ由来のホスホジエステラーゼ阻害剤laccarin（**20**）[10]，DNAプライマーゼを阻害するSch 642305（**21**）[11]，レゾルシン酸ラクトン類であるdechloropochonin I（**22**）[12]などを筆頭に多様な化合物を独創的かつ効率的な手法で合成することにも成功した．

おわりに

以上著者は疾病の治療薬のリード化合物や食品関連成分をはじめとする20種以上の天然有機化合物の構造の解明に成功し，30種以上の化合物の合成を達成した．有機合成的手法による構造の決定や試料供給への貢献例は古くより多くあるが，筆者はここに量子化学計算を効率的に導入することによって驚異的な迅速化と効率化を成し遂げた．量子化学計算の適切な利用は

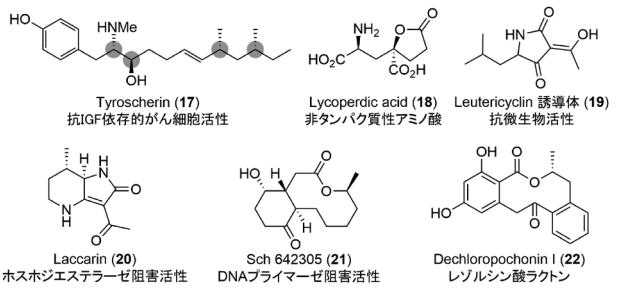


図3. 合成に成功した化合物

今後の天然物研究における新たなスタンダードとなることが期待できるとともに，今後は農芸化学分野全般においても量子技術が積極的に導入されていくものと考えている．なお本研究中の計算はいわゆるスパコンの類を用いたのではなく手元の愛機（PC）で行ったもので，案外手近に実施できるものである．本研究が農芸化学会の諸氏に量子化学計算に興味を持っていただくきっかけになれば幸いである

（引用文献）

1）Hehre G, Klunzinger P, Deppmeier B et al. *J Nat Prod*. 2019; 82: 2299.
2）Katsuta R, Masada N, Kimura K et al. *Tetrahedron Lett*. 2020;61:151783.
3）Takeda K, Katsuta R, Nukada T et al. *Nat Prod Res*. 2022; DOI: 10.1080/14786419.2021.2023867.
4）a) Katsuta R, Fujikawa S, Nukada T et al. *Tetrahedron* 2015; 71: 3428; b) Katsuta R, Masada N, Shimodaira Y et al. *Tetrahedron* 2017; 73: 1733.
5）Katsuta R, Toyoda M, Yajima A et al. *Tetrahedron Lett*. 2018; 59: 1010.
6）Katsuta R, Aoki K, Yajima A et al. *Tetrahedron Lett*. 2013; 54: 347.
7）a) Honda C, Katsuta R, Tokuoka M. et al. *Carbohydr Polymers* 2021; 251: 116193; b) Kojima Y, Katsuta R, Tokuoka M et al. *J Agric Food Chem*. 2019; 68: 1419.
8）a) Katsuta R, Ishigami K, Kitahara T. et al. *Tetrahedron Lett*. 2008;49:7042; b) Ishigami K, Katsuta R, Kitahara T. et al. *Tetrahedron* 2009; 65: 3629; c) Katsuta R, Yajima A, Ishigami K. et al. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2010; 74: 2056.
9）Katsuta R, Ishiuchi R, Kunisawa M. et al. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2021; 85: 154.
10）Katsuta R, Ichijo H, Oouchi G. et al. *Tetrahedron Lett*. 2018; 59: 2352.
11）Ishigami K, Katsuta R, Watanabe H. *Tetrahedron* 2006; 62: 2224.
12）鈴木悠生，勝田　亮，額田恭郎ら　日本農芸化学会2021年度大会講演要旨集2F02-14.

謝　辞　本研究は東京農業大学生命科学部，同応用生物科学部，東京大学大学院農学生命科学研究科にて実施しました．今日までご高導を賜りました額田恭郎先生（東京農業大学），石神健先生（東京大学，東京農業大学）．また本研究の遂行をお支え頂きました矢島新先生（東京農業大学），桑原重文先生（東北大学），徳岡昌文先生（東京農業大学），橋本勝先生（弘前大学），ならびに浅見忠男先生（東京大学），北原武先生（東京大学），小林達彦先生（筑波大学），松島芳隆先生（東京農業大学），渡邉秀典先生（東京大学）に御礼申し上げます．最後に本研究成果は東京農業大学の学生諸氏の不断の努力なくしては成し得なかったものであり，ここに厚く御礼申し上げます．

天然化合物代謝に関わるユニークな酵素の発見と機能の解明

筑波大学生命環境系，微生物サステイナビリティ研究センター　熊　野　匠　人

はじめに

この度は栄誉ある農芸化学会奨励賞をいただき誠にありがとうございます．これまでに私が行った研究について発表させていただく機会をいただきましたので，本発表で代表的な研究について紹介させていただきます．

1. 芳香族基質プレニル基転移酵素に関する研究

1-1. 寛容な基質特異性をもつプレニル基転移酵素

イソプレノイド由来のプレニル基が付加したプレニル化化合物は天然から多数単離されており，ビールの生産に使用するホップやミツバチの巣から得られるプロポリス中にも多く含まれ，抗菌活性や抗腫瘍活性などの生理活性が知られる．しかし，天然の存在量は少なく十分に利用されているとは言えない．本研究では，放線菌が生産するテルペノイドとポリケタイドが融合したメロテルペノイドと呼ばれる化合物群（図1A）の生合成において鍵ステップであるポリケタイドにテルペノイドを付加する反応を触媒するプレニル基転移酵素を利用し，ナリンゲニン等のフラボノイドや，レスベラトロール等のスチルベンを酵素的にプレニル化することに成功した（図1B）[1]．

1-2. フラキノシン生合成に関する研究

フラキノシンは放線菌*Streptomyces* sp. KO-3988株が生産する抗腫瘍物質で，ナフトキノン骨格にゲラニル二リン酸（GPP）由来のテルペノイドが付加した化合物である（図1A）．その生合成遺伝子クラスター中にはFur7というプレニル基転移酵素が存在したが，基質が不明であった．私は，*fur7*遺伝子破壊株を作成し，その培養液に酵素Fur7を添加し，添加前後の培養液上清を高速液体クロマトグラフィーで比較し，減少する化合物（基質）と増加する化合物（産物）を同定した[2]．これにより，フラキノシン生合成の一部を解明することができた（図1C）．

2. リベロマイシン生合成に関する研究

リベロマイシンは放線菌*Streptomyces reveromyceticus*由来のI型ポリケタイド化合物で，破骨細胞選択的にアポトーシスを誘導し，骨粗鬆症治療薬等への応用が期待される化合物である．I型ポリケタイド化合物においてポストポリケタイド合成反応はポリケタイド化合物の構造多様性を創出する重要な段階であり，リベロマイシンの場合はプロピオニル側鎖の切断，スピロアセタール環の形成，サクシニル基の付加が予想されていた．本研究では，リベロマイシン側鎖の切断機構解明，およびスピロアセタール環形成反応の経時的解析を試みた（図1D）[3]．ポリケタイド化合物の生合成を解明することは，生合成経路改変による多様な類縁化合物を合成する上で重要な知見となる可能性がある．

3. 微生物による天然化合物代謝に関する研究

3-1. 新規セサミン代謝酵素の発見

セサミンはヒトなど哺乳類では肝臓のCYP450酵素で代謝され抗酸化活性を示すことや，腸内細菌によって哺乳類リグナンといわれる化合物群に代謝されることが知られている一方で，ゴマ植物などから環境中に供給された場合，微生物によってどのように代謝され分解されるのかということは不明であった．

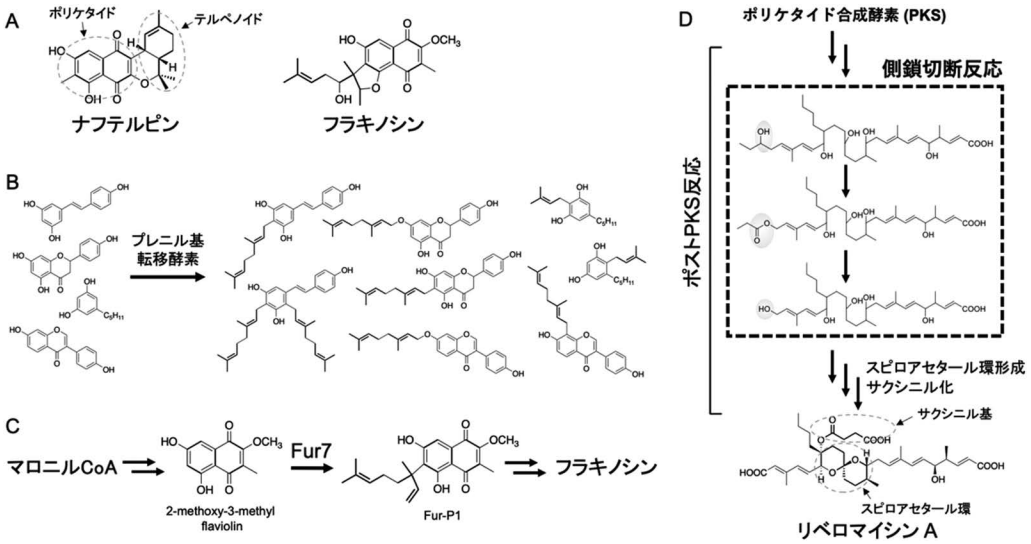


図1. 芳香族基質プレニルトランスフェラーゼおよびリベロマイシン生合成に関する研究
A メロテルペノイドの構造，B プレニル化化合物の酵素合成，C フラキノシン生合成経路，D リベロマイシン生合成経路

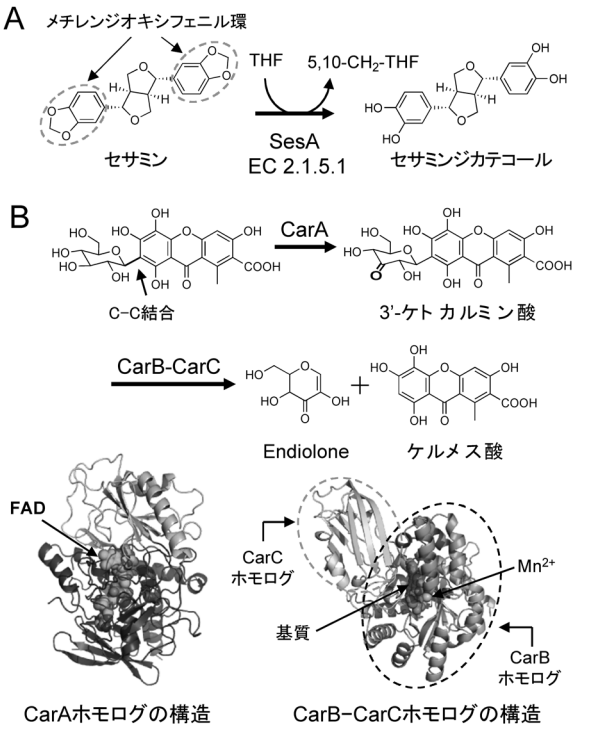


図2. セサミンおよびカルミン酸代謝に関する研究
A セサミン代謝酵素，B カルミン酸代謝酵素

そこで，本研究ではゴマ栽培土壌からの微生物スクリーニングによりセサミン資化細菌を取得し，セサミン代謝経路の初発酵素として，セサミンのメチレンジオキシフェニル環のメチレン基をテトラヒドロ葉酸（THF）に転移させる新規酵素を同定することができた（図2A）[4]．本酵素は THF にメチレン基を転移する初めての酵素であったため，新規酵素（EC 2.1.5.1）として認定された．

3-2. 自然界における *C*-配糖体代謝酵素の発見

C-配糖体は糖の炭素がアグリコン（配糖体の糖以外の部分）に直接C-C結合した化合物である．一般的な配糖体である *O*-配糖体は加水分解によって分解されるのに対し，*C*-配糖体の分解酵素は研究開始当初は同定されていなかった（図2B）．そこで，カルミン酸という，食品，医薬品，化粧品の赤色色素として広く使用されている *C*-配糖体に着目し，スクリーニングにより土壌からカルミン酸資化細菌5–2b株を取得することに成功した．5–2b株はカルミン酸の糖を2段階の反応で脱離した．さらに，本反応を詳細に解析した結果，1段階目はFAD依存性の糖酸化酵素（*C*-配糖体の糖の3位を酸化する新規オキシダーゼ），2段階目はヘテロダイマーを形成し，既知の酵素ファミリーとは相同性を示さない新規酵素であることが判明し，前者の酵素を CarA，後者の C-C結合切断酵素を CarB-CarC と名付けた[5,6]．また，データベース検索の結果，各々のホモログ酵素が多様な微生物に存在することを見出し，そのうち CarA ホモログ2種，CarB-CarC ホモログ3種について遺伝子クローニングし機能解析も行った．さらに，CarA, CarB-CarC ホモログのそれぞれ1種において結晶構造解析も行い詳細な反応機構を提唱することができた．本研究により，CarA, CarB-CarC による糖切断反応が，自然環境中において *C*-配糖体代謝を担っている可能性を明らかにした．

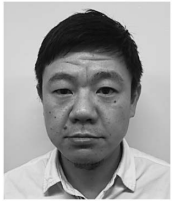
おわりに

天然に存在する様々な化合物の生合成，分解経路を解明することは，新規酵素や新規代謝産物の発見・応用につながるとともに新たな生理活性物質の発見も期待される．さらに，セサミン等の植物が生産する二次代謝産物を微生物が代謝するという現象は，生物間の化合物を介した相互作用の一種であると考えられる．将来的には二次代謝産物の生態系における役割を解明したいと考えている．

（引用文献）

1）Kumano, T., Richard, SB., Noel, JP., Nishiyama, M. & Kuzuyama, T., Chemoenzymatic syntheses of prenylated aromatic small molecules using *Streptomyces* prenyltransferases with relaxed substrate specificities. *Bioorg. Med. Chem.*, **16**, 8117（2008）
2）Kumano, T., Tomita, T., Nishiyama, M. & Kuzuyama, T., Functional characterization of the promiscuous prenyltransferase responsible for furaquinocin biosynthesis: Identification of a physiological polyketide substrate and its prenylated reaction products. *J. Biol. Chem.*, **285**, 39663（2010）
3）Takahashi, S., Toyoda, A., Sekiyama, Y., Takagi, H., Nogawa, T., Uramoto, M., Suzuki, R., Koshino, H., Kumano, T., Panthee, S., Dairi, T., Ishikawa, J., Ikeda, H., Sakaki, Y. & Osada, H., Reveromycin A biosynthesis uses RevG and RevJ for stereospecific spiroacetal formation. *Nat. Chem. Biol.*, **7**, 461（2011）
4）Kumano, T., Fujiki, E., Hashimoto, Y. & Kobayashi, M., Discovery of a sesamin-metabolizing microorganism and a new enzyme. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **113**, 9087（2016）
5）Kumano, T., Hori, S., Watanabe, S., Terashita, Y., Yu, H. Y., Hashimoto, Y., Senda, T., Senda, M. & Kobayashi, M. FAD-dependent *C*-glycoside-metabolizing enzymes in microorganisms: Screening, characterization and crystal structure analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **118**, e2106580118（2021）
6）Mori, T.*, Kumano, T.*, He, H., Watanabe, S., Senda, M., Moriya, T., Adachi, N., Hori, S., Terashita, Y., Kawasaki, M., Hashimoto, Y., Awakawa, T., Senda, T., Abe, I. & Kobayashi, M. *C*-Glycoside metabolism in the gut and in nature: Identification, characterization, structural analyses and distribution of C-C bond-cleaving enzymes. *Nat. Commun.*, **12**, 6294（2021）［*equal contributed］

謝　辞　ここに示した研究成果だけでなく，これまで研究を進めてこられたのは，多くの先生，学生のおかげです．その中で，卒論からお世話になり，研究の楽しさを教えていただきました東京大学大学院農学生命科学研究科の葛山智久先生，西山真先生，ポスドクとして受け入れてくださりご指導いただきました理化学研究所の長田裕之先生，高橋俊二先生，精力的に研究を進められておられる中で助教として迎えてくださいました筑波大学生命環境系の小林達彦先生，橋本義輝先生には特に感謝申し上げます．今後もより多くの方々と研究を共に進めていけることを願っております．



ストリゴラクトンの生合成および信号伝達メカニズムの解明

明治大学農学部　瀬　戸　義　哉

はじめに

ストリゴラクトン（以下SL）は，今から約50年前に，アフリカ等の地域で甚大な農業被害をもたらす根寄生植物の発芽を誘導する宿主側の因子として初めて単離・構造決定された．その後，宿主にとって不利に作用する分子をなぜ生産・放出するのか，という点について大きな疑問であったが，2005年に，SLは植物と共生する微生物であるアーバスキュラー菌根菌との共生シグナルとして機能することが明らかになった．さらに，2008年には植物地上部の枝分かれを制御する未知のホルモン分子の実体としてSLが再度発見されることとなり[1]，これを機に天然物化学から植物生理学に至る幅広い分野の研究者が参画する一つの大きな研究領域を形成することとなった．著者は，ホルモンとしての作用が見出された翌年である2009年より，本領域に参画する機会を頂き，長い間未解明であったSL生合成経路の解明に加え，信号伝達メカニズムを解明する研究に携わってきた．以下にそれぞれの研究について紹介する．

1.　ストリゴラクトンの生合成経路の解明

2008年にSLが地上部枝分かれを制御する植物ホルモン分子であることを見出された際に，それまで枝分かれ過剰突然変異体として知られていた変異体の幾つかは，SLを生合成することが出来ない変異体であることが明らかになった．これらの変異体は，カロテノイド酸化開裂型酵素であるCCD7, CCD8を欠損しており，SLがカロテノイドに由来する分子であることが強く示唆された．さらに，2009年には，鉄含有型機能未知酵素であるD27がSLの生合成に関与することに加え，シロイヌナズナで見出されていたシトクロムP450の一種であるCYP711Aの欠損変異体である*max1*も，SL生合成変異体であることが明らかになった．すなわち，この時点で，上記四つの酵素がSLの生合成に関与することが明らかになった．2012年に，ドイツの研究グループはこれらのうちCCD7, CCD8, D27をカロテノイドと反応させることにより，三つの酵素が連続的に作用することで，SLと類似した骨格を有するカーラクトン（以下CL）と名付けられた分子が生成することを報告した[2]．この際，完全に機能が未知であったD27は，カロテノイドの9位異性化を可逆的に触媒することが示された．CLはSLとの構造類似性からも，生合成における中間体分子であることが予想されたものの，直接的な証明はなされていなかった．そこで，著者らは，化学合成によって調製した，安定同位体標識CLを用いることで，CLがSLの前駆体であるか否かについて検証を行った．まずは，標識CLをイネのSL欠損変異体に投与することにより，植物内でSL分子の一つである4-デオキシオロバンコールへと変換されることを明らかにした．さらに，標識CLを内部標準として用いたLC-MS/MS分析により，イネとシロイヌナズナの植物抽出液より，CLを内生分子として検出・同定することに成功した．これらの結果により，CLがSLの生合成中間体であることを直接的に証明することに成功した[3]．さらに，上記*max1*変異体においては，野生型と比較して，顕著にCLの内生量が増加することを見出した．本結果は，CLがMAX1の直接の基質である可能性を示唆していたため，この点について検討を行った．共同研究者である宇都宮大学の野村崇人准教授らの研究により，組み換えMAX1がCLの19位を3段階酸化し，生成物としてカーラクトン酸（以下CLA）を与えることが明らかになった．さらに，著者らは標識CLの投与実験により，本変換反応が，植物体内で，MAX1依存的に起こることを証明し，MAX1がCLからCLAへの変換を担う酵素であることを明らかにした．さらに，CLAのメチルエステル誘導体がシロイヌナズナにおける新規SLとして存在することも見出した．興味深いことに，本分子は，詳細を後述するSL受容体タンパク質であるAtD14と直接相互作用可能であることも明らかにした[4]．以上の研究により，CL, CLAをSL生合成中間体として同定するとともに，その後の生合成経路の一端を解明することに成功した．

2.　ストリゴラクトン受容体の機能解析

2008年にSLのホルモン作用が発見された際に，植物ホルモンの信号伝達でよくみられるF-boxタンパク質の欠損変異体であるイネの*d3*ならびに，シロイヌナズナの*max2*変異体は，いずれもSL非感受性変異体であることが明らかとなった．すなわち，SLの信号伝達においても，他のホルモンで見られるようなリプレッサータンパク質のホルモン依存的なユビキチン化とそれに伴う分解というメカニズムが関与することが示唆された．さらに，2009年には，新たなSL非感受性変異体としてイネの*d14*が見出された．*d14*変異体においては，SLの内生量が野生型と比較して過剰に蓄積していることに加え，原因遺伝子は，ジベレリンの受容体と同じα/β-hydrolaseファミリーのタンパク質をコードしており，D14がSL受容体である可能性が示唆された．一方で，ジベレリンの受容体においては，本

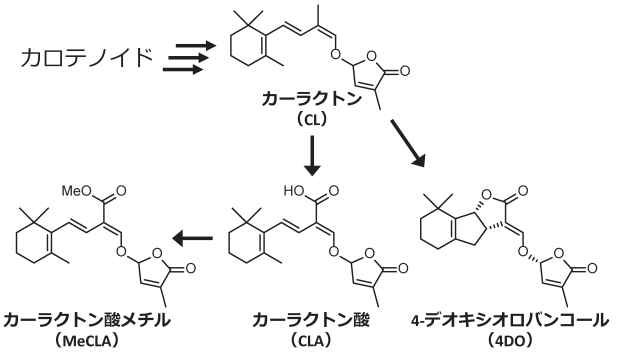


図1.　著者らが明らかにしたSLの生合成経路

ファミリーのタンパク質が加水分解反応を触媒するために必要な三つ組み残基の一つであるHisがValに置換しており，酵素機能は有しておらず，ジベレリンに対する受容体としてのみ機能することが明らかになっていたのに対し，D14においては，必要な三つ組み残基が保存されていた．このことから，D14に関しては，SL受容体として機能する可能性に加えて，SLを代謝し活性型ホルモンへと変換する生合成酵素である可能性も考えられた．その後，2013年に，中国のグループが，信号伝達を負に制御する因子，すなわち，リプレッサーとして機能し得る新たな因子として，イネの*d53*変異体の原因遺伝子がコードするタンパク質を同定した．D53は，SL依存的にD14と複合体を形成することに加え，SL処理により，上記のF-box依存的にプロテアソーム経路にて分解されることが明らかになり，これらの結果から，D14がSL受容体として機能すると考えられるようになった．一方で，D14はSLに対して加水分解活性を有することも報告され，加水分解作用と信号伝達との関係性について様々な議論がなされるようになった．その中において，SLの加水分解産物がD14のポケット中に残ることで，D14が信号伝達における活性型となる，というモデルや，加水分解途中でD14とSL分子の間で形成される共有結合中間体が，ホルモン信号伝達には必須であるというようなモデル等も報告された．

そのような中，著者らは，D14とSLの試験管内での相互作用を詳細に解析した．Differential Scanning Fluorimetry（DSF）法は，タンパク質の熱変性温度の変化を指標に，タンパク質と低分子間の相互作用を評価可能な手法であるが，本手法により，D14とSLの相互作用を詳細に解析した．その結果，D14の熱変性温度は活性型のSL存在下において低下し，活性のないアナログ分子存在下では変性温度の低下は起きないことを見出した．この結果を受けて，D14によるSLの加水分解と，DSF法によるD14の熱変性温度変化を経時的に解析した結果，熱変性温度の変化は，基質であるSLの減少に伴い低下していくことが明らかとなり，少なくともD14の変性温度の低下を引き起こしている本体は，基質であるSLそのものであることが明らかになった．さらに，三つ組み残基に点変異を導入した変異型受容体の機能解析を行った結果，酵素活性が顕著に低下したD218A変異体が，シロイヌナズナの*d14*変異体の表現型を相補することを見出した．これらの結果から，D14はSL分子そのものと相互作用することにより信号伝達可能な状態へと変化する，すなわち，D14によるSLの加水分解は，信号伝達そのものには必要ではないというモデルを提唱した．また，D14によるSLの加水分解は，信号伝達後にSL分子を分解し，不活性化するための機構であることを示唆する結果も得ており，図2にまとめたような信号伝達モデルを提唱するに至った．すなわち，D14はSL分子そのものを受容することにより，信号伝達可能な状態へと変化する．この際，触媒三つ組み残基の一つであるAspを含むループ領域が構造変化することで，一時的に酵素機能が失われる．これにより信号伝達における他の因子と複合体を形成し，リプレッサーの分解に伴って信号が伝達される．その後，D14の構造が基に戻ることで，酵素機能が回復し，SL分子を加水分解し不活性化する，つまり，D14はSLの受容体不活性化を担う多機能なタンパク質であるというモデルを提唱した[5]．

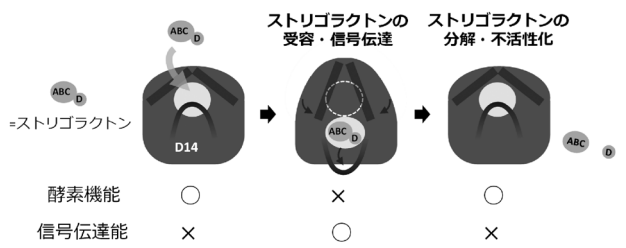


図2. 著者らが提唱したD14によるSL信号伝達メカニズム

おわりに

上記の通り，著者は，これまで長い間不明であったSLの生合成経路の一端を解明するとともに，加水分解酵素型の受容体であるD14が，SLの受容と不活性化を担うという新たなモデルを提唱するに至った．このような信号伝達モデルは，他の植物ホルモンではみられない新規性の高いものである．一方で，現在も信号伝達メカニズムについては議論が続いており，今後さらに研究が進展することで，より明確に信号伝達メカニズムが解明されることが期待される．2008年に植物ホルモンとしての機能が発見されて以降，SL研究分野は急速に進展している．著者は，非常に良いタイミングで本分野に参画する機会を頂いたことにより，上記のような重要な発見に貢献することが出来たことを大変感謝している．今後も本分野の進展に貢献できるように研究活動に精進したい．

（引用文献）

1) Umehara, M. et al, *Nature* **455**, 195–200 (2008)
2) Alder, A. et al, *Science* **335**, 1348–1351 (2012)
3) Seto, Y., Sado, A., Asami, K., et al, *Proc Natl Acad Sci USA* **111**, 1640–1645 (2014)
4) Abe, S., Sado, A., Tanaka, K., et al, *Proc Natl Acad Sci USA* **111**, 18084–18089 (2014)
5) Seto, Y., Yasui, R. et al, *Nat Commun* **10**, 191 (2019)

謝　辞　本研究成果の大部分は，著者が理化学研究所植物科学研究センター，東北大学大学院生命科学研究科在籍時に，山口信次郎先生（現京都大学化学研究所教授）の研究室にて行われたものです．非常に興味深い研究テーマを頂き，ご指導ご鞭撻を賜りました山口先生にこの場を借りて厚く御礼申し上げます．また，共同研究者として大変お世話になりました，大阪府立大学・秋山康紀先生，宇都宮大学・米山功一先生（現同名誉教授），同・野村崇人先生，東北大学大学院生命科学研究科・経塚淳子先生に心よりお礼申し上げます．また，東北大学生命科学研究科大学院生として本研究に共に取り組んでくれた安井令博士（現第一三共株式会社）に心からお礼申し上げます．著者は北海道大学大学院農学院にて博士の学位を取得しました．学生時代にお世話になり，著者に研究の面白さを教えて頂いた吉原照彦先生，鍋田憲助先生，松浦英幸先生，高橋公咲先生（現東京農業大学教授）に心からお礼申し上げます．また，理化学研究所，東北大学でお世話になった先生方，研究員，学生，スタッフの方々にも心よりお礼申し上げます．著者は2018年より現所属である明治大学農学部に異動し，新たな研究室を立ち上げるに至りました．明治大学異動後に大変お世話になっている本学農学部農芸化学科の先生方や研究室の学生の皆様にも心よりお礼申し上げます．最後に，本奨励賞にご推薦頂きました日本農芸化学会関東支部支部長で東京農業大学教授の松島芳隆先生に心よりお礼申し上げます．

食品由来成分の免疫機能制御に関する研究

信州大学農学部　田　中　沙　智

はじめに

免疫系は生体内に侵入してきた異物を排除する生体防御機構であり，免疫機能を適切に制御することが健康を維持する上で重要である．しかし，加齢やストレス，食生活の乱れなどの要因により免疫機能が低下すると，感染症やがんなどの免疫関連疾患を発症することが示唆されている．そのため，免疫賦活効果を有する食品を日々の生活で摂取することが重要である．

一方，加齢に伴って慢性炎症が起きやすくなることが知られている．慢性炎症は，一般的な急性炎症の特徴を示さず，自覚症状のない低レベルでの炎症反応が持続する．この加齢に伴う炎症（Inflammaging）は，免疫老化や，組織・代謝・内分泌系の変化などが原因とされている．また，慢性炎症は様々な加齢関連疾患の発症や進展に寄与することが報告されており，慢性炎症を軽減させるための食事や栄養の介入が期待される．しかしながら，免疫賦活効果や抗炎症作用を有する食品・成分について，十分な解析がなされていない．

そこで，我々は信州の伝統野菜の一つである「野沢菜」に免疫賦活効果があり，ポリフェノールの一つである「プロシアニジンガレート」に抗炎症効果があることを見出した．それぞれについて，細胞および分子レベルでの免疫制御メカニズムを明らかにした．

1.　信州伝統野菜「野沢菜」の免疫賦活作用

免疫機能を制御する食品ならびに食品成分について探索を行った結果，信州の伝統野菜の「野沢菜」に免疫賦活効果があることを見出した．野沢菜による免疫賦活効果のメカニズムを解析したところ，野沢菜が樹状細胞における Toll-like receptor 2（TLR2）および TLR4 を介して IL-12 産生を誘導し，NK 細胞からの IFN-γ 産生を誘導することを明らかにした[1]．マクロファージは，体内に侵入してきた病原体を認識し，一酸化窒素（NO）やサイトカインを産生し，貪食活性を示すことで異物を排除する細胞である．野沢菜のマクロファージに対する影響を調べたところ，野沢菜はマクロファージに対しても活性化能を示した．

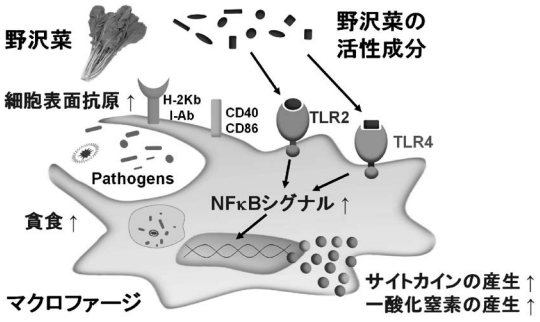


図1.　野沢菜によるマクロファージの活性化

また，野沢菜は TLR2 および TLR4 を介してマクロファージを活性化させ，NO やサイトカイン産生を誘導することが示された（図1）[2]．野沢菜漬けの免疫調節作用を明らかにするために，野沢菜の発酵に伴う免疫賦活効果の変化を解析したところ，生の野沢菜に比べて，発酵させた野沢菜漬けで高まることを見出した．この原因を探るため，野沢菜漬けの発酵過程で変化する細菌叢の変化を網羅的に解析したところ，土壌由来の細菌から乳酸菌に集約されることを見出し，免疫機能調節に関わる乳酸菌種を同定した[3]．

2.　野沢菜による腸内細菌の制御

近年，腸内細菌が生体内での免疫調節作用に関与することが数多く報告されている．野沢菜を摂取したマウスの腸内細菌叢を解析したところ，腸内細菌の中の *Bacteroidetes* の割合が低下し，腸内細菌の代謝産物である酪酸の濃度が増加することが示された（図2）[4]．また，ヒト介入試験においても，野沢菜漬けの摂取によって腸内細菌に作用し，腸内環境改善効果があることが示された（図2）[5]．

以上より，野沢菜は感染症を予防し，腸内環境を整える食品であることが科学的に証明された．長寿県長野の伝統食材である野沢菜の健康効果について，その一端を明らかにしたと言える．食品による免疫機能制御に関する研究成果は，機能性食品の開発に応用され，将来，食による疾病予防や健康増進に貢献することが期待される．

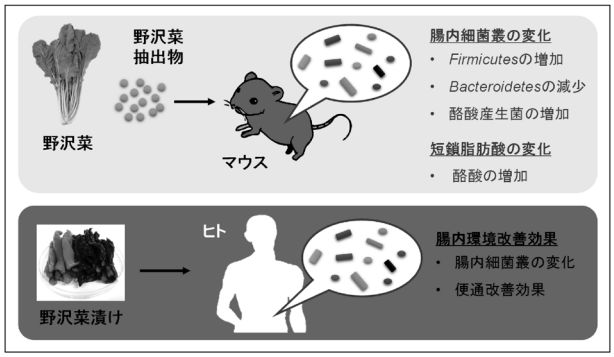


図2.　野沢菜による腸内細菌の制御

3.　プロシアニジンガレートによる免疫調節作用

ポリフェノールの一種で，ブドウやリンゴに含まれるプロシアニジン B2（PCB2）による炎症抑制効果について研究を進めてきた．PCB2 に没食子酸であるガレート基を付加させた3種類の化合物（PCB2 3-O-gallate, PCB2 3″-O-gallate および PCB2 3,3″-di-O-gallate）を，それぞれマウス脾臓細胞に添加して，サイトカイン産生に対する影響を評価した．その結果，PCB2 3, 3″-di-O-gallate（PCB2DG）が他に比べて，IFN-γ や IL-17 産生を有意に抑制することを見出した（図3）[6]．

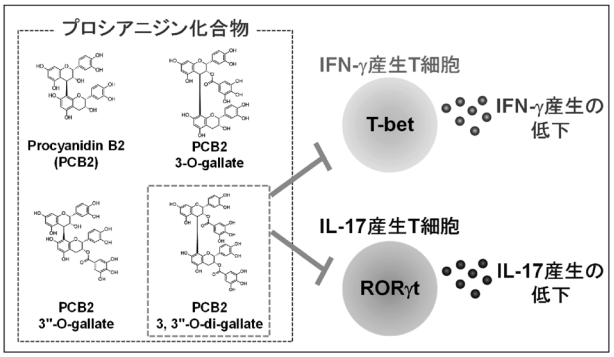


図3. PCB2DG によるサイトカイン産生抑制効果

4. プロシアニジンガレートによる解糖系の制御を介したサイトカイン産生制御

Th1細胞から産生される TNF-α は感染防御や細胞傷害活性において重要な役割を果たすが，炎症性疾患や自己免疫疾患の原因となることが示唆されている．PCB2DG がマウス脾臓細胞から単離したT細胞から産生される TNF-α を著しく抑制することを見出した．PCB2DG によるT細胞の TNF-α 産生抑制メカニズムについて解析したところ，PCB2DG は，mTOR および HIF-1 のシグナルを介した解糖系を阻害することで，TNF-α 産生を抑制することが示された（図4）[7]．TNF-α と同様に，IL-17 の過剰な産生も炎症性疾患や自己免疫疾患の原因になることが報告されている．PCB2DG による IL-17 産生抑制メカニズムについても解析したところ，PCB2DG はT細胞に直接作用せず，他のサイトカインなどを介して間接的に IL-17 産生を低下させることが示唆された．そこで，IL-17 産生を促進するサイトカインを検討したところ，TNF-α と IL-1β が関与することが示された．また，T細胞と樹状細胞を共培養し，PCB2DG を添加した際のサイトカイン産生を解析した結果，IL-17, TNF-α, IL-1β の産生は PCB2DG で前処理したT細胞と樹状細胞を共培養した際に顕著に抑制された．以上の結果から，PCB2DG はT細胞の TNF-α 産生を抑制し，樹状細胞の IL-1β 産生の低下を介して，IL-17 を抑制することが示された[8]．以上の成果により，食品由来成分の一つであるプロシアニジンガレートが過剰なT細胞応答を抑制することによって炎症性疾患や自己免疫疾患の治療・改善に役立つ可能性が示唆された．

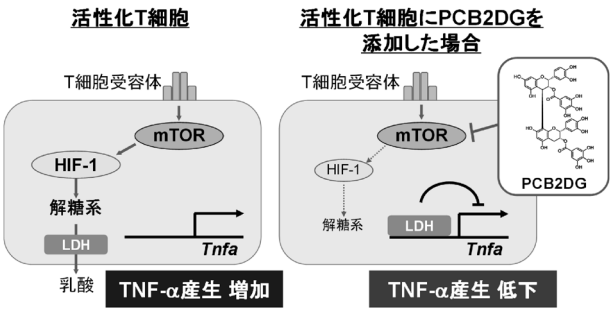


図4. PCB2DG による TNF-α 産生抑制のメカニズム

おわりに

免疫機能の低下と慢性炎症の亢進は一見矛盾する現象のように考えられる．しかし，免疫機能の低下に伴って持続的な感染が起こった後，慢性的な炎症反応を引き起こすことが示されており，免疫機能の低下と慢性炎症の亢進の関連性が示唆されている．したがって，日々の食生活においては，栄養素をバランスよく摂ることに加え，免疫賦活作用および抗炎症作用をもつ食品成分を摂取することが重要である．今後の課題として，免疫賦活作用および抗炎症作用をもつ食品成分を同定し，ヒト介入試験での効果検証および食品の組み合わせによる影響などを精査する必要がある．

（引用文献）

1) Yamamoto K, Furuya K, Yamada K, Takahashi F, Hamajima C, Tanaka S. Enhancement of natural killer activity and IFN-γ production in an IL-12-dependent manner by a *Brassica rapa* L. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry. 82, 654–668. 2018.
2) Takahashi F, Endo K, Matsui R, Yamamoto K, Tanaka S. *Brassica rapa* L. activates macrophages via Toll-like receptors. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry. 85(3), 656–665. 2021.
3) Sandagdorj B, Hamajima C, Kawahara T, Watanabe J, Tanaka S. Characterization of Microbiota that Influence Immunomodulatory Effects of Fermented *Brassica rapa* L. Microbes and Environments. 34, 206–214. 2019.
4) Tanaka S, Yamamoto K, Yamada K, Furuya K, Uyeno Y. Relationship of enhanced butyrate production by colonic butyrate-producing bacteria and immunomodulatory effects in normal mice fed insoluble fraction of *Brassica rapa* L. Applied and Environmental Microbiology. 82, 2693–2699. 2016.
5) Tanaka S, Yamamoto K, Hamajima C, Takahashi F, Endo K, Uyeno Y. Dietary supplementation with fermented *brassica rapa* L. stimulates defecation accompanying change in colonic bacterial community structure. Nutrients. 13(6), 1847. 2021.
6) Tanaka S, Furuya K, Yamamoto K, Yamada K, Ichikawa M, Suda M, Makabe H. Procyanidin B2 gallates inhibit IFN-γ and IL-17 production in T cells by suppressing T-bet and RORγt expression. International Immunopharmacology. 44, 87–96. 2017.
7) Endo K, Matsui R, Sugiyama M, Asami T, Inaba C, Kobayashi S, Makabe H, Tanaka S. Procyanidin B2 gallate regulates TNF-α production from T cells through inhibiting glycolytic activity via mTOR-HIF-1 pathway. Biochemical Pharmacology. 177, 113952. 2020.
8) Endo K, Matsui R, Asami T, Sawa T, Nakashima A, Tanaka Y, Makabe H, Tanaka S. The suppression of IL-17 production from T cells by gallate-type procyanidin is mediated by selectively inhibiting cytokine production from dendritic cells. Biomedicine & Pharmacotherapy. 137, 111346. 2021.

