ISSN 2186-1315

日本農芸化学会
受賞講演要旨集

2023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/

2023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】（3件，50音順）

大利　徹（北海道大学大学院工学研究院）
「微生物天然化合物の構造・機能多様性を創出する新規生合成酵素・機構に関する研究」…… 1

西山　真（東京大学大学院農学生命科学研究科）
「アミノ基キャリアタンパク質を介したリジン等天然化合物の新規生合成システムに関する研究」…… 3

吉田　久美（名古屋大学大学院情報学研究科）
「フラボノイド系植物色素の化学・生物学および応用研究」…… 5

【日本農芸化学会功績賞】（2件，50音順）

川向　誠（島根大学農生命科学系（生物資源科学部））
「分裂酵母を基盤とした増殖制御機構と CoQ_{10} 生合成の研究」…… 7

山田　守（山口大学大学院創成科学研究科）
「膜を基軸とする微生物代謝の分子基盤と機能開発」…… 9

【農芸化学技術賞】（2件，50音順）

阿野　泰久・福田　隆文・山崎　雄大（キリンホールディングス株式会社）
「認知機能改善と体脂肪低減作用を有する熟成ホップの発見と事業応用」…… 11

森永乳業株式会社
「認知機能改善作用を有するビフィズス菌MCC1274の開発と事業化」…… 13

【農芸化学奨励賞】（10件，50音順）

片岡　尚也（山口大学大学推進機構）
「産業微生物における細胞内およびペリプラズムでの物質代謝に関わる生化学・生物工学研究」…… 15

児島　征司（パナソニックホールディングス（株））
「原始的葉緑体の成立過程における表層膜構造・機能の進化の解明と応用」…… 17

佐藤　由也（産業技術総合研究所環境創生研究部門）
「高度な遺伝子発現解析の環境研究・複合微生物研究への応用による革新的な環境技術の創出」…… 19

田上　貴祥（北海道大学大学院農学研究院）
「糖質加水分解酵素の機能構造相関の解明と応用」…… 21

手塚　武揚（東京大学大学院農学生命科学研究科）
「希少放線菌の形態分化に関する分子遺伝学的研究」…… 23

西村　明（奈良先端科学技術大学院大学先端科学技術研究科）
「酵母におけるアミノ酸の新しい生理機能と代謝調節機構に関する研究」…… 25

桝尾　俊介（筑波大学生命環境系）
「芳香族化合物の新たな微生物代謝の発見とバイオマス材料の開発」…… 27

松沢　智彦（香川大学農学部）
「培養法とメタゲノム法を駆使した糖質分解酵素の探索」…… 29

宮本　哲也（北里大学薬学部）
「細菌におけるD-アミノ酸代謝経路の解明と多機能型アミノ酸代謝酵素の発見」…… 31

山口　拓也（富山県立大学工学部）
「動植物のアルドキシムを介したニトリルやニトロ化合物の代謝に関する研究」…… 33

2023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】（1件）

八波　利恵（東京工業大学生命理工学院）

「極限環境微生物が生産する極限酵素の機能解明とその応用」…… 35

【農芸化学若手女性研究者賞】（2件，50音順）

近澤　未歩（名城大学農学部）

「食品成分を介した免疫応答が及ぼす健康効果についての研究」…… 37

三浦　夏子（大阪公立大学大学院農学研究科）

「低酸素条件下における代謝酵素群による集合体形成の発見およびその制御機構の解析」…… 39

【農芸化学女性企業研究者賞】（1件）

堀米　綾子（森永乳業株式会社）

「ヒトに棲息するビフィズス菌を中心とした腸内細菌に関する研究」…… 41

歴代受賞者一覧

日本農芸化学会鈴木賞（日本農学会取扱）…… 43

日本農芸化学会鈴木賞（本会取扱）…… 43

日本農芸化学会賞…… 44

日本農芸化学会功績賞…… 45

農芸化学技術賞…… 46

農芸化学賞（日本農学会取扱）…… 50

農芸化学賞（本会取扱）…… 50

農芸化学奨励賞…… 51

農芸化学女性研究者賞…… 58

農芸化学若手女性研究者賞…… 58

農芸化学女性企業研究者賞…… 59

2023年度学会賞等受賞者紹介…… 60

2023年度農芸化学女性研究者賞等受賞者紹介…… 61

2023年度学会賞等副賞ご寄附会社名…… 62

微生物天然化合物の構造・機能多様性を創出する新規生合成酵素・機構に関する研究

北海道大学大学院工学研究院応用化学部門　大　利　　徹

はじめに

微生物の生育に必須である一次代謝経路は，主に大腸菌や出芽酵母を用いて明らかにされ，全て共通であると考えられてきた．しかし様々な菌株のゲノム配列が明らかになるにつれ多様性があることがわかってきた．例えばイソペンテニル二リン酸（isopentenyl diphosphate: IPP）は全てのテルペノイド化合物の出発原料であり，その生合成経路は出芽酵母を用いて明らかにされたメバロン酸経路が知られていた．しかし大腸菌のゲノムには，出芽酵母で同定された遺伝子と相同な遺伝子は見いだされず，精力的に解析された結果，新規な 2-*C*-methyl-D-erythritol-4-phosphate（MEP）経路が見出された．筆者は本研究に触発され，呼吸の電子伝達成分として知られているメナキノンやペプチドグリカンの生合成で，既知経路とは異なる経路・機構があることを見出した．また，様々な生理活性を示す二次代謝産物は，一次代謝産物に比べ複雑な構造を持つものが多い．筆者は，これらの構造がどのような酵素反応により構築されるか興味を持ち，テルペノイド化合物，ペプチド化合物，多価不飽和脂肪酸を題材に生合成機構の解明を試みてきた．ここではそれらの概略について紹介したい．

1.　新規一次代謝経路の発見と解明

1-1.　メナキノン新規生合成経路（フタロシン経路）

種々の微生物のゲノム解析により，ピロリ菌を含む一部の微生物が，電子伝達成分であり生育に必須なメナキノンの既知生合成経路遺伝子群を持っていないことに気付いた．新規経路の存在を予想し，①既知経路保有株と非保有株のゲノム配列を詳細に比較し，後者に特異的な遺伝子を特定後，②特定した遺伝子の破壊株からメナキノンに依存して生育した株を選抜し，③選抜株が蓄積した中間体を精製し構造決定した．さらに，④選抜遺伝子の組換え酵素と精製中間体を基質に用いた in vitro 解析を行い，コリスミ酸と *S*-アデノシルメチオニンを出発基質とする，新規な 5 酵素反応からなる経路を完全解明した（図1）．また乳酸菌などの有用腸内細菌は既知経路を利用することから，ピロリ菌に特異的な抗生剤の開発を目的に，新規経路阻害剤を微生物二次代謝産物に探索し 6 つの化合物を得た．

1-2.　ペプチドグリカン新規生合成機構

ペプチドグリカン生合成では，異性化酵素により L-Glu から供給される D-Glu が中間体基質（UDP-MurNAc-L-Ala）に結合する．しかし，イネ白葉枯病菌（*Xanthomonas oryzae*）などは Glu 異性化酵素遺伝子を持っていないことから，新規な経路の存在が予想された．そこで Glu 異性化酵素遺伝子欠損大腸菌を宿主に，イネ白葉枯病菌のゲノム DNA を供与体に用いた相補実験を行い，相補に必須な 2 つの遺伝子を同定した．次いで組換え酵素を用いた in vitro 解析を行い，MurD2 酵素が UDP-MurNAc-L-Ala に L-Glu を結合し，次いで新規酵素 MurL が生成物末端の L-Glu を，異性化酵素として最初の例となる ATP を補酵素に用いる反応で，D-Glu に異性化することを明らかとした．またイネ白葉枯病菌に特異的な農薬の開発を目的に，新規酵素の阻害剤を微生物二次代謝産物に探索し 1 つの化合物を得た．

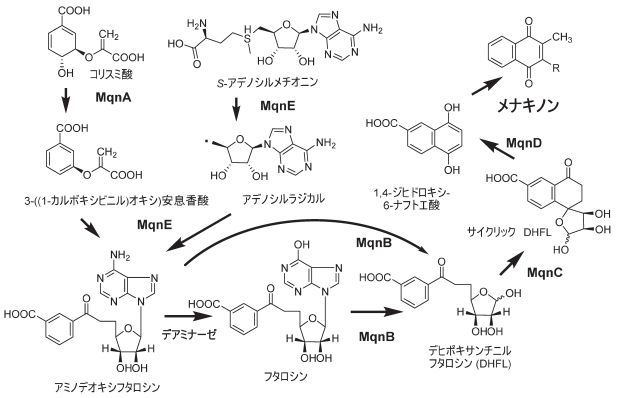


図1　メナキノン新規生合成経路

2.　複雑な骨格を持つ二次代謝産物を構築する生合成酵素・遺伝子

2-1.　抗生物質生合成遺伝子の同定

二次代謝産物の生合成遺伝子に関する情報が乏しかった 1990 年代初めに，抗生剤 fortimicin と chlortetracycline 生産菌の宿主・ベクター系を確立し，各々の全生合成遺伝子を取得した結果，これらは染色体上でクラスターを成していることを明らかにした．この過程で，fortimicin に formimidoyl 基を導入する酵素と tetracycline 骨格にクロロ（Cl）基を導入する酵素遺伝子を初めて同定した．

2-2.　天然テルペノイド化合物に構造多様性をもたらす新規生合成酵素・遺伝子

5 万種類以上が知られている天然テルペノイドは，何れも炭素数 5（C5）の IPP から生合成されるが多様な構造を持つ．2000 年前後に，構造多様性をもたらす機構の解明が gibberellin に代表される真核生物起源の生産物を題材に行われていたが，原核微生物の放線菌も生産する報告があったことから（図2），以下の解析を行った．①4 分子の IPP が付加重合した直鎖状 C20 基質ゲラニルゲラニル 2 リン酸を環化し，terpentecin と viguiepinol の基本骨格を形成する，原核生物起源として初の例となるジテルペン（C20）環化酵素の諸性質を明らかとした．また，②C10 のモノテルペンとポリケチド（furaquinocin），C15 のセスキテルペンと糖（BE-40644），ジテルペンとアミノ酸（brasilicardin A）からなるハイブリッド化合物の生合成遺伝子群，および③KS-505a の生合成において，8 分子の IPP が付加重合した直鎖状 C40 基質オクタプレニル 2 リン酸を環化し，天然物で唯一の多

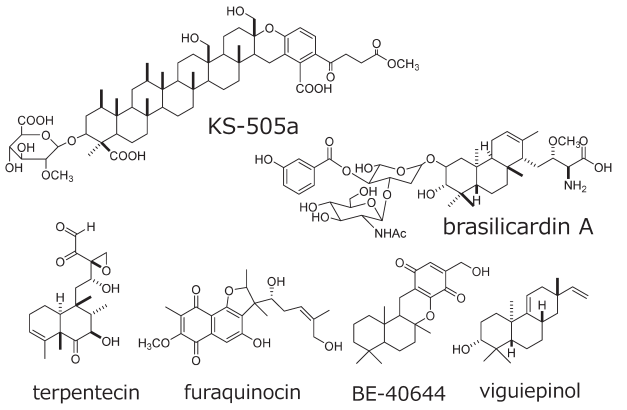


図2 生合成研究を行ったテルペノイドの構造

環テトラテルペン（C40）骨格を形成する生合成遺伝子を取得し解析した．また，④二次代謝テルペノイドを生産する放線菌は，原核微生物がIPPの供給に利用するMEP経路に加え，メバロン酸経路も併せ持ち，二次代謝生産に連動してIPPを供給することを明らかとした．さらに糸状菌が生産する⑤インドールジテルペンpaxillineの生合成酵素の諸性質，⑥ジテルペンfusicoccin/brassicicenesの生合成経路を完全解明し生合成酵素の諸性質も明らかとした．

2-3. 天然生理活性ペプチドに構造多様性をもたらす新規生合成酵素・遺伝子

天然生理活性ペプチドは，分解酵素に対する防御や多様な生理活性をもたらすため特異で複雑な構造を持つ（図3）．それらの生合成に関与する，①pheganomycinの生合成においてフェニルグリシン誘導体のカルボキシル基と5アミノ酸からなるペプチドのN末アミノ基でアミド結合を形成する酵素，②ketomemicinの生合成において，ペプチド結合の窒素が炭素に置換された，偽フェニルアラニンジペプチドを形成する酵素群，③リボソームペプチドMS-271の生合成において，C末端L-TrpをD体に異性化する酵素を発見し，何れも組換え酵素を用いて詳細に解析した．また，④γ-ポリグルタミン酸に含まれるD-Gluは，伸長鎖に取り込まれたL-Gluが異性化されて生成することも明らかとし，さらに，⑤リボソームで合成され21アミノ酸からなるgrisemycinに含まれるD体9アミノ酸残基の生成に関与する*grmL*遺伝子を同定した．

2-4. 多価不飽和脂肪酸合成酵素の精密解析と応用

一部の原核微生物は，ドコサヘキサエン酸（DHA; C22:6 ω3）（炭素鎖長が22，シス二重結合の数が6，メチル末端からの最初のシス二重結合の位置が3番目の炭素であることを示す），エイコサペンタエン酸（EPA; C20:5 ω3），アラキドン酸（ARA; C20:4 ω6）をマロニル-アシル-キャリアープロテイン（ACP）を伸長単位とする連続反応で合成する．これら酵素は互いに高い

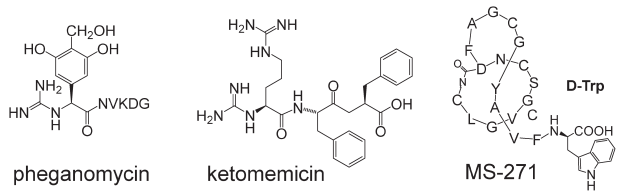


図3 生合成研究を行ったペプチド系化合物の構造

相同性を有するが，炭素鎖長やω3/ω6を厳密に作り分ける．そこで，各酵素の触媒ドメインの組換え酵素と，各種アシル-ACP中間体基質を用いて詳細に解析した結果，①EPAとDHAの炭素鎖長の違いは，DHA合成酵素に2つ存在する炭素鎖長伸長ドメイン（KSドメイン）の1つ（KS_C）がC20からC22へ炭素伸長できることに起因し，②EPAとARAの違い（ω3とω6）は，両者の生合成で共通の中間体である炭素鎖長6の基質に作用する脱水ドメイン（DH_{FabA}とDH_{PKS}）の違いによることを明らかとした．本結果を基に，③DHA合成酵素のKS_C活性中心の1アミノ酸変異によりEPA合成酵素へ改変可能なことを示した．さらに上記EPA生産菌は生産性が低く実用化が困難であり，現在魚油からの精製に依存しているEPAの実用発酵生産を目的に，④実生産に用いられている真核微細藻類由来DHA合成酵素のKSドメインに変異導入し，EPAを等量併産する酵素への改変を達成した．

3. おわりに

以上述べてきたように，筆者はゲノムマイニングにより有害微生物も持つ新規一次代謝経路の解明と，それらの特異的阻害剤の探索を行ってきた．また，多様な生理活性を示し複雑な構造を持つ二次代謝産物の生合成酵素の解析も行ってきた．大村先生が開発されたイベルメクチンに代表される実用化薬剤の多くは微生物代謝産物起源であること，さらに新型コロナウイルス感染症に代表されるパンデミックの際には，安価で大量供給可能な低分子薬剤が必要不可欠であることから，今回の受賞を励みに今後も微生物起源の天然生理活性物質研究を継続していきたいと考えている．

謝　辞　本研究は，協和発酵工業(株)，富山県立大学，北海道大学において，多くの学生，ポスドク，共同研究者，所属教員の協力と科研費や民間財団の研究助成金により得られた成果であり，この場を借りて深謝致します．特に，学生時代にサイエンスの基礎を教わった，故・水島昭二先生，放線菌の基礎と面白さを教わった，長谷川護博士（協和発酵工業(株)），生合成研究の楽しさと難しさを教わった，故・瀬戸治男先生に心より感謝申し上げます．

アミノ基キャリアタンパク質を介したリジン等天然化合物の新規生合成システムに関する研究

東京大学大学院農学生命科学研究科　西　山　　真

はじめに

微生物は遺伝的な多様性が極めて高く，ユニークなシステムを発達・進化させ多種多様な天然化合物を合成することはよく知られている．筆者は高度好熱性細菌において新たなキャリアタンパク質であるアミノ基キャリアタンパク質（Amino-group carrier protein; AmCP）を介する新規のリジン生合成経路を発見し，その全容の解明をすべく研究を行ってきた．また，アーキアにおいてAmCPを介した生合成システムがオルニチンやアルギニンの生合成に関わることも明らかにした．そこからは，関連する代謝が生み出されていった進化の歴史を垣間見ることが可能になった．さらに，同様なAmCPを介したシステムが，放線菌において非タンパク質性アミノ酸を作り出す二次代謝に転用されていることも明らかにしてきた．ここでは，AmCPを介したリジン生合成システムの発見ならびにその後展開してきた筆者の研究を概説する．

1.　AmCPを介したリジン生合成システムの発見

リジン生合成経路としては，細菌や植物が有するジアミノピメリン酸（DAP）経路，およびカビや酵母が有するαアミノアジピン酸（AAA）経路が知られている．前者はアスパラギン酸を初発物質としてDAPを経由する経路，後者はαケトグルタル酸を初発物質としてAAAを経由する経路で，両者に共通の反応や生合成中間体化がないことから，この両生合成経路は独立の起源を持つと信じられてきた．筆者らは化学変異剤を用いて高度好熱性細菌*Thermus thermophilus*のリジン要求性変異株を取得し，リジン要求性を相補するDNA断片を取得した．その結果，同DNA断片にはAAA経路を構成するホモアコニターゼ遺伝子が見出され，それを破壊した*T. thermophilus*の変異株はリジン要求性を示した．ホモアコニターゼ遺伝子破壊株はAAAの添加によりリジン要求性が相補されることから，*T. thermophilus*は細菌として初めてAAAを経るリジン生合成を有することが明らかになった．

カビや酵母はAAA経路でリジンを生合成するが，*T. thermophilus*のリジン生合成はその後半部分，すなわちAAAからリジンへの変換プロセスがカビや酵母のものとは異なっていた．そのプロセスに関わる酵素の多くはリジンと同じ塩基性アミノ酸であるアルギニン生合成に関わる酵素と類似しており，アルギニン生合成では初発物質のグルタミン酸がオルニチンを経てアルギニンへと変換される．AAAは炭素鎖が1つ長いだけのグルタミン酸の構造類似化合物である．したがって，AAAを基質として同様な反応が起こればオルニチンよりも1炭素長い分子であるリジンが生合成される．アルギニン生合成では，まずグルタミン酸のαアミノ基がアセチル化され，側鎖の変換後に，付加したアセチル基が除去されて，オルニチンが生成される．このアセチル基はαアミノ基と生合成中間体のセミアルデヒドが脱水環化することを防ぐ保護基として働くと考えられている．AAAからリジンへの変換においてはLysXがαアミノ基に保護基を付加すると推測されたが，LysXはATP-grasp構造を持つリガーゼと相同性を示したため，別の保護システムが予想された．試行錯誤の末に，LysXがAAAのαアミノ基とリジン生合成遺伝子クラスター（BGC）中にコードされる小タンパク質LysWのC末端グルタミン酸側鎖のカルボキシ基を結合させることを突き止めた．このシステムではAAAはLysWに結合した状態でリジンへと変換され，最終段階でリジンとしてLysWから切り出される（図1）．

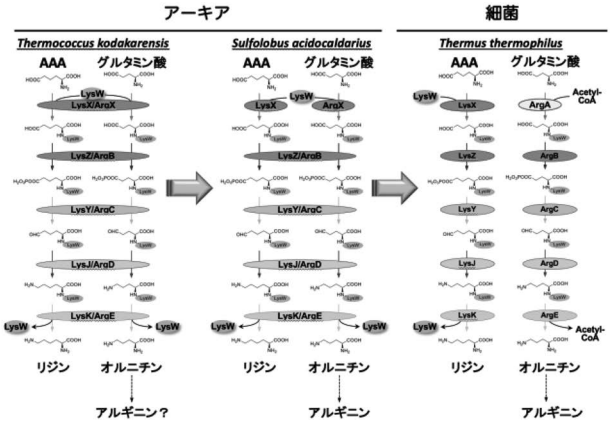


図1.　AmCPを介したリジンおよびオルニチン生合成

AAAのαアミノ基保護にタンパク質が必要な理由を明らかにするため，筆者らは各生合成酵素・LysW複合体の構造をX線結晶構造解析により決定した．その結果，生合成酵素はいずれも活性中心周辺の分子表面が正に帯電し，そこに負に帯電したLysWが相互作用することが明らかになった（図2）．一方で，これらの酵素はLysWが付加していない低分子に対しては，活性が著しく低下する．これらの事実は，LysWが単に基質，生合成中間体のアミノ基を保護するだけでなく，自身に付加した基質を生合成酵素へ運ぶキャリアタンパク質として機能することを示している．筆者らはこうしたタンパク質をAmCPと名付けることにした．

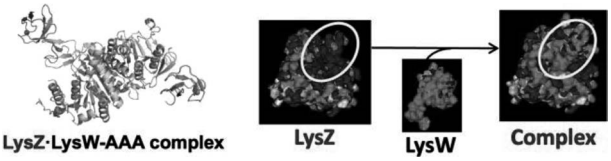


図2.　リジン生合成酵素LysZとLysW複合体の結晶構造

2. 超好熱性アーキアの AmCP を介したリジン・アルギニン生合成と推測されるアミノ酸生合成の進化

多くの超好熱性アーキアが *T. thermophilus* と同様に AmCP を用いてリジンを生合成することが推測された．*Thermococcus* を対象にリジン生合成酵素について調べたところ，リジン生合成の前半に関わるホモイソクエン酸脱水素酵素が，リジン生合成における当該反応だけでなく，TCA 回路（アルギニン・オルニチン生合成）におけるイソクエン酸脱水素反応，ロイシン生合成における 2－イソプロピルリンゴ酸脱水素酵素反応を行いうることが明らかになった．さらに，同アーキアのリジン生合成の後半の酵素群はいずれもオルニチン生合成酵素として機能しうることが分かった（図1）．一方 *Sulfolobus* はリジン生合成の後半に関わる遺伝子群として，*lysX* ホモログを 2 つ，それ以降の酵素遺伝子ホモログを 1 セットのみ有している．この 2 つの *lysX* ホモログにコードされるタンパク質の一方は AmCP に AAA を，他方は AmCP にグルタミン酸を付加する活性を有する．一方で，それ以外のホモログ酵素は *Thermococcus* 同様に AmCP に付加した AAA とグルタミン酸の構造の差を認識せずに両反応を行うことができた．さらに，AmCP をコードする遺伝子の破壊株がリジン，アルギニンの二重栄養要求性を示した．以上のことから，同リジン生合成酵素遺伝子群が実際にリジン・アルギニン（オルニチン）の両生合成を担うことが明らかになった（図1）．原始生命体は基質特異性の寛容な多重機能酵素を有しており，それらをコードする遺伝子がゲノム上で重複し，その遺伝子産物が基質特異性を獲得していったと考えられている．したがって，本研究で対象としたような多重機能を持つ祖先型酵素群が，現在の独立したロイシン生合成，リジン生合成，アルギニン生合成へと進化したとするのが最も合理的である．新規のリジン生合成の発見から，期せずして主要代謝系進化の歴史の一部を紐解くことができたと考えている．

3. 放線菌における AmCP を介した非タンパク質性アミノ酸生合成と天然化合物多様性創出機構

筆者らは，多様な二次代謝を有し，様々な天然化合物を生産する放線菌にも AmCP をはじめ幾つかのリジン生合成酵素様のタンパク質をコードする BGC が存在することを見出した．放線菌は他の一般的な細菌と同様に DAP 経路によってリジンを生合成することが知られている．したがって，同 BGC は二次代謝産物の生合成に関わると推測し，*Streptomyces* sp. SANK 60404 株を対象として同 BGC によって生合成される天然物を解析することにした．その結果，同菌の BGC にコードされる酵素群により，まずグルタミン酸が AmCP に付加した後，付加されたグルタミン酸は AmCP 上で非タンパク質性の新規アミノ酸（2*S*,6*R*)-diamino-(5*R*,7)-dihydroxy-heptanoic acid（DADH）へと変換されること，そしてそれを基質とした修飾，結合反応により Vazabitide A と名付けたアジリジン環を含有する新規天然物が生合成されることを明らかにした．アジリジン環含有化合物としては抗腫瘍化合物 Azinomycin B や抗菌化合物 Ficellomycin のみが知られており，その BGC も明らかにされていたものの，アジリジン環を形成する機構は明らかにされていなかった．それらの BGC には DADH 生合成遺伝子が保存されていたことから，これらのアジリジン環も類似の機構で生合成されることが示唆された．そこで，Vazabitide A, Azinomycin B, および Ficellomycin を対象に研究を行った．その過程で，Azinomycin B と Ficellomycin は DADH の 5,6 位の立体異性体（共に *S*）を中間体として生合成されることを見出し，放線菌が DADH の立体化学を制御することでアジリジン環含有化合物の立体にも多様性を生み出すことが分かった．さらにアジリジン環の生合成においては，生成した DADH の 6 位の水酸基がスルホ化され，隣接する 7 位のアミノ基からの求核攻撃により硫酸基の脱離を伴ってアジリジン環が形成されることを明らかにすると共に，責任酵素の結晶構造解析などからアジリジン合成機構を明らかにすることにも成功している（図3）．

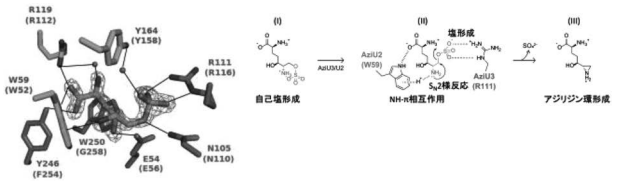


図3. アジリジン生合成機構

おわりに

筆者のアミノ酸生合成研究は，当時自分が研究していた酵素の遺伝子の近傍に AK をコードする遺伝子を発見したことから始まった．単なるちょっとした興味で研究を開始したものだが，新しいキャリアタンパク質を介するアミノ酸生合成システムの発見へと繋がっただけでなく，二次代謝産物の生合成研究へと大きく発展した（図4）．研究開始当初はこのような展開になるとは全く想像していなかったが，微生物の多様性には驚くばかりである．現在，AmCP を介して造られる二次代謝産物の探索を継続しており，同システムからは幾つかの非タンパク質性アミノ酸骨格が造られることが分かってきた．それらの化合物の多くはこれまで必ずしも主たる研究対象となってこなかった親水性化合物であり，新たな生物活性物質の発見も期待される．AmCP を介した天然物の構造多様性を創出する機構の全貌を明らかにすべく，今後も研究を続けていきたい．

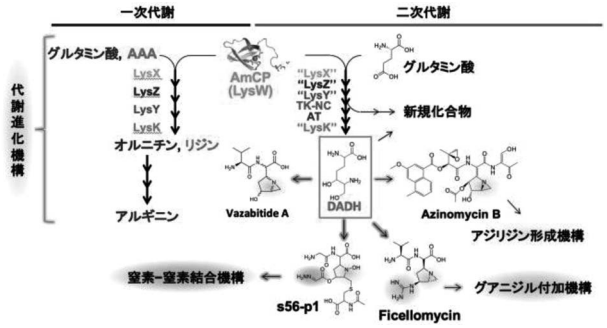


図4. AmCP を介した天然物生合成の多様性

謝　辞　筆者を厳しくも楽しい研究の世界へと導いていただいた別府輝彦先生，故堀之内末治先生に深く感謝申し上げます．また，助教授時にご指導いただいた田之倉優先生，山根久和先生にも厚く御礼申し上げます．本研究の多くは，東京大学生物生産工学研究センター，および改組後の大学院農学生命科学研究科アグロバイオテクノロジー研究センター細胞機能工学研究室で行われたものであり，研究室をともに運営した葛山智久先生，古園さおり先生，富田武郎先生，吉田彩子先生，白石太郎先生をはじめ，多数の共同研究者のご協力，学生諸氏の頑張りによってなされたものです．心より御礼申し上げます．

フラボノイド系植物色素の化学・生物学および応用研究

名古屋大学大学院情報学研究科　吉　田　久　美

はじめに

フラボノイドは，植物特有のポリフェノール成分で，C_6–C_3–C_6骨格を持つ．フラボノイド系色素としては，高等植物に含まれ，赤，紫，青色に至る広い領域の色を呈するアントシアニンが代表的である．植物においては紫外光の防御，ラジカル消去（抗酸化性），虫鳥媒の誘因シグナルとして働く一方，これらの機能を活用して，食品着色料や化粧品，健康食品，創薬リード化合物や機能性材料としても利用される．

筆者は，卒業研究，大学院博士前期課程と製薬企業所属の計9年間，有機合成化学研究に携わった．その後，椙山女学園大学に奉職し，名古屋大学に移り現在に至るまで，化学を基盤としたフラボノイド系植物色素の研究を行ってきた．主に研究対象としたアントシアニンは，植物の生理条件下では，単独では青色を発色しない上に極めて不安定で容易に退色する．そのため，青色発色機構は長年の研究課題となっていた．一方，食用植物の色素研究から派生して，アントシアニンではない色素を見いだした．さらに，アントシアニンの化学合成研究は，生合成研究に繋がった．本稿では，筆者が行ってきたフラボノイド系植物色素研究の経緯と結果について解説する．

1.　花色発現の分子機構の解明[1)]

アントシアニンとは，発色団のアントシアニジンに糖が一残基以上結合した構造を持つ化合物の総称である．水溶性でpH変化により構造が変化し，酸性で赤，中性で紫，アルカリ性で青色を呈する．しかし，中性～アルカリ性域の化学種は不安定で，試験管内では速やかに退色する．そのため「なぜ，花弁では多彩な色が安定して発色するのか」が長年疑問とされてきた．アントシアニンによる花色研究の歴史は古く，1910年代には既に，ドイツのWillstätterらによる「赤色と青色の違いは，細胞の酸性，アルカリ性による」とするpH説と，日本の柴田桂太，柴田雄次らによる「弱酸性の花弁細胞中ではアントシアニンは金属と錯体形成して青色を発色する」とする金属錯体説との間に論争がなされていた．筆者は，ツユクサ，アサガオ，アジサイ，リンドウといった一般にもなじみの深い青色花を対象に研究を進め，その多様な発色機構を明らかにし，pH説と金属錯体説のいずれをも実証した[1)]．

1-1.　自己組織化超分子金属錯体色素（メタロアントシアニン）による青色発色

ツユクサ（*Commelina communis*）は，柴田桂太の研究を継いだ林孝三らが研究した花で，青色色素はコンメリニンとよばれる．ツユクサの搾汁は，濃厚な時には極めて安定であるが，薄めると速やかに退色する不思議な性質を示す．ツユクサの栽培品種であるオオボウシバナは，手描き友禅の下絵に用いられる青紙の原料で，琵琶湖近傍で長年栽培されてきた．この花から純粋な成分を大量に調製し，それらを混合することによりコンメリニンを再構築した．そして，X線結晶構造解析により精密化学構造を解明した（図1）．

コンメリニンは，6分子のアントシアニン，6分子のフラボン，2原子の金属イオンからなり，分子内にはアントシアニンと金属イオンとの錯体形成，アントシアニン同士，フラボン同士，アントシアニンとフラボンの3種類の疎水相互作用に基づく分子会合が存在した（図1）．ここに初めて，金属錯体による青色発色を証明したことになる．コンメリニンは，或る条件下で成分を混合すると，ひとりでに分子が集合する自己組織化超分子金属錯体色素（メタロアントシアニン）である．その後，ヤグルマギク，青色サルビア類，ネモフィラからも同様の仕組みにより青色を発色するメタロアントシアニンをを見いだした（表1）．いずれも構成成分の構造はわずかに異なるが，それぞれ，精密な構造認識に基づき分子会合することがわかった．

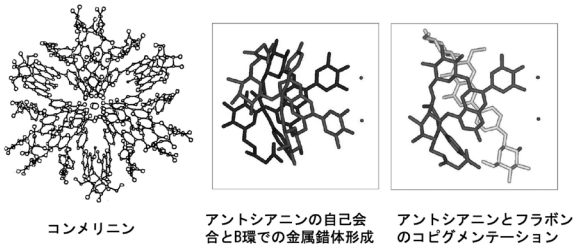
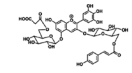
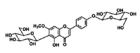
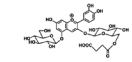
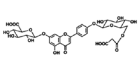
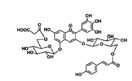
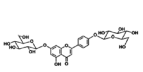
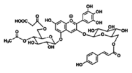
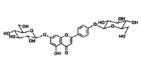
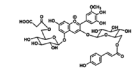
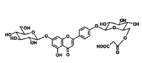


図1.　コンメリニンのX線結晶構造

表1.　報告したメタロアントシアニンと構成成分

植物と超分子の名称	アントシアニン	フラボン	金属イオン
ツユクサ コンメリニン			Mg^{2+}
ヤグルマギク プロトデルフィン			Mg^{2+}, Fe^{3+}
サルビアパテンス サルビアマクロフィラ プロトデルフィン			Mg^{2+}
サルビアウリギノサ シアノサルビアニン			Mg^{2+}
ネモフィラ ネモフィリン			Mg^{2+}, Fe^{3+}

1-2.　液胞pHのアルカリ化による青色発色

空色西洋アサガオ（*Ipomoea tricolor* cv. Heavenly Blue）の花弁には，多アシル化アントシアニンであるヘブンリーブルーアントシアニンだけが含まれる．この花は，ツボミは赤く開花すると美しい空色に変化するが，開花前後でアントシアニンは変化しない．空色花弁の搾汁は瞬時に紫色となり，これは，花弁組織において表層の着色細胞のpHと無色の海綿状組織の

pHとが異なることを強く示唆した．着色細胞の液胞pHを直接測定することが必要と考え，細胞内微小電極法による測定に挑戦した．その結果，赤から青色への花色変化に伴い着色細胞の液胞pHだけが6.6から7.7へ上昇し，無色細胞は6.0のまま変化しないことが明らかになった．すなわち，pH説に基づく青色発色も実在したのである（図2）．

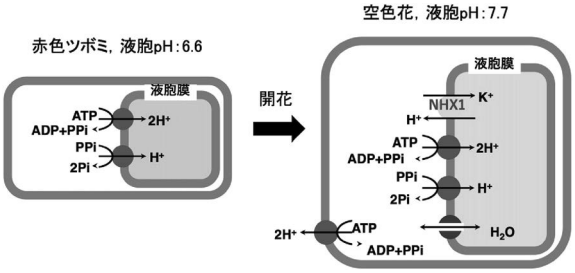


図2. アサガオの開花に伴う液胞pHの上昇の仕組み

次に，なぜ液胞pHが上昇するのかの解明に取り組んだ．開花12時間前から着色細胞の液胞膜上だけにナトリウム-プロトン対抗輸送体（NHX1）が発現し，これが実際には，液胞内へK^+を入れH^+を排出することで液胞内の浸透圧を上げ，水の流入による細胞の伸長成長を促してアサガオが開花する仕組みを明らかにした（図3）．液胞pHの上昇は，アサガオの開花と連動した現象で，無色のアサガオや赤色アサガオでも同様のシステムが働いていることがわかった．

1-3. アジサイの花色変異機構[2)]

アジサイ（*Hydrangea macrophylla*）の花は装飾花で実はガク片である．原種の花色は青であるが，土壌のpHにより花色は変化する．酸性土壌では溶解したAl^{3+}が吸収されて青色になり，中性土壌ではAl^{3+}が不溶なため赤となる．花色にかかわらず同じデルフィニジン3-グルコシドと3種類の助色素（キナ酸エステル類）が含まれるなど，不思議なことの多い花である．

ガク片組織で着色細胞は二層目にあり，紫色の花の細胞は，青，紫，赤色とモザイク状であった．即ち，アジサイは環境がほぼ同じ隣同士の細胞ですら，色が変化するのだ．この解明には，単一細胞で化学分析をする他にないと考えた．ガク片をプロトプラスト化し，細胞の色，液胞pH，有機・無機成分を同時に分析する方法を考案し，色と成分との関係を明らかにした．その結果，細胞が青くなるほどアントシアニンに対するAl^{3+}の当量と5-アシル化キナ酸の当量が増加することがわかった．試験管内での色再現実験によりこれを実証し，アジサイの色変異は，わずかな構成成分比の違いで起きることを解明した．

さらに，合成した助色素を用いた色再現実験と機器分析により，アジサイ青色錯体がアントシアニン-5-アシル化キナ酸-Al^{3+}が1:1:1で錯体形成した構造であること（図3），および，ガク片の質量分析イメージングにより，青色ガク片組織の青色細胞だけにこの青色錯体が局在することを明らかにした．

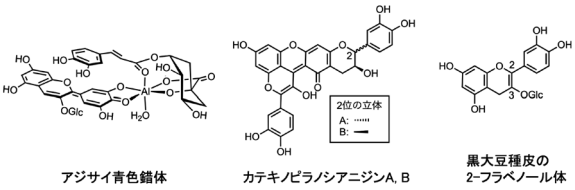


図3. 構造解明したフラボノイド類

2. 食用植物由来の色素の構造解明とその応用[3)]

様々な食用植物に含まれるアントシアニンを研究し，赤シソ，紫ヤムなどの他，有色豆種皮色素の化学分析を行った．筆者自身も当初アントシアニンであると誤解していた赤アズキ（*Vigna angularis*）の種皮色素は，実はアントシアニンではなかった．カテキノピラノシアニジンA, Bと名付けた紫色色素は，糖を持たず，シアニジンとカテキンが縮環した新規構造を持つ（図3）[3)]．光に不安定で，水に溶けず，強酸性から中性域で紫色を呈する不思議な化合物である．さらし餡の紫色は，渋切りで褐色物質が除去され，製餡中に熱水に溶けた色素が餡粒子に吸着して発色することも明らかにした．

3. アントシアニンの化学合成法と新規生合成経路の発見

アントシアニンの合成法は，1930年代以降めぼしい進展がなかった．フラボノールの金属還元によるアントシアニンへの変換反応の過程を詳細に解析し，この反応が二段階で進行し，中間体として2-および3-フラベノール体を経由することを見いだした．これを基盤に，多様なアントシアニンを高収率で合成する方法を確立し，色素増感太陽電池研究やアントシアニンのホスト–ゲスト安定化研究を進めることができた．

黒大豆の登熟種皮の色素はシアニジン3-グルコシドである．未熟な緑色豆を莢から出して空気中で明所に置くと，通常2ヶ月以上かかる登熟が，一日で完了して黒色となる．この未熟種皮に，合成研究で見いだした2-フラベノール体が含まれることがわかった（図3）[4)]．成分変化の過程を解析することにより，先に3位に配糖化がおきて得られた無色の2-フラベノール体が空気酸化されてアントシアニンに変換されるという，従来の定説とは異なる新しい生合成経路を見いだした[4)]．

おわりに

筆者の中・高校生時代は分子生物学研究の勃興期で，その研究分野に強く惹かれた．ただ当時は「生物は有機分子で構成されているのだから，まず有機化学を学んでそれから生物学へ」と青臭く考えていた．有機化学の研究自体そんな生やさしいものでは無かったが「植物色素」を研究対象にしたことで，図らずも生物学にも関わることができた．ある意味ニッチな領域で，自然現象に対する「なぜ？」という好奇心を大事に研究を続けてきた．アントシアニンの新しい生合成機構や赤アズキ種皮の由来など，まだまだ未知なることは多くあるが，興味と好奇心を原動力に研究を続け，一歩でも解明に近づきたいと考えている．

（引用文献）

1）Yoshida, K. et al., *Nat. Prod. Rep.*, 26, 884–915 (2009).
2）Yoshida, K. et al., *Proc. Jpn. Acad. Ser. B*, 97, 51–68 (2021).
3）Yoshida, K. et al., *Sci. Rep.*, 9, 1484 (2019).
4）Yoshida, K. et al., *Sci. Rep.*, 10, 17184 (2020).

