

# 日本農芸化学会 受賞講演要旨集

---

2024 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/>



## 2024年度 学会賞・功績賞・技術賞・奨励賞・受賞者一覧（敬称略）

### 【日本農芸化学会賞】（2件，50音順）

内田 浩二（東京大学大学院農学生命科学研究科）	
「食と健康に関連した生命現象の化学反応」	1
田中 寛（東京工業大学科学技術創成研究院）	
「微生物における細胞制御の統合的理解」	3

### 【日本農芸化学会功績賞】（2件，50音順）

長岡 利（岐阜大学応用生物科学部）	
「脂質代謝制御に関する食品機能学的研究」	5
堀内 裕之（東京大学大学院農学生命科学研究科）	
「糸状菌の菌糸極性生長・形態分化に関わる機能分子の細胞遺伝学」	7

### 【農芸化学技術賞】（2件，50音順）

サッポロビール株式会社	
「酵母の醸造特性・物質変換に着目したビールテイスト飲料の品質向上と商品開発」	9
ハウス食品グループ本社株式会社	
「PCRによる食物アレルギー検査法の開発，公定法化，市販キット化」	11

### 【農芸化学奨励賞】（10件，50音順）

大橋 一登（群馬大学生体調節研究所）	
「ミトコンドリアにおける NADP(H) 供給とその調節に関する分子生化学的研究」	13
加藤 晃代（名古屋大学大学院生命農学研究科）	
「微生物の産業利用および異種タンパク質生産の効率化に関する研究」	15
北岡 直樹（北海道大学大学院農学研究科）	
「植物の防御応答に関わる天然有機化合物の生合成機構と生理作用の解明」	17
呉 静（静岡大学農学部）	
「高等菌類由来の生物活性物質に関する化学的研究」	19
高橋 春弥（京都大学大学院農学研究科）	
「健康機能評価に寄与する質量分析データの応用展開」	21
藤井 達也（産業技術総合研究所機能化学研究部門）	
「糸状菌 <i>Talaromyces cellulolyticus</i> による植物バイオマス糖化技術の研究」	23
三谷 墨一（信州大学農学部）	
「食品成分の標的タンパク質の同定とそれに基づく機能性発現メカニズムに関する研究」	25
宮崎 翔（東京農工大学グローバルイノベーション研究院）	
「植物における新たな生活環制御に関わるテルペノイドの生合成研究」	27
宗正 晋太郎（岡山大学学術研究院環境生命自然科学学域）	
「気孔の開閉運動を制御するイオンチャネル活性制御機構の解明」	29
村井 勇太（北海道大学大学院農学研究科）	
「化学的アプローチによるスフィンゴ脂質関連分子の新しい生理機能の解明」	31



# 2024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】（2件，50音順）

小林 彰子（東京大学大学院農学生命科学研究科） 「ポリフェノールの体内動態と機能性研究」	33
山田 美和（岩手大学農学部） 「生分解性プラスチックの微生物による合成と分解に関する研究」	35

## 【農芸化学若手女性研究者賞】（2件，50音順）

奥田 綾（京都大学複合原子力科学研究所） 「小胞体における酸化的フォールディング酵素の機能・構造相関解析」	37
DAMNJANOVIC Jasmina（名古屋大学大学院生命農学研究科） 「産業用酵素群の実用化を指向した酵素科学・工学的研究」	39

## 【農芸化学女性企業研究者賞】（1件）

柳樂 明佳（株式会社明治） 「乳タンパク質の健康機能に関する研究」	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	59
農芸化学女性企業研究者賞	59
2024年度学会賞等受賞者紹介	60
2024年度農芸化学女性研究者賞等受賞者紹介	60
2024年度学会賞等副賞御寄附会社名	61



## 食と健康に関連した生命現象の化学反応



東京大学大学院農学生命科学研究科 内 田 浩 二

## はじめに

我々人類を含めた生物のほとんどが常に危険な活性種に曝されると同時に、それらを利用して生存している。身近な例として、我々は効率的なエネルギー産生のために酸素やブドウ糖を必要としているが、これらは反応性を有する活性種であり、生体成分の化学修飾の原因になることはよく知られている。また、食品に含まれる有機化合物の多くは、自動酸化や代謝活性化を介して反応性を有する中間体に変換され、生体成分を化学修飾する。このように、食品成分を含めて生体に入り込む可能性のある化合物の多くは、生体成分に作用する活性種の起源である。こうした活性種は、それ自体が機能性の起源として、細胞機能の制御だけでなく、病気の発症や進展の制御など、私たちの健康とも密接に関連しているものと予想される(図1)。