謝　辞　本研究を進めるにあたり，多大なるご指導・ご協力を受け賜りました信州大学農学部真壁秀文先生，河原岳志先生，上野豊先生，北海道大学遺伝子制御研究所北村秀光先生ならびに帯広畜産大学渡辺純先生に心より感謝いたします．また，本奨励賞へご推薦いただきました名古屋大学大学院生命農学研究科・日本農芸化学会中部支部支部長中野秀雄先生に深く感謝いたします．最後に，信州大学農学部食品免疫機能学研究室で共に研究を進めてきた大学院生ならびに学部生の皆様に感謝いたします．

麹菌による有用タンパク質高生産を目指した転写および転写後発現制御機構の解析

東京農工大学大学院農学研究院　田　中　瑞　己

はじめに

黄麹菌 *Aspergillus oryzae*（以後，麹菌と表記する）は，アミラーゼなどの加水分解酵素を大量に分泌生産する糸状菌であり，我が国の発酵食品の醸造に用いられている．さらに，アミラーゼ遺伝子のプロモーターを用いて目的遺伝子を高発現させることにより，食品加工に利用される酵素タンパク質や異種タンパク質の生産宿主としても利用されている．我々は，麹菌による有用タンパク質生産の高生産化への応用を目指し，麹菌がタンパク質を高生産する際の転写および転写後発現制御機構を分子生物学的手法によって解析した．以下，その概要について紹介する．

1.　アミラーゼ遺伝子の発現誘導機構の解析

1-1.　アミラーゼ遺伝子発現の分子機構の解析

麹菌のアミラーゼ遺伝子の発現はマルトースが存在すると誘導され，2つの $Zn(II)_2Cys_6$ 型転写因子（AmyR, MalR）が発現誘導に関与することが知られていたが，詳細な分子機構は不明であった．これらの転写因子の活性化機構を解析した結果，アミラーゼ遺伝子のプロモーター領域に結合して発現を誘導するAmyRは，活性化条件において細胞質から核内に移行し，マルトースよりもイソマルトースによってより迅速に活性化されることが明らかになった．一方，マルトーストランスポーター遺伝子（*malP*）と細胞内マルターゼ遺伝子（*malT*）の発現を制御するMalRは，マルトースの有無に関わらず恒常的に核内に存在し，マルトース存在時にはAmyRに先行して活性化することが明らかになった[1]．また，イソマルトース存在時にはMalRが活性化せず，アミラーゼ遺伝子発現誘導に関与しないことが明らかになった[1]．さらに，MalPがマルトースを取り込む主要なトランスポーターであること[2]，MalTがマルトースをイソマルトースに変換する糖転移活性を有することが明らかになり[3]，いずれもマルトースによるアミラーゼ発現誘導に必要であることが示された．以上の結果から，MalRが先行して活性化することによってマルトースの取り込みとイソマルトースへの変換が行われ，イソマルトースの生成よってAmyRが核移行することでアミラーゼ遺伝子の発現が誘導されることが明らかになった（図1）．

1-2.　固体培養特異的な発現を制御する転写因子の同定

麹菌は液体培養時よりも固体培養時において分泌酵素を大量に生産し，グルコアミラーゼ（*glaB*）をはじめとする一部の酵素遺伝子は，固体培養において特異的に発現が誘導されることが知られている．しかし，固体培養特異的な遺伝子発現を制御する転写因子は不明であった．そこで，GlaBの生産を簡便に評価できる方法を構築し，公益財団法人野田産業科学研究所によって作製された麹菌の転写因子破壊株ライブラリーから *glaB* の発現制御に関わる転写因子のスクリニーングを行った．その結果，分子生形成の制御因子として同定されていた C_2H_2 型転写因子FlbCが，*glaB* やプロテアーゼ遺伝子の固体培養特異的な遺伝子発現を制御していることが明らかとなった[4]．

2.　カーボンカタボライト抑制制御機構の解析と酵素タンパク質生産への応用

糸状菌の加水分解酵素遺伝子の発現は，グルコースが存在するとカーボンカタボライト抑制（CCR）によって抑制される．CCRの制御に関与する因子として，モデル糸状菌 *Aspergillus nidulans* において1970年代に4つの主要な因子（CreA, CreB, CreC, CreD）が同定されているが，詳細な分子機構は明らかとなっていなかった．我々は，CCRを制御する転写因子であるCreAの解析を麹菌で行い，アミラーゼ遺伝子発現誘導条件においてCreAが核内から細胞質に移行して分解され，この分解

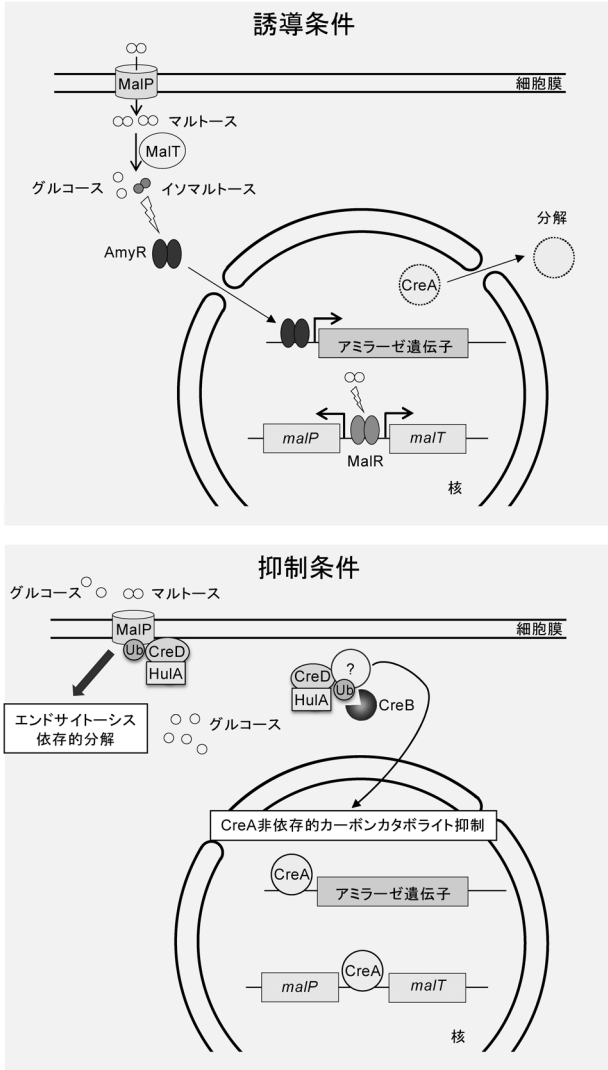


図1.　麹菌におけるアミラーゼ遺伝子の発現制御機構

にCreAのC末端領域が重要であることを明らかとした[5]．また，脱ユビキチン化酵素遺伝子である*creB*と*creA*を二重破壊することにより，アミラーゼの生産量が10倍以上に増加し[6]，キシラナーゼや*β*-グルコシダーゼの生産量も増加することを明らかとした[7]．さらに，ユビキチンリガーゼアダプターとして働くアレスチン様タンパク質CreDのリン酸化部位を同定し，CreDの非リン酸化変異と*creB*の破壊を組み合わせることでCCRの解除が促進され，アミラーゼ生産量が増加することを明らかとした[8]．

3. 加水分解酵素遺伝子の発現制御に関与するトランスポーターの解析

アミラーゼ遺伝子の発現に必要なMalPの細胞内局在解析を行い，CCR誘導条件においてエンドサイトーシス依存的にMalPが細胞膜から液胞に輸送され，分解されることを明らかとした[2]．さらに，このエンドサイトーシスにCreDとユビキチンリガーゼHulAが必要であることを明らかとした[8]．

麹菌のプロテアーゼ遺伝子の発現誘導にはペプチド類が関与すると予想されているが，その取り込みに関与するトランスポーターは不明であった．そこで，ジ・トリペプチドの取り込みに関与するトランスポーターを探索し，3つのトランスポーターを同定した[9]．

4. 異種遺伝子由来の転写産物の分解機構の解析

異種遺伝子のコドンを宿主生物の使用コドンに合わせて発現させるコドン最適化は，翻訳効率を改善することで異種タンパク質の生産量を向上させると考えられている．一方，糸状菌においては，異種遺伝子の転写産物量がコドン最適化によって増加することが報告されている．麹菌において異種遺伝子の転写産物の解析を行った結果，コドンを最適化していない異種遺伝子を発現させた場合には，転写が遺伝子コード領域内で終結した異常な転写産物が生じ，速やかに分解されることが明らかとなった[10, 11]．また，転写終結に関与する配列（3′-end processing signal）の解析を行い，異種遺伝子内に存在するAT-richな配列が3′-end processing signalとして機能し，コドンを最適化することでこれらのAT-richな配列が結果的に除かれることを明らかとした[12]．これらの結果から，糸状菌においてコドン最適化によって転写産物量が増加する機構の一端が初めて明らかとなった（図2）．

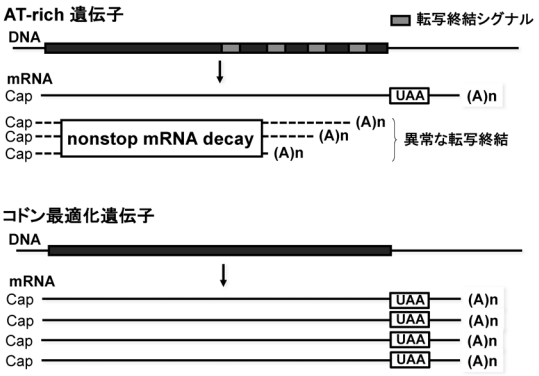


図2. 麹菌において異種遺伝子由来の転写産物量がコドン最適化によって増加する機構

5. タンパク質高生産により誘導される小胞体ストレス応答の解析

真核生物は，折り畳みに失敗したタンパク質が小胞体内に蓄積するのを防ぐため，Unfolded protein response（UPR）と呼ばれる小胞体ストレス応答機構を備えている．我々は，麹菌においてアミラーゼ生産によって生理的条件下でUPRが誘導され，アミラーゼ生産条件において麹菌が生育するためにUPRが必須であることを明らかにした[13]．また，アミラーゼの生産だけでなく，構造が不安定なタンパク質を高発現させることによってもUPRが誘導されることが明らかとなった[14]．これらの結果から，麹菌におけるタンパク質の高生産において小胞体ストレス応答機構が重要な役割を担っていることが明らかとなった．

おわりに

本研究により，麹菌がアミラーゼをはじめとするタンパク質を高生産する際の遺伝子発現制御機構と細胞応答機構の一端が明らかとなってきた．一方で，研究を進めるにつれて，麹菌が我々の想像を遥かに超える巧妙な制御機構を有していることも明らかになり，未解明な部分が数多く残されている．本研究をさらに発展させ，「麹菌はなぜタンパク質を高生産できるのか？」という問いの答えを見つけることで，麹菌が持つタンパク質生産能力を最大限に引き出したいと考えている．

（引用文献）

1）Suzuki K et al, *Appl Microbiol Biotechnol*, 99: 1805–1815, 2015.
2）Hiramoto T et al, *Fungal Genet Biol*, 82: 136–144, 2015.
3）Ichikawa T et al, *Biosci Biotechnol Biochem*, 85: 2076–2083, 2021.
4）Tanaka M et al, *Appl Microbiol Biotechnol*, 100: 5859–5868, 2016.
5）Tanaka M et al, *Mol Microbiol*, 110: 176–190, 2018.
6）Ichinose S et al, *Appl Microbiol Biotechnol*, 98: 335–243, 2014.
7）Ichinose S et al, *J Biosci Bioeng*, 125: 141–147, 2018.
8）Tanaka M et al, *Appl Environ Microbiol*, 83: e00592-17, 2017.
9）Tanaka M et al, *Biosci Biotechnol Biochem*, 85: 452–463, 2021.
10）Tokuoka M et al, *Appl Environ Microbiol*, 74: 6538–6546, 2008.
11）Tanaka M et al, *Appl Microbiol Biotechnol*, 96: 1275–1282, 2012.
12）Tanaka M et al, *DNA Res*, 18: 189–200, 2011.
13）Tanaka M et al, *Fungal Genet Biol*, 85: 1–6, 2015.
14）Yokota JI et al, *Appl Microbiol Biotechnol*, 101: 2437–2446, 2017.

謝　辞　本研究は，東北大学大学院農学研究科・遺伝子情報システム学分野と静岡県立大学食品栄養科学部・生物分子工学研究室で行われたものです．学生時代から今日に至るまでご指導ご鞭撻を賜った東北大学教授・五味勝也先生に心から感謝申し上げます．また，多大なご助言を賜った東北大学教授・新谷尚弘先生，自由に研究をする環境を与えていただきました静岡県立大学准教授・河原崎泰昌先生に心から感謝申し上げます．さらに，共同研究において多大なサポートをいただきました多くの先生方に心から感謝申し上げます．遺伝子情報システム学分野の先輩であり，数多くの助言を賜った東京農業大学准教授・徳岡昌文先生に心から感謝申し上げます．また，本研究の遂行に尽力いただいた学生の皆さんに深く感謝いたします．

L-アミノ酸代謝関連酵素の産業利用技術に関する研究

立命館大学・生命科学部・生物工学科　松　井　大　亮

はじめに

微生物由来の新しい酵素を見出し，進化分子工学の手法により巧みに改変して，L-アミノ酸定量用酵素を開発した．さらに，異種発現系で発現させた場合，封入体の形成などで活性を示さない酵素遺伝子に対し，変異を導入し，可溶性発現に関する新しい技術を開発した．

1.　酸化還元酵素による選択的定量法の開発

新規酵素L-アルギニン酸化酵素（2017年EC 1.4.3.25として新規登録）を自然界から単離した *Pseudomonas* sp. TPU 7192から見出し，初めて酵素化学的諸性質を明らかにするとともに，L-アルギニンの定量に適用した．また，L-リシン酸化活性を示す *Burkholderia* sp. AIU 395から，ピリドキサール-5′-リン酸含有酵素で，酸化酵素反応と脱炭酸反応を示す二機能性のL-リシン脱炭酸／酸化酵素を見出し，プトレシン酸化酵素（FC 1.4.3.10）との共役反応で，L-リシンを選択的に定量する方法を開発した．さらに，L-ヒスチジンに特異的な酸化酵素活性を示す *Achromobacter* sp. TPU 5009を単離し，L-ヒスチジンアンモニアリアーゼ（EC 4.3.1.3）とウロカニン酸ヒドラターゼ（EC 4.2.1.49）の反応で，比色法で検出可能な過酸化水素が生成することを明らかにした．いずれも特定のアミノ酸に特異的に作用する酵素であり，各種疾病診断のマーカーの血中アミノ酸の高選択的な濃度測定に使うことができる．

2.　分子進化工学による分析用酵素の創製

集積培養により土壌から単離した *Pseudomonas* sp. AIU 813が産生するL-リシン酸化酵素は，酸化活性よりも5倍程度高いモノオキシゲナーゼ活性を示す二機能性の酵素であった．まず，システイン修飾剤である *p*-塩化水銀安息香酸を添加すると，この二機能性の活性が反転することを明らかにした．システイン残基の修飾により活性が大きく変化することから，システインをよりかさ高い残基で置換すればL-リシンに対して高い酸化酵素活性を示す，望みの変異型酵素が得られると考え，保存されている5つのシステイン残基に飽和変異を導入し，変異型酵素遺伝子ライブラリーを調製した．変異ライブラリーで形質転換した大腸菌のおよそ4,800コロニーから，高い酸化酵素活性を示し，*p*-塩化水銀安息香酸を添加しても酸化活性が影響されない酵素のスクリーニングを行った．その結果，予想した通り，Cys254をイソロイシンに置換した変異型酵素は，モノオキシゲナーゼ活性が低下し，酸化活性が上昇した酵素であり，*p*-塩化水銀安息香酸の添加でも酸化活性は変化しなかった．この酵素のX-線結晶構造解析やストップトフロー法により，精密な機能解析を実施した．

シアノバクテリア *Nostoc punctiform* ATCC 29133由来L-トリプトファン脱水素酵素（EC 1.4.1.19）は，L-トリプトファンに対して高い基質特異性を示すことを明らかにしたが，安定性は非常に低かった．そこで，変異導入による本酵素の安定化を目的として，脱水素酵素が触媒するインドールピルビン酸からL-トリプトファンへの還元アミノ化反応を利用したスクリーニング系を構築した．すなわち，ランダム変異を導入したL-トリプトファン脱水素酵素遺伝子をL-トリプトファン要求株に形質転換し，生育速度の速い菌株を選別することで，L-トリプトファン脱水素酵素活性が高い酵素をスクリーニングした．本方法を用いて，脱水素酵素活性および安定性が高い変異型酵素の取得に成功した．変異型酵素は，安定化剤のない条件でも長期間活性を維持でき，血漿サンプル中のL-トリプトファン定量用酵素として用いることが可能となった（図1A）．

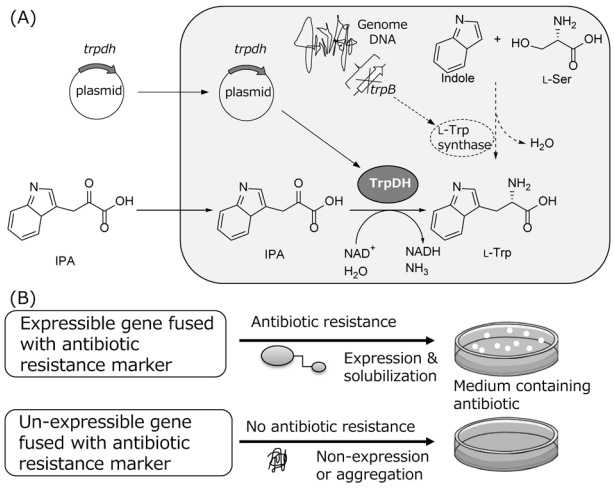


図1.　分子進化工学による分析用酵素の創製
(A) L-トリプトファン要求株を用いた安定性が高い変異型酵素の取得法 (B) 抗生物質耐性遺伝子を用いたL-リシン ε-酸化酵素の可溶性発現する変異型遺伝子の取得法

海洋性微生物 *Marinomonas mediterranea* NBRC 103028由来L-リシン ε-酸化酵素（EC 1.4.3.20）はL-リシンに高い基質特異性を有しているが，大腸菌で活性型として可溶性発現できない問題点があった．そこで，可溶性発現を目的として，変異導入による変異型酵素のスクリーニングを行った．ランダム変異導入後，活性測定を指標とするスクリーニングだけでは活性型酵素の取得に至らなかったことから，ランダム変異した酵素遺伝子の3′末端側に抗生物質耐性遺伝子を融合し，その形質転換体を抗生物質含有培地で選別した（図1B）．この方法では，抗生物質耐性遺伝子も変異型酵素に融合した形で共発現し，そのプラスミドベクターを有する株が抗生物質耐性能を示すようになる．この方法を用いて，6点のサイレント変異と1点のミスセンス変異を含む活性型酵素の取得に成功した．

3.　可溶性発現技術の開発

異種発現系で酵素遺伝子を発現させた場合，封入体の形成な

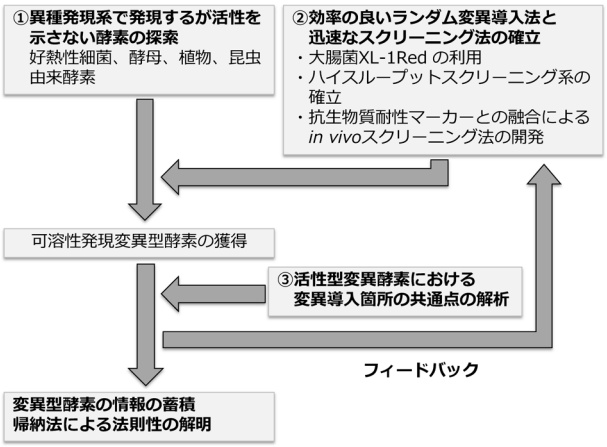


図2. 可溶性発現技術の開発

どで活性を示さないことが多く，このことは，異種宿主による酵素の大量発現における大きな問題点である．これまでに様々な解決法が報告されているが，これらの方法は，原理の理解が進んでおらず，多大な時間と労力を要する試行錯誤が必要であった．現在まで常法は確立されておらず，封入体の形成が解消されない酵素が数多く存在する状況が続いている．わずかに，植物由来酵素遺伝子のランダム変異ライブラリーから，活性を持つ酵素として大腸菌で発現する変異型酵素を得た報告はあったが，変異による可溶性発現の一般則を明らかにした研究は皆無であった．本研究では，多数の変異体から活性型酵素を簡便に選抜する方法を考案し，ランダム変異の手法で可溶性発現する変異型酵素を多数得て，法則性を明らかにすることを計画した（図2）．

大腸菌で不溶性発現する節足動物由来マンデロニトリル酸化酵素（EC 1.1.3.49）変異型酵素ライブラリーを構築し，およそ20,000 コロニーから活性を示す酵素を選抜した．その変異部位Val455 を他のアミノ酸に飽和変異した結果，Val よりもハイドロパシーインデックス値が低い（親水度が高い）アミノ酸に置換した変異体の酵素活性が高く，特に，親水性アミノ酸に置換した酵素は，高い酸化活性を示した．次に，本酵素のアミノ酸配列から二次構造を推定した結果，変異箇所の Val455 は，α-ヘリックス構造中に存在し，ヘリカルホイール上で，親水性領域に存在する疎水性アミノ酸であった（図3A）．同様に大腸菌で不溶性発現する植物由来L-アルギニン脱炭酸酵素（EC 4.1.1.19）の変異型酵素ライブラリーおよそ 20,000 コロニーから，α-ヘリックス構造に含まれる Leu435 がアスパラギン，Lys441 がロイシンに置換された活性を示す酵素を見出した．ヘリカルホイール図を用いて解析した結果，Leu435 が，「親水性領域に存在する疎水性アミノ酸」，Lys441 が「疎水性領域に存在する親水性アミノ酸」であることが明らかとなった（図3B）．そのヘリカルホイール図において，「疎水性領域に存在する親水性アミノ酸」もしくは，「親水性領域に存在する疎水性アミノ酸」を特定し，それらの残基に対して飽和変異プライマーでライブラリーを構築し，活性型酵素を探索した．その結果，昆虫由来D-アミノ酸酸化酵素（EC 1.4.3.3），L-オルニチン脱炭酸酵素（EC 4.1.1.17），L-グルタミン酸脱水素酵素（EC 1.4.1.2）を活性型酵素として発現することに成功した（α-ヘリックス法）．また本手法に，一次配列解析ソフト INTMSAlign に追加された機能である

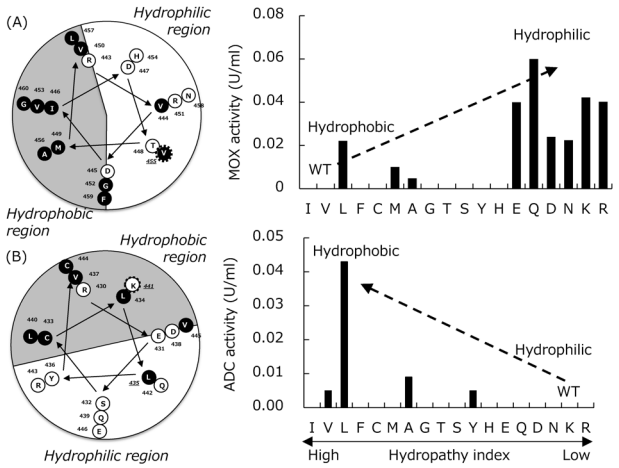


図3. α-ヘリックス構造における変異部位の位置と他のアミノ酸に置換した際の酵素活性
（A）マンデロニトリル酸化酵素の Val455（B）L-アルギニン脱炭酸酵素の Lys441

HiSol 値（保存されているアミノ酸残基を同定し，アミノ酸のハイドロパシーインデックス値から，疎水性度が大きく異なる残基を抽出するための値）を見出す手法（Hydropathy contradiction 法）を組み合わせた複合手法の有用性を検討した結果，海洋性プランクトン由来ルシフェラーゼやヒト成長ホルモンの可溶性発現に成功した．さらに本手法は，ニトリル化合物の物質変換に利用できる *Bacillus* sp. OxdB-1 由来アルドキシム脱水酵素（EC 4.99.1.7）遺伝子の大腸菌発現量の増加や，野生型酵素では結晶形成が困難であった本酵素に変異導入で結晶形成を促進させ，X線結晶構造解析にも発展させた．

おわりに

本研究では主にL-アミノ酸代謝関連酵素を斬新な視点で開発し，また新規可溶性発現技術の開発といった新しい分野に挑戦し，それらは広く化学工業や医療産業に有効に利用される．

謝　辞　本研究は，主として富山県立大学工学部生物工学科酵素化学工学研究室で行われたものです．多大なご指導ご鞭撻をいただきました浅野泰久先生（富山県立大学教授）に衷心より御礼申し上げます．多くのご助言を頂きました礒部公安先生（岩手大学名誉教授）に心より感謝の意を表します．学生時代から長年にわたり暖かいご助言を受け賜りました老川典夫先生（関西大学教授）に厚く御礼申し上げます．本研究を遂行するにあたって，伏信進矢先生（東京大学教授），Do-Hyun Im 博士（東京大学），Pimchai Chaiyen 先生（Mahidol 大学教授），Duangthip Trisrivirat 博士（Mahidol 大学），稲垣賢二先生（岡山大学教授），中野祥吾先生（静岡県立大学准教授），Harald Gröger 先生（Bielefeld 大学教授），青野重利先生（分子科学研究所教授），村木則文先生（分子科学研究所助教），その他多くの共同研究者の皆様に心より御礼申し上げます．富山県立大学酵素化学工学研究室および JST ERATO 浅野酵素活性分子プロジェクトの博士研究員や補助研究員，学生諸氏には多大なご協力を頂きました．皆様に感謝申し上げます．現所属への着任以来ご支援いただいている若山守先生（立命館大学教授）に深く感謝申し上げます．最後に，本奨励賞にご推薦くださいました浅野泰久先生（富山県立大学教授）ならびにご支援賜りました学会の諸先生方に厚く御礼申し上げます．

難吸収性食品成分の組織間ネットワークを介した生理機能に関する研究

神戸大学大学院農学研究科　山　下　陽　子

はじめに

少子高齢化社会を迎えた我が国において，健康寿命の延伸が強く求められているが，日々の食事は健康の維持・増進に深く関与している．食品はさまざまな機能を有するが，近年は三次機能である生体調節機能が注目されており，生活習慣病予防・改善，抗がん，免疫促進，抗酸化，抗アレルギー，血流促進などの多くの機能が報告されている．本研究では，難吸収性のポリフェノールであるフラバン-3-オール類の機能性に着目した．プロシアニジン類は，カカオや黒大豆種子，シナモン，アップル，グレープシードなどの食品に多く含まれており，エピカテキンあるいはカテキンが重合した縮合型タンニンで，2〜15量体として存在する（図1）．水酸基による抗酸化能に着目すれば，オリゴマーであるプロシアニジンは抗酸化性が高いと期待できるが，重合度の高い高分子化合物は，血中への吸収率が大変低く，ほとんど体内に吸収され無いため生体利用性が低いと考えられていた．一方，「腸は第二の脳」と称され，脳からの制御とは独立して，あるいは腸からのシグナルが脳を支配することで，全身エネルギー代謝などの様々な生理機能を調節することが明らかになってきている．そこで，難吸収性のポリフェノールは，この消化管内でなんらかの作用を発揮し，腸と脳などの組織間ネットワークを介した代謝調節機構に影響をもたらすのでは無いかと考えた．また，生物は地球の自転周期に沿って，全身に組み込まれた時計遺伝子によって生み出される24時間周期の概日リズムが備わっており，生体機能を調節している．しかし，これまで報告されている食品の機能性に関して，この概日リズムを考慮した研究はほとんどなされていない．腸脳組織間ネットワークを主軸とした全身エネルギー代謝調節に概日リズムが関わる可能性について，その詳細な制御機構を分子レベルで明らかにするとともに，分子標的を見出すことは，時空間的な観点から食品の真の生体機能をとらえ，その全貌を明らかにできることが期待できると考え研究を行ってきた．

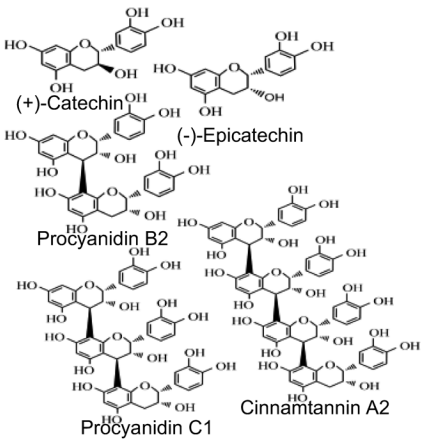


図1.　プロシアニジンの構造例

1.　難吸収性ポリフェノールが消化管ホルモン分泌に及ぼす効果

プロシアニジンは，上述の通り難吸収性であるにも関わらず，マウスにプロシアニジンを投与すると高血糖抑制が，単量体よりも高いことが明らかになった[1]．そこで，これらの機能の初発作用点が消化管にあるのではないかと考え，着目したのが消化管ホルモンであるglucagon like peputide-1（GLP-1）である．GLP-1は消化管のL細胞から分泌されるインクレチンホルモンの一種であり，膵臓からのインスリン分泌を促進させるとともに，全身にさまざまな生理機能をもたらす．カカオ由来プロシアニジン高含有組成物（CLPr）を単量体から3量体までの低重合画分と4量体以上の高重合画分に分離した組成物を用いた際，マウスに経口投与した場合，いずれの画分もGLP-1を分泌することが判った[2]．また，プロシアニジンは重合度依存的にGLP-1分泌促進効果を発揮し，特に4量体のcinnamtannin A2が強い効果を示した[3]．

2.　難吸収性ポリフェノールの消化管シグナルを介した高血糖・肥満予防効果

上述のように，プロシアニジンによるGLP-1分泌促進効果は，膵臓からのインスリン分泌を増加させ，糖負荷時の血糖上昇を抑制することを明らかにしたが，この際，血糖消費に関わる主要組織である骨格筋において，糖輸送担体4型（GLUT4）が細胞膜上へと移行し，細胞内への糖取り込み量が増加することも確認した[1]．そのシグナル伝達経路として，インスリン経路だけでなく，インスリン非依存的な経路であり，エネルギー代謝のマスターレギュレーターであるAMP活性化プロテインキナーゼ（AMPK）経路も関わっていた[1]．この効果は，実験動物に経口投与した際にのみ認められるものであり，筋肉細胞に直接プロシアニジンを作用させた時には，インスリン経路は関与しなかった．一方，プロシアニジンで認められたAMPKの活性化に関しても，GLP-1受容体阻害剤を前処理した場合に，その活性がキャンセルされたことから，AMPKを介したエネルギー代謝促進効果に関しても，GLP-1が関与している可能性がある[4]．以上のことから，プロシアニジンの高血糖や肥満の抑制効果は，消化管からのGLP-1分泌が初発となり，膵臓，筋肉，肝臓や脂肪へと伝わる組織間シグナル伝達ネットワークによることが考えられた．この効果は，プロシアニジンだけでなく，同じく難吸収性の紅茶ポリフェノールを経口投与した際にも，インスリン経路とAMPK経路の活性化を介して，高血糖を抑制することを解明した[5]．また，GLP-1は迷走神経求心路を介して脳にシグナルが伝えられることにより，摂食抑制因子の発現を上昇させ，過食の抑制に寄与している．本研究においても，肥満モデルマウスのうち，レプチン欠損により過食が誘導される*ob/ob*マウスに黒大豆種皮由来プロシアニジン高含有組成物（BE）を摂取させると，過食の抑制を介して，体重増加と脂肪の蓄積が抑制されることが判った．この際にも，血中のGLP-1分泌量が増加していた．このような現象は，健常マウスでは認められなかった．以上のことから，プロシアニジンは消化管からのGLP-1分泌が初発となり，臓器間シグナルネットワークを介して，高血糖や肥満予防に寄与することが判った．

3. 難吸収性ポリフェノールの消化管シグナルを介した血管機能向上効果

血管機能の低下は，心血管疾患や動脈硬化発症の基盤となる．一酸化窒素（NO）は，血管拡張に寄与することで，これらの疾病発症のリスク低減に寄与する因子の一つである．GLP-1は，血管内皮型一酸化窒素合成酵素（eNOS）を活性化し，NO分泌を増加させることで血管機能や心機能の向上に寄与することが知られている．その作用機構は，GLP-1が血管内皮細胞上に発現しているGLP-1受容体に結合することで，細胞内のcyclic AMP（cAMP）を上昇させて，その下流でeNOSの活性化を介してNOの分泌を促進する．本研究ではBEをラットに投与すると，GLP-1分泌を介して血管内皮細胞内のcAMPの上昇とeNOSの活性化をもたらし，NO分泌が促進されることを明らかにした[6]．GLP-1受容体阻害剤の前処理によって，これらの効果はキャンセルされた．また，血管内皮細胞であるHUVECにプロシアニジンを直接作用させた場合，あるいは腸管モデルのCaco-2とHUVECの共培養システムを用いてプロシアニジンを作用させた場合には，ラットの経口投与で認められたような作用機構とは異なっていた[7]．以上のことから，NO産生効果に関しても動物個体ではGLP-1が上流のシグナル分子として重要な役割を果たしていることが示唆された．プロシアニジンのNO上昇を介した血管機能向上効果は，ヒト介入試験でも確認できた[8,9]．

4. 難吸収性ポリフェノールと概日リズムリズムとの関係

次に，概日リズムを考慮し，ポリフェノールを投与するタイミングを変えた場合に，機能性発現に影響をもたらすか，また，いつ摂取することが最も効果的かについて解明を試みるとともに，それと体内時計との関わりについて検証した．明暗周期が12時間ごとの環境でマウスを飼育した．以下，明期の開始時刻をZeitgeber Time（ZT）0と表す．ZT1とZT13にそれぞれカカオ由来プロシアニジン高含有組成物（CLPr）を単回経口投与した後，糖負荷試験を実施したところ，ZT1では高血糖抑制効果が認められたが，ZT13ではその効果が認められなかった[10]．GLP-1分泌促進効果も同様の傾向を示した．この時，時計遺伝子の発現を解析したところ，ZT1は，主要な時計遺伝子の1つである*Brain and Muscle Arnt-like Protein-1*（*Bmal1*）の発現量が高いタイミングであった．*Bmal1*は，ヒトの休眠期開始ごろから発現量が増加し，夜間でのエネルギー代謝の低下や脂肪蓄積の増加に関わることが知られている因子である．CLPrは，休眠期頃に誘導される代謝低下に伴う急激な血糖値の上昇に対して，強い抑制効果を発揮するが，活動期のエネルギー代謝が活発な時間帯には血糖値を下げる効果を発揮せず，低血糖を起こすリスクも低いことが判った．また，CLPrはGLP-1とインスリンの分泌促進を介して，肝臓や筋肉における時計遺伝子の発現を変化させることが判った[4]．これらの時計遺伝子の発現調節作用は，GLP-1受容体阻害剤の前処理によってキャンセルされた．これらのことから，GLP-1の分泌能は時計遺子が支配する概日リズムの影響を受けながら，逆に，時計遺伝子の発現にも関わることから，GLP-1と時計遺伝子は相互に制御し合っていることが示唆された[10]．以上のことから，プロシアニジンの生体調節機能は，概日リズムの影響を受け，効果的な摂取タイミングがあることが判った．

おわりに

本研究は，プロシアニジンの難吸収性のという特性に着目して，それが体内に吸収される前に，消化管への作用が初発となり，全身の組織との緻密なシグナルネットワークによって機能発現に繋がることを見出すとともに，この効果が概日リズムとも深く関わりを持つことを見出した．得られた成果は，生体における食品成分での真の機能を時空間的にとらえようとしている点で新奇性があり，食品機能性研究分野において重要な知見になるものであると考えている．今後も，生体内で起こる様々な生理現象を網羅的にとらえた研究を展開し，健康長寿の延伸に貢献しうる食品機能学的基礎研究のさらなる発展に精進していきたい．

（引用文献）

1) Yamashita Y, Wang L, Nanba F, et al. Procyanidin promotes translocation of glucose transporter 4 in muscle of mice through activation of insulin and AMPK signaling pathways. PLoS One. 11, e0161704 (2016).
2) Yamashita Y, Okabe M, Natsume M, Ashida H. Cacao liquor procyanidins prevent postprandial hyperglycemia by increasing glucagon-like peptide-1 activity and AMP-activated protein kinase α phosphorylation in ICR mice. J Nutr Sci. 8, e2, 1–9 (2019).
3) Yamashita Y, Okabe M, Natsume M, Ashida H. Cinnamtannin A2, a tetrameric procyanidin, increases GLP-1 activity and insulin secretion. Biosci Biotechnol Biochem. 77, 888–891 (2013).
4) Hironao KY, Mitsuhashi Y, Huang S, Oike H, Ashida H, Yamashita Y. Cacao polyphenols regulate the circadian clock gene expression and through glucagon-like peptide-1 secretion. J Clin Biochem Nutr. 67, 53–60 (2020).
5) Yamashita Y, Wang L, Tainshun Z et al. Fermented tea improves glucose intolerance in mice by enhancing translocation of glucose transporter 4 in skeletal muscle. J Agric Food Chem. 60, 11366–11371 (2012).
6) Domae C, Nanba F, Maruo T et al. Black soybean seed coat polyphenols promote nitric oxide production in the aorta through glucagon-like peptide-1 secretion from the intestinal cells. Food Funct. 10, 7875–7882 (2019).
7) Domae C, Ashida H, Yamashita Y. Black soybean seed coat polyphenols promote nitric oxide production in the aorta through the Akt/eNOS pathway. Funct Foods Health Dis. 10, 330–343 (2020).
8) Yamashita Y, Wang L, Nakamura A et al. Black soybean improves the vascular function through an increase in nitric oxide and a decrease in oxidative stress in healthy women. Arch Biochem Biophys. 30, 688, 108408 (2020).
9) Yamashita Y, Nakamura A, Nanba F et al. Black Soybean Improves Vascular Function and Blood Pressure: A Randomized, Placebo Controlled, Crossover Trial in Humans. Nutrients 12, 2755 (2020).
10) Hironao KY, Ashida H, Yamashita Y. The cacao prcyanidin extract-caused anti-hyperglycemic effect was changed by the administration timings. J Clin Biochem Nutr. 67, 61–66 (2020).