謝　辞　椙山女学園大学に助手として勤め始めた際に「ツユクサ色素をやってみませんか？」とおっしゃって頂き，X線構造解析の結果を議論した直後に逝去された故後藤俊夫先生と当時から対等な研究者（実態はともなわず気持ちだけでしたが）として扱ってくださった近藤忠雄さんに心から感謝いたします．多くの共同研究者の方，研究室で時間をともにした学生の皆さん，椙山女学園大学と名古屋大学の同僚の先生方，中部支部の先生方，研究会や学会で議論くださった皆様をはじめ，私に関わってくださった全ての方にお礼申し上げます．

分裂酵母を基盤とした増殖制御機構と CoQ_{10} 生合成の研究

島根大学生物資源科学部　川　向　　誠

はじめに

分裂酵母（*S. pombe*）はヒト細胞と共通の細胞制御機構を維持している部分が多いことから優れたモデル真核微生物である．分裂酵母は，栄養源枯渇という条件下で異なった接合体が融合し減数分裂過程を経て胞子形成する．その過程は，シグナル伝達系を経て伝えられる．グルコース応答の情報伝達がcAMP経路であり，フェロモンのシグナル伝達経路がRas-MAPキナーゼ経路になる．一方，分裂酵母は遺伝子工学的な手法が駆使できる CoQ_{10} を合成する有用な生物である．そのことにいち早く着目し，CoQ_{10} の生合成に関わる遺伝子群を解明し，分裂酵母に限らず，CoQ_{10} 高生産大腸菌，酵母，イネの育種を行い，世界に先駆けて CoQ_{10} 生産生物の開発に成功した．

1.　分裂酵母の減数分裂過程への移行の分子機構

1-1.　分裂酵母の cAMP 経路

分裂酵母は体細胞分裂の解析などで優れた成果が報告されているが，減数分裂過程へと増殖形態を大きく変える分子機構は1990年代は不明な部分が多かった．グルコースの枯渇や窒素源の枯渇で，分裂酵母は，細胞周期をG1期で停止させ接合過程へ移行する．外界のグルコースは，レセプターにより認識され，Gタンパク質を介して，アデニル酸シクラーゼを制御する．アデニル酸シクラーゼはcAMPの合成を誘導し，プロテインキナーゼA（PKA）の制御サブユニットに結合し，PKAが活性化される．この一連のグルコースを介したシグナル伝達経路で，体細胞分裂から減数分裂への増殖サイクルの変化を制御している．cAMPを過剰に合成する分裂酵母は，減数分裂過程へ入らず体細胞周期を維持し細胞が伸長する[1]．この発見は，大腸菌でのcAMPと細胞伸長の関与を以前研究していた演者としては，原核生物と真核微生物の普遍的な制御を見出すことができ感慨を覚えた[2]．アデニル酸シクラーゼを精製することで，それに結合するCap1を見出し，精製したCap1タンパク質から，抗体を作製し，対応する遺伝子をクローン化した[3]．ヒトCAPホモログ遺伝子のクローン化にも成功した．このCap1はアデニル酸シクラーゼを制御すると共に，細胞骨格の形成にもかかわる真核生物で高度に保存された特徴的な二機能性タンパク質である．当時は酵母のみの制御系が見出されただけであったが，ヒトにおいても類似の制御系の存在が報告されている．グルコースを介したcAMP経路では細胞寿命に関わることやスピンドル形成に関わる研究へと展開している（図1）．

1-2.　分裂酵母の Ras 経路

ガンタンパク質として有名なRASの分裂酵母ホモログの機能解析を進め，Ras1の下流に位置するByr2キナーゼを制御する機構を調べたところ，新たな因子としてRad24（14-3-3）を見出し，Ras1のシグナル伝達系路の抑制的な制御因子であることを証明した[4]．さらに，そのRas1経路の下流に位置するSpk1キナーゼがRNA結合タンパク質であるMsa2のリン酸化を制御し，リボソーム結合タンパク質のCpc2の結合を調整する．さらに，RNAヘリカーゼMoc2と共同して転写因子Ste11の翻訳を制御し，巨大な複合体のストレス顆粒を形成することを示した[5]．この制御機構は，細胞内で一時的に有性生殖過程への移行を制御する仕組みと考えられる．このような分裂酵母の研究から増殖サイクルを減数分裂過程へと切り替える分子機構として，グルコースをシグナルとしたcAMP経路やRas1を起点とする情報伝達制御ネットワークを解明し，高等生物の増殖制御機構の理解へ繋がる外界の情報を内部に伝える分子機構を明らかにした．

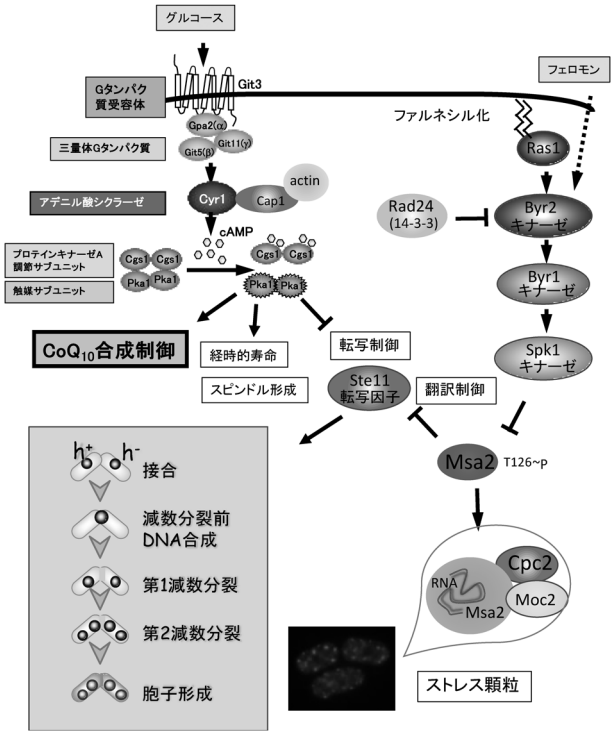


図1.　分裂酵母の有性生殖過程移行に関わるシグナル伝達経路

2.　コエンザイム Q の役割と生合成

2-1.　コエンザイム Q_{10}

コエンザイムQ（ユビキノン）はイソプレノイド側鎖を有するキノンの一種で，広く生物界に分布しており，電子伝達系の成分として，エネルギー産生に必須な化合物であると同時に，補酵素としての役割を担っている（図2）．現在では，CoQ_{10} は食品サプリメントとして広く知れ渡っているが，演者がCoQの研究を開始した1990年代においては，まだ認知度の低い化合物であり，部分的な生合成が知られているのみであった．現在でもその生合成は完全解明には至っていないが，直接的な反応に関わる酵素群以外にも制御系を含め重要な知見が蓄積して

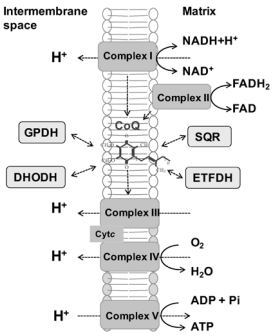


図2. CoQの電子伝達系と補酵素としての役割

きている[6]．通常の生化学の教科書においては，CoQは脂質膜に遊離した形で描かれているが，CoQに結合するCoq10タンパク質が存在し，呼吸鎖の効率的な機能を支えている．分裂酵母のCoQ欠損株は，顕著な硫化水素の発生を誘導し，CoQがSulfideの酸化過程で，SQRを介して硫黄代謝に直接関わることを発見し，それがヒトにおいても同様に働いている．

2-2. コエンザイム Q_{10} の側鎖合成酵素

CoQの生合成経路について大腸菌のイソプレノイド側鎖合成酵素IspBの解析から始め，その知見を基に真核生物のイソプレノイド側鎖合成酵素の解析に発展させた[7]．CoQは，出芽酵母ではCoQ_6，大腸菌ではCoQ_8である．その鎖長を決定しているのが側鎖合成酵素であることを示し，それぞれの生物の側鎖長は，最適な鎖長を選択していることを見出した（図3）．大腸菌（CoQ_8生産株）や出芽酵母（CoQ_6生産株）で，元々有する側鎖合成酵素をイソプレン10単位の側鎖合成酵素に置き換えることでCoQ_{10}を合成させることに世界で最初に成功した[8]．加えてDps1をミトコンドリアで発現させることで元来CoQ_9を合成するイネでCoQ_{10}を生産する技術を世界で最初に開発した．

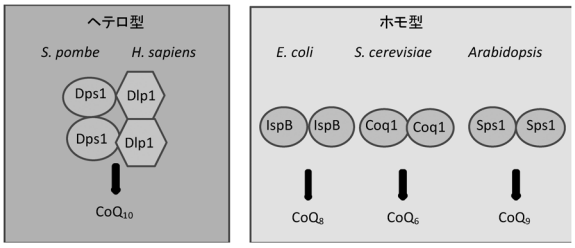


図3. CoQの側鎖合成酵素の分類

2-3. コエンザイム Q_{10} の生産

分裂酵母の破壊株ライブラリーを用いて，CoQ_{10}合成量の低い株を探索し，その中で，新規の*coq11*，*coq12*を含めキノン骨格の合成に関わる12種の機能解析を行った（図4）分裂酵母はヒトと同じ型のCoQ_{10}を合成することから，その生合成の解析に有用であると同時に，遺伝子改変可能なCoQ_{10}生産株として大きな利点がある．分裂酵母内でCoQ_{10}の高生産を検討し，上流の経路を増強することや糖源が大きく影響することを見出し，生産性の上昇した株を得た[9]．分裂酵母のcAMP経路がCoQ_{10}の生産に大きく影響することを発見し，細胞増殖の研究と並行して進めた研究が融合し，分裂酵母でのCoQ_{10}生産を発展させた[10]．

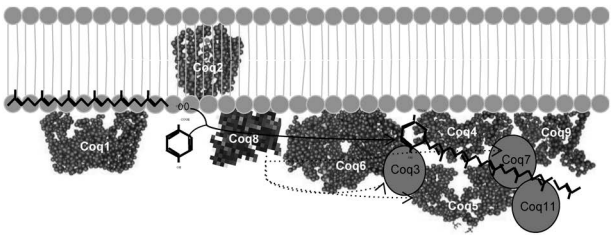


図4. CoQ生合成複合体の形成

2-4. コエンザイム Q_{10} とヒトの遺伝病

ヒトや植物のCoQ合成系遺伝子の解析を進め，その遺伝子を分裂酵母内で発現させることで，ヒトや植物と分裂酵母の合成経路が類似していることを示した[11]．植物では，種子の形成に必須であることを初めて報告した．一連の研究の中で，演者らが発見したヒトのイソプレノイド側鎖合成遺伝子は，ヒトの遺伝病であるリー症候群の原因であるという発見に繋がった．遺伝的にCoQ_{10}を微量にしか合成できない症例が次々と発見されてきている中で，演者らが同定したヒトのヘテロマー型の側鎖合成酵素をコードする*PDSS1*（*DPS1*），*PDSS2*（*DLP1*）遺伝子[12]は，その因果関係を証明する発端となり，医学的な側面でも貢献することができた（図4）．現在ではCoQ合成に影響する遺伝病が多数報告されるようになり，このことは，分裂酵母のCoQ生合成解析がヒトの遺伝病の研究に繋がり，分裂酵母での詳細なCoQ生合成解析が重要であることを意味している．

おわりに

分裂酵母は出芽酵母と10億年前に分岐したと推定される酵母で，細微周期の研究で優れた成果が得られている．演者が着目した基礎的な減数分裂過程の制御の解析や，より実用的な意味合いをもつCoQ_{10}の生合成，生産の過程も含めて，有益な情報を提供してくれている．

日本で発見された分裂酵母の1種（*S. japonicus*）はほとんどCoQ_{10}を合成せず，呼吸欠損株でありながらも，エタノール生産能が高く，エネルギー獲得系を解糖系に依存している興味深い酵母で，その特徴的な性質の解析が待たれている．まだまだ分裂酵母は*S. japonicus*も含めて，探求する価値がある微生物であると感じている．

（引用文献）

1）Kawamukai *et al.*, Mol. Biol. Cell, 2: 155–64, 1991
2）Kawamukai *et al.*, J. Bacteriol., 171: 4525–29, 1989
3）Kawamukai *et al.*, Mol. Biol. Cell, 3: 167–80, 1992
4）Ozoe *et al.*, Mol. Cell Biol., 22: 7105–19, 2002
5）Paul *et al.*, FEBS J., 276: 5076–93, 2009
6）Kawamukai, Biosci. Biotechnol. Biochem., 80: 23–30, 2016
7）Kaino *et al.*, J. Biol. Chem., 276: 7876–83, 2001
8）Okada *et al.*, Eur. J. Biochem., 255: 52–59, 1998
9）Moriyama *et al.*, Biosci. Biotechnol. Biochem., 79: 1026–33, 2015
10）Nishida *et al.*, Applied Microbiol. Biotechnol., 103: 4899–915, 2019
11）Hayashi *et al.*, PLoS One, 9: e99038, 2014
12）Saiki *et al.*, FEBS J., 56: 5606–22, 2005

謝　辞　本研究は米国CSHLのM. Wigler博士の下で開始した分裂酵母のRasの研究を発端とし，CoQ合成に関する研究は独自に発展させた研究です．研究の大半は島根大学生物資源科学部，応用微生物学研究室で推進した成果です．この研究に至るまでに，駒野徹（京都大学名誉教授），内海龍太郎（近畿大学名誉教授），松田英幸（島根大学名誉教授）の各先生にはご指導，励ましをいただき感謝いたします．本研究は，長年一緒に研究を進めてきた戒能智宏教授，松尾安浩准教授，中川強教授，当研究室に所属していた田中克典教授（関西学院大），岡田憲典准教授（東大），西田郁久助教（新潟大）はじめ，数多くの研究室の修了生，卒業生，現在の学生達の協力の下に成し遂げられた成果です．本研究に関与した多くの共同研究者に深く感謝いたします．

膜を基軸とする微生物代謝の分子基盤と機能開発

山口大学大学院創成科学研究科　山　田　　守

はじめに

これまで，呼吸鎖電子伝達系，膜透過タンパク質，糖の取り込み，膜ストレスと細胞死，発酵など微生物の「膜」に関連した研究を展開してきた．これらは細胞の生存にとって重要な基盤的代謝であると同時に得られた知見は有用物質生産に利用できる．その中で，呼吸鎖初発酵素の構造と機能，オペロン構造と発現調節機構，ストレス誘導性細胞死による長期定常期等での微生物集団の生存機構，耐熱性の分子機構と耐熱化，耐熱性微生物を用いた高温発酵とグリーンエネルギー生産技術開発は特筆できる成果と考えている．それらを含めて以下の4点としてまとめて紹介する．

1.　呼吸鎖電子伝達系と初発酵素グルコース脱水素酵素の解析

緑膿菌，ザイモモナス菌，耐熱性酵母等の呼吸鎖電子伝達系の構成成分の解析を行うとともに，シアン耐性オキシダーゼやシトクロム *c* ペルオキシダーゼの存在を示した．中でも，大腸菌の呼吸鎖初発酵素グルコース脱水素酵素について，a）膜トポロジー解析によってN末側疎水領域が5回膜貫通しC末側触媒領域がペリプラズム側に存在すること，b）再構成実験によってプロトンポンプ能がないこと，c）モデル構造に基づいた補酵素PQQを取り囲むアミノ酸残基の変異体解析によりグルコースからプロトンを引き抜くAsp466やPQQH_2からの電子移動に必要なLys493を推定した（図1）．また，d）パルスラジオリシス法によるレドックスセンター間の電子移動解析により，結合型キノン（BQ）が酵素分子の表面近くに存在することや電子移動速度からPQQとBQは直接電子を受け渡すことが可能な14 Å離れて位置することを推定した（図1）．さらに，e）メナキノンがユビキノンに代わってBQ結合サイトに結合し，電子の受け渡しができることを示した．

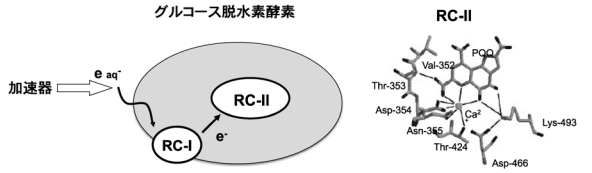


図1.　グルコース脱水素酵素における分子内電子移動の解析
加速器からのパルス電子線を用いたパルスラジオリシスによって水和電子が生じ，その電子がBQ（RC-I）から補酵素PQQ（RC-II）へと移動した．

2.　遺伝子，オペロン，ゲノムの解析

バクテリオシンの1つであるコリシンE1チャネルの遺伝子や大腸菌のグルシトール（ソルビトール）の取り込み・異化に関わる *gut* オペロン，グルコン酸の取り込み・異化に関わる *gnt* オペロン等の構造と発現調節機構について解析した．コリシンE1において膜透過に関わる内在性膜透過シグナル配列を推測するとともに，変異体解析により膜透過やバクテリオシン活性に必要なアミノ酸残基を特定した．*gut* オペロンは正と負の調節因子及びcAMP-CRPによる発現調節を，*gnt* オペロンは負の調節因子及びcAMP-CRPによる発現調節を受けることを示した．また，調節遺伝子と構造遺伝子との転写の組み合わせにより巧妙な転写制御が推測された．耐熱性酵母 *Kluyveromyces marxianus* DMKU 3–1042の完全ゲノム解析及び異なる4条件でのトランスクリプトーム解析によって，幅広い糖資化スペクトルを可能にする輸送体を含めた遺伝子群や耐熱性に関連する遺伝子群の存在を示すとともに，高温での特徴的な転写調節を見出した．さらに，グルコース抑制機構の中心的な転写調節因子Mig1が他の複数の転写調節因子の発現制御を介して1,000以上の遺伝子の発現調節をしていることを示唆した．

一方，アデニル酸キナーゼのN末に膜透過時に切断を受けない内在性のミトコンドリア膜透過シグナル配列を推定した．また，ホスホトランスフェラーゼ系のEnzyme IIに共通する，膜局在に関わるミトコンドリア膜透過シグナル配列に類似した両親媒性配列を見出した．

3.　大腸菌のストレス誘導性溶菌の研究

大腸菌は定常期初期に酸化ストレスを蓄積し，これによって障害を受けた細胞はシグマE依存性溶菌（SEDL）機構によって除去されることを発見した．また，外膜タンパク質のポリン等の構造変化が引き金となる遺伝子発現カスケードを明らかにし，SEDLがプログラム細胞死であることを提唱した．驚いたことにSEDLの主要遺伝子（small RNA）が欠損すると死滅期後に続く長期定常期での生存を不可能にしたことから，SEDLは障害細胞の除去だけでなく栄養源の供給によって自然界に近い長期定常期での細胞集団の維持に寄与するものと推測される（図2）．さらに，重篤なDNA障害が起こるとその細胞はSulA依存性溶菌（SADL）機構によって除去されること及びその遺

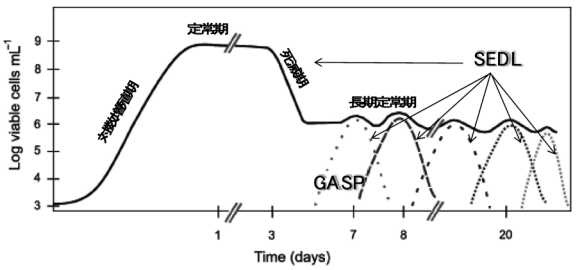


図2.　長期定常期におけるシグマE依存性溶菌（SEDL）の役割
長期定常期では変異によってGrowth Advantage in Stationary Phase（GASP）を有する細胞が順次入れ替わっていると考えられている（Llorens *et al.*, *FEMS Microbiol. Rev.* 2010）．先行するGASP細胞が酸化ストレスなどによって障害を受けると，SEDLによって細胞が破壊され，その細胞内容物等が次のGASP細胞の栄養源になると推測される．

伝子発現カスケードを明らかにした．上記の２つのプログラム細胞死は細胞集団の中で障害を受けた細胞を除去することによって種の保存に寄与していると考えられる．

4. 耐熱性機構，耐熱化，高温発酵の研究

4-1. 耐熱性遺伝子の特定と耐熱性機構

常温菌の中には耐熱性を有するものが存在する．その遺伝学的背景を明らかにするために大腸菌，耐熱性ザイモモナス菌，耐熱性酢酸菌を対象に，各々において耐熱性の原因遺伝子（耐熱性遺伝子と命名）を特定した．大腸菌では１遺伝子破壊株ライブラリーを用いて，残りの２菌ではトランスポゾン挿入変異ライブラリーを作製し，限界生育温度で温度感受性を示す株を選抜，解析することで，これらの耐熱性遺伝子の機能的分類や変異による表現型に基づいて共通する耐熱性機構を提唱した（図3）．なお，熱ショック蛋白質（HSP）遺伝子がほとんど含まれないことから熱ショック応答とは異なる．

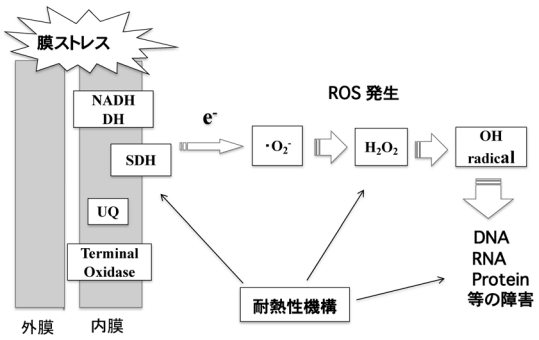


図3. 共通する耐熱性機構
大腸菌，耐熱性ザイモモナス菌，耐熱性酢酸菌の網羅的な耐熱性遺伝子探索の結果に基づいて，共通する耐熱性機構を提唱した．細長い矢印は主な作用点を示す．

K. marxianus は代謝フロー切り替えによって高温での生存を可能にすることを見出した．即ち，高温でより多く蓄積する酸化ストレスを解消するために，高温では解糖系の抑制とペントースリン酸経路の促進によって NADPH の生産性を高めるとともに，グルコースが消費されるとエタノールの分解系で NADPH を供給することが判明した．同様な代謝フロー切り替えが転写調節因子 Mig1 の破壊株で見られることから Mig1 抑制機構が働いている可能性が考えられる．

4-2. 耐熱化と耐熱化の限界

微生物の高温適応の理解やより安定な高温発酵系の構築のために，高温適応育種（耐熱化）を試みた．同時に，耐熱化の正確な評価のために生育限界温度の決定方法を確立した．耐熱化はザイモモナス菌2株と大腸菌1株について温度を徐々に上げながら耐熱化限界まで繰り返し培養を実施した．その結果，それぞれ 2℃高温で生育できる株を得た．さらに限界を見極めるために，耐熱化株をミューテータに改変し，それを用いて高温適応育種を耐熱化限界まで実施したところ，さらに 1℃高温で生育できる株を得た．これらの結果により耐熱化限界が最大 3℃であることが示唆された．また，2種2株をそれぞれ複数並行して高温適応育種を行ったところ，同様な表現型や遺伝型をもつものがそれぞれに得られたことから高温適応において多様性が極めて低いことが分かった．これらの結果は急激な地球温暖化が進行するとヒトの生活温度領域で棲息する微生物の生存が脅かされる可能性を暗示する．続いて，耐熱化変異株の個々の変異を親株ゲノムへ導入することによって耐熱化の原因遺伝子を特定した．また，活性酸素種（ROS）消去酵素や HSP 等の遺伝子発現強化あるいは Mg^{2+} や K^{+} の添加によってもそれぞれ 1℃程度耐熱化できることを示した．

4-3. 次世代型高温エタノール発酵およびその関連技術の開発と多様な耐熱性酵母の開発

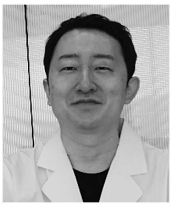
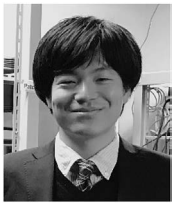
発熱を伴う発酵は安定な発酵のために冷却が不可欠である．そこで，冷却が不要となる 40–42℃でのエタノール高温発酵の検討およびそのために不可欠な耐熱性酵母の開発を行った．国際共同研究事業等で種々の耐熱性酵母を分離し，発酵特性や耐熱性を含めた高温発酵のための基礎研究を実施した．また，高温発酵および温度非制御発酵の実証試験（MEXT-ARDA プロジェクト）を行い，それらの有用性や実用性を検証した．さらに，40–45℃での減圧蒸留と膜分離を組み合わせることによって高濃度エタノール化に成功した．加えて，それらの技術と改質エンジン（低濃度エタノールを水素に変換し，発電）を組み合わせ，食品残渣等をグリーンエネルギーに変換する技術並びにシステム開発を県及び環境省のプロジェクトとして進めている．このコンパクトなシステムは今後，過疎地や災害地への活用も期待される．

おわりに

生体エネルギーに関わる呼吸鎖電子伝達系の研究は糖の取り込み，ROS生産や膜ストレスと細胞死の理解に繋がり，膜ストレスと細胞死の研究は長期定常期等での微生物集団の生存機構の理解に繋がっている．これらの理解は発酵微生物のストレス耐性強化や高温発酵の研究に生かされている．恩師の助言を踏まえて，膜に基軸を置いて研究を進めた結果ここに紹介する成果を生み出すことができたと思っている．

謝　辞　本受賞に際し，学部から修士課程においてご指導を賜りました故・飴山実先生（山口大学名誉教授），足立収生先生（山口大学名誉教授），松下一信先生（山口大学名誉教授），品川恵美子先生（元宇部工業高等専門学校教授），博士課程においてご指導を賜りました中澤淳先生（山口大学名誉教授），中澤晶子先生（山口大学名誉教授），蛯名洋介先生（徳島大学名誉教授），三木徹先生（長岡技術大学名誉教授）に感謝いたします．ポスドク時代に糖輸送体研究等のご指導を賜りました Milton H. Saier, Jr. 先生（California大学San Diego校教授）に感謝いたします．本研究は主に山口大学農学部情報生化学研究室において遂行されました．ご協力いただいた故・村田正之博士，高坂智之博士（現・山口大学准教授），博士研究員，大学院生，学部生，共同研究者や企業の方々に感謝いたします．

認知機能改善と体脂肪低減作用を有する熟成ホップの発見と事業応用

①　②　③

キリンホールディングス株式会社　阿　野　泰　久
キリンホールディングス株式会社　福　田　隆　文
キリンホールディングス株式会社　山　崎　雄　大

はじめに

昨今の急速な高齢化に伴い，生活習慣病や加齢に伴う疾患が増え，健康寿命の延伸は大きな社会課題である．中でも認知症は国内で2025年に730万人に達するとされ，対策の重要性が増している．壮年期の肥満は認知症発症リスクとして挙げられ，食事を始めとした予防・健康づくりの行動変容は重要で，手軽に続けられるソリューション開発が求められている．

適量の酒類の摂取は認知症の防御因子とされ，赤ワインのレスベラトロールは臨床エビデンスが多く報告されている．一方，消費の多いビールに含まれる成分に関しては殆ど報告がなされていなかった．我々は，ビール苦味成分として知られるホップ由来苦味酸の認知機能改善，体脂肪低減に関する作用を発見し，一連のエビデンスを取得したので紹介する．

1. ビール苦味成分のアルツハイマー病予防および認知機能改善作用の発見

日本では主にビールの原料として知られるホップであるが，欧州では古来より薬用植物として民間療法などに活用されている．我々は様々なホップ由来の成分を探索した結果，ビールの苦味成分であるイソα酸がアルツハイマー病予防効果および認知機能改善作用を示すことを見出した．イソα酸を投与したアルツハイマー病モデルマウスにおいて，脳内ミクログリアによる炎症性サイトカイン産生が低下し，アルツハイマー病の原因物質のアミロイドβの貪食除去機能が亢進した．新奇物体認識試験における認知機能低下も改善した[1]．また，神経原線維変化が生じるタウオパチーマウスや自然加齢マウスでもイソα酸による脳内炎症抑制，認知機能改善が確認された．

さらに，スコポラミン惹起の健忘マウスを用いた試験で，イソα酸の経口投与は空間認知機能低下を改善するが，求心性の迷走神経を切除したマウスではその活性が消失した[2]．

これらの結果より，イソα酸は脳内炎症の抑制および迷走神経の活性化により，認知機能改善およびアルツハイマー病予防効果があることが確認された．

2. 苦味が低減された熟成ホップ由来苦味酸

一連の研究よりイソα酸の強い薬理効果を確認したものの，その非常に強い苦味から多様な食品への応用が困難であった．研究開発を続ける過程で，ホップに含まれるα酸，β酸を特定の条件で酸化することで，イソα酸と共通の分子構造であるβトリカルボニル構造を有し，苦味が低減された熟成ホップ由来苦味酸（以下，熟成ホップ）が生じることを見出した（図1）．

まず，熟成ホップの苦味受容体への作用を検証した．HEK細胞に種々の苦味受容体を発現させて熟成ホップ処理による応答を評価した結果，苦味受容体のサブタイプのうちTAS2R1, TAS2R8, TAS2R10に特異的に作用することを確認した．さらに，マウス由来腸内分泌細胞株STC-1に対して熟成ホップを作用させたところ，消化管ホルモンの一種であるコレシストキニンの分泌が促され，TAS2R1, TAS2R8, TAS2R10に対応する受容体のノックダウンによりその分泌が抑制された．コレシストキニンは迷走神経を活性化するため，熟成ホップは腸管の苦味受容体を介して迷走神経を活性化し，その生理活性を発揮していると考察される．

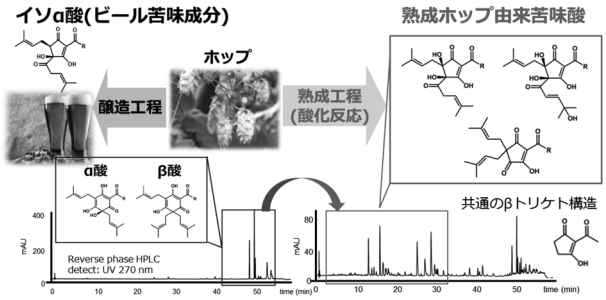


図1　ビール苦味成分「ホップ由来苦味酸」

3. 熟成ホップの認知機能改善効果（非臨床研究）

続いて，イソα酸と同様の手法で，熟成ホップがマウスの認知機能を改善し，その作用が迷走神経の切除により消失することを確認した．さらに，熟成ホップの経口摂取は脳内ノルエピネフリン量を増加し，ノルエピネフリン依存的に認知機能を改善することを確認した[3]．

また，リポ多糖（LPS）の脳室内投与による脳内炎症モデルマウスを用いた試験で，熟成ホップの投与が脳内炎症による空間認知機能低下およびうつ様行動を改善することを確認した[4]．

さらに，ノルエピネフリン作動性ニューロンを消失させたアルツハイマー病モデルマウスを用いた試験で，野生型マウスおよびアルツハイマー病マウスでは熟成ホップの混餌投与により，新奇物体認識試験で評価される記憶機能の改善が確認された一方で，その改善はノルエピネフリンニューロンを消失させることで認められなくなり，熟成ホップによるミクログリアの脳内炎症の抑制効果も認められなくなった[5]．

一連の結果より，熟成ホップは求心性迷走神経を介した脳腸相関活性化で，ノルエピネフリン作動性神経細胞を活性化し，認知機能改善，うつ様行動の改善，ミクログリアの炎症抑制作用を示すことが示唆された．

4. 熟成ホップの認知機能改善効果（臨床試験）

物忘れの自覚症状を有する健常中高齢者を対象に，熟成ホップまたはプラセボを12週間摂取させて高次脳機能を評価する

ランダム化比較試験を2回実施した．その結果，熟成ホップ群では注意・実行機能を評価する言語流暢性，ストループおよび符号数字モダリティテスト（SDMT）の成績が，プラセボ群と比較して有意に向上することが確認された[6), 7)]．また，精神機能の評価では，疲労感や不安感・緊張感，ストレス状態が有意に改善することが確認された（図2）．さらに，熟成ホップが自律神経に及ぼす作用を検証する臨床試験を行った．その結果，熟成ホップ群はプラセボ群と比較して，自律神経総活動が高まることも確認された．

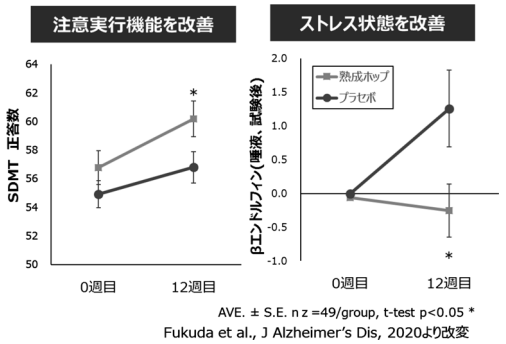


図2 熟成ホップによる注意・実行機能改善とストレス状態改善

一連の結果より，熟成ホップの摂取はヒトにおいても認知機能を改善すること，自律神経を活性化することが確認された．

5. 熟成ホップの体脂肪低減効果

高脂肪食誘導の肥満マウスに熟成ホップを混餌投与したところ，対照群と比較して有意に脂肪蓄積が抑制され，体重増加を抑えられた．体脂肪の燃焼に寄与する褐色脂肪組織を評価したところ，熱産生を促す因子であるMitochondrial uncoupling protein 1の遺伝子発現量，およびタンパク質量の増加が確認された．また，電気生理的手法を用いて褐色脂肪細胞を支配する交感神経活動を評価したところ，通常ラットでは熟成ホップ投与による交感神経活動が上昇したのに対し，迷走神経を切除したラットでは確認されなかった．そのため，抗肥満作用についても迷走神経を介した作用が示唆される[8)]．

さらに，BMIが25–30 kg/m^{2}の健常成人を対象に，熟成ホップまたはプラセボを12週間摂取させ，腹部脂肪面積・内臓脂肪面積・皮下脂肪面積を評価するランダム化比較試験を再現性の確認も含めて実施した．その結果，プラセボと比較して熟成ホップ群では腹部総脂肪面積が有意に減少した[9)]．

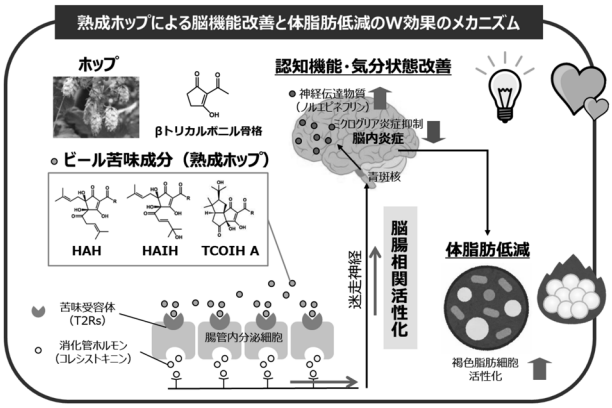


図3 熟成ホップの作用メカニズム

おわりに

我々は，ビール苦味成分（イソα酸）のアルツハイマー病予防作用および認知機能改善作用を発見し，幅広い用途で活用するため苦味が低減された熟成ホップを見出して食品素材を開発した．さらに熟成ホップの作用メカニズムを解明するとともに，ヒトでの臨床エビデンスを取得した．熟成ホップは消化管の苦味受容体に作用して迷走神経を介した脳腸相関を活性化できる新しいメカニズムにより，予防・健康づくりの新たなアプローチとなることが期待される．一連の成果を活用して，体脂肪低減効果，認知機能の維持効果，一時的な不安感の低減効果を訴求した機能性表示食品が上市され，社会実装が開始されている．今後，日常生活で継続可能な健康維持のツールとして浸透させるため，更なる社会実装活動が期待される．

（引用文献）

1) Ano Y, Dohata A, Taniguchi Y, Hoshi A, Uchida K, Takashima A, Nakayama H. Iso-α-acids, bitter components of beer, prevent inflammation and cognitive decline induced in a mouse model of Alzheimer's Disease. J Biol Chem. 292(9): 3720–3728, 2017
2) Ano Y, Hoshi A, Ayabe T, Ohya R, Uchida S, Yamada K, Kondo K, Kitaoka S, Furuyashiki T. Iso-α-acids, the bitter components of beer, improve hippocampus-dependent memory through vagus nerve activation. FASEB J. 33(4): 4987–4995, 2019
3) Ayabe T, Ohya R, Taniguchi Y, Shindo K, Kondo K, Ano Y. Matured hop-derived bitter components in beer improve hippocampus-dependent memory through activation of the vagus nerve. Sci Rep. 8(1): 15372, 2018
4) Fukuda T, Ohya R, Kobayashi K, Ano Y. Matured hop bitter acids in beer improve lipopolysaccharide-induced depression-like behavior. Front Neurosci. 13: 41, 2019
5) Ano Y, Ohya R, Yamazaki T, Takahashi C, Taniguchi Y, Kondo K, Takashima A, Uchida K, Nakayama H. Hop bitter acids containing a β-carbonyl moiety prevent inflammation-induced cognitive decline via the vagus nerve and noradrenergic system. Sci Rep. 10(1): 20028, 2020
6) Fukuda T, Obara K, Saito J, Umeda S, Ano Y. Effects of hop bitter acids, bitter components in beer, on cognition in healthy adults: A randomized controlled trial. J Agric Food Chem. 68(1): 206–212, 2020
7) Fukuda T, Ohnuma T, Obara K, Kondo S, Arai H, Ano Y. Supplementation with matured hop bitter acids improves cognitive performance and mood state in healthy older adults with subjective cognitive decline. J Alzheimers Dis. 76(1): 387–398, 2020
8) Yamazaki T, Morimoto-Kobayashi Y, Koizumi K, Takahashi C, Nakajima S, Kitao S, Taniguchi Y, Katayama M, Ogawa Y. Secretion of a gastrointestinal hormone, cholecystokinin, by hop-derived bitter components activates sympathetic nerves in brown adipose tissue. J Nutr Biochem. 64: 80–87, 2019
9) Suzuki S, Yamazaki T, Takahashi C, Kaneko Y, Morimoto-Kobayashi Y, Katayama M. The relationship between the effect of matured hop extract and physical activity on reducing body fat: Re-analysis of data from a randomized, double-blind, placebo-controlled parallel group study. Nutr J. 17(1): 98, 2018

謝　辞　本研究開発および事業開発に際し，多くのご指導・ご鞭撻賜りました多くの先生方に厚く御礼申し上げます．またご支援・ご尽力頂きましたグループ会社関連の皆様にも心より感謝申し上げます．

認知機能改善作用を有するビフィズス菌MCC1274の開発と事業化

森永乳業株式会社

1. はじめに

少子高齢化が深刻な日本をはじめとする先進諸国において，加齢に伴う認知機能の低下は大きな社会問題である．有効な治療法の開発が望まれる一方で，食事や生活習慣の改善による予防や進行抑制に期待が寄せられている．さらに近年，腸内細菌叢と健康との関連性に注目が集まっており，腸内細菌を含めた腸と脳の双方向的な機能連関を意味する“脳腸相関”が注目されている．そこで我々は，保有する菌株ライブラリーの中から認知機能改善作用を有するビフィズス菌（*Bifidobacterium breve*）MCC1274を見出し，臨床試験の結果に基づいて機能性表示食品「メモリービフィズス　記憶対策ヨーグルト・サプリ」などを展開した．

2. ビフィズス菌MCC1274による認知機能改善作用の発見

ビフィズス菌（*Bifidobacterium*）は乳酸菌とともに，ヒトに有益な生理作用をもたらすプロバイオティクスの代表格の1つとして長年利用されている．ビフィズス菌MCC1274はヒト乳児から分離された菌株で，腸管上皮様細胞のClaudin-4の発現を誘導することで腸管バリア機能を増強させる作用などが報告されている[1]．まずアルツハイマー病モデルを用いて，ビフィズス菌MCC1274（別名*B. breve* A1）を経口摂取させたところ，空間認識力及び学習・記憶能力に対して強い改善作用を有することを見出した[2]．次に予備臨床試験として，軽度認知障害の方を対象にビフィズス菌MCC1274を摂取していただき，摂取開始前と開始後8週間，16週間，24週間の時点で，認知機能状態を簡便に評価できるミニメンタルステートテスト（MMSE）を実施した．その結果，摂取開始後16週間，24週間の時点でMMSEスコアの有意な改善が認められ，本菌株の有用性が示唆された[3]．

また我々は，50～79歳の軽度認知障害が疑われる方80名を対象としたRCT試験を実施した．ビフィズス菌MCC1274カプセル（MCC1274を100億個含有）またはプラセボカプセルを1日2個，16週間摂取させ，認知機能の評価項目としてアーバンス神経心理検査（RBANS）を介入前後に実施した．その結果，即時記憶，視空間・構成，遅延記憶の3領域ならびに評価点合計が，ビフィズス菌MCC1274摂取によって実測値・変動値ともに有意に改善した（図1）[4]．

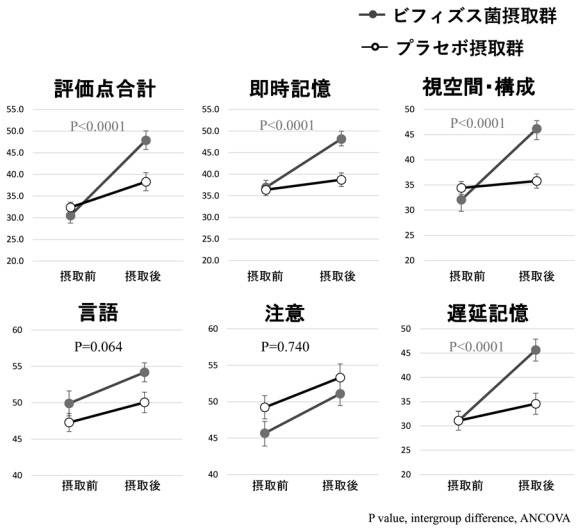


図1. ビフィズス菌MCC1274摂取による軽度認知障害が疑われる方における認知機能改善作用（RBANS実測値の変動）

図2. ビフィズス菌MCC1274を活用した機能性表示食品

3. ビフィズス菌MCC1274を含有した商品開発および事業化

上記の生理機能が確認されたことから，我々はビフィズス菌MCC1274の社会実装に向けた商品開発に取り組んだ．サプリメントだけでなく，幅広い世代に喫食されるヨーグルトでの商品化に取り組んだが，ヒトのビフィズス菌は酸や酸素に弱く，生きた状態のままヨーグルトに配合することは非常に困難である．当社では，既にヒトのビフィズス菌を含むヨーグルトを発売しており，様々なビフィズス菌生残性向上技術を有している[5, 6]．しかし，認知機能改善作用が確認された試験と同量以上のビフィズス菌MCC1274をヨーグルトとして提供するためには，従来のヨーグルトよりもビフィズス菌の生残性を向上させる必要があった．そのため，更なる技術開発を行い，ビフィズス菌の生残性を向上させる要素（原料・組成・製造方法など）を新たに見出すことで，1食当たり200億個のビフィズス菌をヨーグルトに含有させる独自技術を開発し，ヨーグルトでも商品化に至った（図2）．

4. ビフィズス菌MCC1274の作用機序解明

本技術の信頼度確立や，将来性を見極めるため，作用機序の解明にも注力している．これまで，ビフィズス菌MCC1274を摂取した際の脳内での作用と，どのように消化管から中枢神経系へとシグナルを伝えるのかという2つの観点から研究を進めている．

消化管から脳へとシグナルを伝達させる機序としては，①「循環系を介した代謝産物による作用」，②「免疫系を介した作用」，

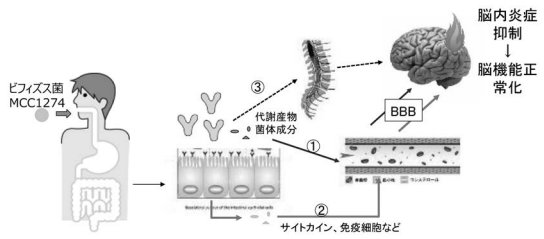


図3. ビフィズス菌MCC1274の作用機序

③「迷走神経などの求心性神経を介した作用」の3つのメカニズムを想定している（図3）．特に酢酸などの短鎖脂肪酸，インドール乳酸などのトリプトファン代謝産物，大豆イソフラボン類が腸管から吸収され，循環系をめぐり，血液脳関門を通過して脳内で作用を発揮することが示唆されている．大豆イソフラボンは食事成分中には配糖体型として存在しているが，腸内細菌がもつβグルコシダーゼによってアグリコン型へと代謝されると体内に吸収されやすくなるという特徴がある．ビフィズス菌MCC1274の特徴の1つとして高いβグルコシダーゼ活性を示すことが報告されているため，大豆イソフラボンによる抗酸化作用やエストロゲン様作用の関与が示唆されている[7]．また，これまでに本菌株の菌体破砕成分でも部分的活性が認められており，ビフィズス菌MCC1274の代謝産物や菌体成分が総合的にその作用に関与していると考えられる（図3）．

5. 終わりに

加齢に伴う認知機能の低下は，健康寿命の延伸という観点において大きな脅威となりうるが，20年以上かけてゆっくりと進行するため，適切な時期から対策を行うことが重要だと考えられている．ビフィズス菌MCC1274は様々な作用機序により，脳内の慢性的な炎症を減弱させることで記憶力や空間認識力を改善する．本技術はサプリメントや乳製品など容易に継続可能な食品に応用されており，既に上市している．今後は国内だけでなく海外展開も視野に入れて，より多くの方の健康寿命延伸に貢献していきたい．

（引用文献）

1）Kurose Y, Minami J, Sen A, Iwabuchi N, Abe F, Xiao J, et al. Bioactive factors secreted by *Bifidobacterium breve* B-3 enhance barrier function in human intestinal Caco-2 cells. Benef Microbes [Internet]. 2019 Feb 8; 10(1): 89–100.
2）Kobayashi Y, Sugahara H, Shimada K, Mitsuyama E, Kuhara T, Yasuoka A, et al. Therapeutic potential of *Bifidobacterium breve* strain A1 for preventing cognitive impairment in Alzheimer's disease Supplemental Information. Sci Rep. 2017; 7(1): 13510.
3）Kobayashi Y, Kinoshita T, Matsumoto A, Yoshino K, Saito I, Xiao JZ. *Bifidobacterium breve* A1 Supplementation Improved Cognitive Decline in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: An Open-Label, Single-Arm Study. J Prev Alzheimer's Dis. 2019; 6(1): 70–75.
4）Xiao J, Katsumata N, Bernier F, Ohno K, Yamauchi Y, Odamaki T, et al. Probiotic *Bifidobacterium breve* in Improving Cognitive Functions of Older Adults with Suspected Mild Cognitive Impairment: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. J Alzheimer's Dis. 2020; 77(1): 139–147.
5）Yonezawa S, Xiao JZ, Odamaki T, Ishida T, Miyaji K, Yamada A, et al. Improved growth of bifidobacteria by cocultivation with *Lactococcus lactis* subspecies lactis. J Dairy Sci. 2010; 93(5): 1815–1823.
6）Odamaki T, Xiao JZ, Yonezawa S, Yaeshima T, Iwatsuki K. Improved viability of bifidobacteria in fermented milk by cocultivation with *Lactococcus lactis* subspecies lactis. J Dairy Sci. 2011; 94(3): 1112–121.
7）Yao R, Wong CB, Nakamura K, Mitsuyama E, Tanaka A, Kuhara T, et al. *Bifidobacterium breve* MCC1274 with glycosidic activity enhances in vivo isoflavone bioavailability. Benef Microbes. 2019; 10(5): 521–531.

謝　辞　本賞にご推薦いただきました東京大学名誉教授清水誠先生に深く感謝申し上げます．また，ヒト臨床試験や作用機序解明にご協力いただきました共同研究者の皆様にも深く感謝いたします．本研究成果は森永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．

産業微生物における細胞内およびペリプラズムでの物質代謝に関わる生化学・生物工学研究

山口大学大学研究推進機構　片　岡　尚　也

はじめに

微生物による物質生産は，発酵に代表されるように人類が古くから利用してきた技術の一つである．近年では，石油化学工業に取って代わるバイオリファイナリー技術としての側面も見出され，多種多様な化合物の微生物での生産が可能になってきている．微生物による物質生産を考えるとき，その対象は主に物質代謝になる．筆者らは，産業微生物である大腸菌，酢酸菌，コリネ型細菌を材料に，各微生物に特徴的な物質代謝の生化学的解析および物質生産への応用に焦点を当て研究に取り組んできた．本講演では，これまでの研究成果の中でも，大腸菌および酢酸菌に関連するものを中心にその概要を紹介する．

1. 大腸菌を宿主とした合成代謝経路の構築による非天然化合物の物質生産研究

大腸菌は，最も遺伝子工学ツールや代謝に関する情報が充実している微生物の一つであり，これまでにも本菌を宿主とした物質生産に関する報告が数多くなされている．しかし，非天然化合物の生産に焦点を当てると，その報告例は，代謝経路の不在により極めて限定的である．微生物による物質生産の実用可能性の向上には，非天然化合物を生産しうる新たな技術の開発が重要になってくる．このような背景から，筆者らはまず，非天然化合物である1,3-ブタンジオールを生産の標的化合物として選抜した．1,3-ブタンジオールは，β-ラクタム系抗生物質の合成中間体等，医薬・農薬の分野で広く利用されている光学活性ジオールである．1,3-ブタンジオール合成代謝経路を水素細菌*Ralstonia eutropha*の持つポリヒドロキシ酪酸合成経路由来PhaABとブタノール発酵細菌*Clostridium saccharoperbutylacetonicum*の持つブタノール合成経路由来Bldを組み合わせることで設計（図1），大腸菌内で機能的に発現させることで，グルコースから1,3-ブタンジオールを生産しうる組換え大腸菌の構築に成功した[1]．また，酸素移動容量係数（k_La）やpHといった培養条件の最適化を検討した結果，高い1,3-ブタンジオール生産収量を実現しうるバイオリアクターを開発した[2]．さらに，1,3-ブタンジオール合成代謝経路を基盤に，ルーメン細菌*Megasphaera elsdenii*由来の有機酸のCoA体への活性化を触媒する酵素プロピオン酸-CoA転移酵素Pctを鍵とした，原料に用いる有機酸依存的に様々な炭素骨格を有する1,3-ジオール類を合成可能な新規合成代謝経路（図1）を構築することで，非天然化合物を含む1,3-ペンタンジオール，4-メチル-1,3-ペンタンジオール，1,2,4-ブタントリオールの生産を報告した[3]．

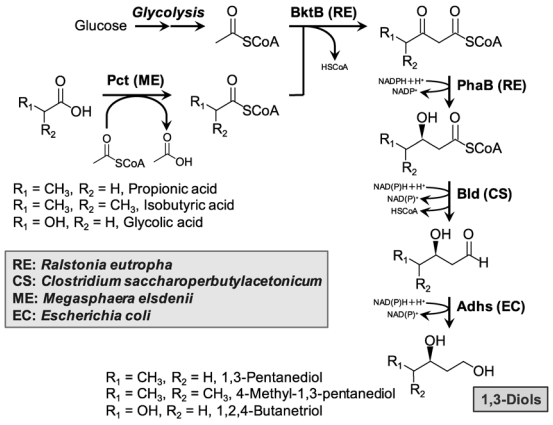


図1.　1,3-ジオール類生産のための合成代謝経路
有機酸を添加せず，BktB（RE）をPhaA（RE）に変換した場合に上記合成代謝経路で生成される化合物が，1,3-ブタンジオールである．

2. 酢酸菌の糖質代謝に関わる酵素の生化学・遺伝子工学研究

酢酸菌は，細胞膜のペリプラズム側に多種多様な膜結合型脱水素酵素を保有しており，その働きにより，様々な糖質やアルコール類を不完全に酸化する酸化発酵と呼ばれる物質代謝を営む．本発酵系は，ビタミンC生産におけるソルボース発酵や，食酢醸造における酢酸発酵など，古くから産業の場で利用されてきた．筆者らは，酢酸菌の中でも特に糖質の酸化に特化する*Gluconobacter*属を材料に，ケトグルコン酸発酵（図2），ジヒドロキシアセトン発酵を対象に研究を行ってきた．

2-1. ケトグルコン酸発酵系に関する研究

ケトグルコン酸発酵（図2）は，*Gluconobacter*属に保存された発酵系であるが，未だ同定されていない酵素遺伝子が存在していた．遺伝子の同定は，遺伝子工学による各ケトグルコン酸生産技術の開発や改良に重要な役割を持つ．そこでまず，未同定であった2-ケトグルコン酸脱水素酵素遺伝子をその活性を有する菌株のゲノム情報を活用することで同定した．次いで，同定遺伝子を遺伝子工学的に2-ケトグルコン酸を高生産するよう改変された*Gluconobacter*属で高発現させることで，定量的に

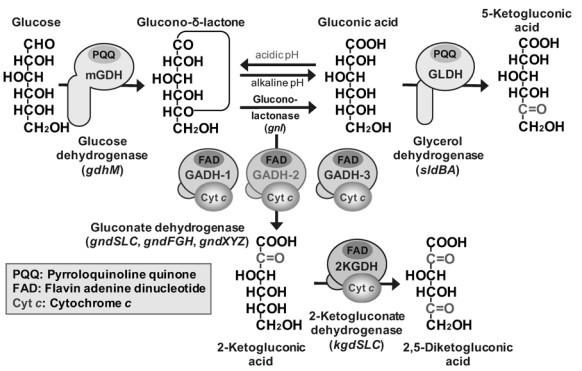


図2.　*Gluconobacter*属のケトグルコン酸発酵経路
ケトグルコン酸発酵は，グルコースを基質として複数の膜結合型脱水素酵素が連続的に機能して進行する．GLDHは，L-リボースのL-リボン酸への変換も行うことが明らかにされた．

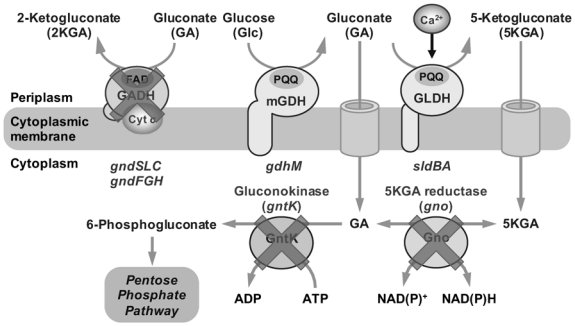


図3. 5-ケトグルコン酸高生産に向けた戦略
①ペリプラズムでのグルコン酸の2-ケトグルコン酸への変換，②細胞内でのグルコン酸および5-ケトグルコン酸の代謝，③カルシウムイオンの添加によるGLDH活性の維持，の3つの戦略により，グルコースは定量的に5-ケトグルコン酸に変換された．

2,5-ジケトグルコン酸を生成しうる組換え体の構築を報告した[4]．また，本研究で同定したタンパク質輸送シグナルに関する情報を活用することで，細胞内酵素であるII型デヒドロキナ酸脱水酵素のペリプラズムへの局在による *Gluconobacter* 属でのキナ酸の3-デヒドロシキミ酸への高速変換に代表されるタンパク質の局在改変を鍵としたペリプラズミック代謝工学といった，新たな研究領域を開拓した[5]．

ケトグルコン酸発酵による生成物で酒石酸生産の前駆体としての用途を持つ5-ケトグルコン酸は，微生物の中でも *Gluconobacter* 属が特に生成能力が優れていることが知られている．しかし，その生産に関しては，検討が不十分であった．そこで，これまでに明らかにされているペリプラズムでの物質代謝を5-ケトグルコン酸生成に向かうべく改変するとともに，5-ケトグルコン酸およびグルコン酸の資化を制御する遺伝子工学を施した．加えて，鍵酵素の活性維持に有効である培養液中のカルシウムイオン濃度を検討した．その結果，定量的に5-ケトグルコン酸生産を生成可能な技術の開発に成功した（図3）[6]．

2-2. ジヒドロキシアセトン発酵系に関する研究

日焼け剤としての用途を持つジヒドロキシアセトンもグリセロールを基質に *Gluconobacter* 属による酸化発酵にて生成される化合物として知られている．*Gluconobacter* 属はその資化能も有しており，結果として，ジヒドロキシアセトンの生産性に問題を抱えていた．そこでまず，ジヒドロキシアセトン代謝の初発酵素と予想されるリン酸化酵素を精製し，遺伝子を同定した．次いで，ゲノム情報を活用することで精製酵素のアイソザイムと推定される遺伝子をリストアップし，各遺伝子産物に対し生化学的解析を行うことで，全ての遺伝子産物が目的反応を触媒することを明らかにした．その後，それら遺伝子全てを欠損した組換え株を作製，培養条件を最適化することで効率的にジヒドロキシアセトンを生成可能なシステムを構築した[7]．

2-3. グリセロール脱水素酵素が触媒する新規酸化系の発見

グリセロールのジヒドロキシアセトンへの変換を担う酵素であるグリセロール脱水素酵素（図2, 3; GLDH）は，*Gluconobacter* 属の保有する膜結合型脱水素酵素の中でも特に基質特異性が広いことが知られており，その反応は，Bertrand-Hudson則と呼ばれるルールに限定され，2位と3位の水酸基がD-エリスロ（2*S*, 3*R*）配置を持つポリオールの2位をケトンに酸化する．筆者らは，逆遺伝学的な解析により，本酵素がL-リボースを基質にすることを見出すとともに，生成物がL-リボン酸であることを明らかにした[8]．これは，前述のBertrand-Hudson則に従わず，グリセロール脱水素酵素が1位の水酸基をも酸化することを提案していた点で興味深い．

おわりに

本研究では，産業微生物の物質代謝に焦点を当て研究を行い，大腸菌においては，微生物により生成される化合物種の拡充を，酢酸菌においては，膜結合型酵素の新規機能の発見や遺伝子の同定およびその生物工学的活用を，実験的に実証してきた．今後は，これまでの物質代謝に関する研究に，細胞内酸化還元状態の制御やATP充足度の改変，膜結合型脱水素酵素と呼吸鎖電子伝達系の共役（キノン・キノールを介してこれら二つはリンクしている）に関する研究に代表されるエネルギー代謝の視点も加えて研究を行うことで，微生物機能の産業利用の可能性向上に向けてさらなる発展を図っていきたい．

（引用文献）

1) Kataoka N, Vangnai AS, Tajima T, *et al.* Improvement of (*R*)-1,3-butanediol production by engineered *Escherichia coli*. *J. Biosci. Bioeng.*, 115, 475–480, (2013).
2) Kataoka N, Vangnai AS, Ueda H, *et al.* Enhancement of (*R*)-1,3-butanediol production by engineered *Escherichia coli* using a bioreactor system with strict regulation of overall oxygen transfer coefficient and pH. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 78, 695–700, (2014).
3) Kataoka N, Vangnai AS, Pongtharangkul T, *et al.* Production of 1,3-diols in *Escherichia coli*. *Bioresour. Technol.*, 245 (PtB), 1538–1541, (2017).
4) Kataoka N, Matsutani M, Yakushi T, Matsushita K. Efficient production of 2,5-diketo-D-gluconate via heterologous expression of 2-ketogluconate dehydrogenase in *Gluconobacter japonicus*. *Appl. Environ. Microbiol.*, 81, 3552–3560, (2015).
5) Nakamura K, Nagaki K, Matsutani M, *et al.* Relocation of dehydratase to the periplasmic space improves dehydroshikimate production with *Gluconobacter oxydans* strain NBRC3244. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 105, 5883–5894, (2021).
6) Kataoka N, Naoki K, Ano Y, *et al.* Development of efficient 5-ketogluconate production system by *Gluconobacter japonicus*. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 106, 7751–5561, (2022).
7) Kataoka N, Hirata K, Matsutani M, *et al.* Three ATP-dependent phosphorylating enzymes in the first committed step of dihydroxyacetone metabolism in *Gluconobacter thailandicus* NBRC3255. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 105, 1227–1236, (2021).
8) Yakushi T, Terada Y, Ozaki S, *et al.* Aldopentoses as new substrates for the membrane-bound, pyrroloquinoline quinone-dependent glycerol (polyol) dehydrogenase of *Gluconobacter* sp. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 102, 3159–3171, (2018).

謝　辞　本研究は，広島大学大学院先端物質科学研究科（現統合生命科学研究科）ならびに山口大学大学院創成科学研究科にて行われたものです．本研究に携わる機会をいただくとともに本奨励賞にご推薦くださいました日本農芸化学会中四国支部長・広島大学・加藤純一先生に心より感謝申し上げます．また，酢酸菌研究に関して，一からご指導ご鞭撻を賜りました山口大学・薬師寿治先生ならびに山口大学・松下一信先生に厚く御礼申し上げます．なお，本研究は他にも多くの方々のご協力のもとで行われました．本研究に携わった全ての方々に感謝いたします．最後になりましたが，ご支援賜りました中四国支部の先生方に厚く御礼申し上げます．

原始的葉緑体の成立過程における表層膜構造・機能の進化の解明と応用

パナソニック ホールディングス株式会社　児島　征司

はじめに

細胞内外への物質の流入出制御はあらゆる細胞の生存の要であり，膜の安定的な維持は流入出制御の必須条件である．著者は，反芻動物第一胃（ルーメン）内の嫌気性グラム陰性細菌 *Selenomonas ruminantium* から発見した外膜安定化因子「細胞壁ペプチドグリカン（PG）結合型ポリアミン」[1–3]が，類縁の細菌種だけでなく最も原始的な植物の一つである灰色藻類の葉緑体PGに存在していることを見出した．葉緑体の起源は原始真核細胞内に共生したシアノバクテリア（グラム陰性酸素発生型光合成細菌）であるとされ，灰色藻の葉緑体の表層膜構造はシアノバクテリアと同様に内膜，PG, 外膜の3層から成るが，奇妙なことに葉緑体PGの由来であるべきシアノバクテリアPGにポリアミンは存在しない．この事実から，シアノバクテリアから葉緑体への進化過程がその表層膜構造・機能の何らかの変貌を伴っている可能性が想起された．これを出発点とし著者はこれまで，グラム陰性細菌と葉緑体の表層膜構造・機能及びその進化的関係性の解明と，そこから得られた新しい知見の応用に取り組み以下の成果を得た．

1. ルーメン内主要細菌の特異な外膜安定化機構の解明と原始的葉緑体膜構造との共通性の発見

グラム陰性細菌の表層構造は内膜，PG, 外膜の3層で形成され，外膜はPGと接着することで安定化される．グラム陰性細菌モデルのProteobacteria門細菌ではムレインリポ蛋白質（Lpp）とTol-Pal複合体が外膜接着を担う．一方で著者らは，ルーメン内主要細菌として動物栄養生理を支える *S. ruminantium* 及びその近縁種ではLppとTol-Pal複合体は存在せず，PGに共有結合したポリアミン（カダベリン）が外膜の非選択的チャネル蛋白質Mep45のペリプラズム側に突出したN末端側領域との結合を介し外膜を接着させる新しいタイプの外膜安定化機構を保持していることを解明した[1–3]．LppとTol-Palの系統分布はProteobacteria門細菌に限定されるのに対し，ポリアミンは灰色藻の葉緑体PGに存在する[4]．灰色藻は *lpp* や *tol-pal* 遺伝子を保持しないことから，葉緑体PG結合型ポリアミンが *S. ruminantium* と同様に外膜安定化因子として機能する可能性が想定された．

2. グラム陰性モデル細菌での外膜透過性解析法の確立とシアノバクテリア・葉緑体研究への技術導入

近年の研究で灰色藻だけでなくコケの葉緑体でPGの存在が実証され，さらにシダやシャジクモ藻の葉緑体にもPGの存在が示唆されるなど，細菌由来PG関連因子が広範な植物種で機能することが認識されている[5]．従って葉緑体PG及びPGと相互作用する外膜の構造・機能の解明はシアノバクテリアから葉緑体に至る変貌過程を追うための重要な切り口となり得る．しかし一方で，シアノバクテリアや葉緑体外膜の構造的安定性や物質透過等の機能が細胞の生理・生存にどのように影響するのかを理解する手法は確立されていなかった．

そこで著者は博士研究員として，外膜に関する理解や実験手法が最も進んでいるグラム陰性細菌モデルである大腸菌の外膜透過性に関する研究にシフトした．大腸菌生菌体を用いた外膜透過性解析に取り組み，β-lactam系抗生物質やlactoseなどの糖をプローブとして簡単な比色分析や生育速度測定，数理解析手法を組み合わせて透過性を実測する方法を開発した[6–9]．外膜透過性と，細胞増殖速度や薬剤耐性等の細胞生理指標を定量的に結び付ける当手法は任意の生細胞に適用できる汎用性があり，シアノバクテリアや葉緑体の外膜透過性・構造的安定性と細胞生理との関係性の解明に応用できる技術となった．

3. 原始的葉緑体表層で機能する外膜安定化機構と物質透過機構の解明

上述の知見と実験技術を基盤として，シアノバクテリア及び灰色藻葉緑体の外膜構造・機能の解明と進化的関係性の調査に取り組み次の発見を得た[10–12]．①灰色藻 *Cyanophora paradoxa* の葉緑体外膜ではシアノバクテリア由来の主な外膜構成因子は失われており，替わりに葉緑体1個に約10^6分子存在しPGに結合する性質を持つ相同な新規蛋白質CppSとCppFが外膜を覆い尽くす様に存在していた．精製CppS/Fの解析から両者とも糖やアミノ酸等の分子量約1,000以下の生体分子を非選択的に透過するチャネルと判明した．②CppS/Fはシアノバクテリ

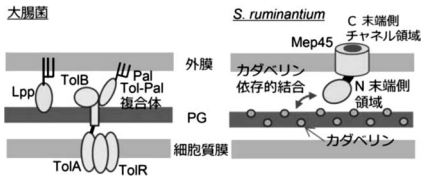


図1. 大腸菌と *S. ruminantium* の外膜安定化機構

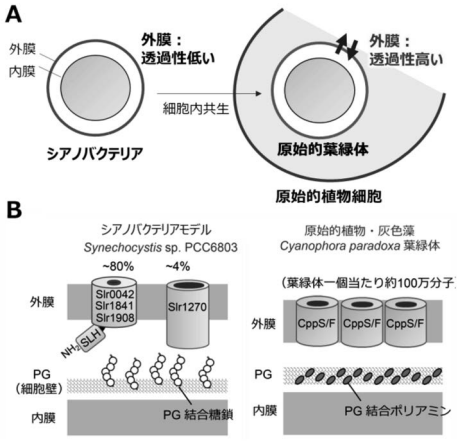


図2. シアノバクテリアと原始的葉緑体の進化的関係性の概念図（A）と表層構造（B）

アには存在せず，グラム陰性細菌Planctomycetes門の外膜蛋白質に類似していた．③葉緑体PG結合型ポリアミンの合成阻害物質としてノルスペルミジンを見出し，当該物質存在下でポリアミンを欠損させると葉緑体は破裂して細胞死に至った．④シアノバクテリアモデル種*Synechocystis* sp. PCC 6803の外膜は有機物を透過しないイオンチャネルで占められ，外膜透過性は大腸菌の20分の1程度であった．⑤シアノバクテリアではPGと外膜蛋白質Slr1841, Slr1908のペリプラズム側に突出したN末端領域との相互作用により外膜がPGに接着し安定化されていた．上記成果から「原始的葉緑体表層にはシアノバクテリアと別系統のグラム陰性細菌由来の分子機構が共存し，外膜の物質透過性がシアノバクテリアと比較し顕著に高まっている」ことが明らかとなった．

4. 葉緑体進化を模倣した外膜高透過性型シアノバクテリアの特性とその応用と展望

外膜透過性の変化を切り口として，葉緑体成立の仕組みを産業利用する応用研究を2018年より開始した．原始的葉緑体の「外膜高透過性化」を現存シアノバクテリアで模倣しその特性を調べるため，*Synechocystis* sp. PCC 6803の外膜にCppS/Fを発現させる，或いはSlr1841のN末端側領域とPGとの接着を欠損させ外膜を脱離させる手法で外膜高透過性型シアノバクテリア変異株を得た．両変異株はよく似た表現型を示し，光合成により生育するが固定した有機炭素の約50％ を細胞外に放出した[13]．外膜を脱離させたシアノバクテリア変異株をさらに詳細解析し次の発見を得た．①当該変異株は光合成由来の電気的還元力を細胞外に漏出し，光照射下で最大30 $\mu A/cm^2$ の細胞外電流を生成した[14]．②培養上清に含まれる多様な生体分子群を葉面散布することでトマト，トウモロコシ等の複数農作物の農地での収穫量が1.1～1.4倍増加した．作物の成長増進は地上部で顕著であり，スクロースの代謝に寄与する液胞インベルターゼ活性が約2倍上昇した[15]．ただし有効成分の同定は今後の課題である．

上記成果によりシアノバクテリアと別系統のグラム陰性細菌に由来する分子機構が「シアノバクテリアの光合成産物（電力と有機分子）を細胞外へ取り出す」仕組みとして利用できることが示され，CO_2を原料とした植物成長促進剤の生産や微生物太陽電池としての産業利用を目指す取り組みに繋がった．特に有機分子の利用に関しては，上述の外膜脱離型シアノバクテリア変異株の培養上清を作物に噴霧することで植物が成長増進するため，当該シアノバクテリア及び作物自身の光合成による空気中CO_2の活用拡大と農作物生産効率向上が同時に実現でき，ひいてはCO_2削減や食糧生産の持続可能性担保といった時代の要請に応えることが期待できる．

おわりに

自然環境で棲息するシアノバクテリアを細胞内で葉緑体に変換して利用する過程には多くの未知の仕組みが詰め込まれている．本研究を通じて表層膜構造・機能の進化の解明と応用に取り組んだ結果，当該領域での研究開発が葉緑体誕生のメカニズムを紐解く基礎研究面の価値や面白さを提供するだけでなく，そこから得られた知見を応用できる産業的価値を併せ持つことを実証できた．本研究は，光合成能力を基盤とする持続可能な産業構築の鍵の一つとされるシアノバクテリアの人為的利用に向けた基盤的知見と指針を葉緑体成立の仕組みから導き出す，応用微生物研究の新たな方向性を示している．