謝　辞　本研究は，神戸大学大学院農学研究科応用生命科学専攻，応用生命化学講座，生物機能開発化学研究分野にて行われたものです．本研究の機会を与えていただくとともに，日々温かくご指導を賜りました芦田均先生（神戸大学大学院教授）に心より厚く御礼申し上げます．本研究の発展に多大なるご支援とご指導を賜りました共同研究者の皆々様に感謝申し上げます．本研究を遂行するにあたり日頃よりサポートいただいた神戸大学大学院農学研究科の先生方，生物機能開発化学研究室のスタッフならびに学生の皆様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入江一浩先生（京都大学大学院教授）に厚くお礼申し上げます．

乳酸菌の産生する機能性菌体外多糖の医薬・食品産業への応用に向けた基盤構築

石川県立大学生物資源工学研究所　松　﨑　千　秋

はじめに

プロバイオティクスとは，ヒトが摂取した際に身体に有益な影響を与えてくれる生きた微生物であり，これまでにアレルギー抑制効果，血中コレステロール低減作用，病原体からの感染防御効果，抗腫瘍効果など，様々な機能性を有する乳酸菌がプロバイオティクスとして報告されている．高齢者人口の増加に伴い，高齢で低下する免疫力を増強するプロバイオティクスの利用は，医薬・食品産業から高い注目を集めている．

しかしこのような社会的ニーズの高まりにも関わらず，これらプロバイオティクス乳酸菌の免疫誘導成分の分子レベルでの知見はほとんど得られていないのが現状である．そこで我々の研究グループは，プロバイオティクス乳酸菌の免疫増強活性に着目し，その機能性に関する科学的根拠の確立は，今後の医薬・食品産業への積極的利用のために不可避の基盤研究と位置づけて，研究を進めた．

1.　粘膜免疫を増強するプロバイオティクス乳酸菌の発見

多くの人々を死にいたらしめる病原体のほとんどは粘膜を介して生体内に侵入する．そのため粘膜免疫系の強化が，最も効果的な感染防御対策に挙げられる．我々は，粘膜免疫において主たる生体防御因子である粘膜イムノグロブリン A（IgA）抗体に着目した．IgA は粘膜表面において，病原体，毒素，アレルゲンなどと結合して体外へ排除する役割を果たし，ウイルスや細菌からの感染防御，毒素の中和，抗アレルギーに重要な因子である． IgA を強く誘導する乳酸菌を選抜するため，野菜より単離した乳酸菌173株を用いてスクリーニングを行い，基準株の乳酸菌よりさらに 1.5倍高く IgA を誘導する乳酸菌 *Leuconostoc mesenteroides* NTM048株を選抜した．マウスを用いた経口投与試験によって，食餌中の乳酸菌量0.04％の低い摂取量でも，腸管粘膜上に無投与群の 1.7倍の IgA を誘導できることを明らかにした[1,2]．選抜した乳酸菌は現在，プロバイオティクス乳酸菌として市販されている．

2.　プロバイオティクス乳酸菌の免疫誘導成分の解明

走査型電子顕微鏡による NTM048株の菌体観察から，宿主との接触面である本乳酸菌の最外部は，菌体外多糖に厚く覆われており，この菌体外多糖が免疫誘導に寄与していると考えられた．そこで，菌体外多糖を精製し，マウスへの経口投与試験を行ったところ，腸管粘膜上に無投与群の 1.6倍量の IgA を誘導できることを確認し，免疫誘導因子は菌体外多糖であることを明らかにした[3,4]．

菌体外多糖が IgA を誘導する機序を解析したところ，粘膜免疫系の初動を司る抗原提示細胞である樹状細胞から IgA抗体を誘導する IL-6 とレチノイン酸の産生上昇[5]，続いて活性化した濾胞性ヘルパー T細胞と B細胞との相互作用が認められ，このことから抗原への親和性の高い抗体が産生される T細胞依存的誘導経路にて IgA が誘導されることを明らかとした．T細胞を介して誘導された，抗原への親和性の高い IgA（抗原特異的IgA）は，病原体などの抗原へ強く結合することが出来るため，感染防御効果が高い（図1）．

続いてこの NTM048株が産生する菌体外多糖の分子構造の解明を試みた．*Leuconostoc* 属は α-グルコース鎖と β-フルクトース鎖の混在する菌体外多糖を分泌する乳酸菌として知られているが，少量混在するフルクトース鎖を NMR にて検出するのは困難で，詳細な解析はなされていなかった．我々はまず，GC-MS による多糖構成成分の分析に続く 1次元，2次元NMR 法による構造解析にて，主たる多糖構造（94％）は α-1,6結合の主鎖に α-1,3結合の側鎖を有するグルコース鎖であることを明らかにした．その後，少量のフルクトース鎖を解析するため，菌体外多糖中のグルコース鎖を酵素デキストラナーゼで分解し，得られた多糖成分の構造解析を行った．この結果，菌体外多糖中のフルクトース鎖には β-2,6結合フルクトース鎖および β-2,1結合フルクトース鎖が混在していることを初めて報告した．一方，グルコース鎖とフルクトース鎖の相互の結合は認められなかった[6]．

3.　免疫誘導成分―菌体外多糖―による抗原特異的抗体の誘導

上述のように，菌体外多糖により，感染防御効果の高い抗原特異的IgA が誘導される機序が示された．そこで，精製した菌体外多糖を用いて，その効果の確認を行った．マウスの鼻咽頭関連リンパ組織に，オボアルブミン抗原と菌体外多糖を同時に感作して，マウス生体にオボアルブミン抗原に対する特異的抗体が誘導されるか解析した．その結果，気道粘膜上に抗原特異的な IgA の誘導を確認した．さらに血中にも抗原特異的な IgG および IgA が誘導されており，粘膜免疫系とともに全身免疫系も誘導されることを確認した．アレルギーの発症につながる抗原特異的IgE の誘導は認められなかった．この結果より本乳酸菌の菌体外多糖は，感染防御効果の高い抗原特異的抗体を誘導できる免疫誘導成分であることが明らかとなった．本知見は，粘膜から投与して粘膜上に抗原特異的な抗体を誘導する「粘膜ワクチン」の開発に必要な免疫増強剤（アジュバント）として，医薬への応用が期待できる結果であった[6]．

4.　菌体外多糖中の免疫誘導部位の構造決定と合成法の確立

菌体外多糖を構成しているどのような構造部位が，免疫誘導部位であるかを明らかにするために，NTM048株の酵素を用いて，菌体外多糖の部分構造の合成を試みた．まず本菌のドラフトゲノム解析を行い，NTM048株は菌体外多糖を合成する酵素遺伝子を 3つ有していることを明らかにした．2つは糖質加水分解酵素ファミリー70 に属し α-グルコース鎖を合成する酵素 Gtf1, Gtf2 であり，1つは糖質加水分解酵素ファミリー68 に属し β-フルクトース鎖を合成する酵素 LvnS であった[7,8]．そ

こでこれら酵素遺伝子を乳酸菌ゲノムよりクローニングし，大腸菌に発現させて組み換え酵素を作出し，各精製酵素の性状解析により多糖合成条件を明らかにし，それぞれの酵素から菌体外多糖の部分構造を合成して，構造解析および免疫誘導活性の比較を行った．

その結果，酵素Gtf2によって合成される可溶性多糖は，最も強く抗原特異的抗体を誘導した．気道粘膜上および血中に抗原特異的なIgAとIgGを誘導し，その効果はNTM048株の菌体外多糖より，1.8～2.0倍高いものであった．酵素Gtf2によって合成される構造部位が，菌体外多糖中の免疫誘導部位であると考えられた．多糖構造解析の結果，この多糖の構造はα-1,6結合とα-1,3結合の割合が1：1のグルコース鎖であり，分子サイズ14.4×10^6 Da, 粒径7.8 μmであった．α-1,6結合よりα-1,3結合の割合が高いグルコース鎖，もしくはα-1,6結合のみのグルコース鎖の場合はいずれも活性が半分以下に低下し，グルコース鎖の結合様式の比率が活性に大きく影響することを明らかにした[9]（図1）．

おわりに

科学的根拠に基づき乳酸菌の免疫誘導能を評価するには，免疫を誘導している成分の解明が重要である．我々は本研究において免疫誘導成分の構造と免疫誘導機序を明らかにし，乳酸菌を機能性食品素材として利用するのための基盤を構築するとともに，酵素を用いた機能性成分の合成法を確立し，免疫増強効果を有する新たな食品素材の開発に貢献した．さらに免疫誘導機序を詳細に解析することによって，粘膜ワクチンの免疫増強剤として，医薬への利用の可能性を見出した．今後も活性の向上に向けて，さらなる研究を行う予定である．

（引用文献）

1）Matsuzaki, C., *et al.* Immunomodulating activity of exopolysaccharide-producing *Leuconostoc mesenteroides* strain NTM048 from green peas. *J Appl Microbiol*, 116, 980–989 (2013)
2）US Patent No. 9572844, Immunostimulation agent
3）Matsuzaki, C., *et al.* Exopolysaccharides produced by *Leuconostoc mesenteroides* strain NTM048 as an immunostimulant to enhance the mucosal barrier and influence the systemic immune response. *J Agric Food Chem*, 63, 7009–7015 (2015)
4）US Patent No. 10093749, Exopolysaccharide produced by lactic acid bacteria
5）Matsuzaki, C., *et al.* Immunostimulatory effect on dendritic cells of the adjuvant-active exopolysaccharide from *Leuconostoc mesenteroides* strain NTM048. *Biosci Biotechnol Biochem*, 82, 1647–1651 (2018)
6）Matsuzaki, C., *et al.* Structural characterization of the immunostimulatory exopolysaccharides produced by *Leuconostoc mesenteroides* strain NTM048. *Carbohydr Res*, 448, 95–102 (2017)
7）Ishida, R., *et al.* Levansucrase from *Leuconostoc mesenteroides* NTM048 produces a levan exopolysaccharide with immunomodulating activity. *Biotechnol Lett*, 38, 681–687 (2016)
8）松﨑千秋，乳酸菌が産生する菌体外多糖の構造と機能性，化学と生物，解説，59, 7–15 (2021)
9）Matsuzaki, C., *et al.* Enzymatically synthesized exopolysaccharide of a probiotic strain *Leuconostoc mesenteroides* NTM048 shows adjuvant activity to promote IgA antibody responses. *Gut Microbes*, 13, 1949097 (2021)

謝　辞　日本農芸化学会女性研究者賞の受賞にあたり，選考委員会の先生方，関係者の方々に厚く御礼申し上げます．ここに紹介させていただいた一連の研究は，石川県立大学生物資源工学研究所にて行ったものです．未熟な研究員の頃から今に至るまで長きに渡り乳酸菌研究をご指導ご鞭撻いただきました和歌山大学山本憲二先生に心より感謝・御礼申し上げます．また女性研究者としての道を与え，いつも温かく支えてくださり，本賞へのご推薦を賜りました石川県立大学熊谷英彦先生に，深く御礼申し上げます．共同研究において免疫学・生化学における研究手法を惜しみなくご教授くださった医薬基盤・健康・栄養研究所國澤純先生，細見晃司先生，滋賀大学糸乗前先生，Noster株式会社久景子研究員に深謝申し上げます．最後に，データのディスカッションを通して時には厳しく，時には親身になってこれまでの研究生活を支えていただきました河井重幸先生，南博道先生，中川明先生，松本健司先生，東村泰希先生をはじめとする石川県立大学生物資源工学研究所および食品科学科の先生方に心より御礼申し上げます．

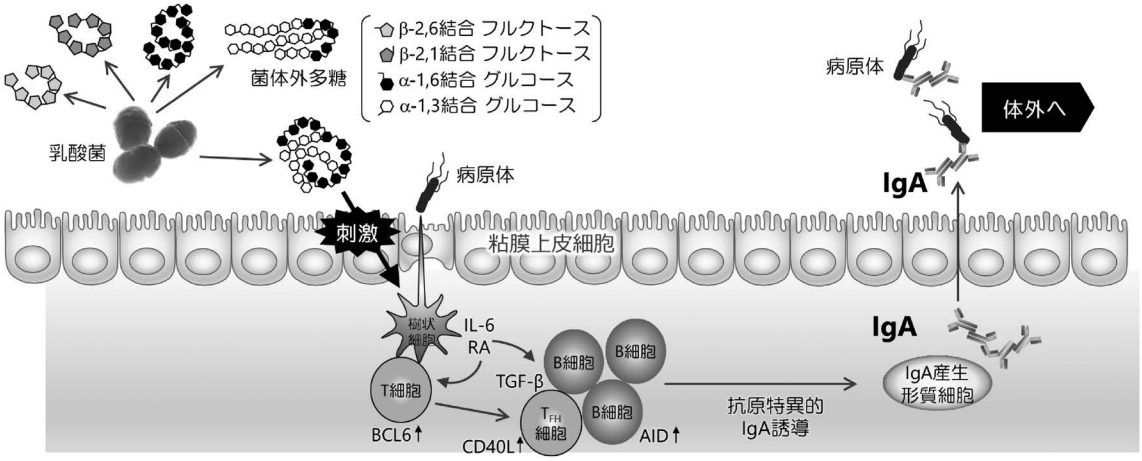


図1. *L. mesenteroides* NTM048株の分泌する菌体外多糖成分の中でも，α-1,6結合とα-1,3結合の割合が約1：1のグルコース鎖は，樹状細胞を刺激し，IgA産生を誘導するサイトカインIL-6とレチノイン酸（RA）の産生を促進する．また濾胞性ヘルパーT細胞（T_{FH}細胞）を介したT細胞依存的抗体産生経路にて，病原体を排除する効果の高い抗原特異的なIgAの分泌を促進する．

アブラナ科植物が生産する含硫機能性化合物グルコシノレートの代謝調節機構の解析

九州大学大学院農学研究院　丸　山　明　子

はじめに

硫黄（S）は，全生物の必須元素であるとともに，取りうる価数の幅が－2から＋6と広い反応性の高い元素である．無機Sは環境問題（酸性雨や硫酸酸性土壌など）の原因ともなるため，生物による無機Sから有機Sへの変換は環境保全や農業生産にとって重要である．Sを含む有機化合物には，アミノ酸，酸化還元物質，補酵素，また医薬や食品成分としても有用な特化代謝物が多くある．人間を含む動物は，必須アミノ酸であるメチオニンを食べ物（植物）から摂取する必要がある一方，植物は環境中の硫酸イオンから含硫アミノ酸であるシステインやメチオニンを生合成しており，自然界のSサイクルに中心的な役割を果たす．生物の利用する様々な含硫有機化合物の源は植物による無機Sの同化にあると言っても過言ではない．

植物の生育や発達もS栄養条件やS同化効率の影響を強く受けており，Sは作物の生産性・品質維持に必要な元素である．植物のS同化は，硫酸イオン輸送体（SULTR）による硫酸イオンの吸収に始まる．細胞内に取り込まれた硫酸イオンは，数段階の反応により硫化物イオンへと還元され，システインへと同化される．その後，システインを基にグルタチオン（GSH）やメチオニン，各種の特化代謝物が生合成される（図1）．

植物が生合成する含硫代謝物の機能もまた多様である．アブラナ科植物が蓄積するグルコシノレート（GSL）は．病虫害の忌避に働くことから，農業上の有用性が注目されてきた．生合成基質となるアミノ酸によって側鎖の構造が異なり，トリプトファン由来のインドールGSL，メチオニン由来の脂肪族GSL（mGSL）などに分類される．このうち，数種のmGSLでは発がんや各種炎症性疾患の予防効果が示されている．

私が本研究に着手した2000年頃，S不足（－S）下におかれた植物でS同化酵素群の遺伝子発現が上昇することが示され[1]，一見何事もないように見える植物の体内で起こる栄養不足への適応的な変化に強く興味をもった．この変化をもたらす仕組みの解明がSの同化・代謝を最適化する植物栽培法や遺伝子工学的な有用物質の生産に繋がると考え，研究に取り組んできた．

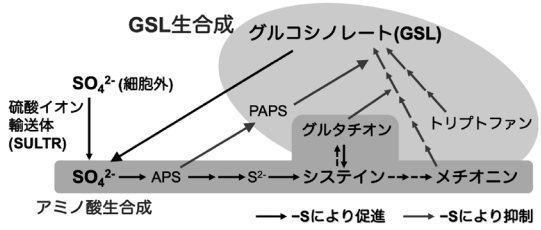


図1.　硫黄不足（－S）に応じた硫黄同化・代謝系の変化

1. 硫黄不足に応じたグルコシノレート生合成の抑制因子SDI1の発見

アブラナ科のモデル植物であるシロイヌナズナを用いたマイクロアレイ解析を行い，－Sに応じて24時間以内に遺伝子発現が変化する遺伝子群を見出した[2]．この遺伝子群には複数の*SULTR*の他，多くの機能未知遺伝子が含まれていた．SULTRと同様に二次構造の類似したタンパク質群であればSの同化や代謝に重要な役割を果たすのではないかと考え，Sulfur Deficiency Induced（SDI）1, 2の機能解析に取り組んだ．SDI1, SDI2はTPRドメインを含み，SDI1には核移行シグナルも存在した．

SDI1, SDI2の単欠損株（*sdi1*, *sdi2*），二重欠損株（*sdi1sdi2*）を取得し，S十分（＋S），－Sで育成した際のS同化・代謝系遺伝子の発現を解析した．その結果，野生型株（WT）では－Sに応じて発現が低下するmGSL生合成酵素遺伝子群の発現が－Sで低下しないどころか，*sdi1*, *sdi1sdi2*では＋S下よりも上昇する事を見出した．そこで同条件で育成した植物中の含硫代謝物量を測定したところ，*sdi1*, *sdi1sdi2*では－S下でもmGSL量が高く維持されていた．高発現株（SDI1-OX, SDI2-OX）を作製し，同様の解析を行ったところ，欠損株とは逆に，mGSL生合成酵素遺伝子群の発現，mGSL量がともにS条件によらずに低下した．これらの結果は，SDI1, SDI2がmGSL生合成の抑制に働くこと，SDI1が主要な役割を果たすことを示していた．

SDI1の標的代謝系を明らかにする目的で＋S, －S条件で育成したWT, *sdi1sdi2*, SDI1-OXについてマイクロアレイ解析を行なった．多変量解析の結果からSDI1の標的がmGSL生合成酵素遺伝子群であることが明らかとなった．そこで，mGSL生合成酵素群の発現を促進する転写因子として知られるMYB28とSDI1の関係を解析した．BiFC法によりSDI1とMYB28が核内で相互作用する事を確認した．ゲルシフト実験および一過的な転写調節活性の測定により，SDI1がMYB28のDNA結合を維持したままMYB28と相互作用し，MYB28の転写促進活性を抑制することを証明した[3]．

以上により，SDIが－Sに応じたmGSL生合成の抑制因子であることを明らかにした（図2）[3]．この発見は，－Sに応じたmGSL生合成の抑制が専ら*SDI1*の発現上昇による事を示していた．私たちは－Sに応じた遺伝子発現変化を司るSLIM1転写因子を同定している[4]．現在，*SDI1*の－S応答へのSLIM1転写因子の関与，*SDI1*の5′上流域に存在する－S応答配列の決定と転写因子の単離に取り組んでいる．

2. 硫黄不足に応じたグルコシノレート分解を担う*β*-グルコシダーゼBGLU28, BGLU30の発見

GSLの分解にはミロシナーゼと呼ばれる*β*-グルコシダーゼ（BGLU）の一群が働く．しかし，－Sに応じたGSL分解に働

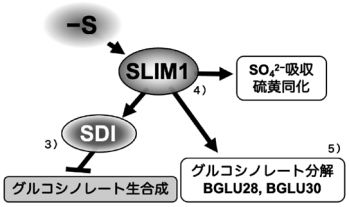


図2. 硫黄不足（−S）に応じたグルコシノレート代謝の調節

くBGLUは長く不明であった．−S下におかれた植物では，2種の*BGLU*遺伝子*BGLU28*, *BGLU30*の発現が上昇する[2,3,4]．これらについて，単欠損株（*bglu28*, *bglu30*），二重欠損株（*bglu28bglu30*）を作製し，+S, −S下で育成した際のGSL量を解析したところ，−Sでは*bglu28bglu30*のGSL量がWTよりも著しく高く維持されていた．興味深いことに*bglu28bglu30*の生育は−S下で著しく抑制され，システインやGSHの量が減少した．GSLは分解に伴い硫酸イオンを放出するため，−S下ではGSLが分解されず，同化系へのSの再利用が起こらないために植物の生育が抑制されるのではないかと考えた．実際に，−S条件では*bglu28bglu30*のタンパク質量およびタンパク質中S量がWTよりも低下した．これらの結果から，−Sに応じて発現の上昇する*BGLU28*, *BGLU30*がGSLの分解に働くこと，GSLの分解が−S下での植物の生存維持に必要である事を見出した（図2）[5]．

3. 生長や環境条件に応じたグルコシノレート蓄積量の変化

GSLの蓄積に影響を及ぼすS栄養以外の要因についてもいくつかの知見を得た．

根からの硫酸イオン吸収に働くSULTR1;2の欠損株（*sultr1;2*）とWTを用いて部位ごとのGSL量と組成を解析した．*sultr1;2*では葉や茎のGSL量が低下したが，種子ではWTと同程度にGSL量が維持されていた．種子では貯蔵物質としてのGSLの蓄積が優先されるようである[6]．

上記の*BGLU30*の発現は暗所においても上昇し，植物を暗所に移動させた場合にもGSLが減少する．*BGLU30*の欠損株（*bglu30*）では暗所におけるGSL減少の程度が低下することを見出した．暗所では光合成が滞る事から，GSLが炭素源の供給にも働くと考えられた[7]．

ナタネは主要な油糧種子である．ナタネ種子に高濃度で蓄積するGSLにプロゴイトリンがあり，この分解産物は甲状腺腫を誘発する．このため，GSLを高含有するナタネの搾カスは飼料として用いることができない．種子発芽の促進効果や化合物の存在状態を変化させることで知られる酸素プラズマを3品種のナタネ種子に照射し，品種によってGSLを低減させうることを見出した[8]．

おわりに

−Sに応じた代謝変換の分子機構を研究することで，GSL代謝の調節機構へと研究が発展した．今後は*SDI1*や*BGLU28*, *BGLU30*の機能発現の鍵となる調節機構に迫るとともに，GSLが植物の生長や発達，環境応答に果たす役割を明らかにしたい．GSLは病虫害の忌避や発がん予防に働くことから，その生合成・代謝調節機構に関する知見は，作物の生産性向上と食を通した疾病予防の双方を目指した機能性作物や植物原料の開発に展開しうると考えている．将来に向け，植物のS同化・代謝の仕組みとその調節機構をできる限り解明していきたい．

（引用文献）

1）Maruyama-Nakashita, A., Metabolic changes sustain the plant life in low-sulfur environments. Curr. Opin. Plant Biol., Vol. 39, p 144–151, (2017)
2）Maruyama-Nakashita, A., Nakamura, Y., Watanabe-Takahashi, A., Inoue, E., Yamaya, T., Takahashi, H., Identification of a novel *cis*-acting element conferring sulfur deficiency response in *Arabidopsis* roots. Plant J., Vol. 42, p 305–314, (2005)
3）Aarabi, F., Kusajima, M., Tohge, T., Konishi, T., Gigolashvili, T., Takamune, M., Sasazaki, Y., Watanabe, M., Nakashita, H., Fernie, A.R., Saito, K., Takahashi, H., Hubberten, H-M., Hoefgen, R., Maruyama-Nakashita, A., Sulfur-deficiency-induced repressor proteins optimize glucosinolate biosynthesis in plants. Sci. Advances, Vol. 2, p e1601087, (2016)
4）Maruyama-Nakashita, A., Nakamura, Y., Tohge, T., Saito, K., Takahashi, H., Arabidopsis SLIM1 is a central transcriptional regulator of plant sulfur response and metabolism. Plant Cell, Vol. 18, p 3235–3251, (2006)
5）Zhang, L., Kawaguchi, R., Morikawa-Ichinose, T., Allahham, Kim, S.-J., A., Maruyama-Nakashita, A., Sulfur deficiency-induced glucosinolate catabolism attributed to two *β*-glucosidases, BGLU28 and BGLU30, is required for plant growth maintenance under sulfur deficiency., Plant Cell Physiol., Vol. 61, p 803–813, (2020)
6）Morikawa-Ichinose, T., Kim, S.-J., Allahham, A., Kawaguchi, R., Maruyama-Nakashita, A., Glucosinolate distribution in the aerial parts of *sel1-10*, a disruption mutant of the sulfate transporter SULTR1;2, in mature *Arabidopsis thaliana* plants. Plants, Vol. 8, p 95, (2019)
7）Morikawa-Ichinose, T., Miura, D., Zhang, L., Kim, S.-J., Maruyama-Nakashita, A., Involvement of BGLU30 in glucosinolate catabolism in the *Arabidopsis* leaf under dark conditions. Plant Cell Physiol., Vol. 61, p 1095–1106, (2020)
8）Maruyama-Nakashita, A., Ishibashi, Y., Yamamoto, K., Zhang, L., Morikawa-Ichinose, T., Kim, S.-J., Hayashi, N., Oxygen plasma modulates glucosinolate levels without affecting lipid contents and composition in *Brassica napus* seeds. Biosci. Biotech. Biochem., Vol. 85, p 2434–2441, (2021)

謝　辞　ここで紹介させていただいた研究は，理化学研究所（理研）植物科学研究センター基礎代謝研究チームにおいて開始し，福井県立大学生物資源科学科，九州大学大学院農学研究院にて継続したものです．この過程でご指導をいただきました高橋秀樹チームリーダー（ミシガン州立大学），斉藤和季グループディレクター（千葉大学名誉教授，理研環境資源科学研究センター長），GSLに関する研究を共にした一瀬（森川）智美博士（九州大学），金善州博士（忠南大学）をはじめとする共同研究者の皆様，九州大学植物栄養学分野にて共に研究に励んでくれた学生諸氏に深く感謝いたします．植物栄養学に関するご指導をいただきました山谷知行博士（東北大学名誉教授），学生時代に研究の基礎や研究者としての姿勢をご教示いただきました石澤公明博士（東北大学准教授，宮城教育大学名誉教授）に心より感謝申し上げます.最後に，本賞にご推薦をいただきました中山二郎博士（九州大学教授）をはじめ，選考委員の先生方，関連する先生方に厚く御礼申し上げます．

植物における精密ゲノム編集技術ジーンターゲッティングの高度化と汎用化に関する研究

農研機構生物機能利用研究部門　横　井　彩　子

はじめに

2020年にノーベル化学賞を受賞したゲノム編集技術は，基礎研究や医療分野においてはもちろんのこと，2021年にゲノム編集で品種改良されたトマトの青果販売が始まるなど，幅広い分野において重要な技術となりつつある．ゲノム編集技術には大きく分けて2つの技術がある（図1）．一つは，CRISPR/Cas9などの人工制限酵素で標的遺伝子上にDNA二重鎖切断（DSBs）を誘発し，DNA末端が再結合される修復（非相同末端結合）過程で生じるエラーを利用して標的遺伝子に挿入・欠損変異などを導入して破壊する「標的変異」技術（図1A）である．この技術は非常に効率が高く，前述のゲノム編集トマトをはじめ既に様々な植物種において適用されており完成された技術と言える．しかし，標的遺伝子に導入する変異を制御することはできず，機能獲得型変異体の作出はこの技術だけでは困難である．一方，もう一つの技術である「標的組換え（ジーンターゲッティング，GT）」技術（図1B）は，標的遺伝子上に生じたDSBsを相同組換え経路により修復する過程で，外来DNA（相同組換えの鋳型DNA）として導入した配列をコピーペーストするため，任意の変異（アミノ酸置換，ドメイン交換，ノックインなど）を標的遺伝子に導入することが可能である．しかしながら，高等植物では相同組換え頻度が低いためGT効率が非常に低いのが問題点である．そこで筆者らは，イネやタバコを材料として汎用的なGT系の確立に取り組んできた．本要旨では，その研究の概要について紹介する．

1. GT細胞の効率的な選抜と正確なマーカー除去法の組み合わせによる標的遺伝子の精密改変

1-1. *piggyBac*トランスポゾンの転移を利用した正確なマーカー除去法の確立

前述のとおり，高等植物を含めた高等真核生物ではGT効率が非常に低いため，動物細胞においてポジティブ・ネガティブ選抜という方法が確立され，イネにも適用されてきた．この方法は，細胞内に導入したGTベクターがランダムにゲノムに挿入された細胞をネガティブ選抜マーカー（致死遺伝子）の発現で排除し，相同組換えによりGTベクターが正確にゲノムに取り込まれたGT細胞のみをポジティブ選抜マーカーの発現により濃縮できる．しかしこの方法を利用すると，標的遺伝子座周辺にポジティブ選抜マーカー発現カセットが挿入されてしまうため，標的遺伝子上に目的の変異のみを残すためにはマーカーを痕跡無く除去する必要があるが，これまで足跡を残さないマーカー除去法は開発されていなかった．そこで筆者らは，フットプリントを残さずに転移することが知られていた昆虫由来の*piggyBac*トランスポゾンに着目し[1]，GTで改変した標的遺伝子座からのマーカー除去に適用した（図2）．ポジティブ・ネガティブ選抜を利用したGTで標的遺伝子を改変し，その後*piggyBac*の転移でマーカーを除去することで，複数のイネ内在遺伝子のピンポイント改変に成功した．この技術を利用することで，少なくともイネにおいてはあらゆる遺伝子座を狙い通りに改変することが可能になった[2]．

1-2. 新規ポジティブ・ネガティブ選抜マーカーの開発

1–1で述べたように，イネにおいてはGT細胞を効率良く選

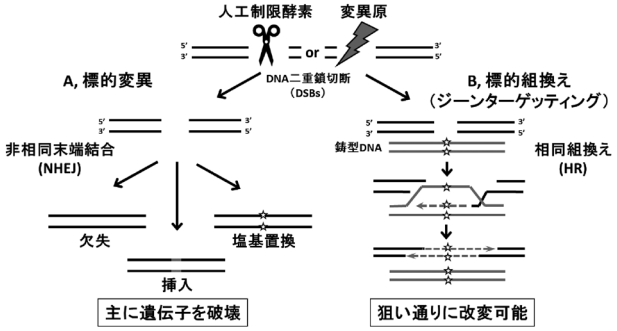


図1. ゲノム編集の主な2つの技術の概略図
A, 人工制限酵素により誘発したDSBsを修復する過程で生じるエラーを利用して標的遺伝子を主に壊す技術．
B, 任意の変異（☆）を挿入した鋳型DNAを細胞内に導入し，その配列を相同組換え修復により標的遺伝子にコピーペーストする．

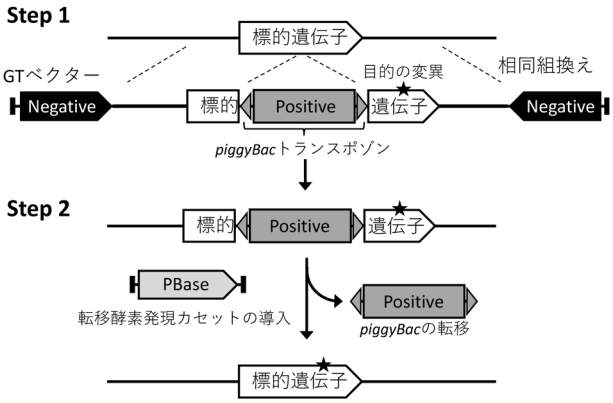


図2. ポジティブ・ネガティブ選抜を利用したGTと*piggyBac*によるマーカー除去を組合わせた標的遺伝子改変の概要
Step1, アグロバクテリウムを介してGTベクターをイネカルスに導入し，ポジティブ・ネガティブ選抜によりGT細胞を濃縮する．Step2, 抗生物質耐性カルスの中からPCR解析によりGT細胞を同定し，GT細胞に*piggyBac*転移酵素（PBase）発現カセットをアグロバクテリウムにより導入する．抗生物質耐性カルスから再分化個体を得て，再分化個体において*piggyBac*が標的遺伝子座から除去されていることを配列解析により確認する．*piggyBac*トランスポゾンの除去が確認された再分化個体から次世代を得て，それらの中から標的遺伝子に目的の変異をホモで持ち，PBase発現カセットを持たない個体を選抜する．

抜できるポジティブ・ネガティブ選抜法が確立されているが，この選抜法を利用したGT系が他の植物種に適用された例はこれまでにない．その原因の一つは，ネガティブ選抜マーカーとしてイネで使用されているジフテリアトキシンAサブユニット遺伝子がGTベクター上から一過的に発現することで，GTに成功した細胞をロスしているのではないかと考え，条件的（薬剤添加による選抜強度の調節が可能な）ネガティブ選抜マーカーを開発した．広範な植物種に適用可能な条件的ネガティブ選抜マーカーとして，ポジティブ選抜マーカーの発現を抑制する（*nptII*の発現をアンチセンス*nptII*で抑制する）ネガティブ選抜マーカー*nptII-anti nptII*を開発し，これを利用した選抜によって，内在性の遺伝子がGTによって正確に改変された細胞を濃縮することに成功した[3]．

2. DNA修復経路の調節による相同組換え効率の向上

細胞内で生じたDSBsは，主に2つ（相同組換えと非相同末端結合）の経路によって修復されるが，高等真核生物では非相同末端結合経路で優先的に修復されるために相同組換え効率が極めて低い．そのために，相同組換えの鋳型を持つGTベクターを細胞内に挿入した際，相同組換えを起こさずに非相同末端結合経路でランダムにゲノムに挿入されてしまう．このことが，GT効率低下の一因である．そこで筆者らは，非相同末端結合関連因子のノックダウンイネを用いて，T-DNAのランダム挿入の抑制と相同組換え効率の向上が見られることを明らかにした[4]．また，非相同末端結合のバックアップ経路で機能するDNA polymerase θ（PolQ）のT-DNA挿入における役割についても明らかにし，PolQ欠損イネでは20%程度にまでT-DNAのランダム挿入が抑制されることを見出した[5]．これらのことから，非相同末端結合経路の抑制はGT効率の向上に効果的であることが示唆されたが，恒常的な抑制は不必要な突然変異の誘発などが懸念される．そこで現在，非相同末端結合経路の阻害剤の利用によりGT効率を向上できるかを検討している．

3. 人工制限酵素による標的切断誘導的なGT系の開発

GTは相同組換え修復を介していることから，DSBsが標的遺伝子上に誘発されることが起点となる．従って，人工制限酵素による標的遺伝子の切断は，GT効率を顕著に向上させることが動物細胞を用いた研究で明らかになっている．そこで，人工制限酵素CRISPR/Cas9を併用したGT系を開発した．これは，CRISPR/Cas9発現カセットとGTの鋳型配列を一つのベクターに配置したall-in-one GTベクターを利用する簡便な方法（図3）で，標的遺伝子とゲノムに組み込んだベクター上の鋳型配列との相同組換えにより標的遺伝子を改変する．形質転換細胞の選抜時に相同組換えの活性化剤を処理することによりGT効率を向上させ，イネだけでなくタバコにおいても内在性遺伝子の改変に成功した[6]．

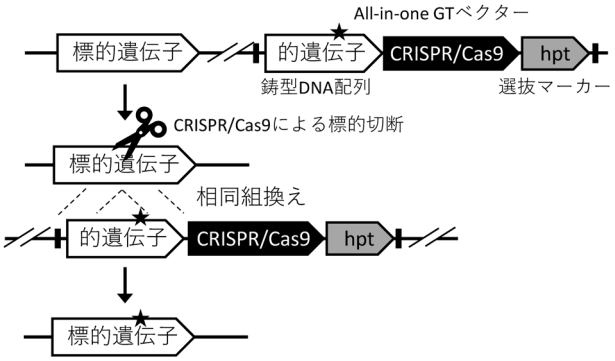


図3. all-in-one GTベクターを用いたCRISPR/Cas9による標的変異誘導的なGT系
GT鋳型DNA配列，CRISPR/Cas9（gRNA, Cas9）発現カセット，選抜マーカーを一つのT-DNAに配置したall-in-one GTベクターを植物細胞に導入し，形質転換細胞の選抜の過程でCRISPR/Cas9による標的切断が生じる．その多くは非相同末端結合による修復エラーで欠損や挿入変異が生じるが，ごく稀にゲノムに挿入されたベクター上の鋳型配列を利用した相同組換え修復が生じ，目的の変異（★印）が標的遺伝子に挿入される．

おわりに

近年，DSBを伴わないCRISPR/Casを利用した塩基置換法（ベースエディター）が広く利用されているが，標的部位や塩基置換の方向性に制限があり，標的遺伝子を狙い通りに改変するには不十分である．一方，相同組換えを介したGT技術は，レポーター遺伝子やタグ配列のノックイン，連続する複数の塩基置換の同時挿入など，標的遺伝子を望み通りに改変することができる．現時点では，未だGT効率は満足できるものではなく適用できる植物種も限定的であるが，今後も様々なアプローチによりGT効率の改良を続け，より汎用的なGT系を確立することで基礎研究のみならず作物の品種改良などの応用を目指した研究においても貢献したい．

（引用文献）

1）Nishizawa-Yokoi A, Endo M, Osakabe K, Saika H, Toki S. *Plant J.* **77**, 454–463（2014）
2）Nishizawa-Yokoi A, Endo M, Ohtsuki N, Saika H, Toki S. *Plant J.* **81**, 160–168（2015a）
3）Nishizawa-Yokoi A, Nonaka S, Osakabe K, Saika H, Toki S *Plant Physiol.* **169**, 362–370（2015b）
4）Nishizawa-Yokoi A, Nonaka S, Saika H, Kwon YI, Osakabe K, Toki S. *New Phytol.* **196**, 1048–1059（2012）
5）Nishizawa-Yokoi A, Saika H, Hara N, Lee LY, Toki S, Gelvin SB. *New Phytol.* **229**, 2859–2872（2021）
6）Nishizawa-Yokoi A, Mikami M, Toki S. *Front. Genome Ed.* **2**, 14（2020）

謝　辞　本研究は，農研機構生物機能利用研究部門における研究から得られたものです．特別研究員時代から現在に至るまで，温かいご指導ご鞭撻を賜りました土岐精一先生（農研機構生物機能利用研究部門ゲノム編集技術改変ユニット前ユニット長），研究を続ける機会を与えてくださり，研究者としての心構えを一から教えてくださった重岡成先生（近畿大学附属農場農場長・特任教授）に心より感謝いたします．常日頃より本研究を支えてくれた研究室のテクニカルスタッフの皆様，本研究にご協力いただいた共同研究者の皆様，様々なご助言をくださった研究室の同僚の皆様に深く御礼申し上げます．また，育児と研究の両立には，研究費の援助，研究室の皆様の理解と支援，両親と家族のサポートが不可欠でした．本研究を資金面，技術面，精神面で支援してくださった全ての機関，全ての方々に厚く御礼申し上げます．最後になりましたが，農芸化学女性研究者賞にご推薦くださいました重岡成先生，ならびにご支援賜りました石川孝博先生（島根大学教授），学会の先生方に感謝いたします．

天然物の健康に及ぼす影響とその分子機構の解明

東京大学大学院農学生命科学研究科　周　　英　鈺

はじめに

長い食経験をもつ天然物を素材とする生薬は化学薬品と比較して，安全性が高く，マルチターゲット効果に優れていることから，様々な病気の予防や症状の緩和が期待されている[1]．筆者は特に「放射線誘発性の脳損傷」および「肥満誘発性の慢性炎症」を抑制する天然物の機能性とその分子機構に焦点を当て，基礎・応用・方法論の観点で研究を推進してきた．

1. 放射線誘発性脳損傷を抑制する天然物の解析

放射線の暴露による人体の損傷，いわゆる放射線障害を軽減する効果をもつ放射線防護薬剤は，組織の放射線に対する抵抗力を高めることにより，例えば，癌の放射線治療における予後の改善等に有用である[2]．天然物の中にも放射線障害治療に顕著な効果を発揮するものが報告されている．エゾウコギ（*Acanthopanax senticosus*, AS）に含まれる成分の放射線障害に対する治療効果が研究されてきたが[3]，放射線による脳障害に対するASの緩和作用は報告されていなかった．そこで，筆者は^{60}Co-γ線を使用してマウスの頭部を刺激し，マウスの放射線中枢神経系損傷モデルを確立した．このモデルマウスを用いてASの効果を検討したところ，ASはDNA損傷を防ぎ，免疫力を高め，モデルマウスの組織の酸化や有毒なフリーラジカルの放出を予防できることが示された．マウス行動実験においては，ASが中枢神経系の空間記憶，学習能力，および放射線誘導性スローレスポンスに有益な効果を示した．組織学的な解析では，ASがニューロン数の減少，脳組織の壊死，および放射線損傷によって引き起こされる脳機能障害を軽減することが明らかになった．また，薬物動態実験を実施し，ASの有効成分の体内代謝動態に関する知見が得られた．放射線損傷によってマウス体内に虚血や低酸素状態が生じ，マウスの血流が遅くなったり遮断されたりすることで，AS由来の多糖類の吸収が低下した．それと同時に，放射線によって様々な代謝酵素の不活性化，バイオフィルム輸送能力の低下，腎血流量の減少が起こることが示された．これらの結果として，シリンギン（syringin）やプリックリーサポニンE（elentheroside E）がマウス体内に異常に滞留すると考えられた．さらに，メタボノミクスとプロテオミクスの観点で放射線誘発性脳損傷に対するASの薬理学的効果を分析した．ASはファゴソーム，PI3K-AKT経路，ギャップジャンクション，解糖系，低酸素誘導因子-1などのシグナル伝達経路を調節することが示唆された．また，ASは放射線損傷マウスの前頭前野におけるストレスタンパク質のレベルを調節し，マウス脳の神経生理学的活動を正常に維持する効果を示した．以上の研究成果により，ASが放射線による脳損傷に対して優れた改善効果をもつことが示されたことから，ASは同作用をもつ化学薬品の代替薬として今後の応用が期待できる[4,5]．また本研究は，天然物由来の新規な放射線防護剤に対して，さらなる評価・解析を行うための方法論を提供するモデルスタディとして意義が深いと考える．天然由来の放射線防護剤の応用は，日常生活における電磁放射保護と放射線災害後の医学的または心理的回復にも貢献することが期待できる．

2. 肥満誘発性の慢性炎症を抑制する天然物の解析

筆者は，植物に含まれる抗腫瘍セスキテルペン成分のβ-エレメンが肥満によって引き起こされる炎症と脳代謝障害の両方を抑制する効果をもつことを示し，腸管免疫系を介した分子機構を明らかにした[6,7]．β-エレメンは，樹状細胞の機能を調節することにより，腸管免疫系における制御性T細胞の誘導を促進し，それによってマウスの脂肪組織の炎症を軽減し，肥満によって引き起こされる慢性炎症を抑制した（図1）．

さらに，β-エレメンは，肥満マウスの前頭前野（PFC）と海馬体（HIP）において脳代謝物を調節し，肥満マウスの腸内細菌叢を調節できることが示され，ピアソン相関評価により脳代謝物と腸内細菌叢との相互作用も見出された．本研究の結果は，β-エレメンが肥満によって引き起こされる脳（脳代謝物）–腸（腸内細菌叢）軸の不均衡を調節できることを示唆しており（図2），様々な脳領域の脳代謝物と腸内細菌叢との相互作用に関する研究にも役立ち得る．上記の研究成果は，経口摂取した天然物が，脂肪組織に関連する炎症を抑制し，腸管免疫系の損傷を修復することで，脳腸軸のバランスを調節できることを示唆している．脂肪組織に直接作用することに加えて，腸管の機能を調節することは，肥満によって引き起こされる炎症と脳代

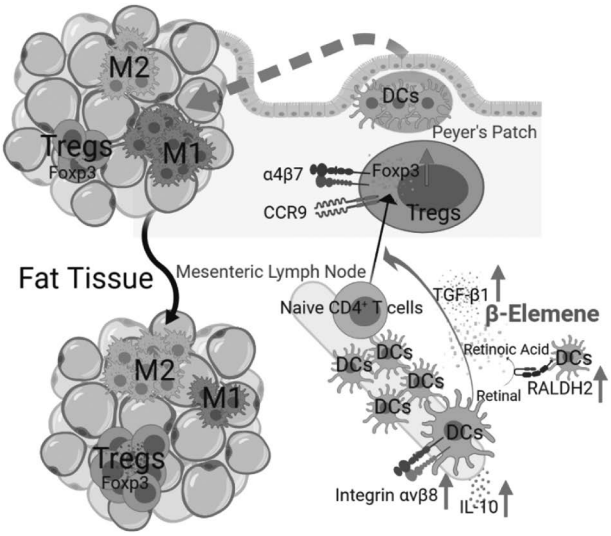


図1. β-エレメンは，腸管免疫系における制御性T細胞の誘導を促進し，それによってマウスの脂肪組織の炎症を軽減する

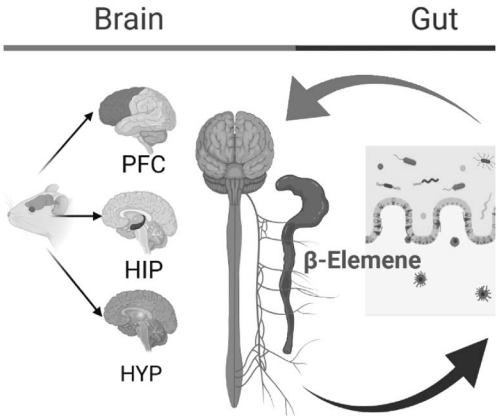


図2. 脳（脳代謝物）–腸（腸内細菌叢）軸（PFC：前頭前野；HIP：海馬体；HYP：視床下部）

謝障害を低減するための新しいアプローチとなる．

3. バイオインフォマティックスによるバイオマーカーおよび機能性天然物の解析

肥満によって引き起こされる慢性炎症のバイオマーカーと慢性炎症の抑制に効果的な天然物をより効率的に探索するため，筆者はGene Expression Omnibus（GEO）に基づいたバイオインフォマティックス手法を検討した．高脂肪食を与えたマウスと対照群のマウスの精巣上体脂肪組織を比較した差次的遺伝子発現解析は，肥満の生理学的プロセスにおけるマクロファージ機能の重要性を示した．さらに，このバイオインフォマティクスの情報と細胞および動物実験を組み合わせた本手法は，*β*-エレメンがマクロファージを介して肥満による炎症を抑制する抗慢性炎症薬として有効である可能性があることを示唆した．そこで，筆者は本手法を結腸直腸ガンの抑制とその分子機構に適用し，結腸直腸癌の発症に対するサイクリン依存性キナーゼ（CDK）の重要性を明らかにした．さらに，変形性関節症の症状を緩和するための栄養補助食品として市販されているコンドロイチン硫酸が結腸直腸癌の抑制に効果があると予測され，マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ経路（MAPK）を調節することによってCDK遺伝子を阻害できることが実験的に確認された[8]．本研究は，ビッグデータの利用が，癌等の疾患に関わるバイオマーカーとそれを標的とした天然物の探索において有用であることを示唆している．

おわりに

筆者は，農芸化学で培った知識と経験を活用し，免疫学，がん治療学，神経科学といった様々な分野に関連する疾患やその合併症の治療に効果的な天然物とその作用メカニズムを探求していきたいと考える．これにより，天然物の研究を行うことによって，人々の生活の質を改善することを目指す．また，新薬の開発の効率化と開発コストの低減のため，バイオインフォマティックスと組み合わせた研究手法の開発と実践に今後も取り組みたい（図3）．

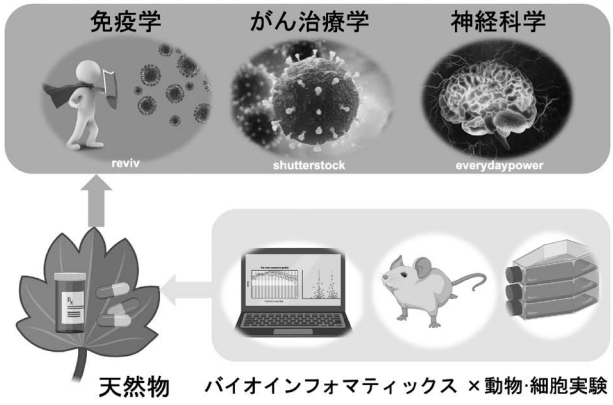


図3. 今後の展望

（引用文献）

1）Luo, W. K. et al.: Herbal medicine derived carbon dots: synthesis and applications in therapeutics, bioimaging and sensing. *J. Nanobiotechnol.*, Vol. 19(1), 1–30, (2021)
2）Mishra, K. N., Moftah, B. A., Alsbeih, G. A.: Appraisal of mechanisms of radioprotection and therapeutic approaches of radiation countermeasures. *Biomed. Pharmacother.*, Vol. 106, 610–617, (2018)
3）Jia, A. et al.: A review of Acanthopanax senticosus (Rupr and Maxim.) harms: From ethnopharmacological use to modern application. *J. Ethnopharmacol.*, Vol. 268, 113586, (2021)
4）Zhou, Y., Cheng, C., Baranenko, D., Wang, J., Li, Y., Lu, W.: Effects of acanthopanax senticosus on brain injury induced by simulated spatial radiation in mouse model based on pharmacokinetics and comparative proteomics. *Int. J. Mol. Sci.*, Vol. 19(1), 159, (2018)
5）Zhou, Y., Song, W., Fu, Y., Baranenko, D., Wang, J., Li, Y., and Lu, W.: Acanthopanax senticosus reduces brain injury in mice exposed to low linear energy transfer radiation. *Biomed. Pharmacother.*, Vol. 99, 781–790, (2018)
6）Zhou, Y., Takano, T., Wang, Y., Li, X., Wang, R., Wakatsuki, Y., Nakajima-Adachi, H., Tanokura M., Miyakawa, T., Hachimura, S.: Intestinal regulatory T cell induction by *β*-elemene alleviates the formation of fat tissue-related inflammation. *iScience*, Vol. 24(1), 101883, (2021)
7）Zhou Y., Qiu W., Wang Y., Wang R., Takano T., Li X., Zhu Z., Nakajima-Adachi H., Tanokura M., Hachimura S., Miyakawa T.: *β*-Elemene suppresses obesity-induced imbalance in the microbiota-gut-brain axis. *Biomedicines*, Vol. 9(7), 704, (2021)
8）Zhou, Y., Li, X., Morita, Y., Hachimura, S., Miyakawa, T. Takahashi, S., Tanokura, M.: Identification of the effects of chondroitin sulfate on inhibiting CDKs in colorectal cancer based on bioinformatic analysis and experimental validation. *Front. Oncol.*, Vol. 11, 705939, (2021)

謝　辞　本研究は，大学院修士時代から現職までの間，ハルビン工業大学と東京大学大学院農学生命科学研究科で行われたものです．ハルビン工業大学のWeihong LU教授，東京大学大学院農学生命科学研究科の八村敏志准教授，田之倉優教授，宮川拓也特任准教授のご指導に心より感謝申し上げます．特に，田之倉教授には，本賞に推薦して頂いたことに深く御礼申し上げます．今まで研究を続けることができたのはご指導頂いた先生方，共同研究者の皆様や先輩方のおかげです．最後に，いつも支えていただいた両親と陸嘉博士に心から感謝します．

生体鉱物形成に関わるタンパク質に関する研究

岡山大学学術研究院環境生命科学学域　根　本　理　子

はじめに

生物は，環境中から無機イオンを濃縮し，細胞内外で鉱物を形成することで骨や歯，細胞壁や磁気センサー等として利用している．生物が行う鉱物形成作用はバイオミネラリゼーションと呼ばれる．生物が形成する鉱物（バイオミネラル）は，その構造や組成に由来する優れた性質（強磁性，耐摩耗性，フォトニック結晶特性など）を持ち，多くの材料科学者から注目されてきた．生物は，様々なタンパク質を使って，金属の濃縮や酸化還元を制御することで，生体内の穏和な条件下で，優れた性質を持つ鉱物を形成することができる．生体鉱物の形成を制御するタンパク質を明らかにすることができれば，生体鉱物を模倣した新規機能性材料の開発や，環境に優しい材料合成プロセスの開発につながることが期待される．

筆者はこれまで生体鉱物の中でも，軟体動物であるヒザラガイの磁鉄鉱（Fe_3O_4）の歯形成に関わるタンパク質や微細藻類である珪藻のシリカ（SiO_2）被殻形成に関わるタンパク質について研究を行ってきた．

1.　ヒザラガイの磁鉄鉱歯形成に関わるタンパク質の同定

ヒザラガイは世界各地の海岸部に生息する，硬い岩礁上に付着して生活している貝類であり，“歯舌”と呼ばれる摂食器官を使って，岩礁表面に付着している藻類を削り捕食している．歯舌はリボン状の有機膜に歯が数十列並んだ構造をしており，歯舌上の個々の歯の歯冠部に磁鉄鉱が沈着している（図1）．最近の研究から，磁鉄鉱が沈着したヒザラガイの歯は，生物が形成する鉱物の中で最大の硬度と剛性を持つ耐摩耗性材料であることが示されている．そのため，ヒザラガイの歯は生物由来の磁鉄鉱というだけでなく，超硬質材料としても，材料科学の分野において着目されている．ヒザラガイによる磁鉄鉱形成機構を明らかにするため，筆者らはこれまで世界最大のヒザラガイであるオオバンヒザラガイ（学名：*Cryptochiton stelleri*）を用いて研究を行ってきた．ヒザラガイは，通常，歯舌の前方の数列の歯のみ摂餌に利用しており，歯が欠けると，新しく形成された歯が後方から前に押し出されることにより歯が新生される．そのため，歯舌上では常に新しい歯が形成されており，異なる成熟化ステージの歯をひとつの歯舌上に観察することができる（図2）．

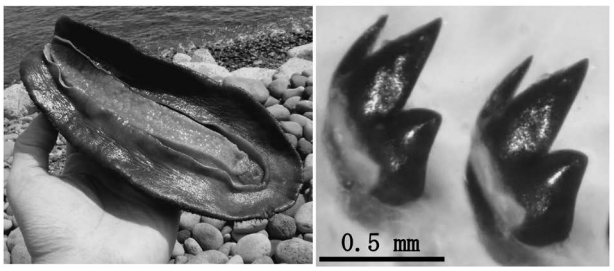


図1.　オオバンヒザラガイ（左）と磁鉄鉱の歯（右）

本研究では，ヒザラガイの磁鉄鉱形成機構を明らかにするため，シンクロトロンX線回折および電子顕微鏡を用いて，歯の成熟化にともない酸化鉄の組成および構造がどのように変化していくかを調べた．シンクロトロンX線回折を行った結果，まず非晶質の酸化鉄であるフェリハイドライトが形成された後，数列かけて磁鉄鉱に変化していくことが確認された．電子顕微鏡を用いて解析したところ，歯の基盤を形成しているキチン繊維上にフェリハイドライト粒子の凝集塊が沈着した後，歯の成熟化にともない，凝集塊のサイズが増大していく様子が確認された．また凝集塊のサイズが大きくなるほど，キチン繊維の径が小さくなることが観察された．キチン繊維の密度及び沈着する酸化鉄粒子凝集塊のサイズから，キチン繊維が，形成される磁鉄鉱結晶の直径を規定していることが示唆された[1)]．

筆者らのこれまでの観察結果に基づき，歯冠部への酸化鉄沈着やフェリハイドライトから磁鉄鉱への結晶化はタンパク質によって制御されている可能性があると考えた．そこで磁鉄鉱形成に関わるタンパク質を明らかにするため，まずオオバンヒザラガイ歯舌組織のトランスクリプトーム配列を取得した．次に，トランスクリプトーム配列のリード数をカウントすることで非鉱物化領域，鉱物化領域で高発現している遺伝子を調べた結果，非鉱物化領域では鉄の蓄積・輸送に関わるフェリチンの遺伝子が高発現していた．この結果より，フェリチンが鉱物化に必要な多量の鉄の輸送に関与していることが示唆された．鉱物化領域では，高発現していた上位20遺伝子の約3割がミトコンドリアの電子伝達系酵素だった．これらのタンパク質は，鉄イオンの輸送や結晶化の際に必要なエネルギーを供給していると考えられた[2)]．さらに，トランスクリプトーム配列を利用してプロテオーム解析を実施し，磁鉄鉱の歯に含まれるタンパク質を同定した．筆者の以前行った研究において，歯冠部と有機膜部分のタンパク質を抽出し，ナノLC-MSで解析した[3)]．上記研究で得られたスペクトルデータと新たに取得したトランスクリプトーム配列を用いて，MS/MSイオンサーチを行い，タンパク質を同定した．歯冠部と有機膜部分から同定されたタンパク質を比較し，歯冠部のみから同定されたタンパク質を22個の歯冠部特異的タンパク質とした．その中には，酸素運搬に関わるグロ

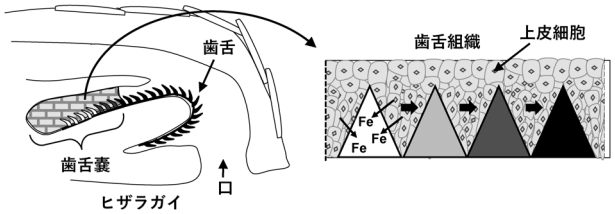


図2.　歯舌上では常に新しい歯が形成されており，異なる成熟化ステージの歯がひとつの歯舌上に存在する．

ビンタンパク質，細胞外基質形成に関わるタンパク質，酸化還元タンパク質，鉄を酸化するフェロキシダーゼの他に，特定のアミノ酸が連続したユニークな配列を持ち，既知のタンパク質に相同性を示さない機能未知の新規タンパク質が含まれていた．歯冠部特異的タンパク質のうち，細胞外基質形成に関わるタンパク質，フェロキシダーゼ，新規タンパク質を含む複数のタンパク質は細胞外分泌のためのシグナル配列を有していた．これらのタンパク質は，歯を覆う上皮細胞から細胞外へ分泌された後，歯内部で磁鉄鉱形成に関与している可能性が示唆された．

2. 珪藻のシリカ被殻形成に関わるタンパク質の同定

珪藻はシリカ（SiO_2）から成る被殻を細胞壁として持つ真核藻類である（図3）．珪藻が形成する被殻は，現在の微細加工技術では合成困難な微細構造を持ち，フォトニック結晶特性や優れた多孔質性を示す機能性材料としても注目されている．珪藻の被殻形成機構を明らかにできれば，ナノテクノロジー分野への応用が可能な新しいセラミックス材料を開発できる可能性がある．珪藻のシリカ被殻中にはタンパク質が存在しており，その形状を制御していると考えられている．珪藻のシリカ被殻局在タンパク質は，セリン，リシンを多く含有する（Scheffel et al. 2011）という先行研究の報告に基づき，本研究ではこれまで解析されてきた珪藻とは全く異なる微細構造を有する *Fistulifera* 属の珪藻のゲノム情報からアミノ酸組成に基づき，セリン，リシンを30％以上含有する7個のタンパク質を同定した．同定したタンパク質は，他の珪藻に見られない新規のアミノ酸配列モチーフを有していた．GFP融合タンパク質を用いた局在解析により，同定したタンパク質が被殻に局在することが示された．また，被殻の中でも特にシリカが多く沈着している領域に局在していた．上記結果より，同定したタンパク質がシリカ沈着に関わっている可能性が示された．また，*Fistulifera* 属のみに見られるアミノ酸モチーフが *Fistulifera* 属特異的な形状を制御している可能性が示唆された[4]．

これまでに報告されている珪藻のシリカ被殻形成関連タンパク質の多くは，互いに配列相同性を示さない種特異的タンパク質であることが示されている．そこで，珪藻間で普遍的に保存された被殻形成関連タンパク質を同定することを目的とし，次世代シーケンサーを用いて3種の非モデル珪藻のトランスクリプトーム配列を新たに取得後，ゲノムが解読された5種の珪藻とともに珪藻間における初めての大規模な遺伝子比較解析を行なった．その結果，珪藻のみに保存された新規のメチルトランスフェラーゼファミリーを見出すことに成功した．同定されたメチルトランスフェラーゼファミリーは，被殻形成に伴いその発現量が上昇したことから，シリカ被殻形成への関与が示された．これまで，珪藻の被殻形成関連タンパク質として同定・報告されたタンパク質はジメチル化およびトリメチル化されたリジン残基を持つことが知られており，シリカ形成におけるメチル化修飾の重要性が示唆されていたが，珪藻の被殻形成関連タンパク質をメチル化する酵素は見つかっていなかった．本研究により同定された珪藻特異的新規メチルトランスフェラーゼは，被殻形成関連タンパク質をメチル化することで，珪藻のシリカ形成を制御するタンパク質であることが示唆された[5]．

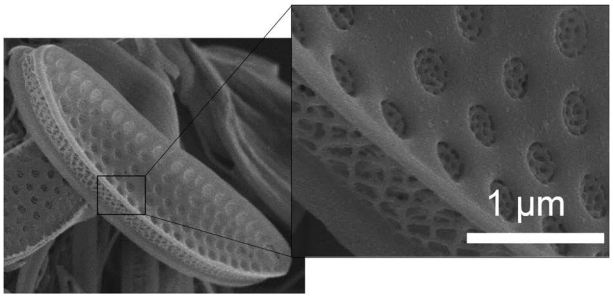


図3. 珪藻のシリカ被殻

おわりに

本研究により初めて作製されたオオバンヒザラガイ歯舌組織の網羅的なトランスクリプトーム配列に基づき，歯の形成過程で高発現している遺伝子，および磁鉄鉱の歯に特異的なタンパク質が同定された．本研究で得られた結果は，今後のヒザラガイの磁鉄鉱形成機構解明に向けた研究の基盤となると考えられる．ヒザラガイによる磁鉄鉱形成機構の解明は，磁鉄鉱の新しい低温合成法や新規耐摩耗性材料の開発につながる可能性があり，材料科学の発展に貢献すると考えられる．また，筆者らは，珪藻のシリカ被殻形成関連遺伝子に着目した，初めての大規模な珪藻間遺伝子比較解析を行なった．その結果，新規のメチルトランスフェラーゼファミリーを新たに見出すことができた．今後，これらのタンパクの基質の特定や細胞内局在解析により，被殻形成における役割が明らかになることが期待される．

（引用文献）

1）Wang Q.†, Nemoto M.†, Li D., Weaver J. C., Weden B., Stegemeier J., Bozhilov K. N., Wood L. R., Milliron G. W., Kim C. S., DiMasi E., Kisailus D.*, Phase transformations and structural developments in the radular teeth of *Cryptochiton stelleri*, Advanced Functional Materials, Vol. 23, p 2908–2917, (2013)（†Equal contribution）

2）Nemoto M.*, Ren D., Herrera S., Pan S., Tamura T., Inagaki K., Kisailus D.*, Integrated transcriptomic and proteomic analyses of a molecular mechanism of radular teeth biomineralization in *Cryptochiton stelleri*, Scientific Reports, Vol. 9, p 856, (2019)

3）Nemoto M., Wang Q., Li D., Pan S., Matsunaga T., Kisailus, D.*, A Proteomic analysis from the mineralized radular teeth of the giant pacific chiton, *Cryptochiton stelleri*（Mollusca），Proteomics, Vol. 12, p 2890–2894, (2012)

4）Nemoto M., Maeda Y., Muto M., Tanaka M., Yoshino T., Mayama S., Tanaka T.*, Identification of a frustule-associated protein of the marine pennate diatom *Fistulifera* sp. strain JPCC DA0580, Marine Genomics, Vol. 16, p 39–44, (2014)

5）Nemoto M.*, Iwaki S., Moriya H., Monden Y., Tamura T., Inagaki K., Mayama S., Obuse K., Comparative gene analysis focused on silica cell wall formation: Identification of diatom-specific SET domain protein methyltransferases, Marine Biotechnology, Vol. 22, p 551–563, (2020)

謝　辞　筆者は東京農工大学の松永是先生（現国立研究開発法人海洋研究開発機構理事長）の研究室で，生体鉱物に関する研究に出会いました．学生時代に研究の面白さや，研究に対する姿勢を温かくご指導下さいました松永先生に心より感謝申し上げます．また，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岡山大学農学部微生物遺伝子化学研究室の学生の方々に厚く御礼申し上げます．筆者が岡山大学に着任後，自由に研究を行う機会を与えていただいた岡山大学農学部教授稲垣賢二先生に厚くお礼申し上げます．最後に，本賞にご推薦下さいました岡山大学農学部教授田村隆先生に厚く御礼申し上げます．

メイラード反応機構解明に向けた反応生成物の一斉分析法の開発と構造決定およびその機能解析

新潟薬科大学応用生命科学部　能　見　祐　理

はじめに

メイラード反応はカルボニル基とアミノ基の共存により起こる非酵素的褐変反応であり，食品の加工・貯蔵時に普遍的に起こる成分間反応のひとつである．元来食品中の化学反応として研究が進展してきたが，生体内でも同様の反応が起こることが証明されて以来，糖尿病合併症やアルツハイマーをはじめとする加齢変性疾患や，統合失調症などの疾病との関連についても研究が行われている．メイラード反応は反応の条件（pH，温度，酸素の有無など）によって多種多様な生成物が形成するため，1912年に反応が見出されて以来現在でも反応機構の全容が明らかにされていない．筆者はメイラード反応の機構解明に向けて，先行研究で見逃されてきた未知化合物の探索とその構造解析や，簡便な一斉分析法の開発とその応用研究を通じて，メイラード反応機構における未同定の関与因子を特定し，その機能を明らかにする研究に取り組んできた．それらの成果について紹介する．

1. メイラード反応生成物の構造決定と機能解析

1-1. グルタチオンと α-ジカルボニル化合物の反応機構の解析

メイラード反応の中間体として知られる α-ジカルボニル化合物（α-DCs）の一種であるグリオキサール（GO）と抗酸化ペプチドであるグルタチオン（GSH）のメイラード反応生成物の解析を行った．研究開始当初，GSH とグルコースあるいはフルクトースとのメイラード反応によって生成する転位生成物が GSH 関連酵素の活性低下を引き起こすことが報告されていた．α-DCs はグルコースやフルクトースよりも反応性が高く，糖尿病患者の血中において GO 量の上昇と GSH の枯渇が同時に見られることから，疾病の進展に伴う代謝不全によって GSH と GO のメイラード反応が亢進すると予想し，pH 7.4 でのモデル条件下において GO との反応生成物を探索した結果，dioxomorpholine 構造をもつ新奇化合物を同定し，その生成機構を明らかにした（図1A）[1]．この研究で見出された反応生成物は，細胞内酸化ストレスの増大に伴うアルデヒド修飾体のバイオマーカーとして機能する可能性がある．

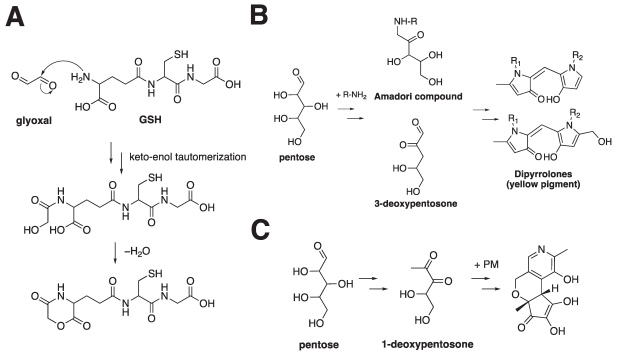


図1.　構造決定されたメイラード反応生成物

1-2. ペントース由来低分子色素 dipyrrolone 類の類縁体の構造同定と反応機構の解析

醤油や味噌などの弱酸性褐変食品中で褐変に寄与すると考えられる低分子色素化合物構造の同定や反応機構の解析を中心に行った．メイラード反応は反応の条件の違いによって多種多様な生成物が形成するにもかかわらず，従来のモデル反応系を用いた研究では特定の反応条件（中性付近，ヘキソースと Lys, Arg の反応）が専ら採用され，それ以外での条件下での検証が十分なされていなかった．食品においては弱酸性を示すものも多く，より反応性が高いペントースも含まれていることから，弱酸性条件下におけるペントースとアミノ酸のメイラード反応に着目して研究を進めた結果，xylose と Lys から特異的に形成する新奇低分子黄色色素 dipyrrolone 類が Lys 以外のアミノ酸の N 末端アミノ基からも生成されることを証明した[2]．また，^{13}C 安定同位体を用いた検証により，hydroxymethyl 基が付加した dipyrrolone 類縁体の生成機構を解明した[3]．また，これら色素類の機能解析を行い，味増強作用や抗菌作用はないものの，アスコルビン酸よりも高い抗酸化活性があることを明らかにした．さらに，メイラード反応の中期段階で生成する α-DCs の一斉分析法の構築に取り組み，構築した分析法を用いて過去に同定した dipyrrolone 類の反応機構について改めて解析を行い，dipyrrolone 類の反応前駆体を特定することに成功した（図1B）[4]．食品には様々な糖質やアミノ化合物が含まれていることから，このような低分子色素構造がタンパク質側鎖部分に多数形成・累積し，メイラード反応に特徴的な褐色を呈することが示唆される．構造不詳である高分子褐色物質メラノイジンの化学構造解明に迫る研究成果といえる．

1-3. ピリドキサミンとペントース由来反応生成物の解析

アミノ基を有するビタミン類のメイラード反応生成物について，高極性物質を分離できる分析手法を用いて解析を行った．メイラード反応生成物に限った話ではないが，構造決定のために物質を単離する場合，有機溶媒による抽出や逆相カラムクロマトグラフィによる分離を用いる事例が多く，極性の高い水層画分についてはあまり解析がなされていない．そこで高極性画分に着目し，逆相カラムとは異なる分離挙動を示すカラムを用いて探索した結果，ビタミン B_6 類縁体である pyridoxamine（PM）とペントースのメイラード反応で生成する新奇化合物を構造決定するとともに，反応前駆体の特定に成功した（図1C）[5]．この化合物は中性条件下の加熱で容易に生成し収率が比較的高いにもかかわらず，逆相カラムには保持されないためこれまで解析がなされていなかったものと思われる．PM はヒト介入試験において統合失調症患者の血漿中 pentosidine 値を

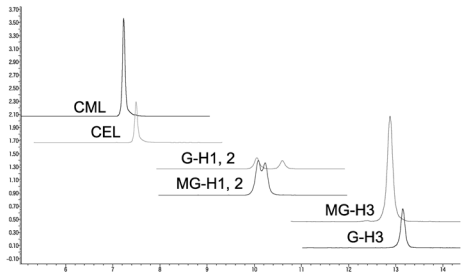


図2. AGEs の MRM クロマトグラム

減少させ，精神症状の改善が一部見られたことから，最も有力な AGEs阻害剤として期待される．Pentosidine は ribose と Lys, Arg側鎖の架橋によって生成する AGE構造体であり，今回見出された反応機構は PM がもつ AGEs形成阻害作用の一端を担う可能性がある．

2. 終末糖化産物（AGEs）の一斉分析法の開発とその応用

メイラード反応の指標となりうる化合物群について質量分析装置を用いた簡便かつ高感度に定量できる分析法の開発に取り組んだ．メイラード反応は食品中に起こる普遍的な化学反応であるにも関わらずその機構や生成物については未だ不明な点も多く，測定法も確立されていないものが多い．メイラード反応の後期段階で生成する AGEs は高温で熱加工された食品だけでなく，加齢や疾病の進展に伴って体全体で緩やかに生成され，慢性疾患の発症と増悪の原因となることが報告されている．体内における過剰な内因性の AGEs生成は炎症誘発過程に関与することがわかっているが，食事性AGEs の活性や代謝については未だ不明な点が多い．そこでまずは我々が日常摂取する食品中の AGEs量を把握すべく，LC-MS/MS を用いた AGEs の一斉分析法を構築した（図2）．本分析法は誘導体化などの複雑な前処理をせずに直接化合物を分離・保持することが可能であり，今後同定されうる新奇AGE構造体についても対応できるように設計された．実際に，本分析法により測定可能な AGEs は現在13種まで拡張している．構築した分析法を用いて褐変食品である醤油・ビール類の AGEs の分布を明らかにした．原材料・製造方法や貯蔵・加工条件によって形成する AGEs の種類に違いが見られたことから，AGEs の測定を食品の品質評価に応用できる可能性が示された[6]．

また，鳥取大学医学部との共同研究において本分析法を生体試料へも適用させ，2型糖尿病患者の血中carboxymethyllysine（CML）濃度が上昇することを明らかにした[7]．さらに，男女10名における外因性の食事性AGEs と内因性の生体AGEs との関連や血中での動態の解析によって，CML は赤血球中に分布する一方で，methylglyoxal-derived hydroimidazolone（MG-H1）は食事に由来することを明らかにした．150人の血中の AGE類の含有量と遺伝子の多型との関係についても調べ，血中CML濃度がヒトのアルコール類代謝経路の律速酵素 ALDH2遺伝子の多型と相関していることを明らかにした[8]．

おわりに

以上，メイラード反応により生成する未知化合物の構造決定と機器分析による解析を通じていくつかの新たな知見を得ることができた．しかし，未だ捉えきれていない反応に関わる諸因子がまだまだ存在するという課題も浮き彫りになった．これら因子を見出すには，分析技術を大いに活用しつつ，新しい技術・手法を柔軟に取り入れ，多角的な視点で実験をデザインし結果を慎重に深く解析する必要があると考えている．今後も研究に邁進し，メイラード反応の方向性を決定づけるような関与因子を明らかにしていきたい．メイラード反応を理解し制御・応用するための新規知見を獲得し，食品の品質制御や食品産業の発展に貢献していく所存である．

（引用文献）

1）Nomi Y, Aizawa H, Kurata T, *et al.*, Glutathione reacts with glyoxal at the N-terminal, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **73**, 2408–2411 (2009).
2）Nomi Y, Sakamoto J, Takenaka M, *et al.*, Conditions for the formation of dilysyl-dipyrrolones A and B, and novel yellow dipyrrolone derivatives formed from xylose and amino acids in the presence of lysine, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **75**, 221–226 (2011).
3）Nomi Y, Masuzaki R, Terasawa N, *et al.*, Formation mechanism and characterization of dilysyl-dipyrrolones, the Maillard-type yellow pigments, *Food Funct.*, **4**, 1067–1075 (2013).
4）Nomi Y, Yamazaki K, Mori Y, *et al.*, Identification of dipyrrolone pigments and their precursors formed in the Maillard reaction of carnosine and pentose under weakly acidic conditions, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **85**, 2042–2053 (2021).
5）Nomi Y, and Otsuka Y, Isolation, identification, and proposed formation mechanism of a novel hydrophilic compound formed by Maillard reaction between pyridoxamine and pentose, *Sci. Rep.*, **10**, 1823 (2020).
6）Nomi Y, Annaka H, Sato S, *et al.*, Simultaneous quantitation of advanced glycation end products in soy sauce and beer by liquid chromatography-tandem mass spectrometry without ion-pair reagents and derivatization, *J. Agric. Food Chem.*, **64**, 8397–8405 (2016).
7）Okura T, Ueta E, Nakamura R, *et al.*, High serum advanced glycation end products are associated with decreased insulin secretion in patients with Type 2 diabetes: A brief report, *J. Diabetes Res.*, **2017**, 5139750 (2017).
8）Nomi Y, Kudo H, Miyamoto K, *et al.*, Free advanced glycation end product distribution in blood components and the effect of genetic polymorphisms, *Biochimie*, **179**, 69–76 (2020).