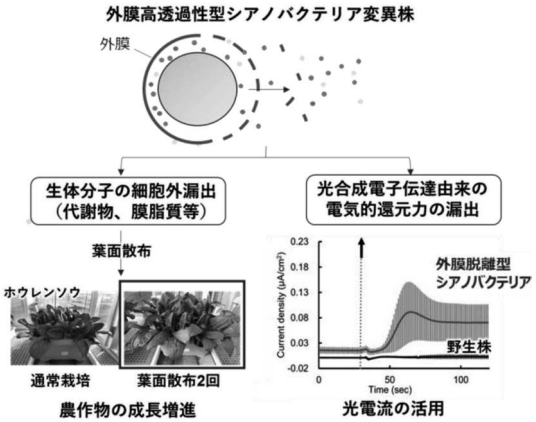


図3. 外膜高透過性型シアノバクテリア変異株の特性とその応用

（引用文献）

1）Kojima et al. *J. Bacteriol.* 192: 5953–5961, (2010)
2）Kojima et al. *J. Bacteriol.* 193: 2347–2350, (2011)
3）Kojima et al. *Biosci. Biotech. Biochem.* 80:1954–1959, (2016)
4）Pfanzagl et al. *J. Bacteriol.* 178:332–339, (1996)
5）Hirano et al. *Plant Cell*, 28:1521–1532, (2016)
6）Kojima & Nikaido *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 110: E2629-E2634, (2013)
7）Kojima & Nikaido *J. Biol. Chem.* 289:26464–26473, (2014)
8）Sugawara, Kojima & Nikaido *J. Bacteriol.*198:3200–3208, (2016)
9）Kowata, […], Kojima *J. Antibiotics.* 69:863–870, (2016)
10）Kojima, Muramoto, & Kusano *J. Biol. Chem.* 291:20198-20209, (2016)
11）Kowata, […], Kojima. *J. Bacteriol.* 199:e00371–17, (2017)
12）Kojima et al. *J. Biol. Chem.* 293:7777–7785, (2018)
13）特許出願WO2021100640, WO2021100642
14）Kusama, Kojima, […], Nakanishi. *Nat. Commun.* 13:3067, (2022)
15）特許出願WO2021132110, WO2022138466

謝　辞　本研究は主に東北大学，カリフォルニア大学バークレー校，およびパナソニックホールディングス(株)にて行われました．本研究を行うに際し様々なご指導・ご支援を賜りました全ての方々に感謝申し上げますと共に，故・伊藤義文先生（元東北大学大学院農学研究科教授），草野友延先生（東北大学名誉教授），高橋秀幸先生（東北大学名誉教授），金子淳先生（東北大学大学院農学研究科准教授），Hiroshi Nikaido先生（カリフォルニア大学バークレー校名誉教授），パナソニックホールディングス(株)奥村泰章博士，下野健博士，草間翔子博士，若林万紗也氏，若井純子博士，パナソニック環境エンジニアリング(株)坂田俊彦氏，野島博明氏に改めて厚く御礼申し上げます．最後に，学生時代から多大なご指導を賜り，また現在に至るまで本研究を温かく見守って下さりました神尾好是先生（東北大学名誉教授）に改めて心より感謝申し上げます．

高度な遺伝子発現解析の環境研究・複合微生物研究への応用による革新的な環境技術の創出

産業技術総合研究所 環境創生研究部門　佐　藤　由　也

はじめに

自然環境中では微生物が単一種で存在していることは稀で，ほとんどの場合は多種が混在するコミュニティ（微生物生態系）を形成しており，異種と協力したり競合したりと，微生物同士は複雑に影響し合っている．そのような環境では，多種で構成される微生物生態系の単位で機能が発揮されるため，生態系を構成する微生物群の個々の性質や役割だけでなく，その複雑な関係性をも理解する必要がある．近年のDNAシークエンサー技術の飛躍的な発展に伴い，当分野の研究は大きく進展してきた．菌叢解析技術（16S rRNA遺伝子のアンプリコンシークエンシング等）によって，環境中に「どのような微生物がどれだけいるか」を知ることができるようになり，ショットガンメタゲノム解析によって，それら微生物が「どのような遺伝子を持ちどのような代謝反応を起こしうるか」を予想できるようになった．しかしながら，そこに誰がいてどのような遺伝子を持つかが分かったとしても，実際にそれら微生物が「何をしているか」を知ることは難しい．この課題に対する強力なツールが遺伝子発現解析（トランスクリプトーム解析，RNA-seq）である．

微生物は周囲の環境変化に応じて，必要な遺伝子を必要な量だけRNAとして発現することで，必要な代謝反応を促進して環境適応している．つまり，どのような遺伝子がどれだけRNAとして作られているかを知ることができれば，その環境で微生物がどのような代謝反応を起こしているか理解できる．これが遺伝子発現解析である．遺伝子発現解析はもともと，単一の生物種を対象に開発され発展してきたが，近年，この技術は微生物生態系をも対象に適用できるようになってきた．ここでは，遺伝子発現解析を環境研究に適用し，それによって得られた研究成果についていくつか紹介する．

1. 進化的起源が古い好熱性細菌の特徴的なエネルギー代謝・酸化ストレス防御機構

進化的起源が古い好熱性水素細菌*Hydrogenobacter thermophilus*は，近縁種と比べて例外的に酸化ストレス耐性が高く，なぜか還元的な代謝を酸素存在下で利用できる．この疑問を解くために，当該細菌のエネルギー代謝および酸化ストレス防御機構の研究に取り組んだ．遺伝子発現解析を行った結果，エネルギー（還元力）の獲得系としては高効率な水素酸化系ではなく，効率は低いが基質として手に入りやすい硫黄化合物酸化系が恒常的に発現しており，効率よりも安定性を重視する，当該細菌の代謝戦略が明らかになった[1]．さらに，酸化ストレスに弱い近縁種とのゲノム比較をきっかけに，当該細菌のもつ新規酸化ストレス防御酵素を見出し，機能を解明し，それが好気的生育に必須であることを明らかにした[2]．この新規酵素を中心にした酸化ストレス防御酵素群により，本菌は高い酸化ストレス耐性を獲得し，酸素存在下でも還元的な代謝系を使うことができると考えられる．

2. 遺伝子発現解析の環境研究への応用①：水処理複合微生物系への遺伝子発現解析の適用

2-1. 複雑な微生物生態系への遺伝子発現解析の適用

前述の通り，環境中には数千種以上の微生物が混在しているが，その多くがゲノム未解読菌である．そのため，対象微生物のゲノム配列情報（参照配列）が必要な遺伝子発現解析は，微生物生態系に適用することは難しい．現在ではいくつか方法が確立されているが，著者は，ゲノム未解読の非モデル生物を対象にしたde novo assembly-based RNA-seq法に着目した．この方法では試料中のRNA配列だけを解読し，その断片的なRNA配列データをin silicoでつなぎ合わせることで，元の遺伝子配列を復元し，遺伝子発現解析の参照配列を自前で作ることができる．当時は複合微生物系への応用例はほとんどなかったが，著者は当該手法を複雑な水処理微生物生態系（活性汚泥）に適用することに挑んだ．

2-2. 活性汚泥による重油分解メカニズム解明

上記解析技術により，難分解性の重油を処理する水処理装置を解析したところ，通常は好気的に分解される重油が嫌気的に分解されていることを見出した．さらに，重油分解は主に脱窒菌（酸素の代わりに硝酸イオンを呼吸基質に使うことができる）が担っていたこと，そして，重油分解菌だけでは活性が維持できず硝酸イオンを供給する硝化細菌の協力が必要であることを見出した．硝化細菌の存在量は全体の0.1％程度と極めて小さいが，興味深いことに，このマイナー種の活性によって全体の分解活性が左右されることが明らかとなった[3]．

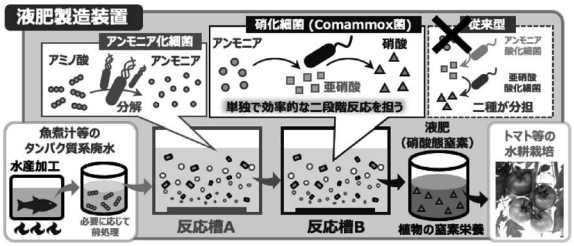
2-3. 廃水からの液肥生産技術

著者は，企業（株式会社アイエイアイ）と共同で，水産加工廃水を原料にして高効率で硝酸性窒素液肥を製造する装置の開発・運転管理技術の確立に取り組んだ．当該装置は，タンパク質（アミノ酸）を分解してアンモニアを生成する工程と，アンモニアを原料に硝酸イオンを生成する工程の２つに分かれており，両工程はそれぞれ異なる微生物により駆動される．しかし，数千種以上が混在する装置内で重要な働きをする微生物が不明だったため，運転条件が最適化できていなかった．そこで，菌叢解析やショットガンメタゲノム解析，遺伝子発現解析等を用いて重要微生物を調べたところ，Comammoxという近

年発見されたユニークな微生物により効率的な硝酸生成反応（従来2種の協業によってのみ進むとされていた2反応を1種が担う）が進んでいたことがわかった[4]．この解析結果に基づき，重要微生物群を長期（数年以上）安定的に維持する運転条件を見出し，当該技術の発展に貢献した．なお，本液肥は既にトマト等の水耕栽培に利用されており，事業化が進んでいる．

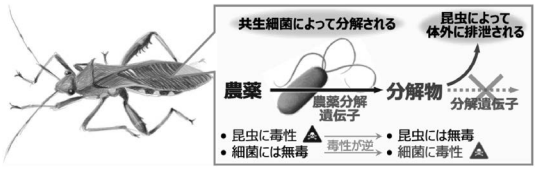
2-4. その他廃水処理技術・環境技術

国内産業廃棄物の実に約20％を，廃水処理場からの微生物廃棄物（余剰活性汚泥）が占めており，その処理には莫大なコストがかけられている．候補者は，遺伝子発現解析や菌叢解析などにより活性汚泥内を調べることで，活性汚泥内に一定量の捕食性細菌が存在することや，細胞残渣等を原料にしてエネルギーを獲得する巧みな代謝戦略等を明らかにし，廃棄物減容を目指す研究を進めている．他にも，食品廃棄物である米ぬかを栄養源に用い硫酸還元菌の活性を利用して，重金属を含む硫酸酸性の鉱山廃水を処理する装置の開発を，独立行政法人石油天然ガス・金属鉱物資源機構（JOGMEC）と共同研究で進めている[5,6]．また，高分子分解能を有する海洋性細菌についても，特徴的な多細胞集合体形成や[7]，種内（株間）の協力・競合関係について[8]，米国マサチューセッツ工科大学（MIT）のグループと共同で研究を進め，海洋での物質循環に資する知見を深めている．



3. 遺伝子発現解析の環境研究への応用②：害虫の農薬抵抗性化メカニズムの解明

次に，遺伝子発現解析を農業害虫と共生細菌の研究に適用した例を紹介する．害虫カメムシの一種では，農薬分解菌が共生することで宿主カメムシまで農薬抵抗性を得るものが知られていた．しかしそのメカニズムは謎が多く，共生細菌の農薬分解経路さえわかっていなかった．候補者は遺伝子発現解析により共生細菌の農薬分解経路を調べ，他の微生物が使っている3つの経路を組み合わせた特徴的な経路により農薬を分解していることを明らかにした．さらに，農薬それ自体はカメムシに有毒で共生細菌には無毒だが，農薬の第一分解産物はその反対にカメムシには無毒で共生細菌に有毒であることを明らかにした．カメムシに共生させた状態で細菌の遺伝子発現解析を行うことで，カメムシに有毒な農薬は共生細菌が分解し，それによって生じる分解産物（細菌に有毒）はカメムシが体外に排出することがわかり，互いに助け合うような興味深い関係性を明らかにした[9]．現在は，これらの成果等に基づき新しいコンセプトの農薬の研究開発を進めている．



おわりに

次世代シークエンサー技術の発展に伴い，環境微生物および微生物生態学分野の研究は近年急速に進展しており，それまで技術的に知り得なかった事実が次々に解明されている．特に，微生物生態系の中で微生物同士がどのように影響し合っているか，そしてその結果，微生物生態系だけでなく，周囲の動植物にどのような影響を及ぼすのかまでわかるようになってきた．このような流れの中で，著者は特に廃水処理や環境浄化に関する微生物群の解析を行い，それぞれの生態系における微生物の機能や役割の一端を明らかにしてきた．微生物生態系は非常に複雑で難解だが，その分，微生物同士の予期せぬ協力関係や競合関係を見つけられたときや，その関係性が系全体に影響を与えることを見出したときなどは大きな喜びになった．今後は，微生物の働きや関係性をただ知るだけでなく，それらを制御するような研究も進めていきたい．

（引用文献）

1) Sato Y et al., (2012) Transcriptome analyses of metabolic enzymes in thiosulfate-and hydrogen-grown *Hydrogenobacter thermophilus* cells. Biosci. Biotechnol. Biochem.
2) Sato Y et al., (2012) A novel enzymatic system against oxidative stress in the thermophilic hydrogen-oxidizing bacterium *Hydrogenobacter thermophilus*. PLoS One 7, e34825.
3) Sato Y et al., (2019) Transcriptome analysis of activated sludge microbiomes reveals an unexpected role of minority nitrifiers in carbon metabolism. Commun. Biol. 2, 179.
4) Sato Y et al., (2021) Efficient conversion of organic nitrogenous wastewater to nitrate solution driven by comammox *Nitrospira*. Water Res. 197, 117088.
5) Sato Y et al., (2019) *Desulfosporosinus* spp. were the most predominant sulfate-reducing bacteria in pilot-and laboratory-scale passive bioreactors for acid mine drainage treatment. Appl. Microbiol. Biotechnol. 103, 7783–7793.
6) Sato Y et al., (2022) Optimal start-up conditions for the efficient treatment of acid mine drainage using sulfate-reducing bioreactors based on physicochemical and microbiome analyses. J. Hazar. Mater. 423, 127089.
7) Schwartzman JA et al., (2022) Bacterial growth in multicellular aggregates leads to the emergence of complex life cycles. Curr. Biol. 32, 3059–3069. e7.
8) Pollak S et al., (2021) Public good exploitation in natural bacterioplankton communities. Sci. Adv. 7, eabi4717.
9) Sato Y et al., (2021) Insecticide resistance by a host-symbiont reciprocal detoxification. Nat. Commun. 12, 6432.

謝　辞　本研究は，産業技術総合研究所（産総研），東京大学大学院，MIT で実施されたものです．産総研で一緒に研究を進めさせて頂き，多くのご助言や示唆をくださった羽部浩様，堀知行様，稲葉知大様，青柳智様，菊池義智様，山本京祐様に深く感謝いたします．また，在学中からご指導頂いた，五十嵐泰夫先生，石井正治先生，新井博之先生，亀谷将史先生，和地正明先生（東京工業大学），Otto X. Cordero先生（MIT）に心より御礼申し上げます．なお，本研究はこちらには書ききれない多くの皆様のご協力やご支援により成り立っております．産総研および他機関の共同研究者の皆様，実験を進めてくださった技術職員の皆様，日頃から交流を介し切磋琢磨してきた同世代の研究者の皆様に，改めて深く感謝いたします．最後に，本奨励賞にご推薦くださいました日本農芸化学会関東支部長・松島芳隆先生に厚く御礼申し上げます．

糖質加水分解酵素の機能構造相関の解明と応用

北海道大学大学院農学研究院　田　上　貴　祥

はじめに

糖質は構成単糖・結合様式・重合度・修飾などの違いによって無限ともいえる分子種が想定される化合物であり，それらはエネルギー貯蔵や骨格形成，情報伝達など，互いに役割を相補できない独自の機能を有している．生物は酵素（タンパク質）を駆使することでこれらの多様な糖質構造を明確に区別し，巧みに使い分けている．糖質関連酵素の緻密な分子機構を明らかにすることは生命現象を理解しようとする基礎的な観点のみならず，薬剤開発や機能性糖質生産などの応用へとつながる点でも重要である．我々はこれまでに α-グリコシドに作用する多様な糖質加水分解酵素の基礎応用研究を展開してきた．以下では，著者が中心となって進めたデンプン代謝関連酵素に関する研究の成果について紹介する．

1.　真核生物 α-グルコシダーゼの構造機能解析と機能改変

α-グルコシダーゼ（AGL）は基質の非還元末端の α-グルコシド結合に作用する酵素であり，ほぼ全ての生物種に分布する酵素である．その内，真菌類，植物および哺乳動物の AGL はアミノ酸配列が類似しており，糖質加水分解酵素ファミリー31（GH31）に分類される．GH31AGL は酵素起源に関わらずマルトオリゴ糖に対して高い基質特異性を有しており，いずれもデンプン代謝に関与する酵素であると考えられている．GH31AGL は基質特異性が類似している一方で，マルトオリゴ糖の重合度に対する特異性は酵素間で多様であることが知られていた．*Aspergillus niger* や *Schizosaccharomyces pombe* などの真菌類由来の GH31AGL はマルトトリオースに最も高い k_{cat}/K_m 値を示し，より高重合度のマルトオリゴ糖に対する k_{cat}/K_m 値は減少する．一方で植物由来の GH31AGL は高重合度のマルトオリゴ糖に対しても同程度もしくは高い k_{cat}/K_m 値を示す．なかでもテンサイ由来の AGL は顕著な高重合度基質特異性を有しており，その構造機能相関に興味が持たれた．GH31AGL 群のアミノ酸配列比較の結果，テンサイ AGL に特徴的な Phe236 残基を見出し，これに部位特異的変異を導入することで重合度3以上のマルトオリゴ糖に対する特異性が低下することを明らかにした．また，テンサイ AGL の Phe236 に相当する Phe 残基を *A. niger* 由来 AGL に変異導入することで，本酵素の基質重合度に対する特異性を改変することにも成功した[1]．

テンサイ AGL による基質認識の分子機構を明らかにするため，本酵素の X 線結晶構造解析を実施した．テンサイ種子から精製した AGL を結晶化し，その構造を分解能2.8 Å で決定した[2]．テンサイ AGL の全体構造は低重合度基質特異的なヒトの小腸 AGL と良く類似していたが，N 末端ドメインから突き出た形で活性ポケット入口の一部を形成するループ（N-loop）が両者で異なっていた．Phe236 は N-loop を構成するアミノ酸残基であり，GH31AGL における N-loop のアミノ酸配列の多様性が基質重合度に対する特異性を多様化する一因であると結論づけた．

さらに活性ポケットから離れた位置での基質認識機構を明らかにするために，擬似四糖阻害剤であるアカルボースの還元末端側マルトース構造を伸長させた新規な高重合度擬似糖（ACn, n は重合度）を酵素合成した[3]．ACn 合成にはアズキ子葉から精製した不均化酵素（DPE1）を用いた．DPE1 は葉緑体における同化デンプンの代謝に関わる酵素であり，マルトオリゴ糖非還元末端側のマルトース構造（二糖単位）を他のマルトオリゴ糖に分子間転移することで基質の重合度を不均一化する酵素であるが，基質が四糖の場合には三糖単位での転移を触媒する．この特異性を応用し，アカルボースとマルトテトラオースの混合液に DPE1 を作用させることで AC5–AC10 の合成に成功した（図1A）．反応初期には AC7 が最も多く生成したことから，DPE1 が AC4 から擬似三糖単位で転移していることが示唆された．AC8 とテンサイ AGL の複合体結晶構造解析の結果，AC8 還元末端側のマルトペンタオース部分はテンサイ AGL による強固な捕捉を受けておらず，分子内水素結合によって安定化したらせん構造を形成していた（図1B）．以上の結果から，テンサイ AGL は高重合度マルトオリゴ糖の自発的ならせん構造形成による基質自身の安定化エネルギーを利用することで加水分解反応の遷移状態を安定化するという分子機構を有していると考えられた[4]．

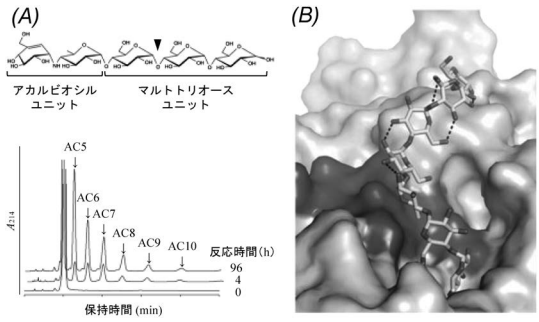


図1.　ACn の酵素合成とテンサイ AGL–AC8 複合体構造
（A）AC5 の構造と DPE1 による ACn 合成反応の経時変化．DPE1 はマルトオリゴ糖の不均化反応に加えて矢印位置のグルコシド結合を切断して他のマルトオリゴ糖分子に α-1,4 転移する反応を触媒したことで，一連の重合度の ACn を合成したと考えられる．（B）テンサイ AGL に結合した AC8．AC8 の還元末端側は分子内水素結合（点線）によって安定化していた．テンサイ AGL の濃色部分は N-loop を示す．

2. 環状四糖の代謝に関わる新規糖質加水分解酵素の発見

高等生物においてデンプン代謝の場となるのは体内であり，競合者がいない環境である為，その代謝は単純な加水分解で十分である．一方，細菌や真菌類などの単細胞生物は分子量の大きなデンプンを細胞内に取り込むことができない為，分泌酵素を用いて細胞外でデンプンを加水分解する必要がある．しかしこの代謝経路では，折角エネルギーを投じて生産したデンプン分解物を周囲の競合者に奪われてしまう可能性がある．そこである種の細菌は，デンプンをユニークなオリゴ糖へと変換することでエネルギー源を独占するための代謝経路を獲得した．

西本ら株式会社林原の研究グループは，グラム陽性細菌の *Sporosarcina globispora* や *Arthrobacter globiformis* がデンプンを炭素源とした場合にグルコース4分子がα-1,3結合とα-1,6結合で交互に連結した環状四糖（CNN）を生産することを発見し，CNN合成に関わる2つの菌体外糖転移酵素（6GTおよびIMT）を同定した．これらはいずれもGH31に分類される酵素であった．一方で，CNNがどのように代謝されるのかは長らく不明であった．著者らは，放線菌 *Kribbella flavida* が6GTとIMTに加えてIMTと配列類似性の高い機能未知GH31酵素（Kfla1895）をゲノム上にコードしていることを見出した．Kfla1895遺伝子の周辺には，転写制御因子，糖質輸送タンパク質および機能未知GH15酵素（Kfla1896）の遺伝子がコードされていた．GH15は，デンプン糖化産業に利用されるグルコアミラーゼが多く分類されているファミリーであった．酵素機能解析の結果，Kfla1895はCNNの2箇所のα-1,3結合を順に加水分解して2分子のイソマルトースを生成する新規酵素（1,3-α-イソマルトシダーゼ：EC 3.2.1.204）であり，Kfla1896はイソマルトースを特異的に加水分解してβ-グルコースを生成する新規酵素（イソマルトースグルコヒドロラーゼ：EC 3.2.1.205）であった．本研究により，長らく不明であったCNNを経由する新規デンプン代謝経路の全容（図2）が明らかとなった[5]．X線結晶構造解析の結果，Kfla1895は同一ファミリー酵素のGH31AGLには無いN末端ドメインを有しており，その一部がCNNの結合に伴って構造変化する誘導適合機構を有する酵素であることが明らかとなった．Kfla1896については，他のGH15酵素が持たないα-ヘリックスとPhe290残基がそれぞれ基質特異性と触媒機構に関わる構造因子であることを明らかにした[6]．デンプン糖化産業においてはグルコアミラーゼが高濃度グルコース条件下で縮合反応によりイソマルトースを副生することが問題となる．Kfla1896のPhe290には縮合反応速度を低下させる機能があることを見出し，Phe290に相当するPhe残基をグルコアミラーゼに導入することで縮合反応が抑制された改良型酵素を作出できる可能性が示唆された．

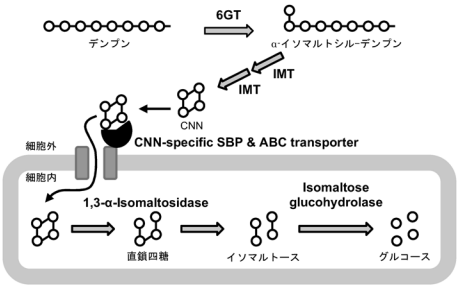


図2. CNNを経由するデンプン代謝経路
本代謝経路は *K. flavida* の他に，病原細菌 *Listeria monocytogenes* でも見つかっている．

おわりに

デンプン代謝関連酵素研究の歴史は古く，高峰譲吉博士が開発した麹菌のα-アミラーゼを主成分とする胃腸薬「TAKA-DIASTASE」の販売が開始されたのは1895年のことである．デンプン代謝研究を時代遅れと思う方も多いだろうが，未だに新奇酵素とそれらが生産する新奇な糖質の発見が相次いでいるのが実情である．昨年には，天然に存在しないと考えられてきたα-L-グルコシドを分解合成する酵素の発見[7]もあった．糖質と関連酵素研究の新時代の幕開けを予感させている．

（引用文献）

1）T. Tagami, *et al.*, Key aromatic residues at subsites +2 and +3 of glycoside hydrolase family 31 α-glucosidase contribute to recognition of long-chain substrates. *Biochim. Biophys. Acta*, **1834**, 329–335, (2013)
2）T. Tagami, *et al.*, Molecular basis for the recognition of long-chain substrates by plant α-glucosidases. *J. Biol. Chem.*, **288**, 19296–19303, (2013)
3）T. Tagami, *et al.*, Enzymatic synthesis of acarviosyl-maltooligosaccharides using disproportionating enzyme 1. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **77**, 312–319, (2013)
4）T. Tagami, *et al.*, Structural advantage of sugar beet α-glucosidase to stabilize the Michaelis complex with long-chain substrate. *J. Biol. Chem.*, **290**, 1796–1803, (2015)
5）T. Tagami, *et al.*, Two novel glycoside hydrolases responsible for the catabolism of cyclobis-(1→6)-α-nigerosyl. *J. Biol. Chem.*, **291**, 16438–16447, (2016)
6）T. Tagami, *et al.*, Structural insights reveal the second base catalyst of isomaltose glucohydrolase. *FEBS J.*, **289**, 1118–1134, (2022)
7）R. Shishiuchi, *et al.*, Discovery of α-*l*-glucosidase raises the possibility of α-*l*-glucosides in nature. *ACS Omega*, **7**, 47411–47423, (2022)

謝　辞　本研究は，北海道大学大学院農学研究院応用生命科学部門 分子酵素学研究室および酪農学園大学農食環境学群食と健康学類 応用生化学研究室において行われたものです．不本意に分子酵素学研究室への配属が決まって意気消沈する学部生の私に，酵素学の魅力を語り，本奨励賞を受賞できるまでにご指導ご鞭撻頂いた木村淳夫先生，森春英先生，奥山正幸先生（北海道大学）に心から御礼申し上げます．岩﨑智仁先生（酪農学園大学）には私の研究テーマを尊重しつつ，多くの新しい実験手法をご教授頂きました．タンパク質の立体構造解析では，姚閔先生（北海道大学），田中良和先生（東北大学），本同宏成先生（静岡県立大学），山下恵太郎博士（MRC 分子生物学研究所）ら多くの方々にご協力頂きました．糖質の構造解析では，福士江里博士と高田祐輔氏（北海道大学）にご協力頂きました．研究成果の多くは分子酵素学研究室の学生諸氏の尽力によって達成されたものです．農業・食品産業技術総合研究機構北海道農業研究センターおよび株式会社林原には研究試料をご恵与頂きました．ここに感謝申し上げます．最後に，本奨励賞にご推薦くださいました，日本農芸化学会北海道支部長の松浦英幸先生（北海道大学）に深謝いたします．

希少放線菌の形態分化に関する分子遺伝学的研究

東京大学大学院農学生命科学研究科　手　塚　武　揚

はじめに

放線菌はグラム陽性細菌に分類される高GC含量の土壌微生物であり，原核生物としては非常に複雑な形態分化を行う菌群が含まれる．自然界からの分離頻度が最も高いのは*Streptomyces*属放線菌であり他の分離頻度が低い放線菌は希少放線菌と呼ばれるが，希少放線菌の中には特に複雑な形態分化を行うものが知られている．筆者は希少放線菌がどのような分子機構により複雑な形態分化を行っているのかという点に興味を持ち，希少放線菌の一種*Actinoplanes missouriensis*を対象として研究を行ってきた．*A. missouriensis*を適切な条件で固体培養すると，基底菌糸の伸長による増殖の後，胞子嚢柄を経てその先端に多数の胞子嚢を形成する．個々の胞子嚢内部には数百の胞子が形成され，成熟して休眠細胞となる．胞子嚢は水をかけると覚醒し，最外層である胞子嚢膜が破れて胞子を水中へ放出する．胞子はべん毛を持ち，遊走子として水中を高速移動するが，発芽に適した環境では運動を停止して発芽し，菌糸生長を開始する（図1）．筆者らは，このような生活環の中でも特に胞子成熟を含む胞子嚢形成，および胞子嚢開裂に注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.　効率的な遺伝子操作法の確立

筆者が*A. missouriensis*の研究を開始した当時，大腸菌との接合伝達を利用した形質転換，および相同組換えによる遺伝子破壊株の取得が行われていたものの，形質転換体や破壊株の取得効率の低さが研究の律速となっていた．そこで，接合伝達の際に使用する細胞の調製法や培地組成の検討，および*sacB*遺伝子を利用するカウンターセレクション法の条件検討等により形質転換体や遺伝子破壊株の効率的な取得法を確立した．これにより，着目した遺伝子の過剰発現株や破壊株，相補株等の迅速な作製による機能解析を可能にした．

2.　形態分化に関わる遺伝子群の転写制御機構の解析

*A. missouriensis*が示す複雑な形態分化の過程では，それぞれの生命現象に関わる多数の遺伝子が時期特異的に発現し，その機能を発揮していると考えられることから，筆者らは，形態分化に関わる遺伝子の発現制御機構に関心をもって研究に取り組んできた．筆者が研究を開始した時点では，形態分化に関わる2つの転写制御因子BldDとTcrAが同定されており，*bldD*破壊株では栄養増殖時に無秩序な胞子嚢形成が観察されること，*tcrA*破壊株では胞子嚢が形成されるものの胞子嚢内部で一部の胞子が発芽しており，水中でも胞子嚢が開裂しないことが判明していた．そこで，遺伝子破壊株の詳細な表現型解析やRNA-Seq解析，ChIP-Seq解析，組換えタンパク質を用いた*in vitro*での機能解析等を行い，BldDが栄養増殖時に胞子嚢形成の開始を抑制する鍵転写因子として機能すること，TcrAが遊走子のべん毛・線毛の合成や走化性に関わる遺伝子群を含む200を超える遺伝子の転写を活性化するグローバルな転写制御因子であることを示した．*tcrA*はBldDにより転写が抑制される遺伝子の1つであり，形態分化の開始時にはBldDによる転写抑制が解除されることで胞子嚢形成や胞子成熟に関わる遺伝子の転写が活性化される．また，胞子嚢を水に懸濁すると胞子嚢開裂，遊走子の運動等に関わる遺伝子の発現が順次活性化される．また，このようなTcrAによる多数の遺伝子の発現制御ネットワークにおいて，TcrAをリン酸化すると考えられるキナーゼHhkAや3つのFliAファミリーのシグマ因子，および転写制御因子BldCが重要な役割を果たしていることを明らかにした（図2）．

放線菌の形態分化については数種の*Streptomyces*属放線菌を対象として精力的な研究が行われ，形態分化に関わる遺伝子の発現制御機構について解析が進められてきた．BldDやBldCは*Streptomyces*属放線菌において形態分化の制御因子として同定されていたタンパク質であり*A. missouriensis*においても利用されていることから，放線菌において形態分化に関わる遺伝子の制御因子として広く保存されていると考えられる．

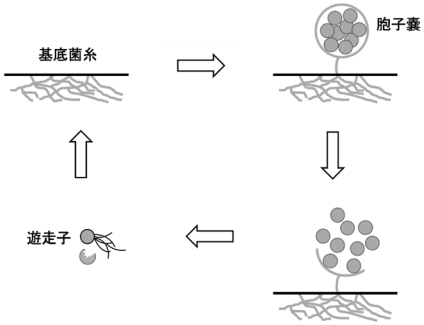


図1.　*A. missouriensis*の生活環

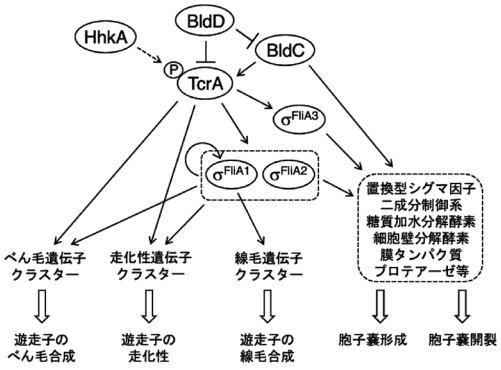


図2.　*A. missouriensis*の形態分化に関与する遺伝子の発現制御ネットワーク

一方，二成分制御系のセンサーキナーゼと応答制御因子であるHhkA と TcrA は，*Actinoplanes* 属とその近縁の希少放線菌において高度に保存された制御因子である．また，FliA ファミリーのシグマ因子はべん毛遺伝子の発現制御因子として知られているが，*A. missouriensis* では複数の FliA ファミリーのシグマ因子がべん毛遺伝子に加えて形態分化に関わる多数の遺伝子の発現を制御していることが明らかになった．以上の結果から，*Streptomyces* 属放線菌と *Actinoplanes* 属放線菌の形態分化では最上流に位置する転写制御因子は共通しているものの，下流の制御ネットワークはまったく異なることを示すことができた．

3. 形態分化に関わる遺伝子の同定と機能解析

A. missouriensis の形態分化に関わる遺伝子を同定するため，野生株を用いて RNA-Seq 法によるトランスクリプトーム解析や二次元電気泳動法によるプロテオーム解析を行い，胞子嚢の形成や開裂，遊走子の運動時における遺伝子発現量の変化を網羅的に解析した．このうち，胞子嚢形成時に発現が活性化される遺伝子に注目して機能解析を行い，二成分制御系の応答制御因子 AsfR や酸性タンパク質 SsgB，および Clp プロテアーゼ構成因子が胞子嚢形成に関わること，細胞壁分解酵素 GsmA が胞子嚢内部における胞子成熟に関わること，チオレドキシン TrxA が遊走子のべん毛合成に関わることを示した．また，胞子嚢開裂時に発現が活性化される遺伝子に注目して機能解析を行い，2 つの糖質加水分解酵素 GimA と GimB が胞子嚢開裂に関わることを示した．

また，胞子嚢表層で検出される自家蛍光を利用して胞子嚢膜の精製を行い，その構成因子を解析することで，胞子嚢膜に局在する複数の膜タンパク質を同定した．これらの膜タンパク質の機能解析を行い，このうち 1 つが胞子嚢膜の形成に必須であることを示した．

一方，*Streptomyces* 属放線菌の胞子には見られない生理機能である遊走子の運動能に注目して解析を行い，べん毛遺伝子クラスターの発現制御機構が他の運動性細菌における制御機構とは異なることを示した．さらに，遊走子に線毛が形成されることを見出し，これが遊走子の固体表面への吸着に使われることを明らかにした．

4. 胞子嚢開裂を制御するシグマ–アンチシグマ因子制御系の解析

休眠状態の胞子を内包する *A. missouriensis* の胞子嚢を水中に懸濁すると，時間の経過とともに胞子嚢表層に構造変化が起こり透明になって内部の胞子が見えるようになる．その後，胞子嚢は吸水して膨張し，胞子嚢膜が破れて胞子が放出される．筆者らは，胞子の覚醒がこのようにダイナミックな胞子嚢形態の変化を伴って進行する点に着目し，その分子機構を解明すべく研究を進めてきた．

胞子嚢内部の胞子と比較すると，胞子嚢から放出された遊走子では耐熱性が大幅に低下する．そこで，両者の耐熱性の違い，および胞子嚢と遊走子の大きさの違いを利用したスクリーニング法を考案し，水中において胞子嚢開裂がほとんど進行しない変異株，およびそのサプレッサー変異株を取得した．ゲノム解析と遺伝子相補実験等により原因遺伝子を特定したところ，隣接した遺伝子座にコードされるシグマ因子 σ^{SsdA} とアンチシグマ因子 SipA が胞子嚢開裂を制御していることを見出した．詳細な機能解析の結果，SipA は σ^{SsdA} に結合してそのシグマ因子活性を阻害すること，*sipA* 破壊株や *ssdA* 過剰発現株では水中でも胞子嚢開裂が進行しないことを示した．したがって，σ^{SsdA} が胞子嚢開裂を抑制して休眠状態を維持する一方，SipA が σ^{SsdA} の機能を抑制することで休眠状態を解除し，胞子嚢開裂を促進すると考えられ，SipA と σ^{SsdA} からなるシグマ–アンチシグマ因子制御系はシグマ因子である σ^{SsdA} が胞子嚢開裂を抑制するという予期しない機能を有していることを示すことができた（図3）．