謝　辞　本研究は，日本女子大学大学院家政学研究科，お茶の水女子大学大学院人間文化創成科学研究科，同大学生活環境教育研究センター，および新潟薬科大学応用生命科学部で実施されました．メイラード反応研究に取り組む機会を与えてくださり，学生時代に多大なるご指導を頂きました日本女子大学のグュエンヴァンチュエン先生，構造解析を一からご指導くださいました新藤一敏先生に深く御礼申し上げます．日々の研究生活でのご指導とご助言のみならず，研究者として必要な視点や考察力，姿勢を示してくださったお茶の水女子大学の村田容常先生（現 東京農業大学），新たな分野への挑戦や共同研究の推進など研究の幅を広げるための機会を沢山与えて頂くと共に，本賞にご推薦くださいました大塚譲先生に心より厚く御礼申し上げます．研究を自由に遂行できる環境を整えてくださり，日頃から暖かいお言葉と有意義なご助言を頂きました新潟薬科大学の佐藤眞治先生，松本均先生に心より感謝申し上げます．最後に，研究を遂行するにあたり，多大なるご助力をくださった全ての先生方，諸先輩方，共同実験者の皆様，学生諸氏に深く感謝申し上げます．

機能性食品としてのシチコリンの用途開発研究

キリンホールディングス株式会社　中　﨑　瑛　里

はじめに

世界的な高齢化を背景に，認知症，または，その予備軍は増加の一途を辿ると考えられており，認知症の予防や記憶障害の改善に対して，機能性食品の摂取によりアプローチすることへの期待が高まっている．さらには，加齢に伴う認知機能の低下のみならず，幅広い年齢の人々においても，注意集中力，記憶力，学習能力の向上のための選択肢として，脳機能を改善するための食品開発が希求されている．

キリングループでは，微生物の発酵を活かした，医薬品原料や食品成分の効率的な生産技術を開発すると共に，その物質の健康機能を探索し評価してきた．健康維持に役立つ機能性食品素材を事業展開する上では，用途を明確にするために生理機能を明らかにすること，さらには臨床試験を行ってヒトでの有効性のエビデンスを取得することが重要な課題となる．本稿では，筆者らが進めてきたシチコリンの健康機能に関する研究について紹介する．

1.　シチコリンについて

シチコリン（CDP-コリン，図1）は細胞膜を構成する主な成分であるリン脂質の一種ホスファチジルコリンの生合成経路の中間体である．体内において，コリンはシチコリンの形態を経て1,2-ジアシルグリセロールに取り込まれ，ホスファチジルコリンが生成する（図2）．ヒトの消化管吸収の際，シチコリンはウリジンとコリンに分解され[1]，スナネズミの体内動態では代謝物が血液脳関門を通過し，シチコリンが脳内で再構成されると報告されている[2,3]．

過去の研究では，シチコリンがリン脂質代謝を亢進することで神経細胞膜の構造を維持し，神経細胞への障害を抑制することが明らかとされ，脳血管疾患や頭部外傷，パーキンソン病，アルツハイマー病，緑内障の患者に対する神経保護作用も報告されている[4]．

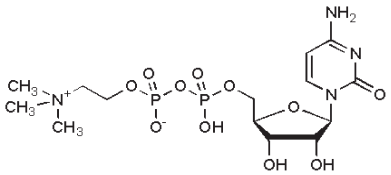


図1.　シチコリンの構造式

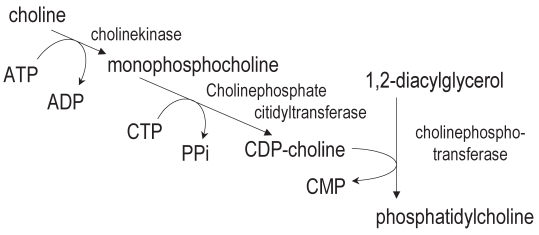


図2.　ホスファチジルコリンの生合成経路

このように，その作用メカニズムからシチコリン（ナトリウム塩）は脳神経疾患等の医薬品としての用途で長年使用されており，キリングループの協和発酵バイオ株式会社では，独自の発酵技術により大量製造可能となったシチコリンを医薬品原末として製造販売している．一方で，シチコリンは食品素材として展開可能な地域も拡大しており，健康機能食品としての用途開発を目的として，筆者らが実施して得られた知見を以降に紹介する．

2.　シチコリンによる記憶力の向上作用

過去の研究において，健常人におけるシチコリンの有効性エビデンスは，脳機能のうちの注意力に限定するものであった．一般的な加齢に伴う不調としては，脳機能の中でも記憶力に悩みを抱える高齢者が多く，記憶をサポートする食品への期待が大きい．そこで我々は，シチコリンの記憶機能への効果を検証するため，シチコリンが食品として許可されている米国にて臨床試験を実施した．

本試験は，ランダム化二重盲検プラセボ比較臨床試験により，50歳から85歳までの健康な男女100名を対象に12週間の介入期間を設け評価した．参加者は，シチコリンを1日当たり500 mg摂取する群とプラセボ摂取群に無作為に分けられ，介入開始時点と介入終了時点に，脳研究で一般的に用いられているコンピューターテストにより記憶力を評価した．その結果，シチコリン群では，記憶力全般の指標であるComposite Memoryのスコアが，プラセボ摂取群と比較して統計学的に有意に向上した（図3）[5]．また，シチコリン群では，エピソード記憶の評価項目であるPaired Associatesテストのスコアが，プラセボ摂取群と比較して統計学的に有意に向上した（図4）[5]．これらの結果から，シチコリンは，加齢による記憶力低下に対して有益である可能性が示唆され，記憶力をサポートする健康機能食品素材としての活用を後押しするエビデンスを取得した．

3.　若年層におけるシチコリンによる記憶力の向上作用

注意力の低下は，高齢者のみならず，若年層でもADHD（注意欠如・多動症）として社会課題となっている．ADHD発症時は，脳内の神経伝達物質であるドーパミンが不足し，それにより注意欠陥や多動性などの症状が現れることが報告されている．シチコリンは，線条体におけるドーパミン放出を促進することが前臨床試験において明らかとなっていたことから，注意力が散漫な若年層において注意力向上作用が期待された．そこで，若年層におけるシチコリンの注意力への効果を検証するため，シチコリンが食品として許可されている米国にて臨床試験を実施した．

本試験は，ランダム化二重盲検プラセボ比較臨床試験により，13歳から18歳までの健康な男子75名を対象に4週間の介

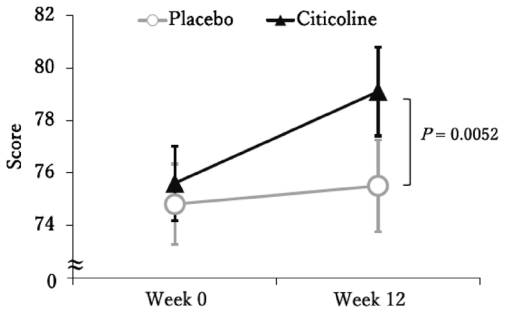


図3. 高齢者におけるシチコリンの記憶力全般に対する効果（Composite Memory スコア）

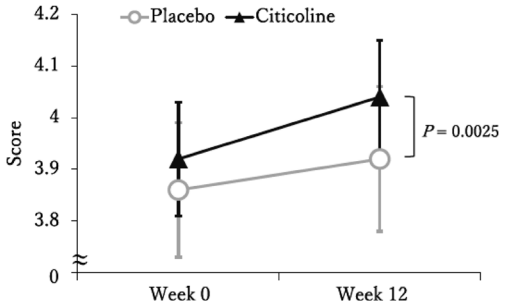


図4. 高齢者におけるシチコリンのエピソード記憶に対する効果（Paired Associates テストスコア）

入期間を設け評価した．参加者は，シチコリンを1日当たり250，もしくは500 mg摂取する群とプラセボ摂取群に無作為に分けられ，介入開始時点と介入終了時点に，脳研究で一般的に用いられているテストにより注意力を評価した．その結果，シチコリン群では，注意力の指標であるRuff 2&7テストのスピードスコアが，プラセボ摂取群と比較して統計学的に有意に向上した（図5）[6]．これらの結果から，シチコリンは，若年層において注意力向上に役立つ機能性食品成分として，幅広い世代の脳の健康に貢献できると考えられる．

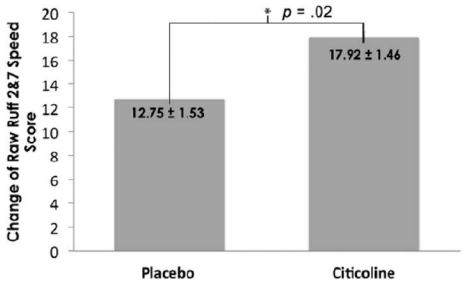


図5. 若年男性におけるシチコリンの注意力に対する効果（Ruff 2&7 スピードスコア）

4. 脳機能におけるシチコリンとDHAとの組合せ効果

シチコリンの商品展開を拡大するため，食品成分との組み合わせを検討した．シチコリンの作用メカニズムであるリン脂質代謝に関連する脂肪酸に着目し，その中でも脳機能を改善する食品として効能が明らかとされているDocosahexaenoic Acid（DHA）とシチコリンを組み合わせる効果を検証した．両側総頚動脈一過性虚血モデルマウスにおいて，シチコリンとDHAの組み合わせが，海馬の神経細胞死を抑制することにより，短期記憶学習能を改善することを確認した[7]．また，海馬のDHA結合型リン脂質が高値であることが確認され，シチコリンとDHAとの組み合わせによる脳機能改善効果の機序の一端が明らかとなった．今後，シチコリンとDHAの組み合わせによるヒトでの効果の検証や商品展開が期待される．

おわりに

我々は，シチコリンの健康機能性研究を継続して発展させることで，その機能性食品としての用途を広げてきた．既に米国を中心としてシチコリンを含む健康食品の販売が進んでいる．それにより，食から医の幅広い領域で，シチコリンが世界の人々への脳の健康に役立つ素材として広く活用されることを願っている．そして，シチコリンと同じく微生物の発酵の力で生み出される新しい物質の中には，健康機能が隠れた物質が日の目を見ることを待っていると考えている．今後も，その隠された健康機能を解き明かすという研究を通して，人々の健康に貢献していきたい．

（引用文献）

1）Wurtman RJ, Regan M, Ulus I, Yu L. Effect of oral CDP-choline on plasma choline and uridine levels in humans. *Biochem. Pharmacol.* 60, 989–992, (2000)
2）Rao AM, Hatcher JF, Dempsey RJ. CDP-choline: Neuroprotection in transient forebrain ischemia of gerbils. *J. Neurosci. Res.* 58 (5), 697–705, (1999)
3）Lopez-Coviella I. Agut J. Savci V. Ortiz JA. Wurtman RJ., Evidence that 5'-cytidine- diphosphocholine can affect brain phospholipid composition by increasing choline and cytidine plasma levels. *J. Neurochem.* 65 (2), 889–894, (1995)
4）Alexander G, Schauss, EriNakazaki. 67-Citicoline (CDP-Choline), *Textbook of Natural Medicine* (*Fifth Edition*), 515–525. e3, (2020)
5）Eri Nakazaki, Eunice Mah, Danielle Citrolo, Fumiko Watanabe. Citicoline and memory function in healthy older adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J. Nutr.* 151 (8), 2153–2160, (2021)
6）Erin McGlade, Anna Monica Agoston, Jennifer DiMuzio, Miho Kizaki, Eri Nakazaki, Toshikazu Kamiya, Deborah Yurgelun-Todd. The effect of citcoline supplementation on motor speed and attention in adolescent males. *J. Atten. Disord.* 23 (2), 121–134, (2019)
7）Eri Nakazaki, Yasushi Yabuki, Hisanao Izumi, Yasuharu Shinoda, Fumiko Watanabe, Yukihiro Hishida, Ayako Kamimura, Kohji Fukunaga. Combined citicoline and docosahexaenoic acid treatment improves cognitive dysfunction following transient brain ischemia. *J. Pharmacol. Sci.* 139 (4), 319–324, (2019)

謝　辞　本研究を遂行するにあたり，キリンホールディングス株式会社ならびに協和発酵バイオ株式会社の関係者の皆様から多くのご支援ご指導を賜りました．研究グループのメンバーには，時に刺激的な議論で的確な助言を頂くとともに，暖かくサポートして頂きました．また，共同研究として研究を推進頂くと共に，ご指導賜りました先生方に深謝致します．改めまして，日々の研究を支えて下さった皆様に深く感謝致しますとともに，心から御礼申し上げます．

微生物酵素を用いた新規有用糖質素材の創出

株式会社林原　安　田　亜希子

はじめに

弊社は，独自に保有する糖質関連の微生物酵素を，澱粉に作用させることで，マルトース，トレハロースなどの低分子の糖質だけでなく，食物繊維素材であるイソマルトデキストリンなど比較的高分子の糖質についても数多く実用化してきた．微生物酵素は，澱粉を低分子化するだけでなく，グルコース同士の結合様式を変換する役割を持ち，酵素の組合せ方しだいで多種多様な分子サイズと結合様式をもつ糖質を作り出すことが可能である．

糖質の粘度や甘味，老化耐性などの性質は，分子サイズに大きく依存する．さらに，結合様式が変わると，これらの性質だけでなく，消化性など生体での利用にも変化が現れる．

本研究では，独自酵素を駆使した，老化しない高分子デキストリンと低分子の食物繊維素材の創出について紹介する．

1.　老化しない高分子デキストリンの開発

デキストリンは，粉末化基材，粘度を活かした物性のコントロールの他，エネルギー源としても広く活用されるが，食品中での老化が課題となることが多い．市販デキストリンは大きくても Mw が 1×10^5（デキストロース換算，DE; 2–5）であるが，分子量が大きいほど老化しやすいことが知られている．

我々は，土壌分離菌 *Paenibacillus alginolyticus* PP710 が産生する α-グルコシルトランスフェラーゼを重量平均分子量（Mw）1×10^6 のワキシーコーンスターチの部分加水分解物（WS-1000）に作用させて修飾高分子デキストリン（MWS-1000）をパイロットスケールで製造することに成功した[1]．MWS-1000 は，原料澱粉のアミロペクチンのグルコース鎖の非還元末端に α-1, 6分岐が導入された構造をしている（図1）．酵素の作用を制御することで，重量平均分子量約 1×10^6，数平均分子量約 3×10^4 の高分子デキストリンを得ることが可能で，その DE は1未満と極めて低値である[1]．

MWS-1000 は，30%（w/w）水溶液を冷蔵で4週間保存しても白濁による濁度の上昇はなく，レオロジーおよび熱量測定においても老化現象は確認されなかった[1, 2]．また，この溶液は凍結解凍を繰り返しても濁度が上昇せず（図2），粘度も低下しなかった．このように，MWS-1000 は低DE で分子量が大きいにもかかわらず，デキストリンが老化しやすい条件でも老化現象は観察されず，冷蔵・冷凍時の安定性に優れた特徴を持つことがわかった．WS-1000 の一部をマルトースに置き換えても老化を抑制できなかったため（図2），MWS-1000 の高い老化耐性は，原料澱粉のアミロペクチンのグルコース鎖の非還元末端に導入された α-1,6 分岐が寄与すると推察された[1]．

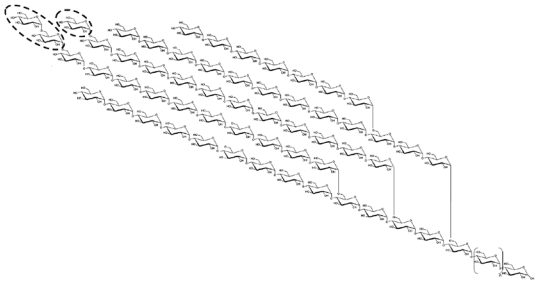


図1.　MWS-1000 の推定部分構造
破線部分は α-1,6 結合を持つグルコース残基を示す．

基本的な物性として，MWS-1000 は高分子特有の高い水和特性と粘度を示す[2, 3]．ゲル化した小麦澱粉の粘弾性に及ぼす MWS-1000 の影響を調べたところ，MWS-1000 含量が増加するにつれ線形粘弾性領域での貯蔵弾性率は低下し tan δ は増加し，市販カスタードクリームと同様の挙動を示した[2]．

生体内において，MWS-1000 は消化吸収されてエネルギー源となる[3]ため，流動食，介護食，スポーツ用途など，エネルギー供給をターゲットとした食品への配合も可能である．これらの特性と，安定で老化しないことを活かすことで，新しい物性や用途の食品設計に貢献できることが期待される．

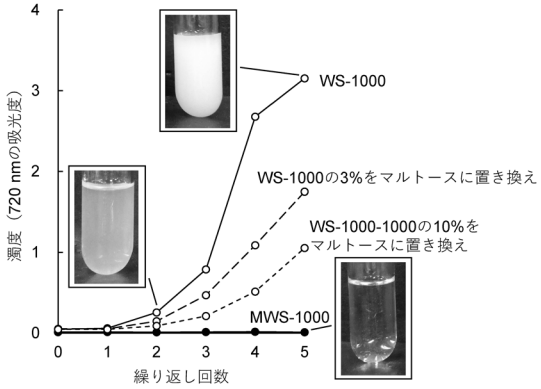


図2.　冷凍耐性
30%（w/w）水溶液について冷解凍を繰り返した．

2.　環状四糖水飴テトラリング®の開発

我々は，環状四糖の一種，環状ニゲロシルニゲロース（CNN, *cyclo*-{→6)-α-D-Glc*p*-(1→3)-α-D-Glc*p*-(1→6)-α-D-Glc*p*-(1→3)-α-D-Glc*p*-(1→}）がユニークな構造であり（図3），最も分子量の小さい食物繊維のひとつであることに注目してきたが，実用化には至っていなかった．市販されている一般的な食物繊維は分子量が大きく食品物性に大きな影響を及ぼすこと，また食品加工のプロセスにおいて作業性が悪いことなどの課題に着目し，分子量が小さく，水飴形態で作業性の良い食物繊維素材の開発を目指した．そこで，すでに確立された従来の CNN の製法[4]を改良し，CNN を生成する *Bacillus globisporus* N75 由来の 6-α-グルコシルトランスフェラーゼと 3-α-イソマル

トシルトランスフェラーゼの2つの酵素と，*B. stearothermophilus* TC-91由来のシクロデキストリングルカノトランスフェラーゼ，*Pseudomonas amyloderamosa*由来イソアミラーゼを組み合わせて，澱粉から工業スケールでCNN水飴を製造することに成功した[5–7, 12]．本水飴は，CNNを主成分とし，分岐CNNや直鎖のα-1,3あるいはα-1,6グルコシル残基からなる糖質から構成され（図3），食物繊維が76%（酵素-HPLC法），Mwが807と小さく，適度な甘味（甘味度；25）を示した[8, 12]．本水飴の最大無作用量は，男性で0.88 g/kg体重，女性で0.89 g/kg体重と判定され，下痢を起こしにくい食物繊維素材であることが明らかになった[8, 12]．また，本水飴のカロリーはCNNが0 kcal/gであることと，CNN以外の部分は消化吸収されることから2 kcal/gであると算出された[9–12]．本水飴摂取時の血糖値およびインスリン濃度の上昇は穏やかであった[9, 12]．実際に，種々の食品に添加しても元々の食品物性にほとんど影響を及ぼさず，食物繊維を強化することができた．物性面では，CNNのガラス転移温度は直鎖四糖よりも高いことが特徴的であり[6, 12]，既存の水飴とは異なる新しい用途の発見が今後期待される．これらの成果を受け2021年6月に，本水飴はテトラリング®の製品名で上市するに至った（製品規格：表1）．

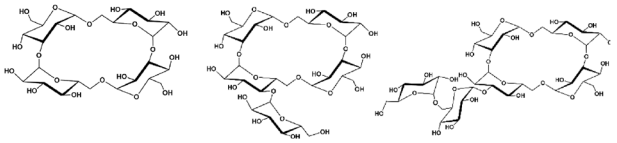


図3. CNNおよび主な分岐CNNの構造式
左からCNN，4-*O*-glucosyl-CNN，3-*O*-isomaltosyl-CNN.

表1. テトラリング®の製品規格

固形分	71.0%以上
pH*	3.5～6.5
食物繊維（酵素-HPLC法）	72.0%以上（固形分当たり）
総環状四糖量	45.0%以上（固形分当たり）
グルコース	6.0%以下（固形分当たり）

*30%水溶液を測定.

テトラリング®の特徴は[7, 12]，既存の食物繊維素材の抱える膨らまない，べたつくといった課題を解決できることである．主な解決例を図4に示す．現在，多くの食品メーカーにおいて評価を進めていただいており，既に採用された食品が販売されている．また，さらなる用途開発を進めており，食品への配合評価だけでなく，腸を起点とした生理作用の評価[13]などを進め，人々の健康増進への貢献を目指している．

図4. テトラリング®による食物繊維配合食品の課題解決例
いずれも左が一般的な高分子の食物繊維素材，右がテトラリング®の配合品.

おわりに

本研究では，独自に保有する微生物酵素を駆使することで，澱粉から高分子であるにもかかわらず老化しないデキストリンや，食物繊維としては分子量が小さく食品加工しやすい環状四糖水飴を創出することができた．これらの糖質は，澱粉を低分子化しただけでは得られない性質を有しており，多様化が進む食品加工において役立つ素材になることが期待される．

（引用文献）

1) Yasuda A, Miyata M, Sano O *et al.* A novel dextrin produced by the enzymatic reaction of 6-α-glucosyltransferase. I. The effect of nonreducing ends of glucose with by α-1,6 bonds on the retrogradation inhibition of high molecular weight dextrin. *Biosci Biotechnol Biochem*, Vol 85, p 1737–1745, (2021).
2) Sumida R, Kishishita S, Yasuda A *et al.* A novel dextrin produced by the enzymatic reaction of 6-α-glucosyltransferase. Ⅱ. Practical advantages of the novel dextrin as a food modifier. *Biosci Biotechnol Biochem*, Vol 85, p 1746–1752, (2021)
3) 安田亜希子，伊藤理恵，小川　亨ら．老化しない新規高分子デキストリンは高い水和特性に起因するユニークな物性を示すとともに消化吸収されエネルギー源になる．日本農芸化学会2020年度大会講演要旨集，p 491, (2020)
4) Aga H, Nishimoto T, Kuniyoshi M *et al.* 6-α-glucosyltransferase and 3-α-isomaltosyltransferase from *Bacillus globisporus* N75. *J Biosci Bioeng*, Vol 95, p 215–224, (2003)
5) 安田亜希子，宮田　学，山本拓生ら．環状四糖（CNN）水あめの調製法の検討．日本農芸化学会2021年度大会講演要旨集，p 323, (2021)
6) 川内優輝，安田亜希子，宮田　学ら．環状四糖（CNN）水あめの工業スケールでの調製とその構造および基礎物性．日本農芸化学会2021年度大会講演要旨集，p 324, (2021)
7) 安田亜希子，宮田　学，山本拓生ら．環状四糖を含有する糖組成物とその用途並びに製造方法．WO2021/066159
8) 櫻井岳夫，安田亜希子，黒瀬真弓ら．環状四糖（CNN）水あめの諸性質と下痢に対する最大無作用量．日本農芸化学会2021年度大会講演要旨集，p 325, (2021)
9) 内田智子，安田亜希子，溝手晶子ら．環状四糖（CNN）水あめの消化性および整腸作用．日本農芸化学会2021年度大会講演要旨集，p 758, (2021)
10) 溝手晶子，安田亜希子，石田有希ら．環状四糖（CNN）水あめのエネルギー評価とヒト腸内発酵性．日本農芸化学会2021年度大会講演要旨集，p 759, (2021)
11) Mizote A, Yasuda A, Yoshizane C *et al.* Evaluation of the relative available energy of cyclic nigerosylnigerose using breath hydrogen excretion in healthy humans. *Biosci Biotechnol Biochem*, Vol 85, p 1485–1491, (2021)
12) Yasuda A, Mizote A, Miyata M *et al.* Development of a method for preparing cyclic nigerosylnigerose (CNN) syrup and investigation of its value as a dietary fiber. *Biosci Biotechnol Biochem*, (投稿中)
13) Tsuruta T, Katsumata E, Mizote A *et al.* Cyclic nigerosylnigerose ameliorates DSS-induced colitis with restoration of goblet cell number and increase in IgA reactivity against gut microbiota in mice. *Biosci Microbiota, Food Heal*, Vol 39, p 188–196 (2020)

謝　辞　本研究は，株式会社林原の研究・開発・営業に携わる多くの方々に支えていただきながらおこなわれたものです．また，国立大学法人 広島大学大学院 川井清司教授，国立大学法人岡山大学大学院 鶴田剛司准教授との共同研究は素材の性質を見極めるうえで欠かせないものであります．本学会の皆様に多くのご指導ご鞭撻を賜りましたことも，本研究を進めるうえで大きな支えとなりました．心より感謝申し上げます．

日本農芸化学会
鈴　木　賞

日本農学会扱

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

本　会　扱

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

日本農芸化学会賞

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
1	昭和61年（1986）	微生物機能の解析と応用に関する研究	別府　輝彦	東大農
2	昭和61年（1986）	微生物酵素の機能開発の新展開	山田　秀明	京大農
3	昭和62年（1987）	蛋白質高生産菌の発見と応用に関する研究	鵜高　重三	名大農
4	昭和62年（1987）	植物培養細胞の機能分化と物質生産に関する基盤的研究	山田　康之	京大農
5	昭和63年（1988）	昆虫脳神経ペプチドに関する生物有機化学的研究	鈴木　昭憲	東大農
6	昭和63年（1988）	細菌細胞表層に関する研究	水島　昭二	東大応微研・名大農
7	平成元年（1989）	好アルカリ性微生物とアルカリ酵素の研究	掘越　弘毅	東工大工
8	平成元年（1989）	微生物生活環制御物質に関する生物有機化学的研究	丸茂　晋吾	名大農
9	平成2年（1990）	細胞増殖・分化の制御に関与する天然生理活性物質の有機化学的研究	小清水弘一	京大農
10	平成2年（1990）	酵母菌の性分化シグナルに関する研究	福井　作蔵	福山大工
11	平成3年（1991）	植物細胞オルガネラの動的性状の生化学的・分子生物学的研究	旭　正	名大農
12	平成3年（1991）	遺伝子の高次構造と機能発現に関する分子生物学的研究	駒野　徹	京大農
13	平成4年（1992）	アミノ酸代謝関連酵素の新しい機能と応用面の開発	左右田健次	京大化研
14	平成4年（1992）	海洋生物毒の化学および動態に関する研究	安元　健	東北大農
15	平成5年（1993）	葉緑体での活性酸素の生成と消去の分子機構	浅田　浩二	京大食研
16	平成5年（1993）	生体膜リン脂質の多機能性に関する生化学的研究	鬼頭　誠	京大食研
17	平成6年（1994）	食品の多用な機能の解析と設計に関する酵素学的・分子生物学的研究	荒井　綜一	東大農
18	平成6年（1994）	細菌胞子の発芽と形成に関する分子生物学的研究	小林　泰夫	東農工大農
19	平成7年（1995）	ゼニゴケ葉緑体およびミトコンドリアゲノムの全構造の解明	大山　莞爾	京大農
20	平成7年（1995）	複合糖質に関する合成研究	小川　智也	東大院農・理研
21	平成8年（1996）	アブラナ科植物の自家不和合性に関する生物有機化学的及び分子生物学的研究	磯貝　彰	奈良先端大
22	平成8年（1996）	合成化学を機軸とした生理活性天然物研究と新展開	市原　耿民	北大農
23	平成9年（1997）	酵母細胞の分子育種に関する遺伝生化学的研究	木村　光	京大食研
24	平成9年（1997）	C-P結合形成の分子機構の解明―生物有機化学と分子生物学の接点	瀬戸　治男	東大分生研
25	平成10年（1998）	分子遺伝学的手法にもとづく生物生産の増強に関する基盤研究	魚住　武司	東大院農生科
26	平成10年（1998）	赤血球造血因子（エリスロポエチン）の新しい生理作用の発見と生合成の調節機構に関する研究	佐々木隆造	京大院農
27	平成11年（1999）	黄色ブドウ球菌の細胞崩壊毒素の遺伝子，構造及び作用機構の解明	神尾　好是	東北大農
28	平成11年（1999）	微生物遺伝子の発現制御に関する基礎および応用研究	塚越　規弘	名大院生農
29	平成12年（2000）	生物の信号伝達に関する生物有機化学的研究	磯部　稔	名大院生農
30	平成12年（2000）	食品アレルギーの誘導・抑制に関与する腸管免疫の特性に関する研究	上野川修一	東大院農生科
31	平成13年（2001）	微生物機能タンパク質の分子細胞学的研究	熊谷　英彦	京大院生科
32	平成13年（2001）	光に応答する植物遺伝子に関する応用分子生物学的研究	佐々木幸子	名大院生農
33	平成14年（2002）	酸化ストレス制御を中心とする食品機能因子の化学と作用機構に関する研究	大澤　俊彦	名大院生農
34	平成14年（2002）	生理活性シアロ糖鎖の構造と機能に関する化学生物学的研究	木曽　真	岐阜大農
35	平成15年（2003）	ペプチド性新植物細胞増殖因子ファイトスルフォカインに関する研究	坂神　洋次	名大院生農
36	平成15年（2003）	有用物質生産のための微生物プロセスの開発に関する基盤的研究	清水　昌	京大院農
37	平成16年（2004）	微生物の新規窒素代謝の発見とその解明	祥雲　弘文	東大院農生科
38	平成16年（2004）	His-Asp リン酸リレー情報伝達機構の普遍性と多様性の体系的理解	水野　猛	名大院生農
39	平成17年（2005）	微生物二次代謝の動的精密分子解析と新機能酵素の開拓	柿沼　勝己	東工大院理工
40	平成17年（2005）	酵母Ca^{2+}シグナルの機能に関する分子生物学的研究	宮川　都吉	広島大院先端物質
41	平成18年（2006）	細菌における蛋白質局在化機構の研究	徳田　元	東大分生研
42	平成18年（2006）	放線菌の二次代謝、形態分化の制御機構の解明	堀之内末治	東大院農生科
43	平成19年（2007）	味覚に関する分子生物学的・食品科学的研究	阿部　啓子	東大院農生科
44	平成19年（2007）	微生物「超チャネル」に関する分子生物学的・構造生物学的研究	村田　幸作	京大院農
45	平成20年（2008）	新しい酵素機能の開拓と産業利用に関する研究	浅野　泰久	富山県大工
46	平成20年（2008）	産業利用を目指したタンパク質構造解析	田之倉　優	東大院農生科
47	平成21年（2009）	微生物二次代謝産物に関するケミカルバイオロジー	長田　裕之	理研
48	平成21年（2009）	ガ類性フェロモン産生の分子機構に関する生物有機化学的研究	松本　正吾	理研
49	平成22年（2010）	ヒト ABC タンパク質の生理的役割と分子メカニズムの解明	植田　和光	京大院農
51	平成23年（2011）	特性を持つ高等植物培養細胞を用いた機能の解析と再構築	佐藤　文彦	京大院生命
52	平成23年（2011）	分子遺伝学を基盤とした天然生理活性物質の化学生物学的研究	吉田　稔	理研基幹研
53	平成24年（2012）	糖タンパク質の機能解析をめざす複合科学的研究	伊藤　幸成	理研基幹研
54	平成24年（2012）	蛋白質の合成・成熟・品質管理を基盤とした分子生物学・細胞工学的研究	河野　憲二	奈良先端大バイオ
55	平成25年（2013）	光合成生物の環境ストレス応答・耐性の分子機構に関する研究	重岡　成	近畿大農
56	平成25年（2013）	油脂の嗜好性に関する栄養生理学的研究	伏木　亨	京大院農
57	平成26年（2014）	酸化還元酵素・電極共役系を基盤とした生物電気化学研究の展開	加納　健司	京大院農
58	平成26年（2014）	分析化学を基盤とした食品機能性研究の先導的展開	宮澤　陽夫	東北大院農
59	平成27年（2015）	細胞表層活用の基盤開拓	植田　充美	京大院農
60	平成27年（2015）	微生物代謝および酵素の分子機構と機能開発	小林　達彦	筑波大院生環
61	平成28年（2016）	メタボリック症候群調節因子の栄養生化学的研究	河田　照雄	京大院農
62	平成28年（2016）	コレステロール代謝制御の分子細胞生物学研究	佐藤隆一郎	東大院農生科
63	平成29年（2017）	植物ホルモン機能の化学的制御とその応用に関する研究	浅見　忠男	東大院農生科
64	平成29年（2017）	細菌情報伝達ネットワークの分子機構と情報伝達阻害型薬剤の開発	内海龍太郎	近大農
65	平成30年（2018）	原核微生物の生命機能メカニズムに関する研究～バクテリアからアーキアへ～	石野　良純	九大院農
66	平成30年（2018）	麹菌における有用遺伝子の発現制御機構の解明とその応用研究	五味　勝也	東北大院農
67	平成31年（2019）	アミロイドβの毒性配座理論を基盤としたアルツハイマー病の予防戦略	入江　一浩	京大院農
68	平成31年（2019）	生合成マシナリー再構築による生理活性物質の生産と多様性創出機構の解明	及川　英秋	北大院理
69	令和2年（2020）	高等菌類由来の生物活性物質に関する化学的研究	河岸　洋和	静岡大グリーン科技研
70	令和2年（2020）	酵母のストレス耐性に関する新規な分子機構と高機能開発	高木　博史	奈良先端大
71	令和3年（2021）	植物フラボノイドの生合成と構造的多様性に関する酵素科学的研究	中山　亨	東北大院工
72	令和3年（2021）	昆虫の神経イオンチャネルと除虫菊によるピレスリン生合成の制御に関する化学生物学的研究	松田　一彦	近畿大農

日本農芸化学会功績賞

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
1	昭和61年（1986）	微生物資源の分類と菌株保存	飯塚　廣	東京理大
2	昭和61年（1986）	乳および卵蛋白質の構造と機能に関する生化学的ならびに物理化学的研究	山内　邦男	東大農
3	昭和62年（1987）	抗生物質研究における生物有機化学的展開	大岳　望	東大応微研
4	昭和62年（1987）	デンプン科学における物理化学的手法の展開	小野宗三郎	前阪府大
5	昭和63年（1988）	酢酸菌の生化学的研究	飴山　實	山口大農
6	昭和63年（1988）	微生物の化学分類に関する研究	駒形　和男	東大応微研
7	平成元年（1989）	ユーグレナの細胞機能の解析と新規資源生物としての利用	北岡正三郎	阪府大農
8	平成元年（1989）	生理活性物質の構造活性相関と分子設計に関する研究	藤田　稔夫	京大農
9	平成2年（1990）	微生物の好気条件における応答機能の解明と分子育種に関する研究	矢野　圭司	東大農
10	平成2年（1990）	生体異物による代謝変動と制御に関する栄養学的研究	吉田　昭	名大農
11	平成3年（1991）	生物活性物質を生産する微生物とその応用に関する研究	岡見　吉郎	微化研
12	平成3年（1991）	食品・生体系におけるアミノカルボニル反応に関する研究	加藤　博通	東大農
13	平成4年（1992）	酵素反応の速度論的解析の展開	廣海啓太郎	福山大工
14	平成4年（1992）	植物起源の生理活性蛋白質の構造と機能に関する研究	船津　軍喜	九大農
15	平成5年（1993）	抗菌性物質の生産，作用，耐性に関する研究	伊﨑　和夫	東北大農
16	平成5年（1993）	微生物プロテアーゼに関する研究―構造・活性相関―	鶴　大典	長崎大薬
17	平成6年（1994）	健康・栄養に関与する細胞機能の生化学的研究	杉本　悦郎	京大農
18	平成6年（1994）	食品の物性，加工操作，フラクタル構造等に関する基礎工学的研究	矢野　俊正	横浜国大工
19	平成7年（1995）	糖鎖生物機能の分子的解析と生命科学への応用	長谷川　明	岐阜大農
20	平成7年（1995）	生物間相互作用に関わる植物二次代謝産物の化学的研究	水谷　純也	北大農
21	平成8年（1996）	生体触媒の機能解析と応用に関する研究	小田　順一	京大化研
22	平成8年（1996）	微生物機能の資源・環境問題への利用に関する基礎的研究	児玉　徹	東大院農生科
23	平成9年（1997）	産業酵素の機能開発に関する分子論的研究と応用	一島　英治	東北大農
24	平成9年（1997）	コレステロール並びに脂肪酸代謝の制御に関する食品栄養学的研究	菅野　道廣	九大農
25	平成10年（1998）	動物の遺伝子，クロマチン，染色体の分子細胞生物学的研究	水野　重樹	東北大農
26	平成10年（1998）	生理活性タンパク質の構造と機能に関する研究	山﨑　信行	九大農
27	平成11年（1999）	グリコシダーゼの分子機構に関する研究	千葉　誠哉	北大農
28	平成11年（1999）	X線結晶解析とタンパク質工学による酵素の構造と機能に関する研究	松澤　洋	東大院農生科
29	平成12年（2000）	生理活性物質を用いた免疫系および骨代謝系細胞の分化と機能発現機構の解析	永井　和夫	東工大生命理工
30	平成12年（2000）	枯草菌における有用菌体外酵素の生産制御・分泌経路およびゲノムの解析と応用	山根　國男	筑波大生科
31	平成13年（2001）	新規微生物現象の解明と応用に関する研究	緒方　靖哉	九大院農
32	平成13年（2001）	複合ゲノム系における基本遺伝システムの解析	高橋　秀夫	東大分生研
33	平成14年（2002）	海産無脊椎動物の初期発生に関する化学生物学的研究	池上　晋	広島大生物生産
34	平成14年（2002）	生理活性物質の探索とその利用	冨田　房男	北大院農
35	平成15年（2003）	有用微生物酵素に関する基礎と応用	荒井　基夫	阪府大院農生
36	平成15年（2003）	糖蛋白質の合成及び細胞内輸送の阻害剤の発見と作用機構の研究	高月　昭	理研
37	平成16年（2004）	微生物の新規な代謝機能の解明とその応用に関する研究	加藤　暢夫	京大院農
38	平成16年（2004）	古細菌新規エーテル型リン脂質に関する進化的，分類学的，生態学的研究	古賀　洋介	産医大医
39	平成17年（2005）	微生物の形態分化・二次代謝の遺伝生理学的解析と応用研究	越智　幸三	食総研
40	平成17年（2005）	環境分野における微生物の新規な代謝機能の開発と分子基盤	古川　謙介	九大院農
41	平成18年（2006）	フラボノイドの生態生物化学に関する研究	田原　哲士	北大院農
42	平成18年（2006）	ジベレリンの生理作用の多様性解明に関する研究	山口五十麿	東大院農生科
43	平成19年（2007）	酵母の糖鎖生物学および糖鎖工学に関する研究	地神　芳文	産総研
44	平成19年（2007）	枯草菌代謝ネットワークのカタボライト制御の分子機作	藤田泰太郎	福山大生命工
45	平成20年（2008）	微生物による合成高分子の分解・代謝に関する生化学的・分子生物学的研究	河合富佐子	岡山大資生研
46	平成20年（2008）	食品機能分子と腸管系の相互作用の解析	清水　誠	東大院農生科
47	平成21年（2009）	枯草菌の遺伝・育種に関する先導的研究	河村富士夫	立教大理
48	平成21年（2009）	菌類の生理活性二次代謝産物に関する生物有機化学的研究	佐々　武史	山形大名誉教授
49	平成22年（2010）	食品成分に関する脂質栄養学的研究	今泉　勝己	九大院農
50	平成22年（2010）	好熱菌由来の極限酵素の機能開発	大島　敏久	九大院農
51	平成23年（2011）	麹菌の細胞生物学的解析と応用に関する研究	北本勝ひこ	東大院農生科
52	平成23年（2011）	微生物によるヘテロオリゴ糖代謝の分子細胞学的解析と複合糖質工学の新展開	山本　憲二	石川県大資源研
53	平成24年（2012）	植物に含まれる生理活性物質の化学と生理機能に関する研究	山根　久和	東大生物工学セ
54	平成24年（2012）	有用微生物の細胞機能に関する分子遺伝生化学的研究	依田　幸司	東大院農生科
55	平成25年（2013）	バイオインフォマティックスによる生物機能開発	久原　哲	九大院農
56	平成25年（2013）	昆虫生理活性物質の化学生態学的研究	西田　律夫	京大院農
57	平成26年（2014）	食品製造における速度過程が関与する現象の工学的解析	安達　修二	京大院農
58	平成26年（2014）	植物機能高度活用のための分子基盤開発	横田　明穂	奈良先端大バイオ
59	平成27年（2015）	翻訳後修飾および薬物代謝における硫酸化の意義・機能に関する研究	水光　正仁	宮崎大農
60	平成28年（2016）	微生物による芳香族化合物分解システムの生化学的・分子生物学的解明	福田　雅夫	長岡技科大工
61	平成28年（2016）	食品成分の体調調節機能に関する統合的研究	山田　耕路	崇城大生物生命
62	平成29年（2017）	核酸結合タンパク質の構造機能相関と機能開発	木村　誠	九大院農
63	平成29年（2017）	微生物ゲノムの解読と機能解析	吉川　博文	東農大応生
64	平成30年（2018）	がん細胞の特性を標的とする阻害剤の化学生物学的研究	井本　正哉	慶應大理工
65	平成30年（2018）	タンパク質の新機能性開発に関する多面的基盤研究	裏出　令子	京大院農
66	平成31年（2019）	糸状菌における多糖分解酵素遺伝子群の発現制御に関する研究	小林　哲夫	名大院生命農
67	平成31年（2019）	生体情報応答性カルシウム結合蛋白質およびその相互作用因子に関する構造と機能	牧　正敏	名大院生命農
68	令和2年（2020）	ゲノム合成からゲノム移動までの一気通貫システム開発	板谷　光泰	高機能遺伝子デザイン技研組合
69	令和2年（2020）	バクテリアによる γ-グルタミル化合物代謝の遺伝生化学的・構造生物学的研究とその応用展開	鈴木　秀之	京都工繊大
70	令和3年（2021）	微生物由来の産業用酵素の探索，構造機能解析とバイオテクノロジーへの応用	稲垣　賢二	岡山大院環境生命
71	令和3年（2021）	アミノ酸代謝関連酵素の分子基盤と機能開発	吉村　徹	名大院生命農