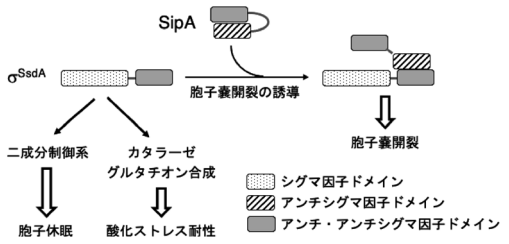


図3. 胞子嚢開裂を制御する σ^{SsdA}/SipA 制御系

おわりに

希少放線菌 *A. missouriensis* の形態分化に焦点をあてて研究を行い，胞子嚢の形成や開裂，遊走子の運動等に関わる遺伝子を同定し，その機能を解析した．また，これらの遺伝子が時期特異的に発現する制御機構を明らかにした．これらの成果から，*A. missouriensis* が示す複雑な形態分化の分子基盤の一端を明らかにすることができたと考えている．これらの研究の過程では，RNA–Seq 解析等の網羅的な遺伝子発現の解析データに加え，形質転換法の改良や変異株スクリーニング法の考案が研究の進展に大きく貢献した．これらはいずれも地道で古典的な実験であるが，特に *A. missouriensis* のような非モデル生物を対象とする研究では，非常に重要な役割を果たすものと感じている．今後は同定した遺伝子の機能解析と新たな因子の特定を包括的に進め，希少放線菌が示す複雑な形態分化と生存戦略の全容に迫っていきたい．

謝　辞　本研究は東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命工学専攻醗酵学研究室で行われたものです．研究の機会をいただき，ご指導ご鞭撻を賜りました大西康夫先生に心よりお礼申し上げます．研究の遂行にあたり多くのご助言を賜りました同研究室・勝山陽平先生，ともに研究に取り組んでいただいた研究室メンバーの皆様に心より感謝申し上げます．また，本研究の成果は多くの共同研究により達成されたものであり，ご協力をいただいた共同研究者の方々に深く感謝申し上げます．最後に，本奨励賞にご推薦いただきました日本農芸化学会関東支部長・松島芳隆先生に深謝いたします。

酵母におけるアミノ酸の新しい生理機能と代謝調節機構に関する研究

奈良先端科学技術大学院大学先端科学技術研究科　西村　明

はじめに

アミノ酸はこれまで，タンパク質の構成成分としての認識が強く，遊離状態のものは単なる窒素源の貯蔵体や代謝産物の前駆体として考えられてきた．しかし，最近では遊離状態のアミノ酸が生体の恒常性維持に必須であることが理解され始め，アミノ酸の重要性が注目されている．私はこれまでに出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae* における遊離アミノ酸の新規な代謝制御機構と生理機能を解析してきた．

1.　発酵環境におけるプロリン資化抑制機構

酵母はワインなどの醸造に用いられ，酵母による原料の資化（細胞内への取込み，分解）が酒類の味・風味を決める大きな要因となっている．プロリン（Pro）はワインやビールの原料であるブドウや麦芽中に最も豊富に含まれるアミノ酸であるが，発酵中の酵母はプロリンをほとんど資化することができず，発酵後も多量に残存する．残存したプロリンは苦味の増加や酸味の減少を引き起こし，最終製品であるワインやビールの酒質を低下させる．さらに，豊富に存在するプロリンを窒素源として資化できないため，発酵中に窒素源の枯渇がしばしば起こり，人工窒素源（アンモニウム塩）の添加が必要となる．この添加物は，ワインやビールの品質に影響を与えるだけでなく，製造コストの増加要因にもなっている．このため，プロリンは「最も無駄で厄介な窒素源」として30年以上前から認識されている．

私はPro要求性株を利用した独自のスクリーニング系から，アルギニン（Arg）がProを細胞内に取込むトランスポーターPut4を細胞膜から除去することで，Pro消費を強く阻害することを発見した[1), 2)]．この機構を詳細に解析した結果，Argのトランスポーター Can1 がトランスポーターとして働くのではなく，細胞外Argのレセプター（受容体）として機能することにより，Pro資化を抑制することを見出した[3)]（図1）．このようなレセプター様の機能を併せ持つトランスポーターは「トランスセプター」と呼ばれ，炭素源応答の主要制御因子であるProtein kinase A（PKA）をcAMP非依存的に活性化することが知られている．しかし，トランスセプターがどのようにPKAを活性化し，栄養源の資化選択性を生み出すのか，その分子機構については全く明らかになっていない．今後，このメカニズムを解明することで，細胞の環境応答機構における新たなパラダイムとして「トランスセプターを介したアミノ酸代謝と環境因子のクロストーク」が提唱できると考えている．

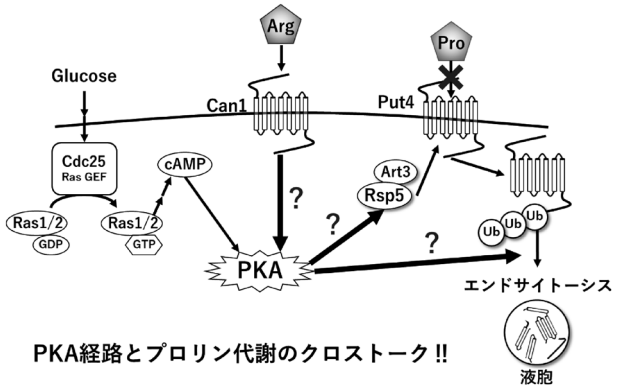


図1.　プロリン資化抑制機構（仮説）

また，私はプロリン要求性株のスクリーニング系を活用し，プロリン資化抑制に関与する遺伝子の探索とその解析を行った．その結果，糖代謝の制御に重要なCdc25/Ras/cAMP依存性PKA経路がプロリン資化抑制を制御していることが判明した[4)]．さらに，*CDC25* の機能欠損変異株はワイン発酵モデルにおいてもプロリンを消費できることを見出した．つまり，糖代謝/PKA経路とプロリン代謝に密接なクロストークが存在することが示唆された（図1）．

さらに，私は大規模な野生酵母コレクション（Phaff Yeast Culture Collection, カリフォルニア大学デービス校）からワインやビールの発酵モデル培地上でプロリンを有意に消費する酵母（プロリン資化性酵母）を約20株取得した[5)]．これらのプロリン資化性酵母について簡易的なビール発酵試験を行った結果，2株は比較的高いアルコール生産性（約3%）を示し，ビール製造に適していることが判明した．

本研究を通して，プロリン高資化性酵母を構築することで，プロリン含量の低下したワインやビールを生み出すことが可能となる．その結果，「①スッキリ」・「②豊かな香り」・「③オーガニック」をキーワードとした高品質かつ個性的な発酵飲料の創出に繋がり，ワインやビールの高付加価値化と差別化が期待できる（図2）．

図2.　プロリン資化抑制機構に関する研究の将来展望

2.　アルギニンによるバイオフィルム抑制機構

バイオフィルムは，固体表面上に付着する微生物とそれらが

産生する細胞外マトリックスによって構成される高次構造体であり，医療面では慢性感染を，工業面では配管の目詰まりや金属腐食などをそれぞれ引き起こすため問題視されている．このため，生体や環境に対する適合性が高い物質を活用したバイオフィルムの制御が期待されている．私はこれまでにArgがCan1のエンドサイトーシス誘導を通して，接着因子FLO11の転写を抑制し，バイオフィルム形成を阻害していることを見出した[6]．また，Argは黒カビや病原性真菌*Candida glabrata*を含む多くの真菌のバイオフィルム形成を抑制することが判明し，幅広い汎用性を示すことができた．現在，Argを配合した素材（シリコーンなど）におけるバイオフィルム抑制効果を検討しており，今後はこれら素材の産業利用が期待できる．

3. システインパースルフィドの生合成経路と寿命制御機構

システインパースルフィド（CysSSH）は，システインのチオール基に複数のイオウ原子が付加したポリスルフィド構造を有しているアミノ酸誘導体である．CysSSHは細胞内に多量に存在することが知られているが（システインの量に対して20–30%），CysSSHの合成経路や生理機能はほとんど判明していない．私は古細菌以外の生物において，システイニルtRNA合成酵素（cysteinyl-tRNA synthetase: CARS）が主要なCysSSH合成系であることを報告した7)．また，酵母のCARS遺伝子を同定し（*CRS1*と命名），*CRS1*は1つの遺伝子から2つのタンパク質（サイトゾル型とミトコンドリア型）を発現していることを見出した78)．この機構はミトコンドリアのエネルギー代謝の変化に依存して起こり，このような調節機構は私が初めて提唱したユニークなものである．さらに，CysSSHはミトコンドリアのエネルギー代謝や小胞体内タンパク質の恒常性維持に関与し，寿命の制御因子として働いていることを発見した（論文準備中）．現在，Crs1のCysSSH合成活性に対する阻害剤を探索中であり，抗真菌剤の開発に貢献できると考えている．

4. アミノ酸代謝制御による発酵産物の差別化・高機能化

私はこれまでにエールビール酵母や清酒酵母のアミノ酸代謝を改変した変異株を育種し，商品開発に大きく貢献している（図3）．特に，エールビール酵母において，プロリン含量を増加させビール発酵初期に生じる浸透圧ストレスに耐性を付与した変異株を育種し，発酵期間の短縮とそれに伴うまろやかで軽い口当たりを実現したクラフトビールの開発に貢献した．また，フェニルアラニン含量を増加させることで，バラ様の香気成分であるβ-フェネチルアルコール（フェニルアラニン代謝物）含量が約15倍増加（閾値以上）した変異株を育種し，独自性の高いクラフトビールの開発に成功した．

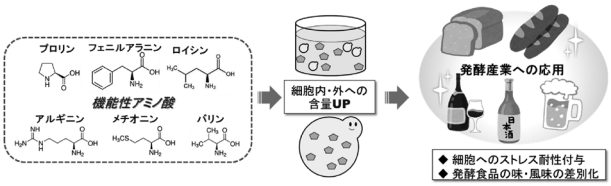


図3. アミノ酸研究の社会実装

おわりに

アミノ酸の研究はアスパラギン酸の発見（1806年）を皮切りに200年以上の歴史があり，古臭い研究に思われるかもしれない．しかし，我々の研究をはじめとしてアミノ酸には未知の生理機能や制御機構がまだまだ存在しており，興味が尽きない．アミノ酸は誰もが知っているように生命に必須な分子であるため，これらからもアミノ酸研究に終わりがくることはないだろう．今後も古くて新しいアミノ酸研究の楽しさを世間に伝えていきたい．また，このような研究を通して，酵母の魅力や機能を高める手助けになればと考えている．

（引用文献）

1) Nishimura A et al., Inhibitory effect of arginine on proline utilization in Saccharomyces cerevisiae. *Yeast*, 37: 531–540, (2020)
2) Nishimura A et al., The yeast α-arrestin Art3 is a key regulator for arginine-induced endocytosis of the high-affinity proline transporter Put4. *Biochem Biophys Res Commun*, 531: 416–421, (2020)
3) Tanahashi R et al., The arginine transporter Can1 acts as a transceptor for regulation of proline utilization in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Yeast*, (2023), in press
4) Nishimura A et al., The Cdc25/Ras/cAMP-dependent protein kinase A signaling pathway regulates proline utilization in wine yeast *Saccharomyces cerevisiae* under a wine fermentation model. *Biosci Biotechnol Biochem*, 86: 1318–1326, (2022)
5) Tanahashi R et al., Large-scale screening of yeast strains that can utilize proline. *Biosci Biotechnol Biochem*, (2022), in press
6) Nishimura A et al., Arginine inhibits *Saccharomyces cerevisiae* biofilm formation by inducing endocytosis of the arginine transporter Can1. *Biosci Biotechnol Biochem*, 86: 1300–1307, (2022)
7) Akaike T et al., Cysteinyl-tRNA synthetase governs cysteine polysulfidation and mitochondrial bioenergetics. *Nat Commun*, 27: 1177, (2017)
8) Nishimura A et al., Expression of mitochondrial cysteinyl-tRNA synthetase via alternative transcriptional initiation as regulated by cell energy metabolism in yeasts. *J Biol Chem*, 294: 13781–13788, (2019)

謝　辞　本研究は，奈良先端科学技術大学院大学先端科学技術研究科バイオサイエンス領域ストレス微生物科学研究室と東北大学医学研究科環境医学分野において実施されました．酵母研究の楽しさと厳しさを教えて頂き，本奨励賞にご推薦下さいました奈良先端科学技術大学院大学先端科学技術研究科教授　高木博史先生に心より感謝申し上げます．また，緻密な実験計画とデータ取得，タイムリーな論文発表の重要性を厳しく教えて頂いた東北大学医学研究科教授　赤池孝章先生に深く感謝いたします．さらに，本研究に携わり多大なるご指導・ご助力を賜りましたスタッフや学生，共同研究者の皆様方に対してこの場を借りて感謝申し上げます．

芳香族化合物の新たな微生物代謝の発見とバイオマス材料の開発

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　桝　尾　俊　介

はじめに

人類は古くから微生物を利用して発酵・醸造を行い，その生活を豊かにしてきた．我が国では優れた発酵生産技術により，抗生物質やアミノ酸，核酸等が生産され，近代日本の発展に貢献してきた．近年では，バイオマスを原料に燃料・化成品を生産するバイオリファイナリーが重要視され，持続可能な社会を実現するための切り札となっている．筆者らは，微生物が有する芳香族化合物の新規代謝経路の解明を進め，これを基にした多様な芳香族化合物の生産システムの開発を行った（図1）．また，発酵産物から優れた性能を持つバイオマスプラスチックやリチウムイオン二次電池などのバイオ材料を開発した．以下にその概要を紹介する．

1. 発酵と高分子化学の融合が生み出す新たなバイオプラスチック

ベンゼン環にアミノ基が結合したアニリン骨格を有する芳香族アミンはポリマー原料として有用であり，そのバイオマス原料を用いた生産が期待されている．筆者らは，芳香族アミンの発酵生産からポリマー開発までの合理的な分子設計を進め，芳香族アミノ酸である4-アミノフェニルアラニン（4APhe）のエンジニアリングプラスチック原料としての有用性を見出した．さらに，4APheの生合成経路と多様な芳香族アミノ酸の代謝経路を融合し，様々な芳香族アミンの人工生合成経路を設計した（図1）．さらに，独自に取得した*Pseudomonas fluorescens*由来の4APhe生合成遺伝子*papABC*および自身が発見した代謝酵素遺伝子を含む，真菌，植物，細菌由来の様々な代謝酵素遺伝子を用いて，大腸菌の細胞内でこれらの生合成経路を構築した[1]．発酵液中の芳香族アミンの回収・精製手法を確立し，発酵生産物からポリマーを合成することを可能にした．特に，糖を原料として生産させた4-アミノ桂皮酸は，北陸先端大・金子達雄教授らとの共同研究により，芳香族ジアミンやジカルボン酸モノマーへと光二量化させることで，世界最高の耐熱性を示す透明バイオポリアミドを開発した[2]．糖由来の4-アミノフェニルエチルアミンをモノマー原料とした高耐熱性のバイオポリウレアも開発した[3]．また，東京大・大西康夫教授，神戸大・近藤昭彦教授らとの共同研究により，セルロースバイオマスから超高耐熱性のポリベンズイミダゾールを開発した[4]．これらの成果は，芳香族化合物の発酵生産からバイオ材料の開発までの一貫プロセスを示した学際研究として評価される．また，芳香族アミンの発酵生産の道を拓く先駆的な研究であり，発酵産物の実利用を促進する成果である．

2. 自在な代謝デザインが生み出す有用バイオ芳香族

糸状菌の芳香族アミノ酸代謝の有用性に着眼し，様々な糸状菌の代謝産物解析を行った．その結果，麹菌*Aspergillus oryzae*がフェニルアラニンから2-フェニルエタノール（2-PE）を生産することを見出した．2-PEの生合成にはフェニルピルビン酸を中間体とする酵母のEhrlich経路と，フェニルエチルアミンを中間体とする植物の経路が知られていたが，麹菌はその異なる生合成経路の両方を発現することを発見した[5]．本経路

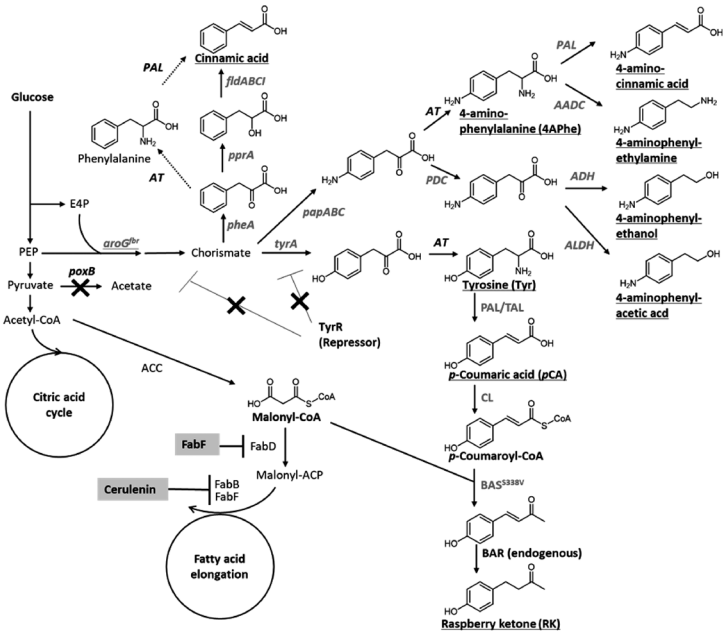


図1.　これまでに開発した芳香族化合物の発酵生産プラットフォーム

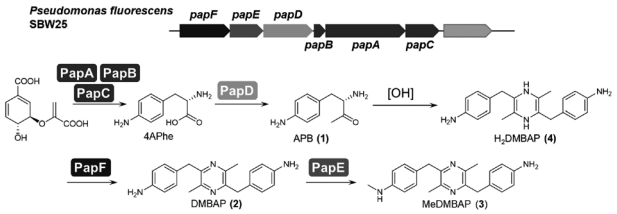


図2. 新たに見出したピラジン生合成経路
PapD: α-オキソアミン合成酵素,
PapF: ジヒドロピラジン酸化酵素，PapE: メチル基転移酵素.

を利用して，4-アミノフェニルエタノールや4-アミノフェニルエチルアミンなどの発酵生産系を構築した（図1）.

バイオ芳香族の裾野を拡大するため，医薬，香料の中間体として重要な桂皮酸類，および天然香料として需要が大きいラズベリーケトンの新たな発酵生産系を構築した．桂皮酸類については，従来の生産経路をバイパスする新たな手法として，嫌気性細菌 *Clostridium sporogenes* のフェニル乳酸脱水酵素複合体FlbABCIを用いた桂皮酸類の生産系を開発した（図1）[6]．この発酵生産効率は，既存の発酵生産の効率を大きく上回る有用なものであった．ラズベリーケトンについては，細菌と植物のハイブリッドな生合成経路を構築し，経路を段階的に最適化していくことで発酵生産系を改良した（図1）[7]．その結果，既存の発酵生産系の12倍の生産性でラズベリーケトンを生産し，植物原料を代替する新たなバイオ香料を供給することが可能となった.

3. 新たな生合成経路が拓く新たなバイオ材料

ピラジン化合物はベンゼン環の1位と4位の炭素原子が窒素に置き換わった複素芳香族化合物であり，香料，医薬品，色素原料などとして広く利用されている．筆者らは，*P. fluorescens* の *papABC* 遺伝子に隣接する機能未知遺伝子の解析から，*papDEF* が新規なピラジン化合物DMBAPの生合成に関わることを発見した（図2）．PapABCにより生合成された4APheが，PapDによりアミノケトンへと変換され，この自然重合により生じたジヒドロピラジンがPapFにより酸化されピラジン環が形成されるという，酵素・化学反応を介した新たな生合成メカニズムを明らかとした（図2）[8].

新たに見出したピラジン生合成経路を活用し，*papABCDF* を高発現させた大腸菌を用いたDMBAPの発酵生産系を構築した．また，その回収・精製系を構築し，北陸先端大・松見紀佳教授らとの共同研究により，バイオ由来DMBAPを用いた新たなリチウムイオン二次電池材料を開発した[9]．さらに，マイクロドロップレットを用いたPapDEFの基質特異性のハイスループット改変による多様なピラジン化合物の発酵生産や，アミノ酸発酵技術を活用した新たなピラジン生産系の構築を進めている.

おわりに

本研究では，生物の多様な代謝を活用して様々な芳香族化合物の新規発酵生産系を構築した．この過程で，麹菌の独特な2-PE生合成経路や細菌のピラジン生合成経路を発見し，これを基に新たな芳香族の生産系とバイオ材料を開発した．筆者らの基礎研究と応用研究の成果は，微生物の多様な芳香族代謝の理解に貢献し，独自の分子・代謝デザインに基づく新たな合成生物学の創出に資する．また，発酵から素材開発に至る一連の新たな技術は，バイオマス利用の可能性を広げ，持続可能な社会の構築に貢献すると期待される．新たな医農薬，香料，ポリマー原料などに広く利用される芳香族化合物に焦点を当てた本研究は，農芸化学が扱う広い科学分野と産業分野の発展に貢献するものと考えている．今後も，微生物の多様な代謝の理解を進めるとともに，その成果を生かした物質生産や材料開発を発展させていきたい.

（引用文献）

1）Masuo S, *et al.*, *Sci. Rep.*, 6, 25764 (2016)
2）Tateyama S and Masuo S, *et al.*, *Macromolecules*, 49, 3336–3342 (2016)
3）Minakawa H, *et al.*, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 86, 1114–1121 (2022)
4）Nag A, *et al.*, *Adv. Sustainable Syst.*, 5, 2000193 (2020)
5）Masuo S, *et al.*, *Fungal Genet. Biol.*, 77, 22–30 (2015)
6）Masuo S, *et al.*, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 100, 8701–8709 (2016)
7）Masuo S, *et al.*, *Front. Bioeng. Biotechnol.*, 10, 843843 (2022)
8）Masuo S, *et al.*, *ChemBioChem*, 21, 353–359 (2020)
9）Gupta A, *et al.*, *Sci. Rep.*, 12, 19888 (2022)

謝　辞　本研究は筑波大学理工情報生命学術院生命地球科学研究群 負荷適応微生物学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筑波大学教授 高谷直樹先生に心より御礼申し上げます．本研究成果の多くは，共同研究者の方々のご協力により達成されました．多大なるご支援を頂いた共同研究者の皆様に深く感謝致します．また，日頃からご支援を頂いている筑波大学教授 野村暢彦先生をはじめとした筑波大学微生物サステイナビリティ研究センターの諸先生方，そして研究室メンバーに感謝申し上げます．最後になりましたが，本奨励賞にご推薦頂きました日本農芸化学会関東支部長 東京農業大学教授 松島芳隆先生に厚く御礼申し上げます.

培養法とメタゲノム法を駆使した糖質分解酵素の探索

香川大学農学部　松　沢　智　彦

はじめに

糖質，特に植物が合成する多糖類は地球上に最も豊富に存在する生物由来資源の一つであり，多糖類はそれを構成する単糖の種類や結合様式によって多種多様である．微生物はこの多糖類を分解することで炭素源・エネルギー源を獲得しており，複雑な構造の多糖類を作用機序の異なる様々な酵素を駆使することによって分解している．多糖類を分解するために微生物が生産する酵素は多様性に富んでおり，多糖類の分解の作法（使用する酵素の種類やその組み合わせ方）は微生物毎に異なる．

筆者らは，これまでに培養法とメタゲノム法によって糖質を分解するユニークな酵素や酵素間の協調的関係性，またこれらの酵素を駆使した糸状菌の緻密な多糖類分解システムの全体像（の一端）を明らかにしてきたので，以下にその概要を紹介する．

1.　培養法による麹菌のキシログルカン分解酵素の探索

培養法では，微生物の培養液や菌体から特定の活性を有する酵素を分離・精製することで酵素を同定する．筆者らは従来の手法に対してトランスクリプトーム解析を取り入れることにより，多糖類分解における酵素間の協調的な関係性を発見した．

筆者らは麹菌*Aspergillus oryzae*が生産するイソプリメベロース生成酵素をコードする遺伝子（IpeA と命名）の同定した[1]．イソプリメベロース生成酵素IpeA はキシログルカン（陸上植物の細胞壁や種子に含まれている複雑な側鎖構造を有する多糖類）に由来するオリゴ糖の非還元末端からイソプリメベロース（グルコースとキシロースから成る 2 糖）を遊離するユニークな酵素であり（図1），側鎖構造を有するキシログルカンオリゴ糖に適応した基質認識機構を有する酵素であった[2, 3]．また，IpeA をコードする遺伝子の発現はキシログルカンオリゴ糖の存在下において劇的に誘導されることを見出した．*A. oryzae* において，IpeA と同様にキシログルカンオリゴ糖存在下において発現が誘導される遺伝子をトランスクリプトーム解析やRT-PCR等によって探索したところ，2 つの酵素（β-ガラクトシダーゼ LacA と α-キシロシダーゼ AxyA）を見出した．β-ガラクトシダーゼ LacA はキシログルカンオリゴ糖の側鎖に結合しているガラクトース残基を遊離させることで，イソプリメベロース生成酵素IpeA と協調的にキシログルカンオリゴ糖を分解することが明らかになった[4]．また，もう一方の α-キシロシダーゼ AxyA は，IpeA によって生成されたイソプリメベロースを細胞内においてグルコースとキシロースに分解する酵素であった[5]．

これらの酵素以外にも，麹菌がキシログルカンを分解するために生産しているいくつかの分解酵素を同定した．キシログルカン特異的エンド β-1,4-グルカナーゼ（Xeg5A 及び Xeg12A）はキシログルカンの主鎖を切断し，キシログルカンをオリゴ糖化するが，両酵素はキシログルカンの切断部位が異なっている[6]．細胞外 α-キシロシダーゼ（AxyB）は分泌シグナル配列を有する細胞外酵素であり，細胞外でイソプリメベロースやキシログルカンオリゴ糖のキシロース側鎖の遊離に関与していることが示唆された[7]（図1）．

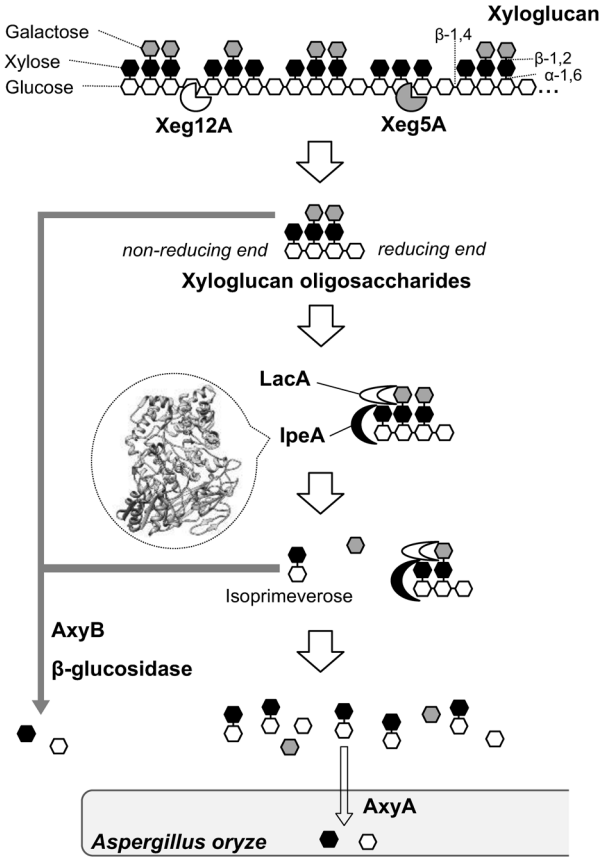


図1.　麹菌のキシログルカン分解酵素

以上の研究から，麹菌は複雑な側鎖構造を有するキシログルカンを分解するために作用機序（進化起源）の異なる複数の酵素を同調的に生産しており，これらの酵素が協調的に働くことでキシログルカンの分解が成し遂げられることが明らかになった[8]．培養法は酵素のみでなく微生物の解析（トランスクリプトーム解析等の微生物視点での解析）も併用できることが最大のメリットであり，これにより，新規酵素の発見に加えて，従来の手法では見過ごされてきた『酵素間の協調的関係性（酵素システムにおける役割）』も明らかにできることが示唆された．

2.　メタゲノム法を駆使した糖質分解酵素の探索

培養法の最大の課題は（現状では）『培養できる微生物が限られている』ことである．環境中には数多の微生物が存在しているが，実験室において培養できるのは（環境によっても大きく異なるが）存在する微生物の 1% 未満であり，大多数は難培

養・未培養微生物である．これらの難培養・未培養微生物はそもそも培養法を利用するためのスタートラインに立つことすら困難である．

メタゲノム法では環境中の微生物から培養を介さずに直接DNAを抽出するため，難培養・未培養微生物を含む微生物集団全体を遺伝子資源として利用することができる．メタゲノム法による酵素探索にもさまざまなアプローチがあり，例えば，環境中から抽出したDNAをシーケンス解析し，その配列情報から *in silico* で目的の酵素活性を有する（と推定される）酵素遺伝子を探索する方法や，環境中から抽出したDNAを断片化して大腸菌などの異種宿主に導入し，酵素の機能を指標に探索する方法などがあり，これまでに様々な環境に由来するメタゲノムから多くの新規酵素が単離されている[9]．

断片化したメタゲノムDNAを大腸菌に導入した『メタゲノムライブラリー』を使用したスクリーニングによって，筆者らはこれまでに，植物由来バイオマスの分解において糸状菌セルラーゼとシナジー効果のある糖質分解酵素[10]やカルシウムイオンによって劇的に活性化する糖質分解酵素[11]，既知の酵素とは少し異なった基質特異性を有する糖質分解酵素[12]を単離した．また，メタゲノムから単離したユニークな酵素のX線結晶構造解析から，カルシウムイオンで酵素が活性化するメカニズム[13]や酵素複合体の分子間相互作用による基質認識メカニズム[14]，糖転移反応メカニズム[15]，1つの酵素が複数の異なった糖質を認識するメカニズム[16]など，ユニークな酵素の構造と機能の相関（ユニークさの分子機構）を明らかにした．

おわりに

メタゲノム法にも，①異種宿主における発現が難しい遺伝子は機能性を指標にしたスクリーニングが困難，②環境中で存在比率の少ない遺伝子の単離には工夫が必要，などの弱点がある．培養法とメタゲノム法の得手不得手を理解し，これらを相互補完的に組み合わせることで，微生物が進化の過程で獲得した複雑な多糖類分解システムの全容の解明とその応用（植物資源の酵素変換による利活用など）を目指し，また，農芸化学を下支えする酵素学的知見の提供を目指して，今後の研究を展開していきたい．

（引用文献）

1）Matsuzawa T et al.（2016）Identification of the gene encoding isoprimeverose-producing oligoxyloglucan hydrolase in *Aspergillus oryzae*. ***J. Biol. Chem.*** 291: 5080–5087.
2）Matsuzawa T et al.（2019）Crystal structure and substrate recognition mechanism of *Aspergillus oryzae* isoprimeverose-producing enzyme. ***J. Struct. Biol.*** 205: 84–90.
3）Matsuzawa T et al.（2022）Structural basis for the catalytic mechanism of the glycoside hydrolase family 3 isoprimeverose-producing oligoxyloglucan hydrolase from *Aspergillus oryzae*. ***FEBS Lett.*** 596: 1944–1954.
4）Matsuzawa T et al.（2019）Cooperation between *β*-galactosidase and an isoprimeverose-producing oligoxyloglucan hydrolase is key for xyloglucan degradation in *Aspergillus oryzae*. ***FEBS J.*** 286: 3182–3193.
5）Matsuzawa T et al.（2020）Identification and characterization of *α*-xylosidase involved in xyloglucan degradation in *Aspergillus oryzae*. ***Appl. Microbiol. Biotechnol.*** 104: 201–210.
6）Matsuzawa T et al.（2020）Identification and characterization of two xyloglucan-specific endo-1,4-glucanases in *Aspergillus oryzae*. ***Appl. Microbiol. Biotechnol.*** 104: 8761–8773.
7）Matsuzawa T et al.（2022）Characterization of an extracellular *α*-xylosidase involved in xyloglucan degradation in *Aspergillus oryzae*. ***Appl. Microbiol. Biotechnol.***, 106: 675–687.
8）Matsuzawa T et al.（2021）Enzymatic degradation of xyloglucans by *Aspergillus* species: a comparative view of this genus. ***Appl. Microbiol. Biotechnol.*** 105: 2701–2711.
9）Matsuzawa T（2019）The metagenome approach: A new resource for glycosidases. ***Trends Glycosci. Glycotechol.***, 31: 15–20.
10）Matsuzawa T and Yaoi K（2017）Screening, identification, and characterization of a novel saccharide-stimulated *β*-glycosidase from a soil metagenomic library. ***Appl. Microbiol. Biotechnol.***, 101: 633–646.
11）Matsuzawa T et al.（2015）Screening, identification, and characterization of a GH43 family *β*-xylosidase/*α*-arabinofuranosidase from a compost microbial metagenome. ***Appl. Microbiol. Biotechnol.***, 99: 8943–8954.
12）Matsuzawa T et al.（2016）Screening, identification, and characterization of *α*-xylosidase from a soil metagenome. ***J. Biosci. Bioeng.***, 122: 393–399.
13）Matsuzawa T et al.（2017）Crystal structure of metagenomic *β*-xylosidase/*α*-L-arabinofuranosidase activated by calcium. ***J. Biochem.***, 162:173–181.
14）Nakamichi Y et al.（2022）Crystal structure of glycoside hydrolase family 31 *α*-xylosidase from a soil metagenome. ***Biosci. Biotechnol. Biochem.***, 86: 855–864.
15）Matsuzawa T et al.（2016）Crystal structure and identification of a key amino acid for glucose tolerance, substrate specificity, and transglycosylation activity of metagenomic *β*-glucosidase Td2F2. ***FEBS J.***, 283: 2340–2353.
16）Matsuzawa T et al.（2022）Crystal structure of metagenomic *β*-glycosidase MeBglD2 in complex with various saccharides. ***Appl. Microbiol. Biotechnol.***, 106: 4539–4551.