農芸化学技術賞

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
1（イ）	昭和43年（1968）	清酒製造法の機械化	安藤　智雄	大倉酒造
（ロ）			栗山　一秀	大倉酒造
（ハ）			今安　　聰	大倉酒造
2（イ）	昭和43年（1968）	新型屋外醗酵貯酒タンクの開発と実用化	髙柳　　正	朝日麦酒
（ロ）			原田　恒雄	朝日麦酒
3（イ）	昭和44年（1969）	イミドメチル菊酸エステルの創製に関する研究	加藤　武明	住友化学工業
（ロ）			植田　賢三	住友化学工業
4（イ）	昭和44年（1969）	黒麹菌の耐酸性プロテアーゼの研究並びにその工業化	吉田　文彦	キッコーマン醤油
（ロ）			一島　英治	キッコーマン醤油
5（イ）	昭和45年（1970）	洗剤配合用アルカリ・プロテアーゼの研究ならびに工業生産	草井　　清	長瀬産業
（ロ）			小巻　利章	長瀬産業
6	昭和45年（1970）	デキストランの工業的製造法の確立	篠田　　晃	名糖産業
7	昭和46年（1971）	発酵工程の自動化についての貢献	七字　三郎	微工研
8（イ）	昭和46年（1971）	注射用無水結晶ぶどう糖（α-D-型およびβ-D-型）の製造	山下　一男	東海糖業
（ロ）			服部　圭助	東海糖業
（ハ）			伊藤　芳直	東海糖業
9	昭和47年（1972）	活性スラッジ法による産業排水の処理	小野　英男	住友重機械工業
10	昭和48年（1973）	コラーゲンの新しい応用	宮田　暉夫	日本皮革
11（イ）	昭和49年（1974）	清酒泡なし酵母の造成およびその実用化	大内　弘造	醸試
（ロ）			布川弥太郎	醸試
（ハ）			熊谷知栄子	醸試
（ニ）			秋山　裕一	国税庁鑑定企画
12（イ）	昭和49年（1974）	甜菜糖製造におけるメリビアーゼ応用新技術の開発とその工業化	鈴木　英雄	微工研
（ロ）			上林　　明	微工研
（ハ）			小原　潤一	北海道糖業
13	昭和50年（1975）	ジベレリンを利用する無発芽麦芽製造法の開発	田原　早苗	朝日麦酒
14（イ）	昭和51年（1976）	発酵排液を活用した有機入り化成肥料の製造法	河盛　好昭	協和発酵工業
（ロ）			平野　欣也	協和発酵工業
15（イ）	昭和51年（1976）	微生物加水分解酵素の応用開発	辻阪　好夫	阪市工研
（ロ）			岡田　茂孝	阪市工研
16	昭和52年（1977）	配合飼料生産技術の改良	麻生　和衛	日本農産工業
17（イ）	昭和52年（1977）	ポリビニルアルコールの微生物分解とその含有排水処理への応用	鈴木　智雄	微工研
（ロ）			太宰　宙朗	微工研
（ハ）			福永　和二	クラレ
18	昭和53年（1978）	高強度コンクリート用高性能減水剤の研究開発	服部　健一	花王石鹸
19（イ）	昭和53年（1978）	醸造酢の新生産技術と利用法の開発	正井　博之	中埜酢店
（ロ）			川村　吉也	中埜酢店
（ハ）			山田　弘毅	中埜酢店
20	昭和54年（1979）	ビール製造技術に関する化学的並びに微生物学的研究	天羽　幹夫	朝日麦酒
21（イ）	昭和55年（1980）	酵素法による L-リジン製造法の開発	福村　　隆	阪市大理
（ロ）			加藤　嵩一	東レ
22（イ）	昭和55年（1980）	サリノマイシンの発見と発酵生産技術の開発	宮崎　幸雄	科研化学
（ロ）			原　　正幸	科研化学
23（イ）	昭和56年（1981）	新ステロイド醗酵の開発	今田　幸男	三菱化成
（ロ）			石川　八郎	三菱化成
（ハ）			西川大吉郎	三菱化成
24	昭和56年（1981）	酵母を用いる食品工業排水新処理法の開発	吉沢　　淑	醸試
25（イ）	昭和57年（1982）	セラチオペプチダーゼの工業生産とその医薬への利用	友田　勝巳	武田薬品工業
（ロ）			宮田　孝一	武田薬品工業
（ハ）			磯野　正雄	元武田薬品工業
（ニ）			大村栄之助	武田薬品工業
26（イ）	昭和58年（1983）	3-フェノキシベンジル系合成ピレスロイドの発明・開発	板谷　信重	住友化学工業
（ロ）			松尾　憲忠	住友化学工業
（ハ）			奥野　吉俊	住友化学工業
（ニ）			吉岡　宏輔	住友化学工業
27（イ）	昭和58年（1983）	有用キラーワイン酵母によるワイン純粋醸造法の開発と産膜病の防止	原　　昌道	醸試
（ロ）			飯村　　穣	醸試
（ハ）			大塚　謙一	元醸試
28（イ）	昭和59年（1984）	穀類原料の無蒸煮・低温蒸煮アルコール醗酵技術の開発	松元　信也	サントリー
（ロ）			吉栖　　肇	サントリー
（ハ）			宮田　　進	サントリー
（ニ）			井上　　繁	サントリー
29（イ）	昭和59年（1984）	微生物によるリパーゼの工業生産とその利用	町田　晴夫	名糖産業
（ロ）			東　　俊彦	名糖産業
（ハ）			国生　純孝	名糖産業
30（イ）	昭和60年（1985）	L-システインの新製造法の開発と工業化	佐野孝之輔	味の素
（ロ）			山本　　泰	味の素
（ハ）			楠本　勇夫	味の素
（ニ）			横関　健三	味の素
31（イ）	昭和61年（1986）	植物細胞培養によるシコニン系化合物の生産	藤田　泰宏	三井石油化学工業
（ロ）			菅　　忠三	三井石油化学工業
（ハ）			原　　康弘	三井石油化学工業
（ニ）			松原　浩一	三井石油化学工業
32（イ）	昭和61年（1986）	酵素法によるヒト・インシュリンの半合成	森原　和之	東宝薬品工業
（ロ）			岡　　達	塩野義製薬
（ハ）			続木　博茂	塩野義製薬

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
33（イ）	昭和62年（1987）	ライトビールの創成～香味品質の設計技法の開発と応用	木村　良臣	キリンビール
（ロ）			橋本　直樹	キリンビール
（ハ）			長島　義明	キリンビール
（ニ）			吉岡　和夫	キリンビール
34（イ）	昭和62年（1987）	フラクトオリゴ糖の工業生産とその利用開発	日高　秀昌	明治製菓
（ロ）			栄田　利章	明治製菓
（ハ）			足立　　堯	明治製菓
（ニ）			斉藤　安弘	明治製菓
35（イ）	昭和63年（1988）	微生物によるアクリルアミド製造法の開発と工業化	中井　公忠	日東化学工業
（ロ）			渡辺　一郎	日東化学工業
（ハ）			佐藤　好昭	日東化学工業
（ニ）			榎本　兼彦	三菱レイヨン
36（イ）	昭和63年（1988）	家畜用抗生物質チオペプチン，ビコザマイシンの発見と開発	三好　歳雄	藤沢薬品工業
（ロ）			青木　初夫	藤沢薬品工業
（ハ）			向阪　正信	藤沢薬品工業
（ニ）			許斐　聡雄	藤沢薬品工業
37（イ）	平成元年（1989）	酵素法による7-アミノセファロスポラン酸（7ACA）製造技術の研究	都築　勝昭	旭化成工業
（ロ）			渋谷　友三	東洋醸造
（ハ）			小松　謙一	旭化成工業
（ニ）			市川　茂彰	旭化成工業
38（イ）	平成元年（1989）	アミノ配糖体抗生物質アストロミシンの開発	奈良　　高	協和発酵工業
（ロ）			岡地　　諒	協和発酵工業
（ハ）			手柴　貞夫	協和発酵工業
（ニ）			倉都　祥行	協和発酵工業
39（イ）	平成2年（1990）	シアル酸及び関連酵素の発酵生産と臨床検査薬の開発	塚田　陽二	マルキン醤油
（ロ）			太田　泰弘	マルキン醤油
（ハ）			杉森　恒武	マルキン醤油
40（イ）	平成2年（1990）	洗剤用アルカリセルラーゼの開発	伊藤　　進	花王
（ロ）			川合　修次	花王
（ハ）			岡本暉公彦	花王
41（イ）	平成3年（1991）	圧力をプロセスに用いる果実加工食品の開発	堀江　　雄	明治屋
（ロ）			木村　邦男	明治屋
（ハ）			堀　　恵一	三菱重工業
42（イ）	平成3年（1991）	工業生産用ファージベクターの開発とそれによる診断用酵素の生産	中野　衛一	キッコーマン
（ロ）			小山　泰二	キッコーマン
（ハ）			鈴木　　勝	キッコーマン
（ニ）			増田　　力	野田産研
43（イ）	平成4年（1992）	性フェロモンによる害虫防除	小川　欽也	信越化学工業
（ロ）			山本　　昭	信越化学工業
（ハ）			手塚　晴也	信越化学工業
（ニ）			福本　毅彦	信越化学工業
44（イ）	平成4年（1992）	実用的なATP再生系の構築とヌクレオチド類生産への応用	藤尾　達郎	協和発酵工業
（ロ）			丸山　明彦	協和発酵工業
（ハ）			杉山　喜好	協和発酵工業
（ニ）			古屋　　晃	協和発酵工業
45（イ）	平成5年（1993）	アサヒスーパードライの開発	薄葉　　久	アサヒビール
（ロ）			中川　正人	アサヒビール
（ハ）			江藤　正和	アサヒビール
46（イ）	平成5年（1993）	家庭・防疫用ピレスロイド―エトック®―の開発	梅村　武明	住友化学工業
（ロ）			広原日出男	住友化学工業
（ハ）			矢野　俊彦	住友化学工業
47（イ）	平成6年（1994）	フェロモンを利用したトラップの開発	小野　幹夫	富士フレーバー
（ロ）			森　　正隆	日本たばこ産業
（ハ）			Leal, Walter Soares	蚕糸・昆虫農技研
48（イ）	平成6年（1994）	鶏卵抗体の大量生産および産業利用技術の開発	八田　　一	太陽化学
（ロ）			赤地　重光	太陽化学
（ハ）			金　　武祚	太陽化学
49（イ）	平成7年（1995）	免疫抑制剤FK506（タクロリムス）の発見と開発	木野　　亨	藤沢薬品工業
（ロ）			後藤　俊男	藤沢薬品工業
（ハ）			細田　純而	藤沢薬品工業
（ニ）			奥原　正国	藤沢薬品工業
50（イ）	平成7年（1995）	トランスグルタミナーゼの有用性研究とその実用化	本木　正雄	味の素
（ロ）			添田　孝彦	味の素
（ハ）			安藤　裕康	天野製薬
（ニ）			松浦　　明	天野製薬
51（イ）	平成8年（1996）	タンパク質誘導体新薬「ノイアップ」の開発	伊藤　菁莪	協和発酵工業
（ロ）			久我　哲郎	協和発酵工業
（ハ）			岡部　正実	協和発酵工業
（ニ）			横尾　義春	協和発酵工業
52（イ）	平成8年（1996）	遺伝子組換え法によるpre-S2含有B型肝炎ワクチン製造法の開発	藤沢　幸夫	武田薬品工業
（ロ）			黒田　俊一	神戸大バイオ研
（ハ）			小林　　真	武田薬品工業
（ニ）			垣沼　淳司	名大農
53（イ）	平成9年（1997）	耐熱性酵素の工業的生産と利用	中島　　宏	ユニチカ
（ロ）			永田　和彦	ユニチカ
（ハ）			影山　雅夫	ユニチカ
（ニ）			近藤　仁司	ユニチカ
54（イ）	平成9年（1997）	Coryneform bacteria MJ-233株の分子育種法の確立とその菌学的特徴を利用した新規バイオプロセスの開発	湯川　英明	三菱化学
（ロ）			寺沢　真人	三菱化学
（ハ）			小林　　幹	三菱化学
（ニ）			内田　康一	三菱化学

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
55（イ）	平成10年（1998）	新規酵素による澱粉からのトレハロース製造法の開発	杉本　利行	林原
（ロ）			久保田倫夫	林原生物化学研究所
（ハ）			仲田　哲也	林原生物化学研究所
（ニ）			津崎　桂二	林原生物化学研究所
56（イ）	平成10年（1998）	バクテリアセルロースの生産，物性の特徴とその利用	山中　　茂	味の素
（ロ）			渡部乙比古	味の素
（ハ）			井口　正俊	物質工学研
（ニ）			西　　美緒	ソニー
57（イ）	平成11年（1999）	プロアントシアニジンの機能性解明と開発	有賀　敏明	キッコーマン
（ロ）			細山　　浩	キッコーマン
（ハ）			徳武　昌一	キッコーマン
（ニ）			山越　　純	キッコーマン
58（イ）	平成11年（1999）	*Bacillus brevis* による上皮細胞増殖因子の工業的製造法の確立	高木　広明	ヒゲタ醤油
（ロ）			東條　　敬	ヒゲタ醤油
（ハ）			恵比須省吾	ヒゲタ醤油
（ニ）			宮内　　明	ヒゲタ醤油
59（イ）	平成12年（2000）	抗酸化製造法の展開―ビール品質劣化の理論的解明からその応用まで―	山岸　信久	サッポロビール
（ロ）			篠塚　　健	サッポロビール
（ハ）			高塩　仁愛	サッポロビール
（ニ）			金田　弘挙	サッポロビール
60（イ）	平成12年（2000）	D-アミノ酸生産用バイオリアクターの開発	高橋　里美	鐘淵化学工業
（ロ）			池中　康裕	鐘淵化学工業
（ハ）			難波　弘憲	鐘淵化学工業
（ニ）			矢島　麗嘉	鐘淵化学工業
61（イ）	平成13年（2001）	クレアチニン分解酵素群の開発および改良―クレアチニン測定検査薬の高性能化を目指して―	西矢　芳昭	東洋紡績
（ロ）			山本　和巳	東洋紡績
（ハ）			川村　良久	東洋紡績
（ニ）			愛水　重典	東洋紡績
62（イ）	平成14年（2002）	花色デザイン技術と花卉新品種の開発	久住　高章	サントリー
（ロ）			田中　良和	サントリー
（ハ）			鈴木　賢一	サントリー
（ニ）			勝元　幸久	サントリー
63（イ）	平成14年（2002）	新規機能性を付加した加工米の開発研究	森山　信雄	アルファー食品
（ロ）			篠崎　　隆	アルファー食品
（ハ）			金山　　功	アルファー食品
（ニ）			矢冨　伸治	アルファー食品
64（イ）	平成15年（2003）	新規昆虫成長制御剤ピリプロキシフェンの開発	波多腰　信	住友化学工業
（ロ）			西田寿美雄	住友化学工業
（ハ）			岸田　　博	シンク・ケミカル
（ニ）			大内　　晴	イージーエス
65（イ）	平成15年（2003）	*Helicobacter pylori* 抑制効果に優れたプロバイオティクスヨーグルトの開発	古賀　泰裕	東海大医
（ロ）			木村　勝紀	明治乳業
（ハ）			福井　宗徳	明治乳業
（ニ）			新井　秀武	明治乳業
66（イ）	平成16年（2004）	ホタルルシフェラーゼの応用開発	村上　成治	キッコーマン
（ロ）			辰巳　宏樹	キッコーマン
（ハ）			梶山　直樹	キッコーマン
（ニ）			榊原　達哉	キッコーマン
67（イ）	平成16年（2004）	抗真菌剤 Micafungin（FK463）の発見と開発	橋本　正治	藤沢薬品工業
（ロ）			岩元　俊朗	藤沢薬品工業
（ハ）			鶴海　泰久	藤沢薬品工業
（ニ）			橋本　道真	藤沢薬品工業
68（イ）	平成18年（2006）	高効率バイオ不斉還元システムの開発と工業化	八十原良彦	カネカ
（ロ）			木崎　憲之	カネカ
（ハ）			川野　　茂	カネカ
（ニ）			長谷川淳三	カネカ
69（イ）	平成18年（2006）	γ-アミノ酪酸含有乳製品乳酸菌飲料の開発	早川　和仁	ヤクルト本社
（ロ）			木村　雅行	ヤクルト本社
（ハ）			三沢　　宏	ヤクルト本社
（ニ）			赤星　良一	ヤクルト本社
70（イ）	平成19年（2007）	食酢の健康機能とおいしさの解明に基づく新飲用黒酢の開発	大島　芳文	ミツカン
（ロ）			多山　賢二	鈴峯女短大
（ハ）			赤野　裕文	ミツカン
（ニ）			岸　　幹也	ミツカングループ本社
71（イ）	平成19年（2007）	核酸系うま味調味料新製法の開発と工業化	三原　康博	味の素
（ロ）			城下　欣也	味の素
（ハ）			横山　正人	味の素
72（イ）	平成20年（2008）	胡麻に含まれるセサミンの機能解明と健康食品の開発	秋元　健吾	サントリー
（ロ）			新免　芳史	サントリー
（ハ）			沖田　定喜	サントリー
（ニ）			小野　佳子	サントリー
73（イ）	平成20年（2008）	新規ネオニコチノイド系殺虫剤クロチアニジンの開発	采女　英樹	住友化学
（ロ）			高延　雅人	住友化学
（ハ）			横田　篤宜	住友化学
（ニ）			赤山　敦夫	住友化学
74（イ）	平成21年（2009）	L-テアニンの工業的生産技術の確立と機能性食品としての研究開発	ジュネジャ レカ ラジュ	太陽化学
（ロ）			朱　　政治	太陽化学
（ハ）			大久保　勉	太陽化学
（ニ）			小関　　誠	太陽化学
75（イ）	平成22年（2010）	*Corynebacterium glutamicum* を用いたタンパク質分泌生産系の開発	菊池　慶実	味の素
（ロ）			萬年　輝久	味の素

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
（ハ）			竹中　康浩	味の素
（ニ）			小島淳一郎	味の素
76（イ）	平成22年（2010）	新奇蛋白質修飾酵素プロテイングルタミナーゼの発見と食品加工用酵素としての開発	山口庄太郎	天野エンザイム
（ロ）			松原　寛敬	天野エンザイム
（ハ）			佐藤　公彦	天野エンザイム
（ニ）			天野　　仁	天野エンザイム
77（イ）	平成23年（2011）	ビール製造における微生物品質保証技術開発について～食の安心・安全を守るために～	佐見　　学	アサヒビール
（ロ）			坂本　幹太	アサヒビール
（ハ）			鈴木　康司	アサヒビール
（ニ）			飯島　和丸	アサヒビール
78（イ）	平成23年（2011）	FAD グルコース脱水素酵素の発見と，それを応用した新規血糖値センサの開発	中南　貴裕	パナソニックヘルスケア
（ロ）			中山　潤子	パナソニックヘルスケア
（ハ）			小村　啓悟	池田糖化工業
（ニ）			眞田　浩一	池田糖化工業
79（イ）	平成24年（2012）	品質工程改善のためのビール酵母の総合的基盤解析技術の開発	善本　裕之	キリンビール
（ロ）			吉田　　聡	キリンホールディングス
（ハ）			金井(田中)圭子	キリンビール
（ニ）			小林　　統	キリンビール
80（イ）	平成24年（2012）	腸溶加工技術に着目したラクトフェリン含有機能性食品の開発	杉山　圭吉	ライオン
（ロ）			村越　倫明	ライオン
（ハ）			小野　知二	ライオン
（ニ）			星野　達雄	NRL ファーマ
81（イ）	平成25年（2013）	納豆菌の系統的育種による商品の差別化と品質向上	竹村　　浩	ミツカングループ本社
（ロ）			加田　茂樹	ミツカングループ本社
（ハ）			市瀬　秀之	ミツカン
（ニ）			山中　幸人	ミツカンフレシア
82（イ）	平成25年（2013）	高菌数，高生残性ビフィズス菌含有ヨーグルト製造方法の技術開発	清水(肖)金忠	森永乳業
（ロ）			宮地　一裕	森永乳業
（ハ）			小田巻俊孝	森永乳業
（ニ）			米澤寿美子	森永乳業
83（イ）	平成26年（2014）	乳由来血圧降下ペプチド素材の開発	山本　直之	カルピス
（ロ）			中村　康則	カルピス
84	平成26年（2014）	ジペプチド発酵技術の開発と工業化	協和発酵バイオ株式会社（賛助会員）	
85（イ）	平成26年（2014）	超好熱菌由来の新規DNA ポリメラーゼの発見とその産業利用	北林　雅夫	東洋紡
（ロ）			小松原秀介	東洋紡
（ハ）			今中　忠行	立命館大生科
86（イ）	平成26年（2014）	免疫調節多糖体を産生する乳酸菌を活用した機能性ヨーグルトの開発	牧野　聖也	明治
（ロ）			池上　秀二	明治
（ハ）			狩野　　宏	明治
（ニ）			伊藤　裕之	明治
87	平成27年（2015）	血漿中の遊離アミノ酸プロファイルを活用した新規疾病リスク評価法の開発	味の素株式会社（賛助会員）	
88	平成27年（2015）	ビール泡品質向上への一貫した取組み	サッポロビール株式会社（賛助会員）	
89（イ）	平成27年（2015）	分析・合成・調香技術の総合による新規食品香料開発	南木　　昂	長谷川香料
（ロ）			黒林　淑子	長谷川香料
（ハ）			渡辺　広幸	長谷川香料
（ニ）			前田　知子	長谷川香料
90	平成27年（2015）	交流高電界殺菌法を利用した果汁製品の製造	ポッカサッポロフード＆ビバレッジ株式会社（賛助会員）	
91（イ）	平成28年（2016）	健康機能を有する緑茶「べにふうき」の効果，作用機序，茶葉特性の解明ならびに飲食品の開発	山本　万里	農研機構食総研
（ロ）			立花　宏文	九大院農学研究院
（ハ）			酒瀬川洋児	JA かごしま
（ニ）			岡本　武久	アサヒ飲料
92（イ）	平成28年（2016）	還元型コエンザイム Q10 の実生産および商品化に向けた技術研究開発	上田　恭義	カネカ
（ロ）			植田　尚宏	カネカ
（ハ）			久保　博司	カネカ
（ニ）			北野　光昭	カネカ
93	平成28年（2016）	醸造技術の革新による血圧降下ペプチド高含有醤油の開発	キッコーマン株式会社（賛助会員）	
94（イ）	平成28年（2016）	ウイルス感染防御機能を持つ *Lactococcus lactis* JCM5805 の発見と事業応用	藤原　大介	キリン
（ロ）			城内　健太	小岩井乳業
（ハ）			杉村　　哲	キリン
（ニ）			藤井　敏雄	キリン
95	平成29年（2017）	新規酵素による汎用的ペプチド新製法の開発とアスパルテームの工業生産	味の素株式会社（賛助会員）	
96（イ）	平成29年（2017）	天然吸着剤による茶飲料からのカフェイン除去技術の開発	塩野　貴史	キリン
（ロ）			河合淳一郎	キリンビバレッジ
（ハ）			山本研一朗	キリン
（ニ）			四元　祐子	キリン
97	平成29年（2017）	ケルセチン配糖体配合飲料　特定保健用食品「伊右衛門　特茶」の開発	サントリーホールディングス株式会社（賛助会員）	
98	平成29年（2017）	活性炭触媒を利用した脱水縮合技術の開発とそれを用いた難消化性グルカンの生産	日本食品化工株式会社（賛助会員）	
99（イ）	平成30年（2018）	ホップ品質の多角的な解析とその応用	蛸井　　潔	サッポロビール
99（ロ）			糸賀　　裕	サッポロビール
99（ハ）			岡田　行夫	サッポロビール
99（ニ）			鯉江弘一朗	サッポロビール
100（イ）	平成30年（2018）	GABA の生産技術の確立と高機能食品の市場開発	堀江　健二	ファーマフーズ
100（ロ）			渡部　和哉	ファーマフーズ
100（ハ）			山津　敦史	ファーマフーズ
100（ニ）			坂下　真耶	ファーマフーズ
101（イ）	平成30年（2018）	地域資源を活かした速醸新魚醤類の開発と商品化	宇多川　隆	福井県食品加工研
101（ロ）			白崎　裕嗣	室次
101（ハ）			森山外志夫	もりやま

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
101（ニ）			片口　敏昭	片口屋
102（イ）	平成31年（2019）	作物の高温耐性を高める揮発性バイオスティミュラント「すずみどり」の開発	山内　靖雄	神戸大院農
（ロ）			河合　　博	ファイトクローム
103（イ）	平成31年（2019）	新しい水溶性食物繊維イソマルトデキストリン（ファイバリクサ®）の開発	渡邊　　光	林原
（ロ）			山本　拓生	林原
（ハ）			阿賀　　創	林原
（ニ）			西本　友之	林原
104	平成31年（2019）	吸収性に優れ，カラダ作りに最適な革新的乳たんぱく質飲料の開発研究	株式会社　明治（賛助会員）	
105（イ）	平成31年（2019）	乳酸菌バクテリオシン，ナイシンを利用した安全な口腔ケア剤に関する技術開発	永利　浩平	優しい研究所
（ロ）			園元　謙二	九大院農
（ハ）			善藤　威史	九大院農
（ニ）			手島　大輔	トライフ
106（イ）	令和2年　（2020）	L-グルタミン酸オキシダーゼの発見と応用開発	日下部　均	エンザイム・センサ
（ロ）			野口　利忠	ヤマサ醤油
（ハ）			稲垣　賢二	岡山大院環境生命
107	令和2年　（2020）	腸内細菌叢の代謝制御によるポリアミン産生技術を用いた機能性食品の開発	松本　光晴	協同乳業
108（イ）	令和2年　（2020）	サラシア属植物のヒト消化管調節因子の解明と新規機能性食品の開発	植田　文教	富士フイルム
（ロ）			小田由里子	富士フイルム
109（イ）	令和3年　（2021）	歯の修復およびその加速化に関する革新的技術開発	釜阪　寛	江崎グリコ
109（ロ）	令和3年　（2021）		田中　智子	江崎グリコ
109（ハ）	令和3年　（2021）		滝井　寛	江崎グリコ
110（イ）	令和3年　（2021）	河内晩柑の機能性を活かし中高年者の認知機能維持に貢献する果汁飲料の開発	首藤　正彦	えひめ飲料
110（ロ）	令和3年　（2021）		古川　美子	松山大薬
110（ハ）	令和3年　（2021）		伊賀瀬道也	愛媛大医
110（二）	令和3年　（2021）		福田　直大	愛媛県経済労働部
111	令和3年　（2021）	ビール製造工程の微生物管理向上への一貫した取組み	サッポロビール株式会社（賛助会員）	

農芸化学賞および農芸化学奨励賞

農芸化学賞（日本農学会扱）

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

農芸化学賞（本会扱）

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
1	昭和27年（1952）	結晶性カタラーゼに関する研究	白川　正治	福岡女大
2（イ）	昭和27年（1952）	イソアミラーゼに関する研究	丸尾　文治	東大農
（ロ）			小林　恒夫	東大農
3	昭和28年（1953）	酵母のグルタチオンに関する研究	黒岩　芳朗	キリン麦酒
4	昭和28年（1953）	鎖状高分子分裂の動力学及びその関連研究	千手　諒一	九大農
5	昭和28年（1953）	ペニシリン分解酵素に関する研究	村尾　澤夫	鳥取大農
6	昭和29年（1954）	牛のビタミン B_{12} 欠乏とその代謝機構に関する研究	岩本　喜一	滋賀県立農短大
7	昭和29年（1954）	生体内における蛋白質の合成機作に関する研究	志村　憲助	東北大農
8	昭和29年（1954）	菌核菌の生化学的研究	里村　幸男	阪市大理工
9	昭和30年（1955）	稲熱病菌の代謝生産物に関する研究	玉利勤治郎	新潟大農
10	昭和30年（1955）	油脂の酸化防止に関する研究	田村　三郎	東大農
11	昭和30年（1955）	黒斑病甘薯の病理化学的研究	瓜谷　郁三	名大農
12（イ）	昭和31年（1956）	酸化細菌による麹酸及び新γ-パイロン誘導体の生成に関する研究	池田庸之助	東大応微研
（ロ）			相田　　浩	東大応微研
13	昭和31年（1956）	*Aspergillus versicoler* の代謝産物に関する研究 新色素Sterigmatocystin及びVersicolorinの構造決定	初田　勇一	鳥取大農
14	昭和31年（1956）	過沃素酸酸化による生理的活性蛋白質の研究	前川　一之	愛媛大農
15	昭和32年（1957）	乳製品のアミノ・カルボニル反応に関する研究	足立　　達	東北大農
16	昭和32年（1957）	糸状菌のアミラーゼに関する研究	岡崎　　浩	三共
17	昭和32年（1957）	微生物のクエン酸分解に関する研究	高橋　　甫	東大応微研
18	昭和33年（1958）	*Mentha rotundifolia* 精油の新テルペンケトン rotundifolone の研究	清水　純夫	信州大農
19	昭和33年（1958）	脂質のクロマトグラフ的研究	野田万次郎	西京大農
20	昭和33年（1958）	微生物の Phenolsulphatase について	原田　篤也	阪大産研
21	昭和34年（1959）	第二菊酸の完全合成並びにピレトリン類の絶対配置の決定	井上　雄三	京大化研
22	昭和34年（1959）	火落菌の新生育因子Hiochic Acidに関する研究	田村　學造	東大農
23	昭和34年（1959）	複合脂質に関する研究	藤野　安彦	帯畜大酪農
24（イ）	昭和35年（1960）	黒麹菌の澱粉分解酵素系に関する研究	上田誠之助	九大農
（ロ）			林田　晋策	九大農
25	昭和35年（1960）	酵母リボ核酸関連化合物の酵素的分解並びに呈味作用に関する研究	國中　　明	ヤマサ醤油
26	昭和35年（1960）	*Penicillium islandicum* の生産する毒性物質，islanditoxin の化学構造に関する研究	丸茂　晋吾	理研
27	昭和36年（1961）	抗滲透圧性酵母の研究	大西　　博	野田産研
28	昭和36年（1961）	結晶Phosphoglyceric acid mutaseに関する研究	千葉　英雄	京大農
29	昭和36年（1961）	*Streptomyces griseus* の生産する新プロテアーゼに関する研究	野本　正雄	理研
30	昭和36年（1961）	fungisporinに関する研究	宮尾　興平	エーザイ
31	昭和36年（1961）	植物過酸化酵素に関する研究	森田　雄平	京大食研
32	昭和36年（1961）	細菌アミラーゼの酵素化学的性質に関する研究	山本　武彦	阪市大理工
33	昭和37年（1962）	テルペン類代謝を中心とした罹病甘藷の生化学的研究	赤沢　　堯	名大農
34（イ）	昭和37年（1962）	『はなひりのき』の有効成分 “Grayanotoxin” の構造に関する研究	岩佐　順吉	岡山大農
（ロ）			熊沢善三郎	京大農
35	昭和37年（1962）	微生物のケト酸代謝に関する研究	栃倉辰六郎	京大農
36	昭和37年（1962）	フラボノイド色素の化学的研究	中林　敏郎	静岡大農
37	昭和37年（1962）	醗酵菌類によるペントザン並びにペントース代謝の研究	福井　作蔵	東大応微研
38	昭和37年（1962）	ロテノンおよび関連化合物の完全合成	宮野　眞光	東大農

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
39	昭和38年（1963）	サリゲニン環状燐酸エステルの研究	江藤　守總	九大農
40	昭和38年（1963）	微生物法による絹糸蛋白質の化学的特性と合成ポリアラニン繊維に関する研究	桐村　二郎	味の素中研
41	昭和38年（1963）	パパインの酵素作用に関する研究	副島　正美	東北大農
42	昭和38年（1963）	有機燐殺虫剤の研究	西沢　吉彦	住友化学工業
43	昭和38年（1963）	X線ディフラクトメーターによる澱粉の研究	檜山　　進	阪大産研
44	昭和38年（1963）	乳酸菌のイソメラーゼに関する研究	山中　　啓	香川大農
45	昭和39年（1964）	植物による硫酸からの含硫アミノ酸合成の生化学的研究	旭　　正	名大農
46	昭和39年（1964）	アントシアニンとその褪色酵素に関する研究	坂村　貞雄	北大農
47	昭和39年（1964）	放線菌の生産する殺虫成分Piericidin Aに関する研究	高橋　信孝	東大農
48	昭和39年（1964）	グルタミン酸醗酵におけるビオチンの作用に関する研究	田中　勝宣	協和発酵
49	昭和39年（1964）	麦類赤黴病菌の色素Rubrofusarinの化学構造	田中　　博	名大農
50	昭和39年（1964）	糸状菌の耐酸性α-アミラーゼに関する研究	蓑田　泰治	東大農
51	昭和40年（1965）	蚕黒きょう病菌の生産する毒素Destruxin Bの化学構造	久山　眞平	東大農
52	昭和40年（1965）	テアニンの生合成に関する研究	佐々岡　啓	京大食研
53	昭和40年（1965）	麹菌のα-アミラーゼの生成に関する研究	外村　健三	醗酵研
54	昭和40年（1965）	鶏卵卵白の泡立ちに関する研究	中村　　良	名大農
55	昭和40年（1965）	Ciliatineの生化学的研究	堀口　雅昭	東大農
56	昭和40年（1965）	ジベレリン関連諸物質の合成に関する研究	森　　謙治	東大農
57	昭和41年（1966）	合成薄荷に関する研究	上田　博夫	阪府大農
58	昭和41年（1966）	糸状菌のペクチン質分解酵素に関する研究	遠藤　　章	三共
59	昭和41年（1966）	新植物生長調節物質abscisin IIに関する化学的研究	大熊　和彦	理研
60	昭和41年（1966）	Blasticidin Sの化学構造の決定	大岳　　望	東大応微研
61	昭和41年（1966）	微生物に対する表面活性剤の作用とその応用	大林　　晃	鹿児島大農
62	昭和41年（1966）	天然フェノール化合物の合成に関する研究	深海　　浩	京大農
63	昭和41年（1966）	筋肉蛋白質の代謝回転	舩引　龍平	岩手大農
64	昭和41年（1966）	糸状菌溶解酵素及び糸状菌細胞表層の研究	掘越　弘毅	理研
65	昭和41年（1966）	微生物プロテアーゼのエラスターゼ活性と特異性に関する研究	森原　和之	塩野義製薬
66	昭和41年（1966）	結晶アミン酸化酵素に関する研究	山田　秀明	京大食研
67	昭和42年（1967）	微生物によるビオチンの生合成に関する研究	岩原章二郎	香川大農
68	昭和42年（1967）	細菌のグルタミン酸生合成系における代謝制御	大石　邦夫	東大応微研
69	昭和42年（1967）	食品の非酵素的褐変に関する研究	加藤　博通	東大農
70	昭和42年（1967）	タバコアルカロイドの立体特異的分解および生合成機構に関する研究	木佐木卓郎	専売中研
71	昭和42年（1967）	コムギ斑点病菌の生産する新植物生長調整物質ヘルミントスポロールとその関連物質に関する研究	桜井　　成	東大農
72	昭和42年（1967）	微生物による炭化水素の利用に関する研究	髙橋　穣二	東京教育大農
73	昭和42年（1967）	生理活性と化学構造との相関性の解析に関する研究	藤田　稔夫	京大農
74	昭和42年（1967）	タバコモザイクウイルス蛋白質の化学構造に関する研究	船津　軍喜	九大農
75	昭和42年（1967）	家蚕幼虫の核酸消化酵素に関する研究	向井純一郎	九大農