謝　辞　本研究は香川大学農学部および産業技術総合研究所生物プロセス研究部門において行われたものです．糖質分解酵素の世界に招いていただいた矢追克郎先生（産業技術総合研究所），酵素の結晶構造解析で本研究をお支え頂きました渡邊真宏先生・中道優介先生（産業技術総合研究所），藤本　瑞先生（農業・食品産業技術総合研究機構），伏信進矢先生（東京大学），メタゲノム解析をご指導頂きました末永　光先生・木村信忠先生（産業技術総合研究所），麹菌の研究において多くのご助言を賜りました五味勝也先生・新谷尚弘先生・渡部　昭先生（東北大学），日々の研究遂行と研究室運営にご支援とご助言を賜りました櫻庭春彦先生・田淵光昭先生・田中直孝先生（香川大学），また，共同研究者の皆様に深く御礼申し上げます．最後に，これまでご指導を賜り，また，本奨励賞にご推薦くださいました竹川　薫先生（九州大学）に厚く御礼申し上げます．

細菌における D-アミノ酸代謝経路の解明と多機能型アミノ酸代謝酵素の発見

北里大学薬学部　宮　本　哲　也

はじめに

近年，細菌における D-アミノ酸はペプチドグリカンの構成成分としてだけではなく，バイオフィルム形成や遺伝子発現の制御など多種多様な生理作用を有する，生理的機能分子であるとの認識が広まっている．細菌は多様な D-アミノ酸を合成するが，これら D-アミノ酸の代謝経路に関する知見は乏しい．そこで著者は，各種細菌における D-アミノ酸代謝経路を明らかにすることを目指し，研究を行ってきた．以下に，代表的な研究成果について紹介する．

1.　細菌における多機能型アミノ酸代謝酵素の発見

著者らは，大腸菌がペプチドグリカンの構成成分である D-アラニン（D-Ala）や D-グルタミン酸（D-Glu）以外の D-アミノ酸を合成していることを明らかにし，その生合成経路として，幅広い基質特異性を有するアミノ酸ラセマーゼ（YgeA）に加え[1]，シスタチオニン β-リアーゼ（CBL）がアミノ酸ラセマーゼ活性を有することを見出した[2]．CBL は，細菌の L-メチオニン（L-Met）合成経路において L-シスタチオニンを L-ホモシステイン，ピルビン酸およびアンモニアへと分解する反応を触媒する酵素である．また，L-システイン（L-Cys）をピルビン酸，硫化水素およびアンモニアへと分解する活性も有する．著者らは，大腸菌が有する 2 つの CBL（MetC・MalY）が Ala を含めた 10 種類以上のアミノ酸に対してラセマーゼ活性を有することを明らかにした．

さらに，CBL がセリン（Ser）をピルビン酸とアンモニアに分解する活性（デヒドラターゼ活性）を有していることを発見した[2]．MetC は Ser の D 体および L 体の両方を基質とし，その一方で MalY は L-Ser に対してのみ微弱なデヒドラターゼ活性を有していた．興味深いことに，MetC の Ala ラセマーゼ活性，Ser デヒドラターゼ活性およびリアーゼ活性における触媒効率（k_{cat}/Km）は，ほぼ同程度であった．したがって，CBL は異なる 3 種類の活性を有する多機能型アミノ酸代謝酵素であり，L-Met の生合成だけでなく，種々の D-アミノ酸の生合成および Ser 代謝に関与している可能性を明らかにした（図1）．

2.　*Thermotoga maritima* における D-アミノ酸の代謝経路に関する研究

超好熱菌 *Thermotoga maritima* は，55℃から 90℃の高温環境下で生育するグラム陰性の嫌気性細菌である．この細菌のペプチドグリカンには，一般的な D-Ala と D-Glu 以外に D-リジン（D-Lys）を含むという特徴がある．ペプチドグリカン中に D-Lys を有する細菌の報告例は極めて少ない．著者らは，*T. maritima* がユニークな D-アミノ酸代謝酵素を有していることを見出した（図2）．

2-1.　D-リジン合成に関与する酵素

著者らは，D-Lys 生合成を担う酵素として新規の Lys ラセマーゼを同定した[3]．本酵素は Lys およびオルニチンに対して非常に強いラセマーゼ活性を有しており，さらに Ala を含む 8 種類のアミノ酸に対してもラセマーゼ活性を示した．これに加えて，微弱ではあるがジアミノピメリン酸（Dpm）エピメラーゼ活性を有していることを明らかにした．また，L-Lys の前駆体となる *meso*-Dpm を合成する Dpm エピメラーゼを同定した[3]．この酵素は非常に強いエピメラーゼ活性を有している一方で，微弱ながら様々なアミノ酸に対してラセマーゼ活性を示すことを明らかにした．しかしながら，ラセマーゼ活性の触媒効率（k_{cat}/Km）は非常に低かったため，細胞内では Dpm エピメラーゼとして機能していると考えられた．以上より，*T. maritima* において D-Lys は，細菌における一般的な L-Lys 合成経路を経て，Lys ラセマーゼによって L-Lys から合成されることを明らかにした（図3）．

2-2.　スレオニンデヒドラターゼ

スレオニン（Thr）デヒドラターゼは，L-イソロイシン（L-Ile）の合成経路において最初の反応を触媒する酵素である．*T. maritima* の Thr デヒドラターゼは，Ser ラセマーゼと比較的高い相同性を有しているが，Ser を含めた様々なアミノ酸に対

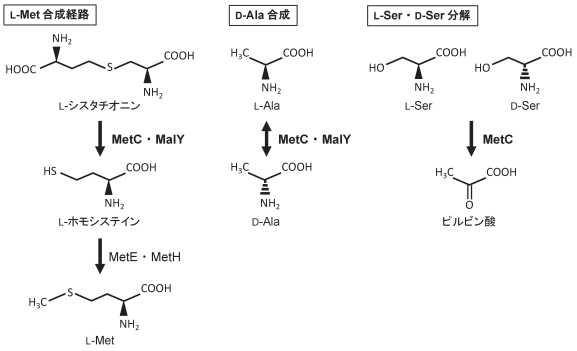


図1.　CBL が触媒する 3 種類の反応

酵素	活性	触媒する主な反応
Lys ラセマーゼ	ラセマーゼ	L-Lys ⇄ D-Lys
	エピメラーゼ	*meso*-Dpm ⇄ LL-Dpm
Dpm エピメラーゼ	エピメラーゼ	*meso*-Dpm ⇄ LL-Dpm
	ラセマーゼ	L-Lys ⇄ D-Lys
Thr デヒドラターゼ	デヒドラターゼ	L-Thr → 2-オキソ酪酸 ＋ NH_3
アセチルオルニチン アミノトランスフェラーゼ	アミノトランスフェラーゼ	Ac-L-Orn ＋ 2-オキソグルタル酸 ⇄ L-Glu ＋ *N*-アセチルグルタミン酸セミアデヒド
	ラセマーゼ	L-Asn ⇄ D-Asn
	リアーゼ	L-Cys → ピルビン酸 ＋ NH_3 ＋ H_2S
D-アミノ酸 アミノトランスフェラーゼ	アミノトランスフェラーゼ	D-Ala ＋ 2-オキソグルタル酸 ⇄ D-Glu ＋ ピルビン酸
	ラセマーゼ	L-Asp ⇄ D-Asp

図2.　*T. maritima* の各アミノ酸代謝酵素が触媒する反応

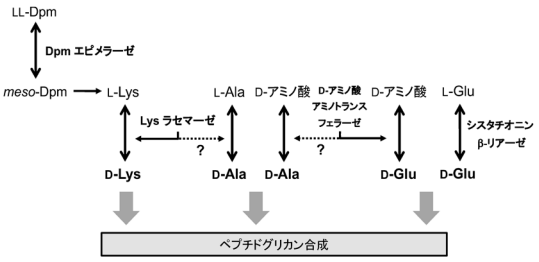


図3. *T. maritima* における D-アミノ酸合成経路

してラセマーゼ活性を示さなかった．本酵素は，L-Thr 以外に L-Ser および L-*allo*-Thr に対してデヒドラターゼ活性を示し，その一方でそれぞれの D 体には活性を示さなかった．また，L-Thr などの基質によってアロステリック制御を受ける一方で，一般的なアロステリック因子である L-バリンや L-Ile に対しては感受性が低いという特徴を有していた[4]．

2-3. アセチルオルニチンアミノトランスフェラーゼ

アセチルオルニチンアミノトランスフェラーゼ（AcOAT）は，L-アルギニン合成経路において *N*-アセチル-L-オルニチン（Ac-L-Orn）合成の役割を担う酵素である．*T. maritima* における AcOAT の最適なアミノ基ドナーとアクセプターは，それぞれ Ac-L-Orn と 2-オキソグルタル酸であった．また，アスパラギンや Ser を含む 4 種類のアミノ酸に対してラセマーゼ活性を示し，さらに L-Cys に対するリアーゼ活性を有することを見出した．これら 2 つの活性はアミノトランスフェラーゼ活性よりも低いものであったが，*T. maritima* の AcOAT は異なる 3 つの活性を有する多機能型アミノ酸代謝酵素であることを明らかにした[5]．

2-4. D-アミノ酸アミノトランスフェラーゼ

T. maritima は，細菌がほぼ普遍的に保有する Ala ラセマーゼおよび Glu ラセマーゼを有していなかった．そこで，アミノ酸ラセマーゼを介した合成経路ではなく，アミノ酸アミノトランスフェラーゼを介したもう一つの D-アミノ酸代謝経路に注目することで，新規の D-アミノ酸アミノトランスフェラーゼを同定するに至った[7]．本酵素は 20 種類以上の D-アミノ酸に対して活性を示す一方で，L-アミノ酸に対しては一切活性を示さなかった．また，本酵素はユニークな基質特異性を有していた．すなわち，触媒効率（k_{cat}/Km）が最も高いアミノ基ドナーは D-Glu であったが，細胞内の D-アミノ酸としては一般的ではない D-ホモセリンと D-グルタミンに対する代謝回転数（k_{cat}）は D-Glu より 2 倍程度高かった．また，アミノ基アクセプターとしては 2-オキソグルタル酸に対する活性が最も高かった．興味深いことに，本酵素はこのアミノトランスフェラーゼ活性に加えて，アスパラギン酸や Glu を含めた 4 種類のアミノ酸に対するラセマーゼ活性を有する多機能型酵素であった．著者らは，本酵素が生理的に D-Glu 生合成に関与するかどうかを検証するために，高度好熱菌 *Thermus thermophilus* の Glu ラセマーゼ遺伝子欠損株を作製し，D-Glu を含まない培地においてはその生育が顕著に低下することを確認した[7]．作製した欠損株に *T. maritima* の当該遺伝子を導入した結果，その生育が野生株程度に回復することが明らかになった[6]．したがって，本酵素はアミノ酸ラセマーゼ活性を有する新奇の D-アミノ酸アミノトランスフェラーゼであり，生理的に *T. maritima* の D-Glu 生合成に寄与することを明らかにした（図3）．これに加えて，*T. maritima* の CBL も同様に D-Glu 合成に寄与することを明らかにした[6]．しかしながら，D-Ala の生合成経路は依然，正確に明らかとされていない（図3）．

おわりに

D-アミノ酸代謝能を有する多機能型酵素の発見は，D-アミノ酸代謝経路に新しい視点を与える．D-アミノ酸を介したバイオシステムは，細菌だけでなく哺乳類を含めた高等生物にも存在し，重要な機能に関わっていることが明らかになっている．一方で，その代謝経路や作用メカニズムは深く理解されていない．これまでに得られた研究成果が，各種生物が有する D-アミノ酸バイオシステムの解明に繋がることを期待したい．

（引用文献）

1) Miyamoto T, Katane M, Saitoh Y, Sekine M, Homma H. Identification and characterization of novel broad-spectrum amino acid racemases from *Escherichia coli* and *Bacillus subtilis*. Amino Acids, 49, 1885–1894 (2017).
2) Miyamoto T, Katane M, Saitoh Y, Sekine M, Homma H. Cystathionine *β*-lyase is involved in D-amino acid metabolism. Biochem J, 475, 1397–1410 (2018).
3) Miyamoto T, Katane M, Saitoh Y, Sekine M, Homma H. Elucidation of the D-lysine biosynthetic pathway in the hyperthermophile *Thermotoga maritima*. FEBS J, 286, 601–614 (2019).
4) Miyamoto T, Katane M, Saitoh Y, Sekine M, Sakai-Kato K, Homma H. Identification and biochemical characterization of threonine dehydratase from the hyperthermophile *Thermotoga maritima*. Amino Acids, 53, 903–915 (2021).
5) Miyamoto T, Saitoh Y, Katane M, Sekine M, Sakai-Kato K, Homma H. Acetylornithine aminotransferase TM1785 performs multiple functions in the hyperthermophile *Thermotoga maritima*. FEBS Lett, 595, 2931–2941 (2021).
6) Miyamoto T, Moriya T, Katane M, Saitoh Y, Sekine M, Sakai-Kato K, Oshima T, Homma H. Identification of a novel D-amino acid aminotransferase involved in D-glutamate biosynthetic pathways in the hyperthermophile *Thermotoga maritima*. FEBS J, 289, 5933–5946 (2022).
7) Miyamoto T, Moriya T, Homma H, Oshima T. Enzymatic properties and physiological function of glutamate racemase from *Thermus thermophilus*. Biochim Biophys Acta Proteins Proteom, 1868, 140461 (2020).

謝　辞　本研究の大部分は，北里大学薬学部分析化学教室（旧生体分子解析学教室）にて行われたものです．終始ご指導ご鞭撻を賜りました本間浩先生（北里大学名誉教授）に心より感謝申し上げます．日頃よりご支援いただきました分析化学教室（旧生体分子解析学教室）の先生方ならびに学生の皆様に深く感謝申し上げます．また，本研究の発展にご協力いただきました，共同研究者の皆様に感謝申し上げます．最後に，学生の頃からご指導を賜り，また本奨励賞にご推薦くださいました正木春彦先生（東京農業大学客員教授・東京大学名誉教授）に心より感謝申し上げます．

動植物のアルドキシムを介したニトリルやニトロ化合物の代謝に関する研究

富山県立大学工学部生物工学科　山　口　拓　也

はじめに

微生物のアルドキシム–ニトリル経路上から，アクリルアミドの工業生産に利用されているニトリルヒドラターゼなどの重要な有用酵素群が見出されてきた．植物と節足動物であるヤスデも同様にアルドキシムやニトリルの代謝経路を有すると想定されていたが，酵素レベルでの研究は進んでいなかった．そこで，植物および節足動物の広範な非モデル生物を分け隔てなく研究対象として，それらのアルドキシムを介したニトリルやニトロ化合物の代謝経路を酵素と遺伝子レベルで詳細に解明し，アルドキシムを介した代謝経路の意義を明らかにするとともに，新規ニトロ基合成酵素など多数の新規酵素を見出した（図1）．さらに微生物，植物およびヤスデ由来酵素を用いる物質生産法の開発を進めてきた．以下に，成果の概要を紹介する．

1.　代謝経路の意義と新規酵素の発見

1-1.　植物

①ウメ（*Prunus mume*）は，種子に青酸配糖体であるアミグダリンを蓄積している．昆虫食害などの組織破壊によって，アミグダリンは（*R*）-マンデロニトリルに変換され，続いてヒドロキシニトリルリアーゼ（HNL）によって，好気呼吸を阻害する猛毒，シアン化水素が生成する．アミグダリンの生合成酵素は未解明であったが，生合成酵素として2つのシトクロムP450（P450）と，UDP-グルコシルトランスフェラーゼ（UGT）を見出した．すなわち，CYP79D16がL-フェニルアラニンをフェニルアセトアルドキシムに，CYP71AN24がアルドキシムを（*R*）-マンデロニトリルに変換する[1]．続いてUGT85A47がプルナシンを合成する[2]．このように植物は微生物とは異なりアミノ酸からアルドキシムを合成することを示した．②オオイタドリ（*Fallopia sachalinensis*）は昆虫食害誘導的にフェニルアセトニトリルを生合成し，放出する．フェニルアセトニトリルはウメと同様にL-フェニルアラニンからフェニルアセトアルドキシムを介して生合成されることを，重水素標識体を用いた取り込み実験によって明らかにした．さらにフェニルアセトアルドキシムをフェニルアセトニトリルに変換するCYP71AT96を見出した[3]．CYP71AT96は出芽酵母と大腸菌で発現しない問題に直面したが，昆虫培養細胞を用いることで酵素活性の検出に成功した．本酵素がウメ由来CYP71AN24と決定的に異なる点は，（*R*）-マンデロニトリルを生成しない点である．③天然物としては極めて珍しいニトロ化合物，（2-ニトロエチル）ベンゼンを花香成分として放出するビワから，出芽酵母発現系とタバコにおける一過性発現系を用いてフェニルアセトアルドキシム合成酵素CYP79D80と，アルドキシムからニトロ基を合成する新規反応を触媒するCYP94A90を見出した[4]．CYP94Aサブファミリーに属するP450は双子葉植物に広く分布し，脂肪酸ω水酸化酵素として知られていた．CYP94A90も脂肪酸ω水酸化活性を示し，さらに他の植物由来CYP94AもフェニルアセトアルドキシムからC（2-ニトロエチル）ベンゼンを合成したことから，多くの植物がニトロ基合成酵素を隠し持っているという予想外の結論に至った．

植物は，微生物とは異なり，L-フェニルアラニンからフェニルアセトアルドキシムを合成することを明確にした．その後，アルドキシム代謝酵素の多様な反応によってニトリル，ヒドロキシニトリル，ニトロ化合物へと変換されることを示した．いずれも化学防御システムとして機能していると考えられる．

1-2.　動物（ヤスデ）

オビヤスデ目のヤスデは体節の側面にある側庇の内側に貯蔵室と反応室からなる防御腺を有している（図2）．貯蔵室には（*R*）-マンデロニトリルを，反応室には（*R*）-マンデロニトリルをベンズアルデヒドとシアン化水素に分解するHNLを貯蔵している．刺激応答的に（*R*）-マンデロニトリルとHNLを混合し，ベンズアルデヒドとシアン化水素を臭孔から体外へ放出する．このようなシアン化水素発生機構は50年以上前に提唱されていたが，ヤスデHNLの酵素分子化学的諸性質は未解明であった．ヤスデが酵素資源として着目された例はなく，ゲノム情報もなく，飼育法も確立されていなかった．さらに個体数が少ない種が多く，実験サンプルを安定に確保することが課題であった．そこで，毎秋一部の地域で大発生する外来種のヤンバ

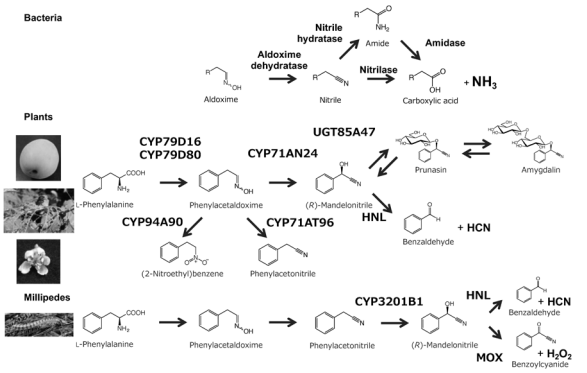


図1.　微生物，植物およびヤスデのアルドキシムを介したニトリルやニトロ化合物の代謝経路

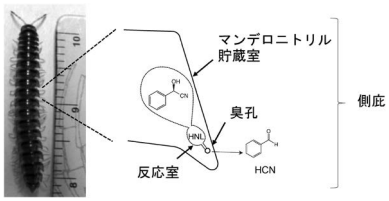


図2.　ヤスデのシアン化水素発生機構

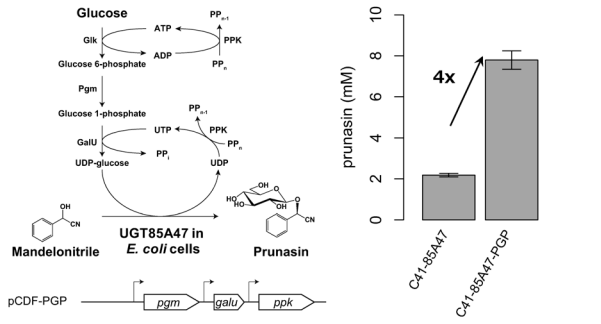


図3. UDP-グルコース供給系とカップリングしたプルナシン生産

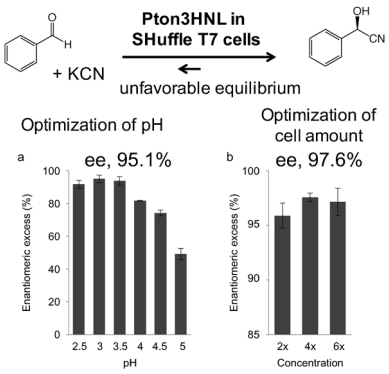


図4. ヤスデ由来HNLを利用したマンデロニトリルの不斉合成

ルトサカヤスデ（*Chamberlinius hualienensis*）を研究の主材料とした．また，タンバアカヤスデ（*Nedyopus tambanus tambanus*）が富山県立大学内で毎春発生することを見出し，HNLを精製することに成功した[5]．さらに広範囲（富山県，岐阜県，静岡県，熊本県，鹿児島県）に及ぶ野生のヤスデの探索を行い，計13種の*HNL*遺伝子を単離し，機能解析を行った．いずれも既知の植物由来HNLだけでなく，他のタンパク質と相同性が認められない構造をしており，非常に高活性かつ広い温度とpHにおいて安定なHNLがシアン発生性のヤスデに保存されていることを明らかにした[5, 6]．また，ヤスデ特有の化学防御機構として，マンデロニトリル酸化酵素を利用し，過酸化水素を放出するヤスデ独自の経路を見出した[7, 8]．さらに，ヤンバルトサカヤスデから50種のP450を獲得，機能解析を行うことで，(*R*)-マンデロニトリルの生合成最終ステップを触媒するCYP3201B1を見出した[9]．シアン発生に関わる酵素群は植物とヤスデにおいて相同性が全くないことから，ヤスデと植物は進化の過程で独自にシアン化水素発生に関わる酵素遺伝子群を獲得し，収斂進化によってシアン化水素発生経路を獲得したと考えられる．

2. 動植物由来酵素の利用

2-1. プルナシンの合成

ウメの青酸配糖体であるプルナシンは，抗炎症活性などの有用な生理活性が報告されているが，その有効な合成法は開発されていなかった．そこで，ウメ由来UGT85A47は(*R*)-マンデロニトリル選択的に配糖体化することから，*UGT85A47*を大腸菌で発現した休止菌体を用いて(*R*,*S*)-マンデロニトリルからプルナシンの合成法を初めて開発した．グルコースドナーであるUDP-グルコースを大腸菌内で効率的に供給するために，大腸菌由来UDP-グルコース生合成酵素遺伝子群を過剰発現した．ATPおよびUTP再生系酵素を含めて合計4種類の微生物およびウメ由来の酵素遺伝子を大腸菌において発現させ，プルナシン生産量は約4倍増加し（図3），2.4 g/L（反応液）まで向上させることに成功した[2]．このように，植物と微生物由来酵素を組合せることで，より優れた物質生産系を構築できることを示した．

2-2. ヤスデ由来HNLの利用

HNLは生体内ではシアンを発生する役割を担っているが，その逆反応を利用して医薬品などの重要な合成中間体である光学活性ヒドロキシニトリルを合成することができる．これまで植物由来HNLが中心に利用されてきたが，ヤスデ由来HNLを用いた光学活性ヒドロキシニトリルの合成法を開発した．ヤスデ由来HNLは昆虫培養細胞では発現できるが，一般的な異種発現宿主である大腸菌BL21（DE3）で発現できない．そこで上記の探索により発見した複数のヤスデ由来HNLの大腸菌発現と最適な菌株を検討し，6種のヤスデ由来HNLを大腸菌SHuffle T7で発現することに成功した．これらの比活性は2000–3000 U/mgと既知のHNLをはるかに上回る高い比活性と，優れた立体選択性を示した．大腸菌で最も生産量の高いミドリババヤスデ（*Parafontaria tonominea*）由来*Pton3HNL*を発現した休止菌体を用いて，(*R*)-マンデロニトリルを鏡像体過剰率（ee）97.6%で生産することに成功した（図4）[5]．

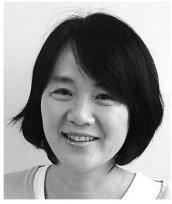
おわりに

本研究では様々な異種発現法（大腸菌，酵母，昆虫培養細胞，タバコ）や遺伝子組換え技術を駆使し，全て非モデル生物である植物とヤスデから10種の新規酵素を見出し，微生物，植物，ヤスデ由来酵素を組合せた独自の物質生産法を開発した．これらのことから，有用酵素資源として着目されてこなかった植物やヤスデなどの非モデル生物が新規酵素探索のフロンティアかつ，有望な酵素資源とであることを示した．今後もさらなる新規酵素の探索と，酵素の利用法の開発に取り組んでいきたい．

（引用文献）

1）Yamaguchi T et al., Plant Mol Biol, Vol. 86, p. 215–223, (2014)
2）Yamaguchi T, Asano Y, Biosci, Biotechnol, Biochem, Vol. 82, p. 2021–2029 (2018)
3）Yamaguchi T et al., Plant Mol Biol, Vol. 91, p. 229–239, (2016)
4）Yamaguchi T et al., New Phytol, Vol. 231, p. 1157–1170, (2021)
5）Yamaguchi T et al., Sci Rep, Vol. 8, p. 3051, (2018)
6）Dadashipour M et al., PNAS, Vol. 112, p. 10605–10610, (2015)
7）Ishida Y et al., Sci Rep, Vol. 6, p. 26998, (2016)
8）Kuwahara et al., Sci Nat, Vol. 104, p. 19, (2017)
9）Yamaguchi T et al., FEBS Open Bio, Vol. 7, p. 335–347, (2017)

謝　辞　本研究は富山県立大学ERATO浅野酵素活性分子プロジェクト，同大学工学部生物工学科および筑波大学生命環境系で行われたものです．多大なご指導，ご鞭撻を賜り，さら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）に衷心より御礼申し上げます．本研究を遂行するにあたって，日頃より暖かいお言葉と多くのご助言をいただいた桑原保正先生（京都大学名誉教授），松本宏先生（筑波大学名誉教授）に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．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学生の皆様に感謝いたします．



極限環境微生物が生産する極限酵素の機能解明とその応用

東京工業大学生命理工学院　八　波　利　恵

はじめに

極限環境微生物（Extremophile）とは，高温・低温，高 pH・低 pH，高塩，高圧など，通常の微生物が生育できそうにない極限環境に生育する微生物である．これらの極限環境微生物が生産する酵素は，極限酵素（Extremozyme）とよばれ，極限環境においても機能するものが多い．そのため，極限酵素の応用に着目した研究が広く行われてきた．私たちは，これまで高度好塩性古細菌，好アルカリ性細菌，好熱菌といった極限環境微生物が生産する極限酵素［耐塩性酵素，耐アルカリ性酵素，耐熱性酵素］の機能解析を行ってきた．また，それぞれの極限酵素がもつ極限耐性因子を組み合わせ，複数の極限耐性を有する“Poly-extremozyme”の取得にも成功している．さらに近年は，高度好塩性古細菌が生産する有用物質の同定・生合成経路の解明と高度好塩性古細菌を用いた代謝工学および進化分子工学を用いた機能性物質生産の研究も進めている．以下はこれまでの研究のうち，高度好塩性古細菌に関する研究を中心に紹介する．

1. 高度好塩性古細菌 *Haloarcula japonica* におけるカロテノイドの同定および生合成経路の解明

高度好塩性古細菌とは，生育に 2.5 M 以上の塩化ナトリウム（NaCl）を要求する極限環境微生物である．ある種の高度好塩性古細菌は，カロテノイドの一種であるバクテリオルベリン（BR，図1）を生産することが知られている．BR の共役二重結合数は 13 であり，現在産業界において広く利用されているアスタキサンチンと同じである．そのため，高い抗酸化活性を有していると考えられている．

Haloarcula japonica は，石川県塩田土壌より分離された高度好塩性古細菌であり，三角形平板状という特徴的な形態を有している（図2）[1, 2]．2011年には全ゲノム配列解析が終了し，本菌は２つの環状染色体と３つの環状プラスミドを有することが明らかとなった[3]．本菌のコロニーは赤色を呈しており，カロテノイドを生産していると推察された．しかしながら，その生合成経路は未解明であった．

そこで，*Ha. japonica* におけるカロテノイド生合成経路の同定を目的として，まず本菌の生産するカロテノイドを同定した．その結果，*Ha. japonica* は類縁菌 *Hb. salinarum* と同様，フィトエン，リコペン，イソペンテニルデヒドロロドピン（IDR），ビスアンヒドロバクテリオルベリン（BABR），モノアンヒドロバクテリオルベリン（MABR）および BR を生産していることがわかった[4]．ある種の細菌のカロテノイド生合成経路において，フィトエンからリコペンに至る反応ではフィトエンデサチュラーゼ（CrtI）の関与が知られている．そこで，本菌ゲノム上より *crtI* ホモログの有無を調べた結果，４つの遺伝子が見いだされた．このうち，既知の *crtI* と相同性のより高い２つの遺伝子ホモログ（*c0507* および *d1086*）の機能を明らかにするため，これらの遺伝子の単独破壊株および二重破壊株を構築し，生産するカロテノイド種の解析を行った．その結果，*Ha. japonica* のフィトエンからリコペンに至る反応においては，*c0507* および *d1086* にコードされる２つの *crtI* が関与する生合成経路が存在することが明らかとなった（図1）．また，*c0507* 近傍のゲノム配列を詳細に調べたところ，*c0507* のすぐ下流に存在する *c0506* および *c0505* が，それぞれリコペンエロンガーゼおよびヒドラターゼの遺伝子ホモログであることがわかった．これら３つの遺伝子はクラスターを形成し，共転写されていたことから，本菌のカロテノイド生合成に密接に関与していると予測された．そこで，*c0507/c0506/c0505* 遺伝子クラスターを構成するそれぞれの遺伝子の単独破壊株を構築し，それらの生産するカロテノイド種の分析を行った．その結果，C506 はイソプレンおよび水酸基を付加する二機能酵素

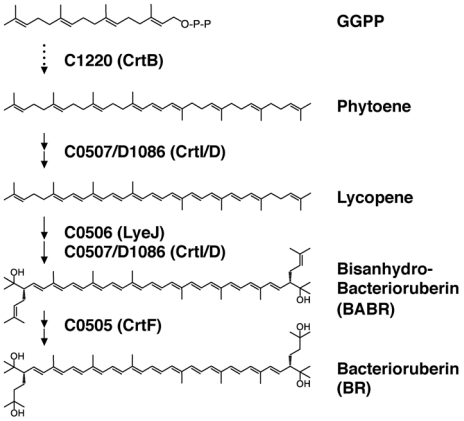


図1. *Ha. japonica* におけるカロテノイド生合成経路
点線は推定される経路を示す

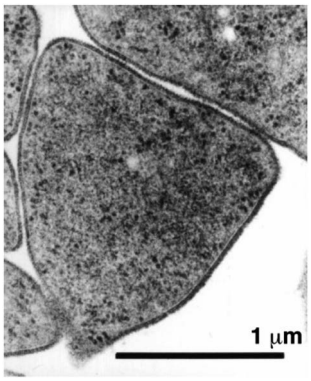


図2. 高度好塩性古細菌 *Haloarcula japonica* の電子顕微鏡写真
バーは 1 μm を表す

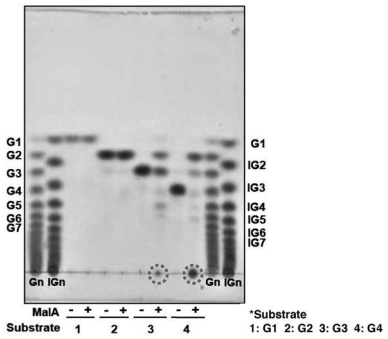


図3. マルトオリゴ糖を基質とした組換えMalAによる加水分解および糖転移反応産物のTLC解析
MalAに基質を加え，2.0 M KCl存在下，37℃で24時間反応後の産物をTLCに供した．高重合度グルカンを破線の丸で囲った．

（リコペンエロンガーゼおよび1,2-ヒドラターゼの両方の活性をもつ酵素），C507は，リコペンからBRの生合成において3,4-デサチュラーゼ（CrtD），そしてC505はヒドラターゼ（CrtF）として機能することがわかった（図2）[5]．C506は，すでに*Hb. salinarum*より同定されているLyeと相同性を有することから，LyeJと名付けた．またC507は上述したとおり，フィトエンデサチュラーゼ活性も有することからCrtI/Dとよべる．以上より，*c0507/c0506/c0505*遺伝子クラスターにコードされる3つの酵素がリコペンからBRの生合成に関与することが明らかとなり，高度好塩性古細菌におけるリコペンからBRの生合成経路が初めて同定された．

2. 高度好塩性古細菌*Ha. japonica*由来新規枝作り酵素MalAの解析

*Ha. japonica*の全ゲノム配列解析の結果，本ゲノム上には，デンプン関連酵素MalAが存在することがわかった．高度好塩性古細菌に由来するデンプン関連酵素の報告例は少なく，新規な酵素の可能性が考えられた．そこで，組換えMalAを取得し，その性質を明らかにすることとした．その結果，本酵素はアミラーゼとアノテーションされていたものの，オリゴ糖を基質として高重合度グルカンを合成する新規な枝作り酵素であることが明らかとなった（図3）[6]．さらにMalAにG3（グルコースがα-1,4結合で3つ連なったマルトトリオース，以下同様）を作用させて合成した高重合度グルカンの構造を調べたところ，このグルカンはG1を含む非常に短い分岐鎖を数多く有し，主な分岐鎖はG2-G5であることが明らかとなった．また，非還元末端にはイソマルトシル構造を有し，内側にはα-1,4グルコシド結合が存在することがわかった．すなわち，MalAはグルコース単位でα-1,6グルコシド結合を形成する新規な性質を有することが示唆された．一方，*malA*周辺のゲノム配列を詳細に調べたところ，*malA*下流には各種糖質関連酵素をコードする遺伝子が連なってみいだされ，その一部が大腸菌のグリコーゲン生合成系遺伝子群と相同性を示した．これより，本菌はグリコーゲン様高重合度グルカンを合成し，その合成は，*malA*を含む糖質関連酵素遺伝子群が関与していると考えられた．

おわりに

本稿では，高度好塩性古細菌*Haloarcula japonica*によるカロテノイド合成およびMalAによる高重合度グルカン合成を紹介した．高度好塩性古細菌は，培養に高濃度の塩を必要とするため，コンタミネーションのリスクが極めて低い．そのため，有用物質生産に用いた場合，生産の場として地球上の高塩環境（塩害土壌，塩田および塩湖など）を利用することが可能である．すなわち，高度好塩性古細菌による物質生産は，滅菌したリアクターを必要としないため，高温高圧滅菌に伴う膨大な熱エネルギーの消費とCO_2排出を削減することができる．従って，SDGsに貢献するとともに，貴重な水を膨大に使用してきたこれまでの発酵産業を大きく変換・転換する生産系の一つといえよう．今後は，高度好塩性古細菌を用いて耐塩性酵素による種々の有用物質生産を行うとともに，例えば，耐塩性と耐熱性を併せもつ“Poly-extremozyme”を作製し，それらを用いた多様な物質生産も進めていきたい．

（引用文献）

1) Horikoshi K, Aono R, Nakamura S. The triangular Halophilic archaebacterium *Haloarcula japonica* strain TR-1. Experientia, 49, 497–502（1993）.
2) Nishiyama Y, Takashina T, Grant W D, Horikoshi K. Ultrastructure of the cell wall of the triangular halophilic archaebacterium *Haloarcula japonica* strain TR-1. FEMS Microbiol. Lett., 99, 43–47（1992）.
3) Nakamura S, Nakasone K, Takashina T. Extremophiles Handbook（Horikoshi K, Antranikian G, Bull A T, Robb F T, Stetter K O, eds.）, Springer, pp. 364–381（2011）.
4) Yatsunami R, Ando A, Yang Y, Takaichi S, Kohno M, Matsumura Y, Ikeda H, Fukui T, Nakasone K, Fujita N, Sekine M, Takashina T, Nakamura S. Identification of carotenoids from the extremely halophilic archaeon *Haloarcula japonica*. Front. Microbiol., 5, 100–105.（2014）.
5) Yang Y, Yatsunami R, Ando A, Miyoko N, Fukui T, Takaichi S. Nakamura S. Complete biosynthetic pathway of the C_{50} carotenoid bacterioruberin from lycopene in the extremely halophilic archaeon *Haloarcula japonica*. J. Bacteriol., 197, 1614–1623.（2015）.
6) Onodera M, Yatsunami R, Tsukimura W, Fukui T, Nakasone K, Takashina T, Nakamura S. Gene analysis, expression and characterization of an intracellular α-amylase from extremely halophilic archaeon *Haloarcula japonica*. Biosci. Biotechnol. Biochem., 77, 281–288（2013）.

謝　辞　本研究を遂行するにあたり，学生の頃から今日に至るまで多大なるご指導とご助言を賜りました東京工業大学名誉教授　中村　聡先生に深く感謝申し上げます．また，カロテノイドの分析手法をご教示いただきました東京農業大学教授　高市真一先生に心よりお礼申し上げます．さらに，高重合度グルカンの解析にあたり，秋田県立大学教授　鈴木英治先生および同助教　鈴木龍一郎先生から貴重な御助言，ご協力をいただきました．心より感謝申し上げます．そして，これまで多方面に渡りご指導いただいた諸先生方，ならびに当研究室で一緒に研究を行ってきた在学生，卒業生に厚く御礼申し上げます．最後に，本賞にご推薦くださいました東京工業大学教授　和地正明先生をはじめ，選考委員の先生方，ならびに関係する先生方に深く感謝いたします．

食品成分を介した免疫応答が及ぼす健康効果についての研究

名城大学農学部　近　澤　未　歩

はじめに

自然免疫系はウイルス，病原体など外来の異物を認識・除去し，感染を予防するために重要な機構である．その一方で，自己由来の不要になった分子であるアポトーシス細胞や酸化分子（酸化タンパク質，酸化LDL など）も同様に認識し，除去することで炎症や疾患予防に寄与する．抗体は病原体やウイルスなどに結合し，体内から排除することで感染を防ぐ分子であり，血液中や腸管内に存在する．自然免疫系の抗体である自然抗体は抗原結合部位に変異を持たず，様々な抗原に対して応答することが知られる．自然抗体が病原体などの異物のみでなく，死細胞や DNA などの変性した自己に由来する「内因性抗原」を認識することがこれまでに確認されてきたが，認識メカニズムについては明らかでなかった．

筆者らは，これまでに内因性抗原に対する自然免疫応答に着目して研究を行った．生体を構成する分子は常に酸化を受けている．酸化した脂質や糖がタンパク質と反応することで酸化タンパク質を生成するが，この生成には食事内容や食習慣も大きく関わっていると考えられており，動脈硬化など生活習慣病の発症にも寄与することが示唆される．これまでに，自然免疫系分子と酸化タンパク質をはじめとする内因性抗原の結合解析，酸化タンパク質の生成機構の解析，動物実験による疾患との関連性の解析などにより，免疫系が健康維持や疾患予防に及ぼす影響と，食品成分の関わりについて明らかにするべく取り組んできた．

1.　自然抗体による内因性抗原の認識機構の解析

自然抗体は主に血清中に存在する防御因子であり，病原体やウイルスなどの外来異物を認識できる広範な特異性を備え持っている．これまでに，マウスやヒト血清中の自然抗体の中にはタンパク質の酸化修飾に由来する内因性抗原を認識するものが存在することを確認した．さらに，酸化タンパク質を認識する自然抗体の中には，DNA やアポトーシス細胞など構造的に類似点を持たない様々な内因性抗原を認識する多重交差性の抗体が存在することが分かった．そのメカニズムについて解析を行ったところ，酸化タンパク質の生成や細胞死の過程では分子や細胞表面の電荷が減少するという特徴があるが，自然抗体の抗原認識においては，特定の構造ではなく抗原の表面電荷が重要であることを明らかにした[1]．自然免疫系は電荷を指標に抗原認識を行うことで，多様な構造を持つ内因性抗原に対して結合が可能であるという利点があると予想される．

また興味深いことに，酸化型ビタミン C やカテキンなどの食品成分とタンパク質が反応することで，酸化タンパク質と同様に自然抗体により認識されることも確認された[2]．これら食品成分は，自然免疫系を適度に活性化することにより，健康維持や疾病予防に寄与することが示唆される．

内因性抗原と疾患の関わりとして，内因性抗原に対する過剰な免疫応答が自己免疫疾患の発症に繋がることが予想される．DNA に対する自己抗体の産生が起こる全身性エリテマトーデス（SLE）などの自己免疫疾患のモデルマウスや患者において，酸化タンパク質を認識する抗体（主に IgM）の産生が増加しており，先に述べたような様々な多重交差性の自然抗体の産生も増加している．MFG-E8 はマクロファージなどにより分泌される死細胞の貪食・除去を担う分子であり，MFG-E8 を欠損したマウスは SLE 様の自己免疫疾患を呈する．これまでに MFG-E8 ノックアウトマウスにおいて，脂質酸化に由来する酸化タンパク質と死細胞の両方を認識する IgM 抗体の産生が増加することを明らかにした[3]．これは，自然抗体が死細胞など内因性抗原の蓄積により産生が誘導されることを示唆しているものと考えられる．また，この抗体は死細胞の表面に結合し，マクロファージによる死細胞の貪食を促進することを明らかにした．自然抗体の増加は内因性抗原の生体への蓄積を防ぐことで過剰な自己免疫応答の誘導を妨げ，恒常性維持に寄与することが予想される．

2.　自然免疫系分子が有する新たな機能性の探索

免疫細胞は抗体以外にも様々な分子を産生・分泌しており，これらは異物の除去のみでなく様々な生体応答に寄与していると考えられる．筆者らは抗体以外の免疫系分子の新たな機能性を明らかにするべく検討を行った．これまでに，血清中に存在する補体C1q が酸化タンパク質と結合することを明らかにした[4]．C1q は自然免疫系分子であり，補体経路の活性化を介した殺菌・異物除去などに寄与する．C1q が酸化タンパク質と直接結合し，補体系を活性化することで内因性抗原のマクロファージによる取り込みを促進することにより，体内での内因性抗原の蓄積を予防し，恒常性維持に寄与することを明らかにした．また，補体C1q による酸化タンパク質の認識においても，自然抗体と同様に分子の表面電荷が重要であることを確認した．自然抗体や補体による電荷を指標とした抗原認識は，自然免疫系分子に共通して用いられる認識機構であることが示唆された．

さらに，自然免疫系分子の骨格筋における機能性についても検討を行い，骨格筋細胞が自然免疫系分子の MFG-E8 を産生することを明らかにした[5]．MFG-E8 は食細胞による死細胞除去に寄与することが知られるが，骨格筋においては筋細胞同士の結合を補助することで筋融合を促進することが明らかとなった．筋融合は多核細胞である骨格筋の発生の過程だけでなく，筋肥大においても重要である．食品成分による骨格筋肥大効果や萎縮抑制効果は高齢化が進む現代において注目されるが，本成果は食を介して骨格筋の MFG-E8 の分泌を活性化することで，高齢者のサルコペニア予防などにも寄与することができる可能性を示すものである．

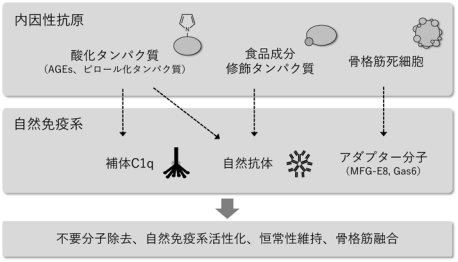


図1. 様々な内因性抗原と自然免疫系分子の相互作用

3. 脂質酸化に由来する内因性抗原の解析

筆者らのグループは，酸化修飾によって生成する「ピロールリジン」の自己免疫疾患や脂質異常症との関与やその生体での機能性について明らかにしてきた[6–8]．ピロールリジンは酸化脂質とタンパク質のリジン残基の反応により生成する修飾構造であり，核酸染色試薬や抗DNA自己抗体に認識されるという特性を有している．ピロールリジンの生体内での生成メカニズムは不明であったが，多価不飽和脂肪酸であるエイコサペンタエン酸，ドコサヘキサエン酸とタンパク質の反応によりピロールリジンが生成することに着目し，これらの分解産物であるグリコールアルデヒドがタンパク質のピロール化に関わることを明らかにした[9]．グリコールアルデヒドは脂質のみでなく糖，アミノ酸，アスコルビン酸など様々な分子より産生するため，ピロール化は体内で多様な経路で起こると考えられ，生体の状態を反映するマーカー分子となることが予想される．また，ピロール化タンパク質は負電荷を有しており，自然抗体や多重交差性抗体により認識される．酸化タンパク質中には様々な修飾構造が生成していると考えられるが，ピロールリジンは生体内で生成する内因性抗原の一つであり，免疫系の活性化など生体内で様々な効果を及ぼすことが予想される．

おわりに

以上より，生体内で生じる様々な内因性抗原が自然免疫系分子と結合することを明らかにし，また結合には分子表面の電荷を介するなどある程度共通したメカニズムが存在することが示唆された．内因性抗原の蓄積は炎症の誘導や自己免疫応答などを引き起こすと考えられるが，今回紹介した生体に備わる自然免疫系分子が内因性抗原を除去することで，生体にとって不都合な応答が起こらないように保たれていることが予想される．また，自然免疫系による内因性抗原の認識は，骨格筋における筋細胞同士の融合など，組織における生体応答に関与することも確認された．自然免疫系は異物認識を介した感染の予防のみならず，内因性抗原や食品成分による制御を介して全身で様々な機能を担うことで，健康維持に寄与していることが予想される．今後は食品成分と免疫系の関わり，健康や疾病予防における作用についてさらに詳細に明らかにすることで，本分野の研究の発展へ貢献するとともに食を介した社会への貢献を目指したい．

（引用文献）

1）Chikazawa M, Otaki N, Shibata T, Miyashita H, Kawai Y, Maruyama S, Toyokuni S, Kitaura Y, Matsuda T, Uchida K. Multispecificity of immunoglobulin M antibodies raised against advanced glycation end products-involvement of electronegative potential of antigens. *J. Biol. Chem.*, Vol. 288: pp. 13204–13214（2013）
2）Hatasa Y, Chikazawa M, Furuhashi M, Nakashima F, Shibata T, Kondo T, Akagawa M, Hamagami H, Tanaka H, Tachibana H, Uchida K. Oxidative Deamination of Serum Albumins by (-)-Epigallocatechin-3-*O*-Gallate: A Potential Mechanism for the Formation of Innate Antigens by Antioxidants. *PLoS One*, Vol. 11: e0153002（2016）
3）Chikazawa M, Otaki N, Shibata T, Kawai Y, Yasueda T, Matsuda T, Uchida K. An apoptosis-associated mammary protein deficiency leads to enhanced production of IgM antibodies against multiple damage-associated molecules. *PLoS ONE*, Vol. 8: e68468（2013）
4）Chikazawa M, Shibata T, Hatasa Y, Hirose S, Otaki N, Nakashima F, Ito M, Machida S, Maruyama S, Uchida K. Identification of C1q as a Binding Protein for Advanced Glycation End Products. *Biochemistry*, Vol. 55: pp. 435–446（2016）
5）Chikazawa M, Shimizu M, Yamauchi Y, Sato R. Bridging molecules are secreted from the skeletal muscle and potentially regulate muscle differentiation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, Vol. 522: pp. 113–120（2020）
6）Miyashita H, Chikazawa M, Otaki N, Hioki Y, Shimozu Y, Nakashima F, Shibata T, Hagihara Y, Maruyama S, Matsumi N, Uchida K. Lysine pyrrolation is a naturally-occurring covalent modification involved in the production of DNA mimic proteins. *Scientific Reports*, Vol. 4: 5343（2014）
7）Hirose S, Hioki Y, Miyashita H, Hirade N, Yoshitake J, Shibata T, Kikuchi R, Matsushita T, Chikazawa M, Itakura M, Zhang M, Nagata K, Uchida K. Apolipoprotein E binds to and reduces serum levels of DNA-mimicking, pyrrolated proteins. *J. Biol. Chem.*, Vol. 294: pp. 11035–11045（2019）
8）Lim SY, Yamaguchi K, Itakura M, Chikazawa M, Matsuda T, Uchida K. Unique B-1 cells specific for both *N*-pyrrolated proteins and DNA evolve with apolipoprotein E deficiency. *J. Biol. Chem.*, Vol. 298: 101582（2022）
9）Chikazawa M, Yoshitake J, Lim SY, Iwata S, Negishi L, Shibata T, Uchida K. Glycolaldehyde is an endogenous source of lysine *N*-pyrrolation. *J. Biol. Chem.*, Vol. 295: pp. 7697–7709（2020）

謝　辞　本研究は，名古屋大学大学院生命農学研究科，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．本研究の遂行にあたり，学生時代から多大なご指導ご鞭撻を頂きました内田浩二先生，佐藤隆一郎先生に心から感謝申し上げます．また，多くのご助言を頂きました小城勝相先生，市育代先生，柴田貴広先生，井上順先生，清水誠先生，山内祥生先生，高橋裕先生，佐々木栄太先生，板倉正典先生に心より御礼申し上げます．本研究の遂行には，多くの共同研究者の皆様，研究室の学生の皆様に多大なご協力を頂きました．心より感謝申し上げます．最後に，本奨励賞にご推薦くださいました湊健一郎先生ならびにご支援賜りました学会の諸先生方，関係者の方々に感謝申し上げます．

低酸素条件下における代謝酵素群による集合体形成の発見およびその制御機構の解析

大阪公立大学大学院農学研究科　三　浦　夏　子

はじめに

出芽酵母やがん細胞等では，低酸素条件下で解糖系の代謝が亢進する．この代謝調節メカニズムは，低酸素に応答した転写調節に起因することが知られてきたが，低酸素条件下における各酵素の挙動や触媒機能の変化等については不明な点が多い．

筆者らは2013年に，出芽酵母を低酸素条件にさらすと細胞質内で解糖系酵素を含むタンパク質群が集合体を形成することを初めて報告し，集合体形成によって解糖系代謝が促進される可能性を示した[1]．この現象は2016年以降，他グループによってセンチュウの神経細胞[2]やがん細胞株[3,4]等で相次いで再確認され，集合体は“Glycolytic body (G-body)”等と名付けられた．

細胞内の代謝酵素が，特定の条件下で液-液相分離により集合体を形成する現象は近年注目を集めており，G-body以外の大規模な酵素集合体としてはHeLa細胞内で *de novo* purine合成経路にかかわる酵素群が形成するPurinosomeが報告されている．筆者はG-bodyやPurinosomeを含む一過的に形成される酵素集合体群をまとめてMetabolic Enzymes Transiently Assembling (META) bodyと名付け[4]，その形成制御機構について解析を進めている．

1.　低酸素条件下における代謝酵素群による集合体形成の発見

解糖系酵素群はそのすべてが解糖系代謝以外の機能（moonlighting機能）をもつことが知られているが，moonlighting機能には細胞外における機能も含まれる．例えば解糖系酵素の中でも細胞内での存在量が最も多い酵素の一つであるエノラーゼは，細胞外で細胞表面に結合することでプラスミノーゲン受容体等として機能する．一方で，解糖系酵素が細胞外に分泌されるメカニズムは2010年代当時全く不明であった．筆者らは解糖系酵素の分泌経路を調べる目的で，各種解糖系酵素に蛍光タンパク質をタグ付けして出芽酵母内で発現し，いくつかの解糖系酵素が確かに細胞外に分泌されていることを示した[5]．筆者らはまたその過程で偶然，静置培養した細胞質内で解糖系酵素群が集合体を形成することを見出した．さらに培養方法を工夫することで，培養液中の酸素濃度が低下した低酸素条件下でこの集合体が形成されることが明らかになった（図1）．筆者らは解糖系酵素群の中でも特に細胞内での存在量が多いエノラーゼについて，集合体を形成しない1アミノ酸変異を見出し，これを導入した集合体形成不全株を構築して細胞内での酵素集合体形成が細胞の代謝に与える影響を検証した．大阪大学の福崎研究室で開発された，代謝ターンオーバー解析を用いてグルコースからピルビン酸・オキサロ酢酸への代謝変換をそれぞれ経時的に追跡したところ，集合体を形成する株では集合体形成不全株に比べて，低酸素条件下でより迅速に代謝変換が進んでいた．これは細胞が低酸素条件下で代謝酵素群の集合体を形成し，酵素間の距離を縮めることで多段階からなる生合成反応を効率化していることを示唆するものであり，従来の転写制御に加えた解糖系代謝調節の新たな仕組みとして注目を集めている．

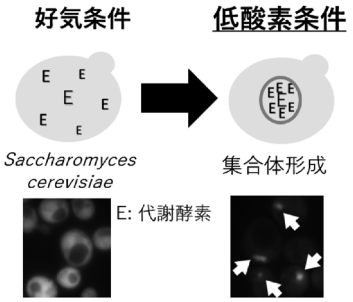


図1.　低酸素条件下における集合体形成

2.　低酸素条件下でタンパク質の局在解析を行うための手法開発

低酸素条件下での解糖系酵素群による集合体形成は，出芽酵母以外にも様々な細胞で存在が確認されてきたが，その制御機構には不明な点が多い．研究の進展が妨げられている原因の一つとして，低酸素培養に用いる手法があげられる．従来の手法では100 mLないし2 mLのバイアルに培養液を入れ，培養前に二酸化炭素を吹き込むことで強制的に培地を低酸素状態にしていた．この手法で集合体の形成と観察を行う際は，一度に多数のサンプルを扱うことが困難であり，また操作に習熟が必要であるため，再現性のあるデータをとるためには長い時間を要した．そこでまず，集合体形成の観察を迅速に多サンプルで行える，簡易な低酸素培養系の検討を行った．

様々な手法を検討したところ，解糖系酵素群の集合体は固形培地・液体培地どちらで培養した場合も形成されること，培養系を小スケール化することで集合体形成がみられる時期が早くなることが明らかとなった．また，96ウェルプレートと低酸素インキュベーターを組み合わせることで，培地量を従来の約500分の1以下に抑えた150 μLスケールで安定的に低酸素状態を維持できる培養系を構築することに成功した[6]．

構築した小スケール低酸素培養法は，集合体形成酵素の動態を追跡するほか，集合体形成に影響する物質のスクリーニングにも使用可能である．そこで，G-bodyを形成する3つの酵素（エノラーゼ，ピルビン酸キナーゼ，ホスホグリセリン酸ムターゼ）について経時的な動態を追跡したところ，各酵素の集合順序は厳密に規定されており，3つの酵素の中でもエノラーゼが最も早く集合することが明らかになった（図2）[6]．さらに，AMPK阻害剤であるDorsomorphinが濃度依存的にG-body形成を遅延させることを見出した[6]．

G-bodyは出芽酵母だけでなく，肝がん細胞株を含む複数のがん細胞株でも確認できることから，病態への関連についても

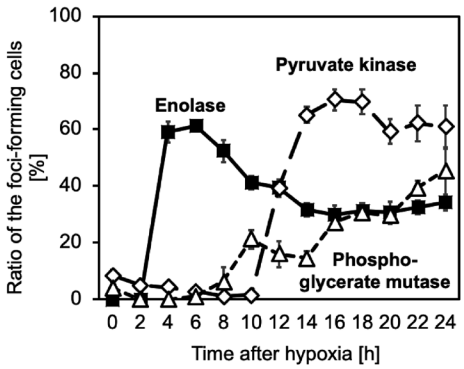


図2. 解糖系酵素による集合体形成の経時変化

注目が集まっている．G-body の形成制御による細胞代謝の調節効果を捉えるには，リアルタイムでの代謝測定が有効である．そこで，細胞から個体に至る様々な系で，超偏極^{13}C-NMR等を用いて低酸素条件下で簡便にかつ非侵襲的に糖代謝のターンオーバーを測定可能な系の構築を進めてきた．具体的には，がん細胞の三次元カプセル化法を工夫し，特定の直径においてがん細胞株を簡便に低酸素培養できること，三次元培養した細胞を用いて低酸素条件下における放射線治療効果を超偏極^{13}C-NMR で検証できることを示した[7]．さらに，低酸素条件下で特異的にみられる代謝変換反応である，2-ヒドロキシグルタル酸の生成を非侵襲的に捉えることのできる，超偏極^{13}C-NMR用の新たなプローブを開発した[8,9]．ここで構築したがん細胞株の三次元培養系は，出芽酵母等を用いた微生物の培養系にも適用可能である．

以上により，*in vivo*, *in vitro* それぞれの条件下において，低酸素条件下における代謝酵素集合体の形成に伴った代謝変化を追跡できる系を構築できた．

3. 集合体形成制御機構の解析

低酸素条件下における解糖系酵素群による集合体形成機構は，現在もほとんど明らかになっていない．いくつかの阻害剤や遺伝子ノックアウト等により，集合体の形成が遅延あるいは抑制されることは見出されている[1,3]が，細胞の生育に影響を与えることなく，集合体の形成のみを完全に阻害することは現状では不可能である．筆者は集合体を形成する酵素群のアミノ酸配列が集合体形成の制御メカニズムの鍵を握ると考えて，すべての集合体形成酵素がもつアミノ酸配列について解析を進めている．特にエノラーゼでは，初期の研究により，N-末端の5–25番目に位置するアミノ酸が集合体形成に深くかかわること，22番目のバリン残基をアラニンに置換すると集合体形成が阻害されることを示した[1]．エノラーゼがもつ集合体形成領域は分子表面に位置しており，液–液相分離するタンパク質でみられる Intrinsically disordered region と異なって明確な構造をとることが結晶構造解析により示されている．したがって，エノラーゼの集合体形成機構には既知の液–液相分離タンパク質とは異なる原理が働いていることが予想される．今後，前述した小スケール低酸素培養法などを活用することで，集合体の形成制御にかかわる分子や修飾機構等が明らかになると期待できる．

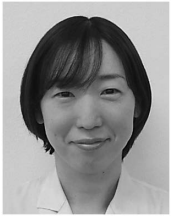
おわりに

低酸素条件下における酵素群の集合体形成について筆者らが2013年に初めて報告してから今年で10年になる．この間，様々なグループにより出芽酵母をはじめとする広範な真核細胞で同様の現象が観察・追試され，筆者らのグループでも低酸素培養法の開発を進めたことで，ようやくこの現象が存在することを世界中の誰もが簡単に確認できる状況を整えることができた．集合体形成の制御機構やその機能にはまだ不明な点が多く残されているが，今後は本稿で紹介した手法などを用いることで，酵素集合体が関与する生命現象の解明や，酵素集合体の形成原理を用いたものづくりへと展開を進めていきたい．

(引用文献)

1) Miura N, Shinohara M, Tatsukami Y, Sato Y, Morisaka H, Kuroda K, Ueda M. Spatial reorganization of *Saccharomyces cerevisiae* enolase to alter carbon metabolism under hypoxia. *Eukaryotic Cell*, 12, 1106–1119(2013).
2) Jang S, Nelson JC, Bend EG, Rodríguez-Laureano L, Tueros FG, Cartagenova L, Underwood K, Jorgensen EM, Colón-Ramos DA. *Neuron*, 90, 278–291(2016).
3) Jin M, Fuller GG, Han T, Yao Y, Alessi AF, Freeberg MA, Roach NP, Moresco JJ, Karnovsky A, Baba M, Yates JR, Gitler AD, Inoki K, Klionsky DJ, Kim JK. *Cell Rep.*, 20, 895–908(2017).
4) Miura N. Condensate formation by metabolic enzymes in *Saccharomyces cerevisiae*. *Microorganisms*, 10(2), 232(2022).
5) Miura N, Kirino A, Endo S, Morisaka H, Kuroda K, Takagi M, Ueda M. Tracing putative trafficking of the glycolytic enzyme enolase via SNARE-driven unconventional secretion. *Eukaryotic Cell*, 11, 1075–1082(2012).
6) Yoshimura Y, Hirayama R, Miura N*, Utsumi R, Kuroda K, Ueda M, Kataoka M. Small-scale hypoxic cultures for monitoring the spatial reorganization of glycolytic enzymes in *Saccharomyces cerevisiae*. *Cell Biology International*, 45, 1776–1783(2021).
7) Read GH, Miura N, Carter JL, Kines KT, Yamamoto K, Devasahayam N, Cheng JY, Camphausen KA, Krishna MC, Kesarwala AH. Three-dimensional alginate hydrogels for radiobiological and metabolic studies of cancer cells. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 171, 197–204(2018).
8) Miura N, Mushti C, Sail D, Bingham J, Yamamoto K, Brender JR, Seki T, Matsumoto S, Camphausen KA, Krishna MC, Swenson RE, Kesarwala AH. Synthesis of [1-^{13}C-5-^{12}C]-alpha-ketoglutarate enables non-invasive detection of 2-hydroxyglutarate. *NMR in Biomedicine*, e4588(2021).
9) AbuSalim JE, Yamamoto K, Miura N, Blackman B, Brender JR, Mushti C, Seki T, Camphausen KA, Swenson RE, Krishna MC, Kesarwala AH. Simple esterification of [1-^{13}C]-alpha-ketoglutarate enhances membrane permeability and allows for noninvasive tracing of glutamate and glutamine production. *ACS Chemical Biology*, 16, 2144–2150(2021).

謝　辞　低酸素条件下における解糖系酵素の集合体形成は，京都大学大学院農学研究科の植田充美先生の研究室で博士後期課程在籍中に見出し，その後の解析は大阪府立大学大学院生命環境科学研究科（現大阪公立大学大学院農学研究科）の片岡道彦先生の研究室で行っています．常に温かくご指導をいただいてきました，植田先生と片岡先生に心から御礼申し上げます．また，両研究室のスタッフ・学生の皆様，研究の展開にご助力いただいたすべての皆様に，厚く御礼申し上げます．



ヒトに棲息するビフィズス菌を中心とした腸内細菌に関する研究

森永乳業株式会社　堀　米　綾　子

はじめに

私たちヒトの腸管に棲息する腸内細菌は，ヒトが作り出すことのできない有用物質の産生や，病原性細菌の腸管への定着抑制などにより，ヒトの健康に大きく貢献している．腸内細菌叢は，食事などの生活習慣や薬の服用などさまざまな因子の影響を受けるが，加齢によっても構成が変化することが報告されている．離乳前の乳児腸管内には，ビフィズス菌が非常に高い割合で存在しており，乳児の健全な成育に大きく貢献すると考えられているが，離乳期を境に減少し，10～50代では比較的安定しているものの，60代以降さらに減少する．このような腸内細菌叢の加齢による変化は，加齢性疾患と関連することが示されており，腸内細菌叢の適切な制御が疾患予防の観点から重要であると考えられる．

本稿では，ヒト腸管に棲息するビフィズス菌の特徴に関する研究および，高齢者に特徴的な腸内細菌叢を制御する方法の開発に向けた取り組みについて紹介する．

1.　ヒト腸管に棲息するビフィズス菌の特徴

1-1.　ビフィズス菌の種類

*Bifidobacterium*属には，現在100種類以上の種や亜種が分離・同定されている．ビフィズス菌は主に動物や昆虫の腸管に棲息しているが，興味深いことに菌種ごとに棲息する場所が異なることが知られている．主にヒト腸管に棲息するビフィズス菌（Human-Residential Bifidobacteria; HRB）は10菌種程度であり，さらに乳児と成人で棲息する菌種が異なる（それぞれ乳児型HRB, 成人型HRB）（図1）．ヒトおよび類人猿の腸内細菌叢を調査した研究からは，ビフィズス菌とそれぞれの宿主が，1,500万年以上にもわたり共進化してきたことが示唆されており[1]，各々の宿主の腸管に適応しながらそれぞれ特徴を有した菌種に進化してきたことが推測される．

1-2.　ヒト腸管に棲息するビフィズス菌と母乳との親和性

我々は，HRB（乳児型HRB）と，ヒトに棲息していないビフィズス菌（Non-HRB）の本質的な違いを明らかにすべく，ゲノム情報に基づく研究を実施している[2]．ゲノム解析の結果，乳児型HRBにはヒトミルクオリゴ糖（Human Milk Oligosaccharides; HMOs）の資化に関連する遺伝子が多く分布していることが明らかとなった．この結果は，「乳児型HRBは，Non-HRBにはないHMOs資化能を有している」という，当研究グループのin vitro試験結果[3]と一致していた．さらに，母乳および母乳に含まれる代表的な抗菌成分であるリゾチームを用いた培養試験から，乳児型HRBはリゾチーム耐性と母乳中での増殖能がともに高いこと，一方でNon-HRBはリゾチーム耐性が低く母乳中では増殖するどころか，ほとんどの菌株が死滅してしまうことが明らかとなった[4]．

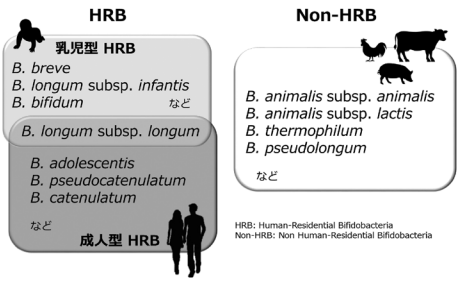


図1.　ビフィズス菌の棲息場所の違い

ゲノム情報に基づいて実施した一連の試験から，高いHMOs資化能に加えて，リゾチームへの耐性機構を獲得した乳児型HRBは，母乳との親和性を高めることで乳児腸管という特殊な環境に高度に適応してきたと考えられる（図2）．

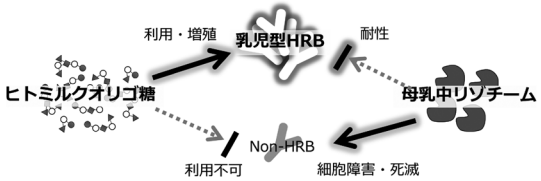


図2.　乳児型HRBと母乳との親和性

さらに，HRB特有の代謝産物に焦点を当てた研究からは，Non-HRBと比較して，HRBでは葉酸[5]が，乳児型HRBではトリプトファン代謝産物であるインドール-3-乳酸（ILA）[6]の産生能が高いことが示された．ILAは抗菌作用，免疫調節作用，抗炎症作用，神経細胞分化促進作用などを有することが示されていることから，乳児型HRBが産生したILAは，乳児期の感染防御や免疫機能の発達に寄与するものと考えられる．

1-3.　HRB菌株の低出生体重児への作用

我々は，上述の研究結果などからヒトにはHRBが最も適していると考え，乳児から分離したビフィズス菌を中心としたさまざまなHRB菌株の研究開発を進めている．ここでは，小児科領域の疾患予防・健康維持において数多くの研究成果が報告されている*Bifidobacterium breve* M-16V（M-16V）について紹介したい．

健康な乳児の腸管から分離されたM-16Vは，これまでに早産児や低出生体重児を含む乳児に対して，腸内細菌叢改善作用，感染防御作用，壊死性腸炎発症リスク低減作用，アレルギー症状緩和作用などが報告されている．我々はM-16Vの持続的な作用を調査するため，M-16V投与終了後の定着性および腸内細菌叢への影響を評価した[7]．低出生体重児に生後からNICU入院中毎日M-16V（10億／日）を投与したところ，投与終了後数週間経過した時点においてもM-16Vが腸管内に定着していることが明らかになった（図3）．さらにM-16V投与群

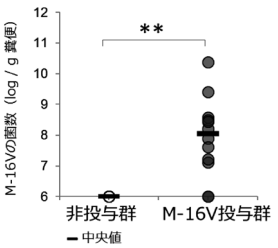


図3. 投与終了後数週間後のM-16 V の定着性

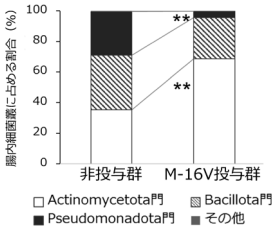


図4. M-16 V による腸内細菌叢改善作用

では非投与群と比較して *Bifidobacterium* 属が属する Actinomycetota（旧 Actinobacteria）門の占有率が高く，大腸菌などが属する Pseudomonadota（旧 Proteobacteria）門の占有率が低かったことから（図4），M-16V 投与による持続的な腸内細菌叢改善作用が示された．

さまざまな研究から出生後早期に腸内細菌叢に対して適正な介入を行うことが，将来の健康に大きく寄与すると推測されることから，上述した M-16V による持続的な腸内細菌叢改善作用は，多くの子どもたちの未来の健康に繋がるものと考えられる．

2. 高齢者の腸内細菌叢制御に向けて

我々の研究グループにより，高齢者型の腸内細菌叢への変化が，全身性の加齢性疾患の発症リスク上昇に繋がる可能性が示されている[8]．そこで我々は加齢に伴い減少する菌群[9]に着目し，それを増加させるようなプレバイオティクスに関する研究に取り組んでいる．ここでは，加齢に伴い減少する菌群の中でも抗肥満・糖尿病作用などが確認されている *Blautia* 属細菌に関する研究を紹介する．

ヒト腸管を模した培養条件で糞便を培養するヒト腸管モデルを用いて，さまざまなプレバイオティクス素材を検討したところ，HMOs の主要成分のひとつである 2′-フコシルラクトース（2′-FL）が，*Blautia wexlerae* を増殖させることを明らかにした．そこで，その増殖作用メカニズムについて詳細な解析を実施した[10]．7名の被験者より採取した糞便について，人工腸管モデルを用いて 2′-FL の細菌叢への影響を評価したところ，7名中5名（レスポンダー）では糞便細菌叢中の *B. wexlerae* が大幅に増加したのに対し，他の2名（ノンレスポンダー）では減少し，2′-FL の *B. wexlerae* 増殖作用には糞便ドナーによる個人差があることが明らかになった．2′-FL の利用には，2′-FL をフコースと乳糖に分解する GH95 α-L-フコシダーゼが重要であるため，各糞便中のメタゲノム情報を用いて，フコシダーゼ遺伝子の存在量や種類を解析した結果，レスポンダーの糞便中には，菌体内フコシダーゼ遺伝子と比較して菌体外フコシダーゼ遺伝子が多く，ノンレスポンダーではその逆であった．これらすべての遺伝子はレスポンダーで増殖した *B. wexlerae* 由来の遺伝子では無かったことから，レスポンダー糞便中の *B. wexlerae* は，他の細菌が 2′-FL を菌体外で分解して生じたフコースや乳糖を利用して増殖したと推測された．実際に，*B. wexlerae* は 2′-FL を利用して増殖が出来ない一方で，フコースと乳糖を利用して増殖できることが確認された．ノンレスポンダーでは，菌体内フコシダーゼを保有する細菌（*Bifidobacterium pseudocatenulatum*）が多く，2′-FL がそれらの細菌に取り込まれて菌体内で分解・利用されていると推測された．続いて，菌体外フコシダーゼを保有する細菌を添加することによってノンレスポンダーの糞便中でも *B. wexlerae* が増殖するかを検証した．菌体外フコシダーゼを持つ *Bifidobacterium bifidum* MCC2030 を添加し，ノンレスポンダーの糞便を 2′-FL を糖源とした培地で培養した結果，非添加と比較して，*B. wexlerae* が大幅に増加することが示された．以上の結果から，2′-FL による *B. wexlerae* の増殖メカニズム（図5）が明らかになると同時に，加齢による腸内細菌叢の変化を，2′-FL や 2′-FL と *B. bifidum* の組み合わせにより制御できる可能性が示された．

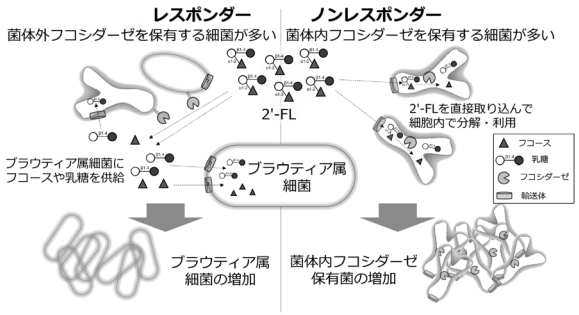


図5. 2′-フコシルラクトースによる *Blautia* 属細菌増殖作用メカニズム

3. おわりに

本稿では，HRB の特徴および高齢者の腸内細菌叢制御に向けての取り組みについて紹介した．1899年にパスツール研究所の Tissier 博士によりビフィズス菌が発見されてから 120年余り経過した現在においても，ビフィズス菌の機能性に関する研究報告は増え続けている．加えて，ビフィズス菌以外の腸内細菌の重要性も飛躍的なスピードで蓄積されている．今後も我々は，ビフィズス菌に秘められた機能性やその作用機序に加え，ビフィズス菌を含む腸内細菌叢全体の理解や制御に関する取り組みを通じて人々の健康に貢献すべく研究に邁進したい．

（引用文献）

1）Moeller AH *et al. Science*, Vol. 353, p. 380–382,（2016）
2）Odamaki T *et al. Int J Genomics*, 2015, 567809,（2015）
3）Xiao J *et al. Appl Environ Microbiol*, Vol. 76, p. 54–59,（2010）
4）Minami J *et al. Benef Microbes*, Vol. 7, p. 53–60,（2016）
5）Sugahara H *et al. Biosci Microbiota Food Heal*, Vol. 34, p. 87–93,（2015）
6）Sakurai T *et al. Microorganisms*, Vol. 7, p. 340,（2019）
7）Horigome A *et al. Front Microbiol*, Vol. 12, 610080,（2021）
8）Yoshimoto S *et al. Gut Microbes*, Vol. 13, e1865705,（2021）
9）Odamaki T *et al. BMC Microbiol*, 16, 90,（2016）
10）Horigome A *et al.* Front Microbiol, Vol. 13, 913624,（2022）

謝　辞　本研究は，森永乳業株式会社にて，基礎研究所をはじめとする関係者の方々にご指導・ご助言いただきながら行われたものです．また，1-3 は順天堂大学の清水俊明教授，久田研准教授との研究であり，先生方に多くのご支援・ご指導を賜りました．本研究に携わった全ての方々のご尽力とサポート無しではこのような賞をいただくことはできませんでした．この場をお借りして厚く御礼申し上げます．

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
73	令和4年（2022）	植物ホルモン応答機構の分子基盤	上口(田中)美弥子	名大生物機能セ
74	令和4年（2022）	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	阪井　康能	京大院農

日本農芸化学会功績賞

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
1	昭和61年（1986）	微生物資源の分類と菌株保存	飯塚　廣	東京理大
2	昭和61年（1986）	乳および卵蛋白質の構造と機能に関する生化学的ならびに物理化学的研究	山内　邦男	東大農
3	昭和62年（1987）	抗生物質研究における生物有機化学的展開	大岳　望	東大応微研
4	昭和62年（1987）	デンプン科学における物理化学的手法の展開	小野宗三郎	前阪府大
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
72	令和4年（2022）	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	阿部　敬悦	東北大院農
73	令和4年（2022）	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	奥村　克純	三重大院生物資源

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）			田中　智子	江崎グリコ
109（ハ）			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）			古川　美子	松山大薬
110（ハ）			伊賀瀬道也	愛媛大医
110（ニ）			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）	
112（イ）	令和4年　（2022）	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	森田　悠治	キリンホールディングス
112（ロ）			鈴木　弘章	キリンホールディングス
112（ハ）			山崎　雄大	キリンホールディングス
112（ニ）			藤原　大介	キリンホールディングス
113	令和4年　（2022）	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（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