農芸化学奨励賞

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
76	昭和43年（1968）	ルービン未熟種子に含まれる植物生長調整物質に関する研究	小清水弘一	京大農
77	昭和43年（1968）	枯草菌プロテアーゼに関する研究	鶴　　大典	阪市大理
78	昭和43年（1968）	シリル法によるヌクレオシドの合成	西村　卓三	三共中研
79	昭和43年（1968）	青葉アルコール反応に関する研究	畑中　顯和	京大化研
80	昭和43年（1968）	大豆蛋白質に関する研究	福島　男児	キッコーマン中研
81（イ）	昭和43年（1968）	病、傷害植物におけるポリフェノールの生成と酸化に関与する酵素類の生化学的研究	南川　隆雄	都立大理
（ロ）			兵藤　　宏	名大農
82	昭和43年（1968）	結晶*p*-hydroxybenzoate hydroxylaseに関する研究	矢野　圭司	東大農
83	昭和43年（1968）	ニコチン、ピレスリン殺虫剤の毒理学的研究	山本　　出	東農大農
84	昭和44年（1969）	ポリオキシンの化学構造の研究	磯野　　清	理研
85	昭和44年（1969）	新抗生物質ピロールニトリンに関する研究	今中　　宏	藤沢薬品工業
86（イ）	昭和44年（1969）	微生物の生産する凝乳酵素に関する研究	岩崎慎二郎	名糖産業
（ロ）			柳　　洲鉉	東大農
87	昭和44年（1969）	L-グルタミン酸生産菌のバクテリオファージに関する研究	沖　　俊一	三楽オーシャン
88	昭和44年（1969）	細菌におけるリジン代謝の酵素化学的研究	左右田健次	京大化研
89（イ）	昭和44年（1969）	カナマイシンの全合成	長谷川　明	京大農
（ロ）			栗原　紀夫	京大農
90	昭和44年（1969）	米穀の脂質と貯蔵時の品質変化に関する研究	安松　克治	武田薬品工業
91	昭和44年（1969）	昆虫の摂食阻害性植物成分の研究	和田弘次郎	名大農
92	昭和45年（1970）	生体膜の複合脂質に関する生化学的研究	渋谷　　勲	東大応微研
93	昭和45年（1970）	鶏卵ふ化時の生化学的研究	島林　幸英	三重大農
94	昭和45年（1970）	血漿コレステロールエステルの代謝に関する研究	菅野　道廣	九大農
95	昭和45年（1970）	セリン生合成系と解糖系の代謝分岐に関係する酵素類の構造と機能	杉本　悦郎	京大農
96	昭和45年（1970）	微生物糖イソメラーゼに関する研究	高崎　義幸	微工研
97	昭和45年（1970）	*Candida utilis*によるアルドペントースよりケトペントースへの変換酵素とその制御機構に関する研究	堀津　浩章	岐阜大農
98（イ）	昭和45年（1970）	高等植物に含まれる新ジベレリンおよびジベレリングルコシドの単離と構造解明	室伏　　旭	東大農
（ロ）			横田　孝雄	東大農
99	昭和45年（1970）	Protoplast bursting facterに関する研究	山口　　務	東洋醸造研
100（イ）	昭和46年（1971）	大豆蛋白質の酵素分解―プラステイン合成に関する研究	荒井　綜一	東大農
（ロ）			山下　道子	東大農
101	昭和46年（1971）	牛乳カゼインの非酵素的凝固現象に関する研究	伊藤　敞敏	東北大農
102	昭和46年（1971）	枯草菌の生産する新界面活性ペプチドリピド“サーファクチン”に関する研究	垣沼　淳司	武田薬品工業
103	昭和46年（1971）	青かびの生産するプロテアーゼ・インヒビターに関する研究	嶋田　　協	三重大農
104	昭和46年（1971）	ビタミン類の糖化合物に関する研究	鈴木　幸雄	岡山大農生研
105	昭和46年（1971）	微生物によるコレステロール側鎖の切断に関する研究	長澤道太郎	野田産研
106	昭和46年（1971）	植物細胞培養による脱分化・再分化の生化学的研究	山田　康之	京大農
107	昭和46年（1971）	グルコン酸菌の糖および糖アルコールの酸化還元酵素系に関する研究	山田　雄三	静岡大農
108	昭和47年（1972）	ヒマ種子有毒タンパク質リシンに関する研究	石黒　正恒	九大農
109	昭和47年（1972）	殺魚性リグナンjusticidin類に関する研究	大田　啓一	静岡大農

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
110	昭和47年（1972）	魚毒植物の活性成分に関する研究	河津　一儀	岡山大農
111	昭和47年（1972）	大腸菌におけるリン脂質生合成の調節機構に関する研究	鬼頭　誠	京大食研
112	昭和47年（1972）	微生物による Ribonucleotide 関連物質の代謝と利用に関する研究	坂井　拓夫	阪府大農
113	昭和47年（1972）	蚕黒きょう病に関する化学的研究	鈴木　昭憲	東大農
114	昭和47年（1972）	コリシンの作用機構に関する研究	別府　輝彦	東大農
115	昭和47年（1972）	アルギニンラセマーゼに関する研究	寄藤　高光	信州大農
116	昭和48年（1973）	ヒトデの排卵・卵成熟分裂機構に関する化学的研究	池上　晋	東大農
117	昭和48年（1973）	リゾチームの活性中心構造に関する化学的ならびに物理化学的研究	井本　泰治	山口大農
118	昭和48年（1973）	Φx174DNA の合成とそれにおよぼす宿主機能に関する研究	駒野　徹	京大農
119	昭和48年（1973）	細菌による L-グルタミン酸の菌体外透過蓄積機構に関する研究	渋川　満	旭化成工業
120	昭和48年（1973）	Phytohemagglutinin（植物性赤血球凝集素）の生化学的研究	髙橋　孝雄	三重大農
121	昭和48年（1973）	蝿毒草殺虫成分の研究	谷口　栄二	九大農
122（イ）	昭和48年（1973）	マロラクチック発酵と同発酵細菌増殖促進―新化合物“グルコシルパントテン酸”に	吉栖　肇	サントリー
（ロ）		関する研究	天知　輝夫	サントリー
123	昭和48年（1973）	牛肉の加熱香気に関する化学的研究	渡辺　乾二	名大農
124	昭和49年（1974）	葉緑体における酸素の発生と還元	浅田　浩二	京大食研
125	昭和49年（1974）	アブサイシン酸およびキサントキシン関連化合物の化学的研究	折谷　隆之	東北大農
126（イ）	昭和49年（1974）	アジド糖を用いる生理活性物質の合成化学的研究（ポリオキシン J の全合成など）	葛原　弘美	理研
（ロ）			大類　洋	理研
127	昭和49年（1974）	酵母の有機酸代謝に関する研究	斉　敏行	朝日麦酒
128	昭和49年（1974）	食品香気成分の合成的研究	中谷　陽一	お茶大
129	昭和49年（1974）	酵母のカルボキシペプチダーゼに関する研究	林　力丸	京大食研
130	昭和49年（1974）	タンク培養における酸素と炭酸ガスの生理的役割とその制御	廣瀬　義夫	味の素
131	昭和49年（1974）	高温性放線菌と耐熱性酵素	水沢　清	キッコーマン醤油
132	昭和50年（1975）	エポキシドンならびに関連化合物の合成・生合成研究	市原　耿民	北大農
133	昭和50年（1975）	細胞内産生の溶菌酵素によるクロストリジウム属細菌の溶菌	緒方　靖哉	九大農
134	昭和50年（1975）	澱粉の構造と利用に関する研究	貝沼　圭二	食総研
135	昭和50年（1975）	新しい膜透過変異株の誘導とその応用に関する研究	菊池　正和	武田薬品工業
136	昭和50年（1975）	Ezomycin 群抗生物質に関する化学的研究	坂田　完三	理研
137	昭和50年（1975）	微生物の生産する植物生長物質に関する研究	佐々　武史	山形大農
138	昭和50年（1975）	芳香族アミノ酸の醗酵生産に関する研究	萩野　浩志	協和発酵工業
139	昭和50年（1975）	ATP 阻害リボヌクレアーゼに関する研究	山崎　真狩	東大農
140	昭和51年（1976）	栄養条件による脂肪肝の生成機構とその制御	青山　頼孝	名大農
141	昭和51年（1976）	Alternaria 属植物病原菌の宿主選択に関する化学的研究	上野　民夫	京大農
142	昭和51年（1976）	微生物における生理活性脂質関連物質の生化学的研究	木村　光	京大農
143	昭和51年（1976）	L-アスコルビン酸の関与する褐変および紅変の反応機構	倉田　忠男	東大農
144	昭和51年（1976）	代謝調節変異株による L-リジンの生産とそのメカニズム	佐野孝之輔	味の素
145	昭和51年（1976）	^{13}C–^{13}C カップリングを利用した天然物の構造および生合成研究	瀬戸　治男	東大応微研
146	昭和51年（1976）	家蚕ウイルスの増殖に関する生化学的研究	姫野　道夫	京大農
147	昭和51年（1976）	牛成長ホルモンの活性フラグメントに関する研究	山崎　信行	愛媛大農
148	昭和52年（1977）	薬用植物に含まれる昆虫生理活性物質に関する化学的研究	磯貝　彰	東大農
149	昭和52年（1977）	シイタケにおけるフレーバー発生の酵素化学的研究	岩見　公和	京大農
150	昭和52年（1977）	抗サイトカイニンによる植物の化学調節機構の研究	岩村　俶	京大農
151	昭和52年（1977）	麹菌の自己消化に関する研究	魚住　武司	東大農
152	昭和52年（1977）	ジメチルスルホキシド-五酸化リンを用いる糖質の新酸化法とその生物化学的応用	柏村　直樹	京大農
153	昭和52年（1977）	多面的生理作用をもつジホスホグリセリン酸の多機能酵素による新代謝調節	佐々木隆造	京大農
154	昭和52年（1977）	哺乳動物におけるシリアチン（2-アミノエチルホルホン酸）の代謝機構に関する研究	玉利　正人	東大農
155	昭和52年（1977）	イソニトリル化合物を用いたアミノ酸ならびに関連化合物の合成的研究	松本　和男	田辺製薬
156	昭和53年（1978）	光学活性有機リン化合物の生理作用と代謝に関する研究	大川　秀郎	住友化学工業
157	昭和53年（1978）	高等植物における D-アミノ酸の生化学的研究	小川　正	徳島大医
158	昭和53年（1978）	スズやケイ素を用いる糖及びヌクレオシド系化合物の合成	小川　智也	理研
159	昭和53年（1978）	多糖類ピリドキサール酵素の反応機構とアミノ酸合成への応用に関する研究	熊谷　英彦	京大農
160	昭和53年（1978）	昆虫のフェロモンに関する研究	桑原　保正	筑波大応生化
161	昭和53年（1978）	C_3 および C_4 光合成炭酸固定の酵素化学的研究	杉山　達夫	静岡大農
162	昭和53年（1978）	Tunicamycin の発見とその作用機作に関する研究	高月　昭	東大農
163	昭和53年（1978）	代謝制御因子としての栄養素の機能に関する研究	中野紀和男	名大農
164	昭和54年（1979）	酢酸菌の糖質代謝系酵素に関する研究	足立　収生	山口大農
165	昭和54年（1979）	長鎖ジカルボン酸の発酵生産に関する研究	内尾　良輔	味の素
166	昭和54年（1979）	真核細胞のポリペプチド鎖延長機構に関する研究	江尻慎一郎	岩手大農
167	昭和54年（1979）	酵素法によるペニシリン、セファロスポリン類の生産に関する研究	岡地　諒	協和発酵工業
168	昭和54年（1979）	クジラ、魚類の脳下垂体ホルモンの単離と化学構造に関する研究	川内　浩司	北里大水産
169	昭和54年（1979）	ビタミン B_6 の生合成に関する研究	谷　吉樹	京大農
170（イ）	昭和54年（1979）	バーレー葉たばこ香気成分の化学的研究	藤森　嶺	専売中研
（ロ）			金子　肇	専売中研
171	昭和54年（1979）	大豆グリシニンの生合成に関する研究	森　友彦	京大食研
172	昭和55年（1980）	複雑な生物活性天然物の立体特異的全合成	磯部　稔	名大農
173	昭和55年（1980）	微生物のメタノール代謝に関する酵素化学的研究	加藤　暢夫	鳥取大工
174（イ）	昭和55年（1980）	異担子菌酵母における接合管形成誘導物質に関する化学的研究	神谷　勇治	理研
（ロ）			坂神　洋次	東大農
175	昭和55年（1980）	生体膜の構造と機能における脂質の役割	塚越　規弘	名大農
176	昭和55年（1980）	昆虫に対してフェロモン作用を持つ物質に関する研究	西野　親生	三菱化成生命研
177	昭和55年（1980）	種子に含まれる植物生理活性成分に関する研究	福井　宏至	京大薬
178	昭和55年（1980）	枯草菌菌体外酵素特に α-アミラーゼの生産制御とそのクローニング	山根　國男	東大応微研
179	昭和55年（1980）	電子伝達系阻害物質ピエリシジン類に関する生物有機化学的研究	吉田　茂男	東大農
180	昭和56年（1981）	罹病植物におけるファイトアレキシン生成・蓄積機構の酵素学的研究	大羽　和子	名大農
181	昭和56年（1981）	物理化学的方法論による微生物有機化学の新展開	柿沼　勝己	東工大理
182	昭和56年（1981）	偏性嫌気性細菌 *Selenomonas ruminantium* の表層膜の構造に関する研究	神尾　好是	信州大医
183	昭和56年（1981）	生物活性を有する脂環式化合物の合成研究	北原　武	東大農
184	昭和56年（1981）	固定化酵素の利用に関する理論的ならびに実験的研究	小林　猛	名大農
185	昭和56年（1981）	食品の脂質系におけるアミノ・カルボニル反応に関する研究	須山　享三	東北大農
186	昭和56年（1981）	ポリオーマウイルスの全遺伝子構造の決定と発癌遺伝子の同定	添田　栄一	国立遺伝研

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
187	昭和56年（1981）	米のタンパク質顆粒およびアリューロン顆粒に関する研究	田中　國介	京大食研
188	昭和56年（1981）	微生物の生産する糸状細胞壁溶解酵素に関する研究	富永　嘉男	阪市工研
189（イ）	昭和56年（1981）	植物の成長制御に関与する内生生理活性物質の生物有機化学的研究	山口五十麿	東大農
（ロ）			山根　久和	東大農
190	昭和57年（1982）	鱗翅目昆虫性フェロモンに関する生物有機化学的研究	安藤　哲	カリフォルニア大
191	昭和57年（1982）	サガミシンおよび関連アミノ配糖体抗生物質の生合成と発酵	加瀬　広	協和発酵工業
192	昭和57年（1982）	植物防御反応に関する細胞内高、低分子性物質の生物化学的研究	小島　峯雄	名大農
193	昭和57年（1982）	DNA関連酵素の特性とその応用に関する研究	宍戸　和夫	理研
194	昭和57年（1982）	枯草菌プラスミドを使った枯草菌遺伝子操作系の開発	田中　暉夫	三菱化成生命研
195	昭和57年（1982）	真菌細胞壁多糖の構造と生合成に関する研究	中島　佑	東北大農
196	昭和57年（1982）	特異な環構造を有する生理活性天然物の合成研究	中原　義昭	理研
197	昭和57年（1982）	タンパク食品の開発に対するペプチド化学的研究	的場　輝佳	京大食研
198	昭和57年（1982）	レダクトン類による細胞内DNA鎖の切断に関する研究	村上　浩紀	九大農
199	昭和57年（1982）	細菌の新しい酵素合成調節機構の解明と *in vivo* 遺伝子操作系の開発	室岡　義勝	広島大工
200	昭和58年（1983）	免疫調節活性を有する細菌細胞表層複合糖質成分の有機合成化学的研究	木曾　真	岐阜大農
201	昭和58年（1983）	生体高分子の水和現象に関する物理化学的研究	月向　邦彦	名大農
202	昭和58年（1983）	DNAに働く酵素およびタンパク質の遺伝生化学的研究	柴田　武彦	理研
203	昭和58年（1983）	細菌におけるグルタミン–グルタミン酸生合成系の機能解析と応用	立木　隆	京大農
204	昭和58年（1983）	大腸菌における抗生物質高感受性変異の機構	玉城　成夫	東大応微研
205	昭和58年（1983）	カイコ脳ホルモンの精製と単離	長澤　寛道	東大農
206	昭和58年（1983）	酸化型アスコルビン酸とアミノ酸の反応による新しい遊離基化合物の生成と褐変化反応	林　建樹	名大農
207	昭和58年（1983）	*Bacillus subtilis* の変異株によるグアノシンの生産に関する研究	松井　裕	味の素中研
208	昭和58年（1983）	メチオニン、スレオニンによる体タンパク質節約作用に関する研究	横越　英彦	名大農
209	昭和58年（1983）	カゼインの特殊構造と特性に関する解析とその応用	吉川　正明	京大農
210	昭和59年（1984）	微生物におけるビオチンの代謝機構とその制御に関する研究	和泉　好計	京大農
211	昭和59年（1984）	DNA傷害突然変異に関する生化学的研究	井上　正	国立遺伝研
212（イ）	昭和59年（1984）	トウモロコシ病害における宿主特異性の化学	河野　芳樹	理研
（ロ）			鈴木　義勝	理研
213	昭和59年（1984）	生物活性を有する複素環天然有機化合物の合成研究	榊原　和征	東大農
214	昭和59年（1984）	植物性抗菌物質および関連化合物の生物有機化学的研究	田原　哲士	北大農
215	昭和59年（1984）	タバコシバンムシの性フェロモン・セリコルニンの化学的研究	中馬　達二	専売中研
216	昭和59年（1984）	ニカメイチュウ幼虫表皮の組織培養系を用いた昆虫成育制御物質の作用機構の研究	西岡　孝明	京大農
217	昭和59年（1984）	植物オルガネラに関する細胞生化学的研究	西村　幹夫	名大農
218	昭和59年（1984）	機能性高分子物質特に核酸の菌代外生産とその遺伝情報に関する研究	原　敏夫	九大農
219	昭和59年（1984）	プロリン特異性ペプチダーゼとそのインヒビターに関する研究	芳本　忠	長崎大薬
220	昭和60年（1985）	数種の酵素・タンパク質のX線結晶構造解析に関する研究	相原　茂夫	京大食研
221	昭和60年（1985）	肝臓ミトコンドリアに存在するアミノ酸代謝酵素の生合成と局在化の制御機構	北川　泰雄	名大農
222	昭和60年（1985）	大豆タンパク質の生化学的並びに遺伝生化学的研究	喜多村啓介	岩手大農
223	昭和60年（1985）	微生物酵素を用いる補酵素類の合成とその利用	清水　昌	京大農
224	昭和60年（1985）	高等植物の茎葉器官分化と緑葉における香気成分生成に関する研究	関谷　次郎	山口大農
225	昭和60年（1985）	RuBPカルボキシラーゼ/オキシゲナーゼの分子進化に関する研究	高倍　鉄子	名大農
226	昭和60年（1985）	植物フレーバー成分の化学並びに生物活性に関する研究	西村　弘行	北大農
227	昭和60年（1985）	ウシプロキモシン遺伝子のクローン化と微生物における形質発現に関する研究	西森　克彦	東大応微研
228	昭和60年（1985）	アワヨトウ幼虫の体色黒化ホルモン（MRCH）の単離と構造解析	松本　正吾	東大農
229（イ）	昭和60年（1985）	異担子菌酵母の性分化とその引き金反応	宮川　都吉	広島大工
（ロ）			阿部　恵子	東大応微研
230	昭和61年（1986）	水素ガス資化性微生物に関する研究	五十嵐泰夫	東大農
231	昭和61年（1986）	「食品の健全性」に関する生物有機化学的研究	大澤　俊彦	名大農
232	昭和61年（1986）	生体膜リン脂質の生合成と機能に関する分子生物学的研究	太田　明徳	埼玉大理
233	昭和61年（1986）	スエヒロタケの子実体形成誘導物質に関する研究	川合源四郎	野田産研
234	昭和61年（1986）	ウニ胚の初期発生解析に基づく細胞分裂阻害物質の検索と化学的研究	小林　昭雄	岡山大農
235	昭和61年（1986）	デキストランの生合成および分解に関する酵素化学的研究	小林　幹彦	東北大農
236	昭和61年（1986）	好塩細菌における Na^+ 駆動型呼吸鎖の発見ならびにその生化学的研究	徳田　元	千葉大生物活性研
237	昭和61年（1986）	微生物の新しいアミノ酸代謝酵素の特性とその応用	長沢　透	京大農
238	昭和61年（1986）	有用物質生産のためのバイオリアクターに関する基礎的研究とその応用	中西　一弘	京大農
239	昭和61年（1986）	A-ファクターによる放線菌の二次代謝及び分化調節機構の分子遺伝学的研究	堀之内末治	東大農
240	昭和62年（1987）	生体膜リン脂質に対する環境因子の影響に関する研究	石永　正隆	広島女大家政
241	昭和62年（1987）	枯草菌ファージベクター系の開発とその利用	河村富士夫	東大応微研
242	昭和62年（1987）	植物病原菌の毒素の化学	菅原二三男	理研
243	昭和62年（1987）	特異な生物活性を有する光学活性天然物の有機化学的研究	杉山　長美	東北大農
244	昭和62年（1987）	プロテアーゼ阻害剤を用いた枯草菌胞子形成機構に関する研究	西野　豊和	倉敷紡績
245（イ）	昭和62年（1987）	新規補酵素PQQの機能に関する生化学的研究	松下　一信	山口大農
（ロ）			品川恵美子	山口大農
246	昭和62年（1987）	酵素電極―フローインジェクション分析法の開発に関する研究	松本　清	九大農
247	昭和62年（1987）	グラム陰性細菌外膜の構造，機能及び生合成に関する研究	水野　猛	名大農
248	昭和62年（1987）	動物培養細胞の増殖及び分化機能発現の調節に関する研究	山田　耕路	九大農
249	昭和62年（1987）	微生物による複合糖質代謝関連物質の生産と応用	山本　憲二	京大農
250	昭和63年（1988）	タンパク質修飾酵素トランスグルタミナーゼの活用に関する研究	伊倉　宏司	京大農
251	昭和63年（1988）	新規抗生物質の化学的研究	生方　信	理研
252	昭和63年（1988）	好アルカリ性細菌遺伝子による大腸菌からの蛋白質の菌体外分泌に関する研究	工藤　俊章	理研
253	昭和63年（1988）	イモの形成と貯蔵タンパク質遺伝子の発現制御	中村　研三	名大農
254	昭和63年（1988）	新しい視点にもとづく抗腫瘍抗生物質の探索と構造および活性の研究	早川　洋一	キリンビール
255	昭和63年（1988）	生体内脂質の過酸化により生じる極微弱化学発光の解析と応用に関する研究	宮澤　陽夫	東北大農
256	昭和63年（1988）	微生物細胞機能の遺伝子工学的改変と有用物質の生産	村田　幸作	京大食研
257	昭和63年（1988）	活性酸素による遺伝子核酸損傷機構	森田　潤司	同志社女大家政
258	昭和63年（1988）	分泌酵素遺伝子の導入による酵母 *Saccharomyces cerevisiae* の育種	山下　一郎	広島大工
259	昭和63年（1988）	大腸菌 *phoA* 遺伝子を用いた有用蛋白の分泌生産	依田　幸司	東大農
260	平成元年（1989）	大腸菌の細胞分裂酵素の研究	石野　史敏	東大応微研
261	平成元年（1989）	種子タンパク質の高品質化に関する食品化学的並びに遺伝子工学的研究	内海　成	京大食研
262	平成元年（1989）	細菌の含硫，含セレンアミノ酸代謝関連酵素の新しい機能と応用	江崎　信芳	京大化研

No.	受賞年度		業績論文表題	氏名	所属（当時）
263	平成元年	(1989)	植物細胞壁多糖キシログルカンに関する研究	加藤　陽治	弘前大教育
264	平成元年	(1989)	植物培養細胞における炭酸固定機能に関する研究	佐藤　文彦	京大農
265	平成元年	(1989)	昆虫–植物間相互作用に関与する化学因子	西田　律夫	京大農
266	平成元年	(1989)	特異な生理活性を有する微生物生産物の検索とその化学的研究	林　英雄	阪府大農
267	平成元年	(1989)	微生物が生産するカルモデュリン依存性ホスホジエステラーゼの阻害剤に関する研究	松田　譲	協和発酵工業
268	平成元年	(1989)	対称性構造を有する化合物の不斉分子変換に関する研究	山本　行男	京大教養
269	平成元年	(1989)	光合成CO_2固定酵素，RuBisCO，の *in vivo* 機能形態と光呼吸の機構	横田　明穂	阪府大農
270	平成2年	(1990)	cAMP による大腸菌細胞増殖制御機構	内海龍太郎	近畿大農
271	平成2年	(1990)	昆虫の脱皮，変態に関与する神経ペプチド類の単離，構造解析	片岡　宏誌	東大農
272	平成2年	(1990)	食品タンパク質の変性と機能特性の発現	北畠　直文	京大食研
273	平成2年	(1990)	新しい蛋白質修飾酵素，Peptidylarginine deiminase の機能と応用に関する研究	高原　英成	茨城大農
274	平成2年	(1990)	酵母菌における増殖・分化の調節機構に関する研究	土屋　英子	広島大工
275	平成2年	(1990)	食品・生体における脂質過酸化物の生成と作用機構に関する研究	寺尾　純二	食総研
276	平成2年	(1990)	サイトカイニン活性物質の構造—活性相関に関する研究	西川　司朗	三重大生資
277	平成2年	(1990)	食品に内在する膵酵素分泌情報の解明と動物消化管における情報認識機構	伏木　亨	京大農
278	平成2年	(1990)	酸性α-グルコシダーゼの活性部位に関する反応速度論的研究	松井　博和	北大農
279	平成2年	(1990)	植物生理機能の化学調節に関する研究	米山　弘一	宇都宮大農
280	平成3年	(1991)	新規微生物酵素を用いる有用アミドおよびアミノ酸の合成に関する研究	浅野　泰久	富山県大工
281	平成3年	(1991)	カラム液体クロマトグラフィーの連続化に関する基礎的研究とそのバイオリアクターへの応用	安達　修二	京大農
282	平成3年	(1991)	ステロールの吸収機構に関する研究	池田　郁男	九大農
283	平成3年	(1991)	細胞毒性を持つ海産天然物の立体選択的合成研究	市川　善康	三重大教育
284	平成3年	(1991)	動物細胞の増殖分化を制御する微生物二次代謝産物に関する化学的生物学的研究	長田　裕之	理研
285	平成3年	(1991)	無血清培養法による動物細胞の代謝調節に関する研究	白畑　実隆	九大院農
286	平成3年	(1991)	植物培養組織を用いたトロパンアルカロイド生合成の解析	橋本　隆	京大農
287	平成3年	(1991)	魚介類食中毒の原因となるポリエーテル化合物の化学構造	村田　道雄	東北大農
288	平成3年	(1991)	メタロセン型有機金属化合物の酵素的不斉変換	山崎　幸苗	工技院微工研
289	平成3年	(1991)	G1・G2期に特異的な新しい阻害剤の発見と真核細胞増殖制御機構の解析	吉田　稔	東大農
290	平成4年	(1992)	DNA 複製と遺伝子発現制御における DNA 反復配列の機能に関する研究	伊藤　義文	食総研
291	平成4年	(1992)	癌の多剤耐性に関するヒト P-糖蛋白質の機能の解析	植田　和光	京大農
292	平成4年	(1992)	多量体構造を有する植物由来抗菌性中分子の精密構造解析	川端　潤	北大農
293	平成4年	(1992)	耐熱性および好塩性細菌リボゾーム蛋白質の構造と進化に関する研究	木村　誠	九大農
294	平成4年	(1992)	活性酸素代謝の分子的機作の解明	重岡　成	近畿大農
295	平成4年	(1992)	免疫系蛋白質（TNF および IgG）の構造と機能に関する研究	中村　聡	東工大生命理工
296	平成4年	(1992)	海洋生物の生物活性天然物に関する研究	中村　英士	北大理
297	平成4年	(1992)	植物細胞表層糖鎖の細胞生物学的研究	林　隆久	京大木研
298	平成4年	(1992)	アレルゲン糖タンパク質の抗原構造と免疫系による認識に関する研究	松田　幹	名大農
299	平成4年	(1992)	枯草菌の胞子形成と蛋白質分泌遺伝子の機能に関する研究	吉川　博文	東大応微研
300	平成5年	(1993)	複合糖質糖鎖の合成化学的および酵素化学的研究	伊藤　幸成	理研
301	平成5年	(1993)	動物細胞オルガネラに特異的なタンパク質および脂質代謝に関する研究	裏出　令子	京大食研
302	平成5年	(1993)	阻害剤を活用した Diels–Alder 型微生物代謝産物の生合成研究	及川　英秋	北大農
303	平成5年	(1993)	ヒトセントロメア蛋白質機能の分子機構	杉本　憲治	阪府大農
304	平成5年	(1993)	レニン・アンジオテンシン系の生物化学的研究	鈴木　文昭	岐阜大農
305	平成5年	(1993)	部位特異的変異による有用酵素・蛋白の改良と構造—機能相関の解析	西山　真	東大農
306	平成5年	(1993)	炭素—リン共有結合の生成機構に関する研究	日高　智美	東大応微研
307	平成5年	(1993)	昆虫神経活性物質と生育・挙動制御に関する研究	平島　明法	九大農
308	平成5年	(1993)	高等植物生体膜エネルギー変換酵素の生化学的，細胞生物学的研究	前島　正義	北大低温研
309	平成5年	(1993)	大腸菌のタンパク質膜透過装置に関する生化学的研究	松山　伸一	東大応微研
310	平成6年	(1994)	枯草菌ゲノム工学の確立に向けた基礎的研究	板谷　光泰	三菱化成生命研
311	平成6年	(1994)	発癌プロモーター・テレオシジンの作用機構に関する有機化学的研究	入江　一浩	京大農
312	平成6年	(1994)	生理活性蛋白質の機能発現における膜–蛋白質相互作用の解析	内海　俊彦	山口大農
313	平成6年	(1994)	核内脂溶性リガンド受容体による遺伝子転写調節機構の解析	加藤　茂明	東農大農
314	平成6年	(1994)	グルタチオン合成酵素の X 線結晶構造解析	加藤　博章	京大化研
315	平成6年	(1994)	キノコ由来の細胞機能調節物質の生物有機化学的・生化学的研究	河岸　洋和	静岡大農
316	平成6年	(1994)	キチナーゼ阻害物質に関する研究	作田　庄平	阪大工
317	平成6年	(1994)	生体触媒を用いる不斉合成に関する研究および有用物質生産への応用	須貝　威	慶応大理工
318	平成6年	(1994)	二酸化炭素固定における炭酸脱水酵素の機能と遺伝子発現調節	福澤　秀哉	京大農
319	平成6年	(1994)	X 線結晶構造解析による β-アミラーゼの構造と機能に関する研究	三上　文三	京大食研
320	平成7年	(1995)	ハロゲン化ペルオキシダーゼ酵素の解析とその応用に関する研究	伊藤　伸哉	福井大工
321	平成7年	(1995)	細胞内情報伝達系を阻害する物質の発見と細胞応答の解析	井本　正哉	慶応大理工
322	平成7年	(1995)	糖類を出発原料とする光学活性有用化合物の合成研究	惠畑　隆	日本たばこ産業
323	平成7年	(1995)	合成的アプローチによる生理活性タンパク質の活性部位の研究	丹尾　式希	味の素
324	平成7年	(1995)	有機分析化学的アプローチによる糖の立体配座、立体配置解析法の開発研究	西田　芳弘	東北大農
325	平成7年	(1995)	種子成熟過程におけるアブシジン酸応答性転写制御機構に関する研究	服部　束穂	三重大遺伝実施
326	平成7年	(1995)	ジャガイモ Y ウイルスの増殖過程の解析とその阻害剤の開発	日高　真誠	東大院農生科
327	平成7年	(1995)	遺伝子レベルでのカロチノイド生合成経路の解明並びにその代謝工学的研究	三沢　典彦	キリンビール
328	平成7年	(1995)	花色発現における分子会合機構の解明に関する研究	吉田　久美	椙山女大生科
329	平成7年	(1995)	細胞の D-アミノ酸代謝関連酵素の構造と機能の特性	吉村　徹	京大化研
330	平成8年	(1996)	微生物の環境応答におけるタンパク質リン酸化反応を介した情報伝達機構の発見	饗場　浩文	名大農
331	平成8年	(1996)	好酸性細菌の機能開発と利用に関する研究	稲垣　賢二	岡山大農
332	平成8年	(1996)	蛋白質修飾因子をプローブとした酸化ストレス障害の解析に関する研究	内田　浩二	名大農
333	平成8年	(1996)	動物ゲノムの構造と複製に関する分子細胞遺伝学的研究	奥村　克純	三重大生資
334	平成8年	(1996)	生物間の相互作用に関わる機能性物質の合成化学的研究	桑原　重文	茨城大農
335	平成8年	(1996)	天然高分子から形成されるゲルの工学的諸特性の解析	崎山　高明	岡山大工
336	平成8年	(1996)	澱粉生合成の分子機構に関する研究	馬場　忠	筑波大応生化
337	平成8年	(1996)	エネルギー代謝変異による有用微生物の育種に関する研究	横田　篤	北大農
338	平成8年	(1996)	必須脂肪酸代謝及び細胞応答に関する分子細胞生物学的研究	横田　一成	島根大生資
339	平成8年	(1996)	プロリン残基に着目したタンパク質耐熱化に関する研究	渡部　邦彦	京府大農
340	平成9年	(1997)	IGF-I の活性発現機構に関する分子生物学的研究	加藤　久典	宇都宮大農
341	平成9年	(1997)	ニトリル変換酵素の物質生産への機能開発	小林　達彦	京大農
342	平成9年	(1997)	グルタチオン代謝の細胞生理の酵素分子生物学的解明と代謝酵素の構造と機能に関	鈴木　秀之	京大農

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
		する研究		
343	平成9年（1997）	蛋白質工学的手法による枯草菌プロテアーゼ・サチライシンの機能変換に関する研究	高木　博史	福井県大生資
344	平成9年（1997）	生物発光・化学発光の励起分子形成機構に関する有機化学的研究	寺西　克倫	三重大生資
345	平成9年（1997）	*N*-アシルアミノ酸ラセマーゼの機能と応用に関する研究	徳山　真治	静岡大農
346	平成9年（1997）	酸素による遺伝子発現制御現象の解明とその動物細胞工学への応用に関する研究	永尾　雅哉	京大農
347	平成9年（1997）	放線菌の気菌糸誘導に関する生物有機化学的研究	夏目　雅裕	東農工大農
348	平成9年（1997）	海産無脊椎動物レクチンの構造と機能に関する研究	畠山　智充	長崎大工
349	平成9年（1997）	消化酵素分泌細胞における開口分泌機構の研究	福岡　伸一	京大食研
350	平成10年（1998）	好熱好気性・絶対独立栄養性水素細菌 *Hydrogenobacter thermophilus* TK-6株の CO_2・エネルギー代謝に関する研究	石井　正治	東大院農生科
351	平成10年（1998）	セレクチンブロッカーを中心とする生理活性複合糖質の分子設計と合成に関する研究	石田　秀治	岐阜大農
352	平成10年（1998）	植物糖蛋白質糖鎖の構造と機能及び植物細胞由来の *N*-グリカン遊離酵素に関する研究	木村　吉伸	岡山大農
353	平成10年（1998）	メタノール資化性酵母における細胞機能制御の分子機構と応用開発に関する研究	阪井　康能	京大院農
354	平成10年（1998）	ヒト抗体の機能発現とその多面的制御に関する研究	立花　宏文	九大農
355	平成10年（1998）	ブドウ球菌ロイコシジン及び γ ヘモリジンの構造と血球崩壊機構に関する研究	成谷　宏文	東北大農
356	平成10年（1998）	軸性キラル試薬を用いる NMR 構造解析法の開発とその応用	福士　幸治	北大農
357	平成10年（1998）	呼吸鎖電子伝達系キノン・コネクションの生物有機化学的研究	三芳　秀人	京大院農
358	平成10年（1998）	細菌胞子における発芽の分子論的解明	森山　龍一	名大農
359	平成10年（1998）	植物病害虫に関わる生物活性物質の合成研究	渡邉　秀典	東大院農生科
360	平成11年（1999）	植物特異的生理現象の解明に向けた機能プローブの創製研究	浅見　忠男	理研
361	平成11年（1999）	*Saccharomyces cerevisiae* のストレス応答におけるグルタチオン代謝の遺伝生化学的研究	井上　善晴	京大食研
362	平成11年（1999）	分裂酵母の分化を制御する情報伝達系の解析	川向　誠	島根大生資
363	平成11年（1999）	組織培養によるコケ植物の二次代謝産物の生合成研究	田崎　弘之	帯畜大畜産
364	平成11年（1999）	腸球菌の性フェロモンシグナリングに関する生物有機化学的・分子生物学的研究	中山　二郎	東大院農生科
365	平成11年（1999）	酵母の細胞増殖に必須な機能分子に関する研究	平田　大	広島大院先端
366	平成11年（1999）	有機合成化学的手法を用いた生体触媒の機能解析と応用に関する研究	平竹　潤	京大化研
367	平成11年（1999）	イネ種子発芽制御の分子メカニズム	三ツ井敏明	新潟大院自然科学
368	平成11年（1999）	新規微弱発光系による活性酸素消去能に関する研究	吉城由美子	東北大院農
369	平成11年（1999）	ビタミン B_{12} の細胞内代謝に関する比較生化学的研究	渡辺　文雄	高知女大生科
370	平成12年（2000）	立体選択性を示す生体触媒の機能解析と光学活性化合物生産への応用	片岡　道彦	京大院農
371	平成12年（2000）	ヒト型ハイブリドーマの抗体産生促進機構に関する研究	菅原　卓也	愛媛大農
372	平成12年（2000）	ユニークな反応を触媒する抗生物質生合成酵素・遺伝子群の解析	大利　徹	富山県大工
373	平成12年（2000）	糖質をキラルプールとして用いた酵素阻害活性天然物の合成化学的研究	高橋　俊哉	理研
374	平成12年（2000）	糖タンパク質糖鎖の機能解析とそのリモデリングに関する基礎及び応用研究	竹川　薫	香川大農
375	平成12年（2000）	植物の病害および生理機能に関与する生理活性物質の合成研究	戸嶋　浩明	北大院農
376	平成12年（2000）	環境を汚染する有機塩素系農薬 γ-HCH の微生物代謝系の解明	永田　裕二	東大院農生科
377	平成12年（2000）	植物生理活性短鎖アルデヒド生合成系の生理・生化学的研究	松井　健二	山口大農
378	平成12年（2000）	テトロドトキシンに関する生物化学的研究	山下　まり	東北大院農
379	平成12年（2000）	大腸菌の新規 RNA 分解酵素 RNase G の発見とその機能解析	和地　正明	東工大生命理工
380	平成13年（2001）	微生物由来脱窒遺伝子群の発現調節に関する研究	新井　博之	東大院農生科
381	平成13年（2001）	培養肝細胞の機能維持に関する細胞生物学的・分子栄養学的研究	小田　裕昭	名大院生農
382	平成13年（2001）	黄色ブドウ球菌の2成分性細胞崩壊毒素のファージ変換及び標的細胞との作用に関する研究	金子　淳	東北大院農
383	平成13年（2001）	新規イソペンテニル2リン酸生合成経路、「非メバロン酸経路」に関する研究	葛山　智久	東大分生研
384	平成13年（2001）	プロテインキナーゼ C 結合タンパク質を介する新しい細胞内シグナル伝達機構	黒田　俊一	阪大産研
385	平成13年（2001）	海洋生物毒の精密構造解析と起源生物の追求に関する研究	佐竹　真幸	東北大院農
386	平成13年（2001）	プロトン情報の生物学的エネルギー変換に関する研究	三本木至宏	阪大産研
387	平成13年（2001）	エリスロポエチンの組織特異的発現調節の発見と応用生化学的研究	増田　誠司	京大院生命
388	平成13年（2001）	ペプチド性植物細胞増殖因子に関する研究	松林　嘉克	名大院生農
389	平成13年（2001）	食品成分による発がん予防に関する基盤的研究	村上　明	近畿大生物理工
390	平成14年（2002）	かびの生産する抗酸化物質 Bisorbicillinoid 類に関する生物有機化学的研究	阿部　尚樹	静岡県大食栄
391	平成14年（2002）	細胞の生死を抑制する天然有機化合物を利用した化学生物学的研究	掛谷　秀昭	理研
392	平成14年（2002）	T 細胞による細胞殺傷機能発現の制御機構に関する研究	片岡　孝夫	東工大生実セ
393	平成14年（2002）	葉緑体機能発現と光制御の分子機構に関する研究	河内　孝之	奈良先端大バイオ
394	平成14年（2002）	新しい NMR 構造解析法の開発と微生物の生産する新規生物活性物質の精密構造解析に関する研究	越野　広雪	理研
395	平成14年（2002）	耐塩性酵母 *Pichia farinosa* のキラートキシン SMKT の構造と作用機構に関する研究	鈴木　チセ	食総研
396	平成14年（2002）	真正細菌における主要シグマ因子の多型性に関する研究	田中　寛	東大分生研
397	平成14年（2002）	真正細菌 SRP RNA の蛋白質分泌・翻訳過程における多機能性についての研究	中村　幸治	筑波大生科
398	平成14年（2002）	皮膚表皮に存在するカルシウム依存性蛋白質架橋酵素の発現と活性調節機構に関する研究	人見　清隆	名大院生農
399	平成14年（2002）	ゲノム情報に基づく枯草菌の逆遺伝学的研究	吉田　健一	福山大工
400	平成15年（2003）	シロアリ―微生物共生系の分子生態学的研究	大熊　盛也	理研
401	平成15年（2003）	放線菌の二次代謝・形態分化に関する分子遺伝学的研究	大西　康夫	東大院農生科
402	平成15年（2003）	麹菌 CCAAT-box 結合複合体のアセンブリと転写促進能に関する研究	加藤　雅士	名大院生農
403	平成15年（2003）	細胞増殖シグナルの足場依存性に関与する新規細胞骨格蛋白質に関する研究	木岡　紀幸	京大院農
404	平成15年（2003）	生物活性解明と応用を指向した微量天然有機化合物の合成化学的研究	清田　洋正	東北大院農
405	平成15年（2003）	硫酸転移酵素の多様な機能に関する研究	榊原　陽一	宮崎大農
406	平成15年（2003）	新たな分子標的機序を有する特異的な生理活性物質による生命現象解明研究	新家　一男	東大分生研
407	平成15年（2003）	二次代謝産物を介した高等植物と着生微生物の相互作用研究	橋床　泰之	北大院農
408	平成15年（2003）	細菌の形態形成制御と高分子物質の輸送・分解機構に関する構造生物学的研究	橋本　渉	京大院農
409	平成15年（2003）	アリジゴクの殺虫性蛋白質および関連物質の分子構造と作用機構に関する研究	松田　一彦	近畿大農
410	平成16年（2004）	光合成微生物の光誘導性遺伝子発現調節機構：転写・後転写に関与するシス配列とトランス因子	朝山　宗彦	茨城大農
411	平成16年（2004）	核酸および脂質の代謝に関与する新規微生物反応の探索と開発	小川　順	京大院農
412	平成16年（2004）	細胞老化を規定する分子機構の解明とその応用に関する研究	片倉　喜範	九大院農
413	平成16年（2004）	糸状菌と植物におけるジベレリン生合成酵素の構造と機能に関する研究	川出　洋	東農工大農
414	平成16年（2004）	有機ハロゲン化合物の微生物酵素変換：精密反応解析による新しい分子論展開と応用	栗原　達夫	京大化研
415	平成16年（2004）	微生物のポリリン酸研究の新展開	黒田　章夫	広島大院先端物質
416	平成16年（2004）	有用な生物活性および特異な構造を有する天然有機化合物の合成研究	滝川　浩郷	神戸大農
417	平成16年（2004）	天然有機化合物の構造解析のための NMR 法の開発研究とその応用	福士　江里	北大院農