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
34（イ）	昭和37年（1962）	『はなひりのき』の有効成分“Grayanotoxin”の構造に関する研究	岩佐　順吉	岡山大農
（ロ）			熊沢善三郎	京大農
35	昭和37年（1962）	微生物のケト酸代謝に関する研究	栃倉辰六郎	京大農
36	昭和37年（1962）	フラボノイド色素の化学的研究	中林　敏郎	静岡大農
37	昭和37年（1962）	醗酵菌類によるペントザン並びにペントース代謝の研究	福井　作蔵	東大応微研
38	昭和37年（1962）	ロテノンおよび関連化合物の完全合成	宮野　眞光	東大農
39	昭和38年（1963）	サリゲニン環状燐酸エステルの研究	江藤　守總	九大農
40	昭和38年（1963）	微生物法による絹糸蛋白質の化学的特性と合成ポリアラニン繊維に関する研究	桐村　二郎	味の素中研
41	昭和38年（1963）	パパインの酵素作用に関する研究	副島　正美	東北大農
42	昭和38年（1963）	有機燐殺虫剤の研究	西沢　吉彦	住友化学工業
43	昭和38年（1963）	X線ディフラクトメーターによる澱粉の研究	檜山　　進	阪大産研
44	昭和38年（1963）	乳酸菌のイソメラーゼに関する研究	山中　　啓	香川大農
45	昭和39年（1964）	植物による硫酸からの含硫アミノ酸合成の生化学的研究	旭　　正	名大農
46	昭和39年（1964）	アントシアニンとその褪色酵素に関する研究	坂村　貞雄	北大農
47	昭和39年（1964）	放線菌の生産する殺虫成分Piericidin Aに関する研究	高橋　信孝	東大農
48	昭和39年（1964）	グルタミン酸醗酵におけるビオチンの作用に関する研究	田中　勝宣	協和発酵
49	昭和39年（1964）	麦類赤黴病菌の色素Rubrofusarinの化学構造	田中　　博	名大農
50	昭和39年（1964）	糸状菌の耐酸性α-アミラーゼに関する研究	蓑田　泰治	東大農
51	昭和40年（1965）	蚕黒きょう病菌の生産する毒素Destruxin Bの化学構造	久山　眞平	東大農
52	昭和40年（1965）	テアニンの生合成に関する研究	佐々岡　啓	京大食研
53	昭和40年（1965）	麹菌のα-アミラーゼの生成に関する研究	外村　健三	醗酵研
54	昭和40年（1965）	鶏卵卵白の泡立ちに関する研究	中村　　良	名大農
55	昭和40年（1965）	Ciliatineの生化学的研究	堀口　雅昭	東大農
56	昭和40年（1965）	ジベレリン関連諸物質の合成に関する研究	森　　謙治	東大農
57	昭和41年（1966）	合成薄荷に関する研究	上田　博夫	阪府大農
58	昭和41年（1966）	糸状菌のペクチン質分解酵素に関する研究	遠藤　　章	三共
59	昭和41年（1966）	新植物生長調節物質abscisin IIに関する化学的研究	大熊　和彦	理研
60	昭和41年（1966）	Blasticidin Sの化学構造の決定	大岳　　望	東大応微研
61	昭和41年（1966）	微生物に対する表面活性剤の作用とその応用	大林　　晃	鹿児島大農
62	昭和41年（1966）	天然フェノール化合物の合成に関する研究	深海　　浩	京大農
63	昭和41年（1966）	筋肉蛋白質の代謝回転	舩引　龍平	岩手大農
64	昭和41年（1966）	糸状菌溶解酵素及び糸状菌細胞表層の研究	掘越　弘毅	理研
65	昭和41年（1966）	微生物プロテアーゼのエラスターゼ活性と特異性に関する研究	森原　和之	塩野義製薬
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

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
104	昭和46年（1971）	ビタミン類の糖化合物に関する研究	鈴木　幸雄	岡山大農生研
105	昭和46年（1971）	微生物によるコレステロール側鎖の切断に関する研究	長澤道太郎	野田産研
106	昭和46年（1971）	植物細胞培養による脱分化・再分化の生化学的研究	山田　康之	京大農
107	昭和46年（1971）	グルコン酸菌の糖および糖アルコールの酸化還元酵素系に関する研究	山田　雄三	静岡大農
108	昭和47年（1972）	ヒマ種子有毒タンパク質リシンに関する研究	石黒　正恒	九大農
109	昭和47年（1972）	殺魚性リグナン justicidin 類に関する研究	大田　啓一	静岡大農
110	昭和47年（1972）	魚毒植物の活性成分に関する研究	河津　一儀	岡山大農
111	昭和47年（1972）	大腸菌におけるリン脂質生合成の調節機構に関する研究	鬼頭　　誠	京大食研
112	昭和47年（1972）	微生物による Ribonucleotide 関連物質の代謝と利用に関する研究	坂井　拓夫	阪府大農
113	昭和47年（1972）	蚕黒きょう病に関する化学的研究	鈴木　昭憲	東大農
114	昭和47年（1972）	コリシンの作用機構に関する研究	別府　輝彦	東大農
115	昭和47年（1972）	アルギニンラセマーゼに関する研究	寄藤　高光	信州大農
116	昭和48年（1973）	ヒトデの排卵・卵成熟分裂機構に関する化学的研究	池上　　晋	東大農
117	昭和48年（1973）	リゾチームの活性中心構造に関する化学的ならびに物理化学的研究	井本　泰治	山口大農
118	昭和48年（1973）	Φx174DNA の合成とそれにおよぼす宿主機能に関する研究	駒野　　徹	京大農
119	昭和48年（1973）	細菌による L-グルタミン酸の菌体外透過蓄積機構に関する研究	渋川　　満	旭化成工業
120	昭和48年（1973）	Phytohemagglutinin（植物性赤血球凝集素）の生化学的研究	髙橋　孝雄	三重大農
121	昭和48年（1973）	蝿毒草殺虫成分の研究	谷口　栄二	九大農
122（イ）	昭和48年（1973）	マロラクチック発酵と同発酵細菌増殖促進―新化合物“グルコシルパントテン酸”に	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）	多糖類ビリドキサール酵素の反応機構とアミノ酸合成への応用に関する研究	熊谷　英彦	京大農
160	昭和53年（1978）	昆虫のフェロモンに関する研究	桑原　保正	筑波大応生化
161	昭和53年（1978）	C_3 および C_4 光合成炭酸固定の酵素化学的研究	杉山　達夫	静岡大農
162	昭和53年（1978）	Tunicamycin の発見とその作用機作に関する研究	高月　　昭	東大農
163	昭和53年（1978）	代謝制御因子としての栄養素の機能に関する研究	中野紀和男	名大農
164	昭和54年（1979）	酢酸菌の糖質代謝系酵素に関する研究	足立　収生	山口大農
165	昭和54年（1979）	長鎖ジカルボン酸の発酵生産に関する研究	内尾　良輔	味の素
166	昭和54年（1979）	真核細胞のポリペプチド鎖延長機構に関する研究	江尻慎一郎	岩手大農
167	昭和54年（1979）	酵素法によるペニシリン、セファロスポリン類の生産に関する研究	岡地　　諒	協和発酵工業
168	昭和54年（1979）	クジラ、魚類の脳下垂体ホルモンの単離と化学構造に関する研究	川内　浩司	北里大水産
169	昭和54年（1979）	ビタミン B_6 の生合成に関する研究	谷　　吉樹	京大農
170（イ）	昭和54年（1979）	バーレー葉たばこ香気成分の化学的研究	藤森　　嶺	専売中研
（ロ）			金子　　肇	専売中研
171	昭和54年（1979）	大豆グリシニンの生合成に関する研究	森　　友彦	京大食研
172	昭和55年（1980）	複雑な生物活性天然物の立体特異的全合成	磯部　　稔	名大農
173	昭和55年（1980）	微生物のメタノール代謝に関する酵素化学的研究	加藤　暢夫	鳥取大工
174（イ）	昭和55年（1980）	異担子菌酵母における接合管形成誘導物質に関する化学的研究	神谷　勇治	理研
（ロ）			坂神　洋次	東大農
175	昭和55年（1980）	生体膜の構造と機能における脂質の役割	塚越　規弘	名大農
176	昭和55年（1980）	昆虫に対してフェロモン作用を持つ物質に関する研究	西野　親生	三菱化成生命研
177	昭和55年（1980）	種子に含まれる植物生理活性成分に関する研究	福井　宏至	京大薬
178	昭和55年（1980）	枯草菌菌体外酵素特に α-アミラーゼの生産制御とそのクローニング	山根　國男	東大応微研
179	昭和55年（1980）	電子伝達系阻害物質ピエリシジン類に関する生物有機化学的研究	吉田　茂男	東大農
180	昭和56年（1981）	罹病植物におけるファイトアレキシン生成・蓄積機構の酵素学的研究	大羽　和子	名大農

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
181	昭和56年（1981）	物理化学的方法論による微生物有機化学の新展開	柿沼　勝己	東工大理
182	昭和56年（1981）	偏性嫌気性細菌 *Selenomonas ruminantium* の表層膜の構造に関する研究	神尾　好是	信州大医
183	昭和56年（1981）	生物活性を有する脂環式化合物の合成研究	北原　　武	東大農
184	昭和56年（1981）	固定化酵素の利用に関する理論的ならびに実験的研究	小林　　猛	名大農
185	昭和56年（1981）	食品の脂質系におけるアミノ・カルボニル反応に関する研究	須山　享三	東北大農
186	昭和56年（1981）	ポリオーマウイルスの全遺伝子構造の決定と発癌遺伝子の同定	添田　栄一	国立遺伝研
187	昭和56年（1981）	米のタンパク質顆粒およびアリューロン顆粒に関する研究	田中　國介	京大食研
188	昭和56年（1981）	微生物の生産する糸状細胞壁溶解酵素に関する研究	富永　嘉男	阪市工研
189（イ）	昭和56年（1981）	植物の成長制御に関与する内生生理活性物質の生物有機化学的研究	山口五十麿	東大農
（ロ）			山根　久和	東大農
190	昭和57年（1982）	鱗翅目昆虫性フェロモンに関する生物有機化学的研究	安藤　　哲	カリフォルニア大
191	昭和57年（1982）	サガミシンおよび関連アミノ配糖体抗生物質の生合成と発酵	加瀬　　広	協和発酵工業
192	昭和57年（1982）	植物防御反応に関する細胞内高、低分子性物質の生物化学的研究	小島　峯雄	名大農
193	昭和57年（1982）	DNA関連酵素の特性とその応用に関する研究	宍戸　和夫	理研
194	昭和57年（1982）	枯草菌プラスミドを使った枯草菌遺伝子操作系の開発	田中　暉夫	三菱化成生命研
195	昭和57年（1982）	真菌細胞壁多糖の構造と生合成に関する研究	中島　　佑	東北大農
196	昭和57年（1982）	特異な環構造を有する生理活性天然物の合成研究	中原　義昭	理研
197	昭和57年（1982）	タンパク食品の開発に対するペプチド化学的研究	的場　輝佳	京大食研
198	昭和57年（1982）	レダクトン類による細胞内DNA鎖の切断に関する研究	村上　浩紀	九大農
199	昭和57年（1982）	細菌の新しい酵素合成調節機構の解明と *in vivo* 遺伝子操作系の開発	室岡　義勝	広島大工
200	昭和58年（1983）	免疫調節活性を有する細菌細胞表層複合糖質成分の有機合成化学的研究	木曾　　真	岐阜大農
201	昭和58年（1983）	生体高分子の水和現象に関する物理化学的研究	月向　邦彦	名大農
202	昭和58年（1983）	DNAに働く酵素およびタンパク質の遺伝生化学的研究	柴田　武彦	理研
203	昭和58年（1983）	細菌におけるグルタミン–グルタミン酸生合成系の機能解析と応用	立木　　隆	京大農
204	昭和58年（1983）	大腸菌における抗生物質高感受性変異の機構	玉城　成夫	東大応微研
205	昭和58年（1983）	カイコ脳ホルモンの精製と単離	長澤　寛道	東大農
206	昭和58年（1983）	酸化型アスコルビン酸とアミノ酸の反応による新しい遊離基化合物の生成と褐変化反応	林　　建樹	名大農
207	昭和58年（1983）	*Bacillus subtilis* の変異株によるグアノシンの生産に関する研究	松井　　裕	味の素中研
208	昭和58年（1983）	メチオニン、スレオニンによる体タンパク質節約作用に関する研究	横越　英彦	名大農
209	昭和58年（1983）	カゼインの特殊構造と特性に関する解析とその応用	吉川　正明	京大農
210	昭和59年（1984）	微生物におけるビオチンの代謝機構とその制御に関する研究	和泉　好計	京大農
211	昭和59年（1984）	DNA傷害突然変異に関する生化学的研究	井上　　正	国立遺伝研
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

No.	受賞年度		業績論文表題	氏名	所属（当時）
257	昭和63年	(1988)	活性酸素による遺伝子核酸損傷機構	森田　潤司	同志社女大家政
258	昭和63年	(1988)	分泌酵素遺伝子の導入による酵母*Saccharomyces cerevisiae*の育種	山下　一郎	広島大工
259	昭和63年	(1988)	大腸菌*phoA*遺伝子を用いた有用蛋白の分泌生産	依田　幸司	東大農
260	平成元年	(1989)	大腸菌の細胞分裂酵素の研究	石野　史敏	東大応微研
261	平成元年	(1989)	種子タンパク質の高品質化に関する食品化学的並びに遺伝子工学的研究	内海　成	京大食研
262	平成元年	(1989)	細菌の含硫，含セレンアミノ酸代謝関連酵素の新しい機能と応用	江崎　信芳	京大化研
263	平成元年	(1989)	植物細胞壁多糖キシログルカンに関する研究	加藤　陽治	弘前大教育
264	平成元年	(1989)	植物培養細胞における炭酸固定機能に関する研究	佐藤　文彦	京大農
265	平成元年	(1989)	昆虫–植物間相互作用に関与する化学因子	西田　律夫	京大農
266	平成元年	(1989)	特異な生理活性を有する微生物生産物の検索とその化学的研究	林　英雄	阪府大農
267	平成元年	(1989)	微生物が生産するカルモデュリン依存性ホスホジエステラーゼの阻害剤に関する研究	松田　譲	協和発酵工業
268	平成元年	(1989)	対称性構造を有する化合物の不斉分子変換に関する研究	山本　行男	京大教養
269	平成元年	(1989)	光合成CO_2固定酵素，RuBisCO，の*in vivo*機能形態と光呼吸の機構	横田　明穂	阪府大農
270	平成2年	(1990)	cAMPによる大腸菌細胞増殖制御機構	内海龍太郎	近畿大農
271	平成2年	(1990)	昆虫の脱皮，変態に関与する神経ペプチド類の単離，構造解析	片岡　宏誌	東大農
272	平成2年	(1990)	食品タンパク質の変性と機能特性の発現	北畠　直文	京大食研
273	平成2年	(1990)	新しい蛋白質修飾酵素，Peptidylarginine deiminaseの機能と応用に関する研究	高原　英成	茨城大農
274	平成2年	(1990)	酵母菌における増殖・分化の調節機構に関する研究	土屋　英子	広島大工
275	平成2年	(1990)	食品・生体における脂質過酸化物の生成と作用機構に関する研究	寺尾　純二	食総研
276	平成2年	(1990)	サイトカイニン活性物質の構造―活性相関に関する研究	西川　司朗	三重大生資
277	平成2年	(1990)	食品に内在する膵酵素分泌情報の解明と動物消化管における情報認識機構	伏木　亨	京大農
278	平成2年	(1990)	酸性α-グルコシダーゼの活性部位に関する反応速度論的研究	松井　博和	北大農
279	平成2年	(1990)	植物生理機能の化学調節に関する研究	米山　弘一	宇都宮大農
280	平成3年	(1991)	新規微生物酵素を用いる有用アミドおよびアミノ酸の合成に関する研究	浅野　泰久	富山県大工
281	平成3年	(1991)	カラム液体クロマトグラフィーの連続化に関する基礎的研究とそのバイオリアクターへの応用	安達　修二	京大農
282	平成3年	(1991)	ステロールの吸収機構に関する研究	池田　郁男	九大農
283	平成3年	(1991)	細胞毒性を持つ海産天然物の立体選択的合成研究	市川　善康	三重大教育
284	平成3年	(1991)	動物細胞の増殖分化を制御する微生物二次代謝産物に関する化学的生物学的研究	長田　裕之	理研
285	平成3年	(1991)	無血清培養法による動物細胞の代謝調節に関する研究	白畑　実隆	九大院農
286	平成3年	(1991)	植物培養組織を用いたトロパンアルカロイド生合成の解析	橋本　隆	京大農
287	平成3年	(1991)	魚介類食中毒の原因となるポリエーテル化合物の化学構造	村田　道雄	東北大農
288	平成3年	(1991)	メタロセン型有機金属化合物の酵素的不斉変換	山崎　幸苗	工技院微工研
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

No.	受賞年度		業績論文表題	氏名	所属（当時）
337	平成8年	(1996)	エネルギー代謝変異による有用微生物の育種に関する研究	横田　篤	北大農
338	平成8年	(1996)	必須脂肪酸代謝及び細胞応答に関する分子細胞生物学的研究	横田　一成	島根大生資
339	平成8年	(1996)	プロリン残基に着目したタンパク質耐熱化に関する研究	渡部　邦彦	京府大農
340	平成9年	(1997)	IGF-I の活性発現機構に関する分子生物学的研究	加藤　久典	宇都宮大農
341	平成9年	(1997)	ニトリル変換酵素の物質生産への機能開発	小林　達彦	京大農
342	平成9年	(1997)	グルタチオン代謝の細胞生理の酵素分子生物学的解明と代謝酵素の構造と機能に関する研究	鈴木　秀之	京大農
343	平成9年	(1997)	蛋白質工学的手法による枯草菌プロテアーゼ・サチライシンの機能変換に関する研究	高木　博史	福井県大生資
344	平成9年	(1997)	生物発光・化学発光の励起分子形成機構に関する有機化学的研究	寺西　克倫	三重大生資
345	平成9年	(1997)	*N*-アシルアミノ酸ラセマーゼの機能と応用に関する研究	徳山　真治	静岡大農
346	平成9年	(1997)	酸素による遺伝子発現制御現象の解明とその動物細胞工学への応用に関する研究	永尾　雅哉	京大農
347	平成9年	(1997)	放線菌の気菌糸誘導に関する生物有機化学的研究	夏目　雅裕	東農工大農
348	平成9年	(1997)	海産無脊椎動物レクチンの構造と機能に関する研究	畠山　智充	長崎大工
349	平成9年	(1997)	消化酵素分泌細胞における開口分泌機構の研究	福岡　伸一	京大食研
350	平成10年	(1998)	好熱好気性・絶対独立栄養性水素細菌 *Hydrogenobacter thermophilus* TK-6株の CO_2・エネルギー代謝に関する研究	石井　正治	東大院農生科
351	平成10年	(1998)	セレクチンブロッカーを中心とする生理活性複合糖質の分子設計と合成に関する研究	石田　秀治	岐阜大農
352	平成10年	(1998)	植物糖蛋白質糖鎖の構造と機能及び植物細胞由来の *N*-グリカン遊離酵素に関する研究	木村　吉伸	岡山大農
353	平成10年	(1998)	メタノール資化性酵母における細胞機能制御の分子機構と応用開発に関する研究	阪井　康能	京大院農
354	平成10年	(1998)	ヒト抗体の機能発現とその多面的制御に関する研究	立花　宏文	九大農
355	平成10年	(1998)	ブドウ球菌ロイコシジン及び γ ヘモリジンの構造と血球崩壊機構に関する研究	成谷　宏文	東北大農
356	平成10年	(1998)	軸性キラル試薬を用いる NMR構造解析法の開発とその応用	福士　幸治	北大農
357	平成10年	(1998)	呼吸鎖電子伝達系キノン・コネクションの生物有機化学的研究	三芳　秀人	京大院農
358	平成10年	(1998)	細菌胞子における発芽の分子論的解明	森山　龍一	名大農
359	平成10年	(1998)	植物病害虫に関わる生物活性物質の合成研究	渡邉　秀典	東大院農生科
360	平成11年	(1999)	植物特異的生理現象の解明に向けた機能プローブの創製研究	浅見　忠男	理研
361	平成11年	(1999)	*Saccharomyces cerevisiae* のストレス応答におけるグルタチオン代謝の遺伝生化学的研究	井上　善晴	京大食研
362	平成11年	(1999)	分裂酵母の分化を制御する情報伝達系の解析	川向　誠	島根大生資
363	平成11年	(1999)	組織培養によるコケ植物の二次代謝産物の生合成研究	田崎　弘之	帯畜大畜産
364	平成11年	(1999)	腸球菌の性フェロモンシグナリングに関する生物有機化学的・分子生物学的研究	中山　二郎	東大院農生科
365	平成11年	(1999)	酵母の細胞増殖に必須な機能分子に関する研究	平田　大	広島大院先端
366	平成11年	(1999)	有機合成化学的手法を用いた生体触媒の機能解析と応用に関する研究	平竹　潤	京大化研
367	平成11年	(1999)	イネ種子発芽制御の分子メカニズム	三ツ井敏明	新潟大院自然科学
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

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
412	平成16年（2004）	細胞老化を規定する分子機構の解明とその応用に関する研究	片倉　喜範	九大院農
413	平成16年（2004）	糸状菌と植物におけるジベレリン生合成酵素の構造と機能に関する研究	川出　　洋	東農工大農
414	平成16年（2004）	有機ハロゲン化合物の微生物酵素変換：精密反応解析による新しい分子論展開と応用	栗原　達夫	京大化研
415	平成16年（2004）	微生物のポリリン酸研究の新展開	黒田　章夫	広島大院先端物質
416	平成16年（2004）	有用な生物活性および特異な構造を有する天然有機化合物の合成研究	滝川　浩郷	神戸大農
417	平成16年（2004）	天然有機化合物の構造解析のための NMR 法の開発研究とその応用	福士　江里	北大院農
418	平成16年（2004）	食品膜利用プロセスの工学的基盤研究	藤井　智幸	新潟薬大応生科
419	平成16年（2004）	蛋白質分解シグナルとしての糖鎖機能の発見	吉田　雪子	東京都医学研究機構
421	平成17年（2005）	微生物の増殖と分化に関わる共生的相互作用と環境因子群との応答に関する分子生物学的研究	上田　賢志	日大生資科
422	平成17年（2005）	細胞骨格を標的とした低分子化合物の作用機構解析	臼井　健郎	理研
423	平成17年（2005）	ハナショウガ主成分等を利用した高選択的反応の開発と有用生理活性物質合成に関する研究	北山　　隆	近畿大農
424	平成17年（2005）	重要穀類に感染する多犯性病原糸状菌に関する研究	木村　　真	理研
425	平成17年（2005）	カビの嫌気的エネルギー獲得機構の多様性	高谷　直樹	筑波大院生環
426	平成17年（2005）	アレルギー初期応答の分子機構と免疫担当細胞の分化に関する研究	西山　千春	順天堂大院医
427	平成17年（2005）	バクテリアによるリグニン由来化合物代謝系の解明	政井　英司	長岡技科大工
428	平成17年（2005）	糖鎖ライブラリーを活用した分子認識プローブの構築に関する研究	村田　健臣	静岡大農
429	平成17年（2005）	動物の新規酵素の探索とホスホジエステラーゼ類に関する基盤的研究	矢中　規之	広島大院生圏
430	平成18年（2006）	アーバスキュラー菌根共生における共生制御物質に関する研究	秋山　康紀	阪府大院生命
431	平成18年（2006）	圧力生理学から見た高水圧による酵母生理機能の活性化	阿部　文快	海洋研究開発機構
432	平成18年（2006）	麹菌酵素の O-結合型糖鎖機能と糖鎖合成機構	後藤　正利	九大院農
433	平成18年（2006）	アブラナ科植物の自家不和合性における花粉因子の研究	柴　　博史	奈良先端大バイオ
434	平成18年（2006）	抗体産生を制御する機能分子に関する研究	高橋　宜聖	国立感染症研
435	平成18年（2006）	核内レセプターリガンドの生理作用発現機構に関する研究	武山　健一	東大分生研
436	平成18年（2006）	食物アレルゲン構造の解析とそのアレルギー対応食品開発への応用	田辺　創一	広島大院生圏
437	平成18年（2006）	新規な二原子酸素添加反応を含むダイオキシン関連化合物生分解系の構造生物学的・分子遺伝学的研究	野尻　秀昭	東大生物工学セ
438	平成18年（2006）	呼吸鎖電子伝達系を阻害するバンレイシ科アセトゲニンの有機化学的研究	真壁　秀文	信州大院農
439	平成18年（2006）	Ca^{2+}信号伝達経路による細胞周期制御の発見及びその分子機構に関する研究	水沼　正樹	広島大院先端物質
440	平成19年（2007）	光合成生物におけるアスコルビン酸ペルオキシダーゼの発現調節機構と生理機能の解明	石川　孝博	島根大生資科
441	平成19年（2007）	X 線結晶構造解析による酵素反応の分子機構に関する研究	角田　佳充	九大院農
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

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
488	平成23年（2011）	昆虫の摂食行動に関する生物有機化学的研究	永田　晋治	東大院農生科
489	平成23年（2011）	時間軸に注目した昆虫と線虫の発育調節機構の解明	丹羽　隆介	筑波大院生環
490	平成24年（2012）	構造が複雑なシアル酸含有糖鎖および糖脂質の合成化学的研究	安藤　弘宗	岐阜大応生科・京大iCeMS
491	平成24年（2012）	酸味受容体の発見とその味覚伝達機構の解明	石丸　喜朗	東大院農生科
492	平成24年（2012）	生物活性の探索と解明を指向した有用化合物の合成研究と化学生物学的研究	倉持　幸司	京府大院生命環境
493	平成24年（2012）	天然物合成を基軸とした小分子プローブ創成と化学生物学研究	齊藤安貴子	大阪電通大工
494	平成24年（2012）	腸管における食品因子の吸収及び機能性・安全性に関する細胞生物学的研究	薩　秀夫	東大院農生科
495	平成24年（2012）	セスクアテルペン（C_{35} テルペン）の探索と生合成に関する研究	佐藤　努	新潟大院自然科学
496	平成24年（2012）	新奇乳酸菌バクテリオシンの探索とその構造と機能に関する研究	善藤　威史	九大院農
497	平成24年（2012）	食品と生体の生理活性成分のスピアヘッド分析法の開発と応用	仲川　清隆	東北大院農
498	平成24年（2012）	“多細胞生物”麹菌の細胞間連絡を制御するオルガネラ Woronin body に関する研究	丸山　潤一	東大院農生科
499	平成24年（2012）	微生物発酵法による植物アルカロイド生産とその応用	南　博道	石川県大資源研
500	平成25年（2013）	放線菌線状プラスミドにコードされた抗生物質生合成クラスターの遺伝学的・生物有機化学的解析	荒川　賢治	広島大院先端研
501	平成25年（2013）	光合成生物における生存戦略の分子機構に関する研究	石崎　公庸	京大院生命
502	平成25年（2013）	小型実験魚類を用いた脊椎動物味覚伝導の普遍性の解明	岡田　晋治	東大院農生科
503	平成25年（2013）	tRNA を標的とする毒素に関する研究	小川　哲弘	東大院農生科
504	平成25年（2013）	海洋生物由来の発光タンパク質に関する生物有機化学的研究	久世　雅樹	神戸大院農
505	平成25年（2013）	ビフィズス菌のオリゴ糖代謝機構の解明および代謝酵素群の高度利用に関する研究	面本　完	農研機構食総研
506	平成25年（2013）	植物の生育促進への利用に資する，枯草菌の転写応答機構の研究	広岡　和丈	福山大生命工
507	平成25年（2013）	酵母発現系を用いたハイスループット構造生物学	水谷　公彦	京大院農
508	平成25年（2013）	酸化ストレスに着目したアミロイド β ペプチドの神経細胞毒性発現機構	村上　一馬	京大院農
509	平成25年（2013）	大腸菌環境応答ネットワークに関する包括的研究	山本　兼由	法政大生命科学
510	平成26年（2014）	食品および酸化ストレス関連因子による生体タンパク質の翻訳後修飾に関する研究	石井　剛志	静岡県大食栄
511	平成26年（2014）	環境細菌の PCB 分解能を司る遺伝因子の解析と各種ゲノム解析ソフトウエアの開発	大坪　嘉行	東北大院生命科
512	平成26年（2014）	脂質メディエーターに関する化学生物学的研究	柴田　貴広	名大院生農
513	平成26年（2014）	消化管のタイトジャンクション機能を制御する食品成分・生体内因子に関する基礎的研究	鈴木　卓弥	広島大院生圏
514	平成26年（2014）	天然由来機能性脂質の食品栄養学的特性に関する研究	都築　毅	東北大院農
515	平成26年（2014）	tRNA 転写後修飾メカニズムの分子的基盤解明	沼田　倫征	産総研
516	平成26年（2014）	緑茶の機能性を捉える低分子ケミカルセンシングに関する研究	藤村　由紀	九大先端融合医療
517	平成26年（2014）	食品関連微生物が形成するバイオフィルムの制御と利用に関する研究	古川　壮一	日大生資科
518	平成26年（2014）	構造生物学を基盤とした糖質の認識・輸送・分解機構に関する研究	丸山　如江	京大院農
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	藪田　行哲	鳥取大農
529	平成27年（2015）	昆虫の脂肪酸―アミノ酸縮合物（FACs）の生理・生態学的機能解析	吉永　直子	京大院農
530	平成28年（2016）	放線菌由来窒素含有天然生物活性物質の生合成に関する研究	浅水　俊平	東大院農生科
531	平成28年（2016）	食品・栄養成分と生体概日リズムの相互作用に関する研究	大池　秀明	農研機構食総研
532	平成28年（2016）	嫌気性細菌における特異な脂肪酸代謝の解明と応用	岸野　重信	京大院農
533	平成28年（2016）	植物ペプチドホルモンに関する生物有機化学的研究	近藤　竜彦	名大院生農
534	平成28年（2016）	糸状菌のユニークな代謝系を支える新規酵素の発見と多様な代謝を制御する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

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属（当時）
563	平成31年（2019）	腸内細菌のポリアミン代謝・輸送機構の解明	栗原　新	石川県大生物資源
564	平成31年（2019）	電気活性細菌のエネルギー代謝と電流生成を制御する分子機構の解明	高妻　篤史	東薬大生命科学
565	平成31年（2019）	超微細生化学反応系とバイオインフォマティクスを用いた機能性生体高分子の探索技術の開発	兒島　孝明	名大院生命農
566	平成31年（2019）	バイオミネラリゼーションを制御する有機基質の構造と機能に関する研究	鈴木　道生	東大院農生科
567	平成31年（2019）	特異な翻訳後修飾アミノ酸を有する金属酵素の機能解析および新規創製	藤枝　伸宇	阪府大院生命環境
568	平成31年（2019）	ミトコンドリア呼吸鎖複合体-Iの機能解明を目指した生物有機化学的研究	村井　正俊	京大院農
569	平成31年（2019）	シアノバクテリアから見出された増殖機構・環境適応機構の可塑性と有用物質生産への展開	渡辺　智	東農大生命科学
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
590	令和4年（2022）	食品の内部構造が品質を支配する機構の解明	小川　剛伸	京大院農
591	令和4年（2022）	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	尾﨑　太郎	東北大院薬
592	令和4年（2022）	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	勝田　亮	東農大生命科学
593	令和4年（2022）	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	熊野　匠人	筑波大生命環境系
594	令和4年（2022）	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	瀬戸　義哉	明大農
595	令和4年（2022）	食品由来成分の免疫機能制御に関する研究	田中　沙智	信州大農
596	令和4年（2022）	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	田中　瑞己	農工大院農
597	令和4年（2022）	L-アミノ酸代謝関連酵素の産業利用技術に関する研究	松井　大亮	立命館大生命科学
598	令和4年（2022）	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	山下　陽子	神戸大院農

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
16	令和4年（2022）	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	松﨑　千秋	石川県立大資源研
17	令和4年（2022）	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	丸山　明子	九大院農
18	令和4年（2022）	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	横井　彩子	農研機構

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
16	令和４年（2022）	天然物の健康に及ぼす影響とその分子機構の解明	周　　英鈺	東大院農生科
17	令和４年（2022）	生体鉱物形成に関わるタンパク質に関する研究	根本　理子	岡山大院環境生命
18	令和４年（2022）	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	能見　祐理	新潟薬大応用生命科学

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
15	令和４年（2022）	機能性食品としてのシチコリンの用途開発研究	中﨑　瑛里	キリンホールディングス
16	令和４年（2022）	微生物酵素を用いた新規有用糖質素材の創出	安田　亜希子	林原

2023年度学会賞等受賞者紹介（敬称略）

○日本農芸化学会賞（3件，50音順）

大利　徹（だいり　とおる）
1961年生まれ／1985年名古屋大学農学研究科修士課程修了，農学博士／現在，北海道大学大学院工学研究院・教授

西山　真（にしやま　まこと）
1961年生まれ／1988年東京大学大学院農学系研究科農芸化学専門課程博士課程3年時中途退学，博士(農学)／現在，東京大学大学院農学生命科学研究科・教授

吉田　久美（よしだ　くみ）
1958年生まれ／1982年名古屋大学大学院農学研究科食品工業化学専攻博士前期課程修了，博士（農学）／現在，名古屋大学大学院情報学研究科・教授

○日本農芸化学会功績賞（2件，50音順）

川向　誠（かわむかい　まこと）
1959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修了，農学博士／現在，島根大学生物資源科学部・教授，学部長

山田　守（やまだ　まもる）
1954年生まれ／1984年山口大学大学院医学系研究科生理系生化学専攻，博士課程修了，医学博士／現在，山口大学大学院創成科学研究科（農学系）・教授（特命）

○農芸化学技術賞（2件，会社名　50音順）

阿野　泰久（あの　やすひさ）
1984年生まれ，2009年東京大学大学院農学生命科学研究科応用動物科学専攻修士課程修了，博士（農学）／現在，キリンホールディングス株式会社

福田　隆文（ふくだ　たかふみ）
1988年生まれ，2013年東京工業大学大学院生命理工学研究科生体分子機能工学専攻修士課程修了，博士（理学）／現在，キリンホールディングス株式会社

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，博士（農学）／現在，キリンホールディングス株式会社

森永乳業株式会社
1917年9月1日（創立）／代表取締役社長：大貫　陽一

○農芸化学奨励賞（10件，50音順）

片岡　尚也（かたおか　なおや）
1984年生まれ／2013年広島大学大学院先端物質科学研究科分子生命機能科学専攻博士課程修了，博士（工学）／現在，山口大学大学研究推進機構・助教

児島　征司（こじま　せいじ）
1984年生まれ／2012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課程修了、農学博士／現在，パナソニックホールディングス（株）テクノロジー本部・主幹研究員

佐藤　由也（さとう　ゆうや）
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課程修了，博士（農学）／現在，産業技術総合研究所環境創生研究部門・主任研究員

田上　貴祥（たがみ　たかよし）
1986年生まれ／2013年北海道大学大学院農学院生物資源科学専攻博士後期課程修了，博士（農学）／現在，北海道大学大学院農学研究院・助教

手塚　武揚（てづか　たけあき）
1983年生まれ／2012年東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命工学専攻博士課程修了，博士（農学）／現在，東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命工学専攻・助教

西村　明（にしむら　あきら）
1984年生まれ／2012年奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科博士後期課程修了，博士（バイオサイエンス）／現在，奈良先端科学技術大学院大学先端科学技術研究科・助教

桝尾　俊介（ますお　しゅんすけ）
1983年生まれ／2011年筑波大学大学院一貫制博士課程生命環境科学研究科生命共存科学専攻修了，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

松沢　智彦（まつざわ　ともひこ）
1985年生まれ／2013年九州大学大学院生物資源環境科学府生命機能科学専攻博士課程修了，博士（農学）／現在，香川大学農学部応用生物科学科・助教

宮本　哲也（みやもと　てつや）
1982年生まれ／2011年東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命工学専攻博士課程修了，博士（農学）／現在，北里大学薬学部・助教

山口　拓也（やまぐち　たくや）
1983年生まれ／2012年北海道大学大学院農学院生物資源科学専攻博士後期課程修了，博士（農学）／現在，富山県立大学工学部生物工学科・助教

2023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（1件）

八波　利恵（やつなみ　りえ）
1970年生まれ／2000年東京工業大学生命理工学研究科バイオテクノロジー専攻博士課程終了，博士（工学）／現在，東京工業大学生命理工学院・准教授

○農芸化学若手女性研究者賞（2件，50音順）

近澤　未歩（ちかざわ　みほ）
1987年生まれ／2015年名古屋大学大学院生命農学研究科応用分子生命科学専攻博士課程（後期課程）修了，博士（農学）／現在，名城大学農学部・助教

三浦　夏子（みうら　なつこ）
1984年生まれ／2012年京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻博士課程研究指導認定退学，農学博士／現在，大阪公立大学大学院農学研究科・助教

○農芸化学女性企業研究者賞（1件）

堀米　綾子（ほりごめ　あやこ）
1981年生まれ／2006年東京大学大学院農学生命科学研究科修士課程修了／現在，森永乳業（株）基礎研究所・副主任研究員

【2023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。
©2023 Japan Society For Bioscience, Biotechnology, and Agrochemistry Printed in Japan

日本農芸化学会2023年度受賞講演要旨集
2023年3月9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