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
418	平成16年（2004）	食品膜利用プロセスの工学的基盤研究	藤井　智幸	新潟薬大応生科
419	平成16年（2004）	蛋白質分解シグナルとしての糖鎖機能の発見	吉田　雪子	東京都医学研究機構
421	平成17年（2005）	微生物の増殖と分化に関わる共生的相互作用と環境因子群との応答に関する分子生物学的研究	上田　賢志	日大生資科
422	平成17年（2005）	細胞骨格を標的とした低分子化合物の作用機構解析	臼井　健郎	理研
423	平成17年（2005）	ハナショウガ主成分等を利用した高選択的反応の開発と有用生理活性物質合成に関する研究	北山　　隆	近畿大農
424	平成17年（2005）	重要穀類に感染する多犯性病原糸状菌に関する研究	木村　　真	理研
425	平成17年（2005）	カビの嫌気的エネルギー獲得機構の多様性	高谷　直樹	筑波大院生環
426	平成17年（2005）	アレルギー初期応答の分子機構と免疫担当細胞の分化に関する研究	西山　千春	順天堂大院医
427	平成17年（2005）	バクテリアによるリグニン由来化合物代謝系の解明	政井　英司	長岡技科大工
428	平成17年（2005）	糖鎖ライブラリーを活用した分子認識プローブの構築に関する研究	村田　健臣	静岡大農
429	平成17年（2005）	動物の新規酵素の探索とホスホジエステラーゼ類に関する基盤的研究	矢中　規之	広島大院生圏
430	平成18年（2006）	アーバスキュラー菌根共生における共生制御物質に関する研究	秋山　康紀	阪府大院生命
431	平成18年（2006）	圧力生理学から見た高水圧による酵母生理機能の活性化	阿部　文快	海洋研究開発機構
432	平成18年（2006）	麹菌酵素の O-結合型糖鎖機能と糖鎖合成機構	後藤　正利	九大院農
433	平成18年（2006）	アブラナ科植物の自家不和合性における花粉因子の研究	柴　　博史	奈良先端大バイオ
434	平成18年（2006）	抗体産生を制御する機能分子に関する研究	高橋　宜聖	国立感染症研
435	平成18年（2006）	核内レセプターリガンドの生理作用発現機構に関する研究	武山　健一	東大分生研
436	平成18年（2006）	食物アレルゲン構造の解析とそのアレルギー対応食品開発への応用	田辺　創一	広島大院生圏
437	平成18年（2006）	新規な二原子酸素添加反応を含むダイオキシン関連化合物生分解系の構造生物学的・分子遺伝学的研究	野尻　秀昭	東大生物工学セ
438	平成18年（2006）	呼吸鎖電子伝達系を阻害するバンレイシ科アセトゲニンの有機化学的研究	真壁　秀文	信州大院農
439	平成18年（2006）	Ca^{2+}信号伝達経路による細胞周期制御の発見及びその分子機構に関する研究	水沼　正樹	広島大院先端物質
440	平成19年（2007）	光合成生物におけるアスコルビン酸ペルオキシダーゼの発現調節機構と生理機能の解明	石川　孝博	島根大生資科
441	平成19年（2007）	X 線結晶構造解析による酵素反応の分子機構に関する研究	角田　佳充	九大院農
442	平成19年（2007）	微生物NAD キナーゼの構造と機能に関する研究	河井　重幸	京大院農
443	平成19年（2007）	有用糖質関連酵素遺伝子の構造と機能に関する研究	高島　　晶	理研
444	平成19年（2007）	ゲノム安定化維持に必要な DNA 複製チェックポイント機構に関する研究	田中　克典	関西学院大理工
445	平成19年（2007）	高等植物と糸状菌におけるジテルペン生合成・環化酵素遺伝子に関する研究	豊増　知伸	山形大農
446	平成19年（2007）	発生・分化に関わるペプチド・タンパク質の立体構造解析と構造―機能相関	永田　宏次	東大院農生科
447	平成19年（2007）	求電子性食品成分の機能性/安全性に関する化学生物学的研究	中村　宜督	岡山大院自然科学
448	平成19年（2007）	糖タンパク質糖鎖の機能解明に向けた化学的アプローチ	松尾　一郎	理研
449	平成19年（2007）	微生物による C_1化合物代謝とその生理機能に関する分子細胞生物学的研究	由里本博也	京大院農
450	平成20年（2008）	酵母のストレス応答における mRNA 代謝機構に関する研究	井沢　真吾	京大院農
451	平成20年（2008）	複素環を中心とする生理活性天然環式化合物の合成研究	石神　　健	東大院農生科
452	平成20年（2008）	DNA 修復や複製に関係する蛋白質のテロメアにおける機能の解明	上野　　勝	広島大院先端物質
453	平成20年（2008）	放線菌由来ヘテロ環含有抗生物質の生合成に関する分子生物学的研究	尾仲　宏康	富山県大工
454	平成20年（2008）	微生物の多様な環境応答とその分子機構	金丸　京子	名大院生農
455	平成20年（2008）	酵母における脂質の代謝と膜輸送に関する研究	福田　良一	東大院農生科
456	平成20年（2008）	糖質分解酵素と特殊環境で働く酵素の構造生物学的研究	伏信　進矢	東大院農生科
457	平成20年（2008）	糖と脂質の恒常性維持に関与する ABC タンパク質の研究	松尾　道憲	京大院農
458	平成20年（2008）	DNA 合成酵素の分子種選択的阻害剤の探索研究	水品　善之	神戸学院大栄養
459	平成20年（2008）	生合成機能の高度異種発現に基づく次世代物質生産	渡辺　賢二	南カリフォルニア大薬
460	平成21年（2009）	細胞内輸送を介した植物の多様な環境応答機構に関する研究	稲葉　丈人	岩手大21世紀COE
461	平成21年（2009）	抗酸化食品因子の生体内標的部位と酸化ストレス制御機構に関する研究	河合　慶親	徳島大院ヘルスバイオ
462	平成21年（2009）	油糧微生物の代謝工学と機能性脂質生産への応用に関する研究	櫻谷　英治	京大院農
463	平成21年（2009）	腸管免疫系におけるアレルギー反応機構とその腸内共生菌による制御に関する分子生物学的研究	高橋　恭子	日大生資科
464	平成21年（2009）	レクチンの構造・機能解析と糖鎖生物学への応用	舘野　浩章	産総研
465	平成21年（2009）	ゲノム解析によるシロアリ腸内共生難培養性細菌の機能解明	本郷　裕一	理研
466	平成21年（2009）	味覚シグナル伝導路の解明	松本　一朗	東大院農生科
467	平成21年（2009）	種子タンパク質に関する食糧科学・細胞生物学的研究と食源性疾患を予防する作物への展開	丸山　伸之	京大院農
468	平成21年（2009）	テルペノイド植物ホルモンの生合成と生理機能に関する研究	山口信次郎	理研
469	平成21年（2009）	高等植物における二成分制御系関連分子の体系的解析	山篠　貴史	名大院生農
470	平成22年（2010）	枯草菌の二次代謝制御機構に関する研究	稲岡　隆史	食総研
471	平成22年（2010）	植物のイソプレノイド生合成酵素遺伝子の機能と発現制御機構に関する研究	岡田　憲典	東大生物工学セ
472	平成22年（2010）	枯草菌のクオラムセンシングフェロモンに見られる新規翻訳後修飾の解明	岡田　正弘	東北大院理
473	平成22年（2010）	α-グリコシダーゼの機能と構造に関する研究	奥山　正幸	北大院農
474	平成22年（2010）	分子遺伝学的手法を用いた亜鉛トランスポーターの機能に関する研究	神戸　大朋	京大院生命
475	平成22年（2010）	グラム陰性細菌の細胞表層形成に関与する ABC トランスポーターの研究	成田新一郎	東大分生研
476	平成22年（2010）	ホモポリアミノ酸の生合成に関する研究	濱野　吉十	福井県大生資
477	平成22年（2010）	植物多糖に作用する糖質分解酵素の構造生物学的研究	藤本　　瑞	生物研
478	平成22年（2010）	味覚受容・応答の分子生物学的解析とヒト甘味感覚計測細胞系の開発	三坂　　巧	東大院農生科
479	平成22年（2010）	立体化学の解明を指向した天然有機化合物の合成とその生物有機化学への展開	矢島　　新	東農大応生
480	平成23年（2011）	免疫系における T 細胞抗原認識および免疫制御機構の分子生物学的解明	伊勢　　渉	ワシントン大医
481	平成23年（2011）	光合成電子伝達鎖を制御する葉緑体酸素発生系タンパク質の分子機能に関する研究	伊福健太郎	京大院生命
482	平成23年（2011）	腸内細菌における新規な代謝機能の発見と解析およびその高度利用	片山　高嶺	石川県大資源研
483	平成23年（2011）	天然物を範とした疾患関連蛋白質阻害剤の創成研究	今野　博行	山形大院理工
484	平成23年（2011）	細胞内物流システムを制御するカルシウム結合タンパク質に関する研究	柴田　秀樹	名大院生農
485	平成23年（2011）	化学生態学と免疫学に関連する生体機能分子の合成	田代　卓哉	理研
486	平成23年（2011）	光合成炭素代謝の制御機構に関する研究	田茂井政宏	近畿大農
487	平成23年（2011）	天然発がんプロモーター研究の新展開	中川　　優	理研基幹研
488	平成23年（2011）	昆虫の摂食行動に関する生物有機化学的研究	永田　晋治	東大院農生科
489	平成23年（2011）	時間軸に注目した昆虫と線虫の発育調節機構の解明	丹羽　隆介	筑波大院生環
490	平成24年（2012）	構造が複雑なシアル酸含有糖鎖および糖脂質の合成化学的研究	安藤　弘宗	岐阜大応生科・京大iCeMS
491	平成24年（2012）	酸味受容体の発見とその味覚伝達機構の解明	石丸　喜朗	東大院農生科
492	平成24年（2012）	生物活性の探索と解明を指向した有用化合物の合成研究と化学生物学的研究	倉持　幸司	京府大院生命環境
493	平成24年（2012）	天然物合成を基軸とした小分子プローブ創成と化学生物学研究	齊藤安貴子	大阪電通大工

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
494	平成24年（2012）	腸管における食品因子の吸収及び機能性・安全性に関する細胞生物学的研究	薩　秀夫	東大院農生科
495	平成24年（2012）	セスクアテルペン（C_{35} テルペン）の探索と生合成に関する研究	佐藤　努	新潟大院自然科学
496	平成24年（2012）	新奇乳酸菌バクテリオシンの探索とその構造と機能に関する研究	善藤　威史	九大院農
497	平成24年（2012）	食品と生体の生理活性成分のスピアヘッド分析法の開発と応用	仲川　清隆	東北大院農
498	平成24年（2012）	“多細胞生物”麹菌の細胞間連絡を制御するオルガネラ Woronin body に関する研究	丸山　潤一	東大院農生科
499	平成24年（2012）	微生物発酵法による植物アルカロイド生産とその応用	南　博道	石川県大資源研
500	平成25年（2013）	放線菌線状プラスミドにコードされた抗生物質生合成クラスターの遺伝学的・生物有機化学的解析	荒川　賢治	広島大院先端研
501	平成25年（2013）	光合成生物における生存戦略の分子機構に関する研究	石崎　公庸	京大院生命
502	平成25年（2013）	小型実験魚類を用いた脊椎動物味覚伝導の普遍性の解明	岡田　晋治	東大院農生科
503	平成25年（2013）	tRNA を標的とする毒素に関する研究	小川　哲弘	東大院農生科
504	平成25年（2013）	海洋生物由来の発光タンパク質に関する生物有機化学的研究	久世　雅樹	神戸大院農
505	平成25年（2013）	ビフィズス菌のオリゴ糖代謝機構の解明および代謝酵素群の高度利用に関する研究	面本　完	農研機構食総研
506	平成25年（2013）	植物の生育促進への利用に資する，枯草菌の転写応答機構の研究	広岡　和丈	福山大生命工
507	平成25年（2013）	酵母発現系を用いたハイスループット構造生物学	水谷　公彦	京大院農
508	平成25年（2013）	酸化ストレスに着目したアミロイドβペプチドの神経細胞毒性発現機構	村上　一馬	京大院農
509	平成25年（2013）	大腸菌環境応答ネットワークに関する包括的研究	山本　兼由	法政大生命科学
510	平成26年（2014）	食品および酸化ストレス関連因子による生体タンパク質の翻訳後修飾に関する研究	石井　剛志	静岡県大食栄
511	平成26年（2014）	環境細菌の PCB 分解能を司る遺伝因子の解析と各種ゲノム解析ソフトウエアの開発	大坪　嘉行	東北大院生命科
512	平成26年（2014）	脂質メディエーターに関する化学生物学的研究	柴田　貴広	名大院生農
513	平成26年（2014）	消化管のタイトジャンクション機能を制御する食品成分・生体内因子に関する基礎的研究	鈴木　卓弥	広島大院生圏
514	平成26年（2014）	天然由来機能性脂質の食品栄養学的特性に関する研究	都築　毅	東北大院農
515	平成26年（2014）	tRNA 転写後修飾メカニズムの分子的基盤解明	沼田　倫征	産総研
516	平成26年（2014）	緑茶の機能性を捉える低分子ケミカルセンシングに関する研究	藤村　由紀	九大先端融合医療
517	平成26年（2014）	食品関連微生物が形成するバイオフィルムの制御と利用に関する研究	古川　壮一	日大生資科
518	平成26年（2014）	構造生物学を基盤とした糖質の認識・輸送・分解機構に関する研究	丸山　如江	京大院農
519	平成26年（2014）	植物 Nudix hydrolase ファミリーの生理機能に関する研究	吉村　和也	中部大応生
520	平成27年（2015）	光合成 CO_2 固定酵素 RuBisCO の機能進化研究	蘆田　弘樹	神戸大院人間発達環境
521	平成27年（2015）	立体構造に基づく糖質関連酵素の反応機構の解明とポストゲノミクスへの新展開	伊藤　貴文	福井県大生資
522	平成27年（2015）	甲殻類ペプチドホルモンに関する生物有機化学的研究	片山　秀和	東海大工
523	平成27年（2015）	糖質代謝酵素の分子機構の解明と有用糖質の効率合成への応用展開	佐分利　亘	北大院農
524	平成27年（2015）	植物二次代謝生産における自己耐性と輸送の分子機構に関する研究	士反　伸和	神戸薬大薬
525	平成27年（2015）	一般細菌が示す多様な環境応答の分子メカニズムに関する研究	高野　英晃	日大生資科
526	平成27年（2015）	植物のストレス応答・生長制御に関する構造生物学的研究	宮川　拓也	東大院農生科
527	平成27年（2015）	食品成分と内因性分子による生活習慣病の促進メカニズムと予防に関する生物化学分析	三好　規之	静岡県大食栄
528	平成27年（2015）	植物における光酸化的ストレス応答のシグナル伝達に関する研究	薮田　行哲	鳥取大農
529	平成27年（2015）	昆虫の脂肪酸―アミノ酸縮合物（FACs）の生理・生態学的機能解析	吉永　直子	京大院農
530	平成28年（2016）	放線菌由来窒素含有天然生物活性物質の生合成に関する研究	浅水　俊平	東大院農生科
531	平成28年（2016）	食品・栄養成分と生体概日リズムの相互作用に関する研究	大池　秀明	農研機構食総研
532	平成28年（2016）	嫌気性細菌における特異な脂肪酸代謝の解明と応用	岸野　重信	京大院農
533	平成28年（2016）	植物ペプチドホルモンに関する生物有機化学的研究	近藤　竜彦	名大院生農
534	平成28年（2016）	糸状菌のユニークな代謝系を支える新規酵素の発見と多様な代謝を制御する細胞内レドックス恒常性維持機構の解明	志水　元亨	名城大農
535	平成28年（2016）	環境細菌間における可動性遺伝因子の挙動に関する研究	新谷　政己	静岡大学学術院工学領域
536	平成28年（2016）	アミノ酸代謝に関わる酵素に関する構造生物学的研究	富田　武郎	東大生物工学セ
537	平成28年（2016）	有用植物二次代謝産物の生合成機構に関する生化学および分子細胞遺伝学的研究	野村　泰治	富山県大工
538	平成28年（2016）	芳香族ポリケタイドの生合成研究と物質生産への応用	鮒　信学	静岡県大食栄
539	平成28年（2016）	酵母における環境応答と代謝調節に関する分子遺伝学的研究とその応用	渡辺　大輔	奈良先端大バイオ
540	平成29年（2017）	油糧糸状菌の分子育種基盤の構築と有用油脂生産への展開	安藤　晃規	京大院農
541	平成29年（2017）	糸状菌と植物の糖鎖生合成に関与する諸酵素に関する研究	岡　拓二	崇城大生物生命
542	平成29年（2017）	グラム陰性細菌の寄生・共生現象を制御するクオラムセンシング機構に関する生物有機化学的研究	甲斐　建次	阪府大院生命環境
543	平成29年（2017）	植物香気成分の生合成酵素の機能進化と反応制御機構に関する研究	肥塚　崇男	山口大院創成科学
544	平成29年（2017）	糸状菌の先端生長における極性制御機構の解析	竹下　典男	筑波大生命環境
545	平成29年（2017）	菌類が産生する機能性物質に関する研究	崔　宰熏	静大院農
546	平成29年（2017）	機能性食品成分の味覚シグナルが中枢を介して発動する生理作用の解析	成川　真隆	東大院農生科
547	平成29年（2017）	ポリケタイド化合物の分子多様性を生み出す生合成酵素の構造機能研究	宮永　顕正	東工大理
548	平成29年（2017）	食品機能学によるプレニルフラボノイドの特性解明	向井　理恵	徳島大院生物資源
549	平成29年（2017）	高効率合成を指向したリグナン及びテルペノイドの合成研究	森　直紀	東大院農生科
550	平成30年（2018）	イオンチャネル内蔵型受容体の高選択的リガンド認識と機能調節に関する生物有機化学研究	伊原　誠	近畿大農
551	平成30年（2018）	ペプチドの構造に多様性を与える新規酵素の探索	小笠原泰志	北大院工
552	平成30年（2018）	藻類での有用脂質生産と脂質蓄積制御因子の同定	梶川　昌孝	京大院生命
553	平成30年（2018）	放線菌のもつ多様な二次代謝産物生合成機構の解析	勝山　陽平	東大院農
554	平成30年（2018）	食用植物の抗肥満、抗糖尿病効果を分子レベルで理解するための生物活性成分の探索と機能解析	加藤　英介	北大院農
555	平成30年（2018）	エネルギー代謝を制御する食品成分とその作用機構に関する研究	後藤　剛	京大院農
556	平成30年（2018）	バイオエレクトロカタリシスの基礎と応用の新展開	辻村　清也	筑波大数理物質系
557	平成30年（2018）	低分子化合物及び膜小胞を介した細菌間相互作用に関する研究	豊福　雅典	筑波大生命環境系
558	平成30年（2018）	生体制御におけるアンドロゲンシグナリングと食の相互作用に関する研究	原田　直樹	阪府大院生命環境
559	平成30年（2018）	極限環境微生物のエネルギー変換に関する生化学および熱力学的解析	若井　暁	神戸大院イノベ
560	平成31年（2019）	植物の膜輸送体に導かれる生命現象の解明	石丸　泰寛	東北大院理
561	平成31年（2019）	細菌の酸素添加酵素が関わる代謝系の解析と物質変換技術への応用	笠井　大輔	長岡技科大
562	平成31年（2019）	正常な細胞機能を保証する細胞構造の制御機構に関する研究	久米　一規	広島大院先端物質
563	平成31年（2019）	腸内細菌のポリアミン代謝・輸送機構の解明	栗原　新	石川県大生物資源
564	平成31年（2019）	電気活性細菌のエネルギー代謝と電流生成を制御する分子機構の解明	高妻　篤史	東薬大生命科学
565	平成31年（2019）	超微細生化学反応系とバイオインフォマティクスを用いた機能性生体高分子の探索技術の開発	兒島　孝明	名大院生命農
566	平成31年（2019）	バイオミネラリゼーションを制御する有機基質の構造と機能に関する研究	鈴木　道生	東大院農生科
567	平成31年（2019）	特異な翻訳後修飾アミノ酸を有する金属酵素の機能解析および新規創製	藤枝　伸宇	阪府大院生命環境

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
568	平成31年（2019）	ミトコンドリア呼吸鎖複合体-I の機能解明を目指した生物有機化学的研究	村井　正俊	京大院農
569	平成31年（2019）	シアノバクテリアから見出された増殖機構・環境適応機構の可塑性と有用物質生産への展開	渡辺　智	東農大生命科学
570	令和2年（2020）	枯草菌リボソームの新たな機能に関する研究	赤沼　元気	学習院大理
571	令和2年（2020）	固体材料表面と生体分子の相互作用の解析とバイオ融合マテリアル開発への応用	池田　丈	広大院統合生命
572	令和2年（2020）	特異な複素環構造と有用な生物活性を示す天然有機化合物の合成研究	榎本　賢	東北大院農
573	令和2年（2020）	酵素法を基盤とした糖質複合分子の機能設計に関する研究	尾形　慎	福島高専
574	令和2年（2020）	食品タンパク質の新機能の発見とその多面的利用への構造論的展開	落合　秋人	新潟大工
575	令和2年（2020）	植物根圏での代謝物の動態及び機能に関する研究	杉山　暁史	京大生存圏研
576	令和2年（2020）	きのこ類が産生する生物活性物質に関する天然物化学的・遺伝情報学的研究	鈴木　智大	宇都宮大バイオサイエンス
577	令和2年（2020）	味覚の脳内伝達とその調節を担う神経機構の解析	中島健一朗	生理学研究所
578	令和2年（2020）	真菌における膜交通に関する分子細胞生理学研究	樋口裕次郎	九大院農
579	令和2年（2020）	天然由来ペプチドの活性発現に係わる三次元構造の解明と応用	増田　裕一	三重大院生物資源
580	令和3年（2021）	新規脂質代謝酵素および制御因子に関する生物横断的研究	石橋　洋平	九大院農
581	令和3年（2021）	作物根寄生生物による宿主植物認識機構の制御	伊藤　晋作	東農大生命科学
582	令和3年（2021）	高度に保存されたビタミン B6 結合タンパク質の機能解析と応用展開	伊藤　智和	名大院生命農
583	令和3年（2021）	顕著な生物活性を有する芳香族および含酸素環式天然有機化合物に関する合成化学的研究	小倉　由資	東大院農生科
584	令和3年（2021）	ヒスチジン含有機能性ペプチドの探索、および応用研究	Thanutchaporn Kumrungsee	広大院統合生命
585	令和3年（2021）	生物進化に伴った硫酸転移酵素機能の多様性に関する研究	黒木　勝久	宮崎大農
586	令和3年（2021）	酵素的[4+2]環化付加反応の分子機構の解明	佐藤　道大	静岡県立大薬
587	令和3年（2021）	細菌が生産する小胞の機能と形成機構に関する研究	田代　陽介	静岡大学術院
588	令和3年（2021）	白麹菌のクエン酸高生産機構に関する研究	二神　泰基	鹿児島大農
589	令和3年（2021）	植物環境順応におけるアスコルビン酸と活性酸素種の相互作用に関する研究	丸田　隆典	島根大学術研究院

農芸化学女性研究者賞

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
1	平成29年（2017）	バイオセンサー表層におけるセンシング分子のナノレベル精密整列化に関する研究	飯嶋　益巳	阪大産業科学研
2	平成29年（2017）	植物性機能性成分による病態発症改善機能に関する研究	井上　奈穂	山形大農
3	平成29年（2017）	酸性糖鎖ポリシアル酸の新機能の発見とその応用展開	佐藤ちひろ	名大生物機能セ
4	平成30年（2018）	海洋微生物からの有用機能の探索とその応用	大田ゆかり	JAMSTEC
5	平成30年（2018）	細菌の環境応答と適応に関する分子生物学的研究	古園さおり	東大生物工学セ
6	平成30年（2018）	有機合成を基軸としたフラバン-3-オール誘導体の機能性解明研究と栽培現場への貢献を目指した研究展開	齊藤安貴子	大電通大工
7	平成31年（2019）	植物性食品の香りを主とする質的特性に対するその因子探索とフードメタボロミクスによる展開	飯島　陽子	神奈川工大応用バイオ
8	平成31年（2019）	抗生物質ストレプトスリシンおよびその類縁化合物の生合成研究で見出した新規ペプチド合成酵素	丸山千登勢	福井県大生物資源
9	平成31年（2019）	食品由来フラボノイドの生体利用性に関わる化学構造の特徴と生体内代謝物の同定	室田佳恵子	島根大学術研究院
10	令和2年（2020）	脂肪酸の栄養状態で変化する生体応答の制御機構に関する研究	市　育代	お茶大基幹研究院
11	令和2年（2020）	種子植物の生殖器官における発熱分子機構とミトコンドリア特性に関する研究	稲葉　靖子	宮崎大農
12	令和2年（2020）	植物病原性糸状菌をモデルに用いた糸状菌における環境認識と応答に関する研究	西村麻里江	農研機構
13	令和3年（2021）	タンパク質栄養状態の悪化によって稼働する肝脂質蓄積機構に関する研究	豊島　由香	お茶大ヒューマンライフ
14	令和3年（2021）	イネの澱粉生合成メカニズムの解明から機能性や異なる食感を付与した米品種の開発	藤田　直子	秋田県立大生物資源
15	令和3年（2021）	発酵茶製造時におけるカテキン類の酸化重合反応に関する研究	柳瀬　笑子	岐阜大応用生物

農芸化学若手女性研究者賞

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
1	平成29年（2017）	有用タンパク質の微生物生産とその産業利用に関する研究	加藤　晃代	名大院生農／名城大総合研
2	平成29年（2017）	食品由来機能性成分による免疫調節作用メカニズムに関する研究	田中　沙智	信州大農
3	平成29年（2017）	微生物による生分解性プラスチック合成および微生物由来有用酵素に関する研究	山田　美和	岩手大農
4	平成30年（2018）	微生物を活用したＮ型糖鎖代謝酵素の機能解明とその応用	梅川　碧里	京大院生命
5	平成30年（2018）	味覚受容体の新しい機能解析技術の開発と味覚受容の分子機構の解明	戸田　安香	明大農
6	平成30年（2018）	プロシアニジンの高血糖・肥満予防効果に関する研究	山下　陽子	神戸大院農
7	平成31年（2019）	生理活性ペプチドの機能解明に向けた生物有機化学的研究	岡谷(永井)千晶	産総研
8	平成31年（2019）	キノコ由来の生物活性２次代謝産物に関する化学的研究	呉　静	静岡大農
9	平成31年（2019）	アミノ酸代謝酵素を中心とした機能と調節に関する研究	吉田　彩子	東大生物工学セ
10	令和2年（2020）	糸状菌におけるリグノセルロース分解酵素遺伝子の発現制御機構に関する分子生物学的研究	國武　絵美	三重大院生物資源
11	令和2年（2020）	シアル酸含有糖鎖の合成研究および細胞膜ドメイン解析のための糖脂質プローブの開発	河村奈緒子	岐阜大・G-CHAIN
12	令和2年（2020）	未知の中心的代謝酵素の探索と性状解析　―生命の多様性および進化の理解を目指して	千葉　洋子	理研
13	令和3年（2021）	神経変性疾患の予防法開発に向けたプラズマローゲンの機能解明	乙木百合香	東北大院農
14	令和3年（2021）	植物バイオマス分解利用に関する基礎研究	堀　千明	北大院工学研究院
15	令和3年（2021）	ヒト・動物の腸内に生息する嫌気性細菌の代謝機能に関する研究	山田　千早	東大院農生科

農芸化学女性企業研究者賞

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
1	平成29年（2017）	ポリフェノールの機能解明に関する研究とその応用開発	小野　佳子	サントリーウエルネス
2	平成29年（2017）	きのこ由来レクチンのがん診断への応用	小林（袴田）夕香	J-オイルミルズ
3	平成29年（2017）	カカオポリフェノールに関する包括的研究	夏目みどり	明治
4	平成30年（2018）	血管成熟化促進作用を持つ新規天然物 vestaine の同定	石本　容子	第一三共
5	平成30年（2018）	清酒副産物の機能性ペプチドに関する研究	堤　　浩子	月桂冠
6	平成30年（2018）	タンパク質工学を利用した産業用酵素の開発	松井　知子	ノボザイムズ ジャパン
7	平成31年（2019）	ビール酵母の発酵に寄与する因子解明と産業への利用	大室　　繭	アサヒビール
8	平成31年（2019）	アロエベラ由来ステロールの機能性とその応用に関する研究	田中　美順	森永乳業
9	平成31年（2019）	ポリフェノールの体内動態に関する研究	冨森菜美乃	サントリーウエルネス
10	令和2年（2020）	日用品・食品の開発につながる微生物制御の基礎研究	久保田浩美	花王
11	令和2年（2020）	発酵中にホップを添加する製法による発酵促進とその応用	土屋　友理	キリンホールディングス
12	令和3年（2021）	ポリフェノールの機能性研究とその商品応用	内田（丸木）裕子	森永製菓
13	令和3年（2021）	生乳由来乳酸菌に関する研究	土橋　英恵	明治
14	令和3年（2021）	油脂中のリスク物質の新規分析法開発とその応用	宮崎　絹子	ハウス食品

2022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）

上口（田中）　美弥子（うえぐち　たなか　みやこ）
1958年生まれ／1986年京都大学大学院農学研究科農芸化学専攻博士課程満期退学，農学博士／現在，名古屋大学生物機能開発利用研究センター・教授

阪井　康能（さかい　やすよし）
1959年生まれ／1988年京都大学大学院農学研究科農芸化学専攻博士課程修了．農学博士／現在，京都大学大学院農学研究科・教授

○日本農芸化学会功績賞（2件，50音順）

阿部　敬悦（あべ　けいえつ）
1959年生まれ／1981年東北大学農学部農芸化学科卒業，農学博士／現在，東北大学大学院農学研究科・教授

奥村　克純（おくむら　かつずみ）
1956年生まれ／1985年京都大学大学院農学研究科食品工学専攻博士課程修了，農学博士／現在，三重大学大学院生物資源学研究科・教授，研究科長・学部長

○農芸化学技術賞（2件，会社名　50音順）

森田　悠治（もりた　ゆうじ）
1982年生まれ／2007年東京大学大学院農学生命科学研究科修了，博士（農学）／現在，キリンホールディングス（株）キリン中央研究所・主任研究員

鈴木　弘章（すずき　ひろあき）
1987年生まれ／2013年東北大学大学院薬学研究科修士課程修了，薬学博士／現在，キリンホールディングス（株）キリン中央研究所・研究員

山崎　雄大（やまざき　たかひろ）
1989年生まれ／2015年東京大学大学院薬学系研究科薬科学専攻修士課程修了，農学博士／現在，キリンホールディングス（株）キリン中央研究所・研究員

藤原　大介（ふじわら　だいすけ）
1970年生まれ／1995年東京大学大学院農学生命科学研究科修了，農学博士／現在，キリンホールディングス（株）ヘルスサイエンス事業部・部長

不二製油株式会社
2015年10月1日（設立）／代表取締社長：大森　達司

○農芸化学奨励賞（9件，50音順）

小川　剛伸（おがわ　たけのぶ）
1984年生まれ／2014年京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻博士後期課程修了，博士（農学）／現在，京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻・助教

尾﨑　太郎（おざき　たろう）
1985年生まれ／2013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後期課程修了，博士（農学）／現在，東北大学大学院薬学研究科・准教授

勝田　亮（かつた　りょう）
1981年生まれ／2009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後期課程修了，博士（農学）／現在，東京農業大学生命科学部分子生命化学科・准教授

熊野　匠人（くまの　たくと）
1982年生まれ／2010年東京大学農学生命科学研究科応用生命工学専修博士課程修了．博士（農学）／現在，筑波大学生命環境系・微生物サステイナビリティ研究センター・助教

瀬戸　義哉（せと　よしや）
1981年生まれ／2009年北海道大学大学院農学院博士後期課程修了，博士（農学）／現在，明治大学農学部農芸化学科・准教授

田中　沙智（たなか　さち）
1981年生まれ／2009年 東北大学大学院農学研究科博士課程後期修了，農学博士／現在，信州大学農学部・准教授

田中　瑞己（たなか　みずき）
1983年生まれ／2011年東北大学大学院農学研究科生物産業創成科学専攻博士過程修了，博士（農学）／現在，東京農工大学大学院農学研究院応用生命化学部門・准教授

松井　大亮（まつい　だいすけ）
1981年生まれ／2011年関西大学大学院工学研究科総合工学専攻博士課程後期課程修了，博士（工学）／現在，立命館大学生命科学部生物工学科・助教

山下　陽子（やました　ようこ）
1982年生まれ／2013年神戸大学大学院農学研究科生命機能科学専攻博士課程後期課程修了，博士（学術）／現在，神戸大学大学院農学研究科・准教授

2022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）

松﨑　千秋（まつざき　ちあき）
1972年生まれ／2012年石川県立大学大学院生物資源環境学研究科生物機能開発科学専攻博士後期課程修了，博士（生物資源環境学）／現在，石川県立大学生物資源工学研究所・講師

丸山　明子（まるやま　あきこ）
1971年9月12日生／2000年東北大学大学院理学研究科生物学専攻博士課程後期課程修了，博士（理学）／現在，九州大学農学研究院生命機能科学部門生物機能分子化学講座植物栄養学研究分野・准教授

横井　彩子（よこい　あやこ）
1977年生まれ，2002年近畿大学大学院農学研究科水産学専攻博士前期課程修了，博士（農学），現在，農研機構生物機能利用研究部門ゲノム編集技術グループ・上級研究員

○農芸化学若手女性研究者賞（3件，50音順）

周　英鈺（しゅう　えいぎょく）
1993年生まれ／2020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・特任助教

根本　理子（ねもと　みちこ）
1982年生まれ／2010年東京農工大学大学院工学府生命工学専攻博士後期課程修了，博士（工学）／現在，岡山大学　学術研究院環境生命科学学域・准教授

能見　祐理（のうみ　ゆり）
1984年生まれ／2011年お茶の水女子大学大学院人間文化創成科学研究科ライフサイエンス専攻食品栄養科学領域 博士後期課程修了，博士（学術）／現在，新潟薬科大学応用生命科学部・助教

○農芸化学女性企業研究者賞（2件，50音順）

中﨑　瑛里（なかざき　えり）
1987年生まれ／2015年筑波大学大学院生命環境科学研究科博士後期課程修了，博士（環境学）／現在，キリンホールディングス(株)R&D本部キリン中央研究所・研究員

安田　亜希子（やすだ　あきこ）
1976年生まれ／2004年信州大学大学院工学系研究科物質工学専攻博士後期課程修了．博士（工学）／現在．(株)林原　研究・技術部門・研究員

【2022年度学会賞等副賞御寄附会社名】

◇　アサヒクオリティーアンドイノベーションズ　株式会社
◇　味の素　株式会社
◇　キッコーマン　株式会社
◇　キリンホールディングス　株式会社
◇　サッポロビール　株式会社
◇　サントリーホールディングス　株式会社
◇　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。
©2022 Japan Society For Bioscience, Biotechnology, and Agrochemistry Printed in Japan

日本農芸化学会2022年度受賞講演要旨集
2022年3月8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/ jusho@jsbba.or.jp
印刷者　株式会社国際文献社　162–0801　東京都新宿区山吹町358–5　電話03 (6824) 9362