私は学生時代から現在に至る約40年間、主に母校である名大、ポストドク先の米国NIH、そして現所属の東大において研究に従事してきた。そして、いずれの研究機関においても一貫して活性種によるタンパク質修飾に関する研究テーマに携わってきた。見えない頂上目がけて一歩ずつ登り、テーマごとに異なる風景を堪能しながら研究という登山を堪能してきた。

## 1. タンパク質の化学修飾に関する研究

## 1-1. 活性酸素によるタンパク質の酸化修飾

私の研究者人生は、1982年名大農学部食品製造化学第一(現・食品機能化学)研究室における活性酸素研究から始まった。金属/アスコルビン酸というシンプルな活性酸素生成系を用いた生理的条件下での化学反応であったが、この研究に魅了された。そして、大学院博士課程学生の時、タンパク質の酸化修飾において新規酸化生成物として2-オキシヒスチジンを発見した。2-オキシヒスチジンは長い間、その生体内における存在は不明であったが、2019年、居原秀教授(大阪公立大)との共同研究により、ついに2-オキシヒスチジン含有ペプチドとして、動物組織内における検出に成功した。

## 1-2. タンパク質の過酸化脂質修飾

2-オキシヒスチジンの発見は留学先の選択にも大きく影響した。当時、米国NIHのEarl R. Stadtman博士(ちなみに彼のUCバークレーの学生時代の専門は土壌微生物、つまり農芸化学)の研究室は活性酸素によるタンパク質の酸化修飾において世界をリードしており、“憧れ”であった。幸運なことに、その憧れの研究室に1990-1992年の2年間留学することができた。与えられたテーマは、当時脂質過酸化物の主役として登場した4ヒドロキシ-2-ノネナール(HNE)によるタンパク質修飾であったが、そこでも幸運なことに、HNE-ヒスチジン付加体を発見することができた。学生時代に2-オキシヒスチジン、そして留学先でもヒスチジン付加体ということで、ヒスチジン修飾に縁を感じたものである。また、留学中は、研究そのものだ

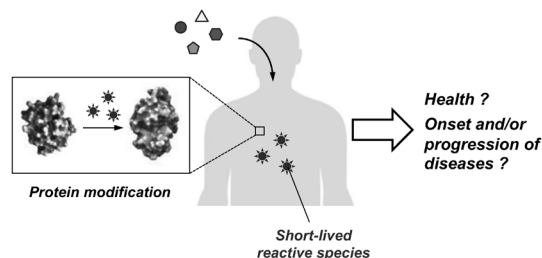


図1 食に由来する活性種によるタンパク質修飾の健康疾病へのインパクト

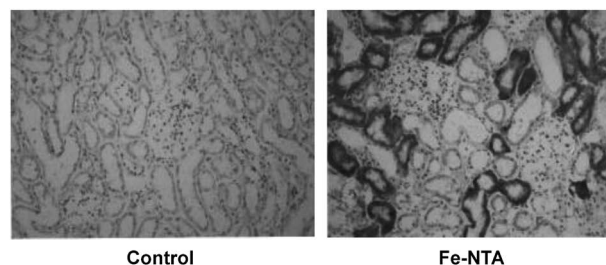


図2 鉄-NTA投与ラット腎臓発癌モデルにおけるHNE付加体の免疫組織染色法による検出(Uchida et al, PNAS, 1993; Toyokuni et al, PNAS, 1994)

けでなく、一流研究者を輩出してきた研究室の伝統を肌で感じ、研究への姿勢やリーダーシップなど、その後の私の研究者人生に大きく影響する様々なことを学んだ。

帰国後、30年以上に渡り脂質過酸化反応を中心に、アクロレイン、クロトンアルデヒド、メチルグリオキサールなどの反応性アルデヒドによるタンパク質修飾研究に取り組み、多くの新規付加体構造の発見や化学反応の確立に貢献した。

## 2. 修飾タンパク質に関する免疫化学的研究

一方、NIHでは、成分間反応を基盤にした付加体構造解析とともに、修飾構造の生体内検出を目的とした免疫化学的研究を開始した。この手法の導入は、その後多くの臨床研究者との共同研究を通じた病態解析を可能にした。特に、同じ頃京大から米国FDAに留学中だった豊國伸哉博士(現・名大医学部教授)と出会い、彼との共同研究で得られた最初の免疫組織染色データの感激は忘れられない(図2)。また、当初はポリクローナル抗体であったが、帰国後モノクローナル抗体技術を導入し、抗体のラインアップを構築した。さらに、一部の抗体に関しては国内外において市販化することに成功した。これらのうち、アクロレイン付加体に対するモノクローナル抗体に関しては、キットの市販化を達成し、脳梗塞リスク評価事業への科学技術イノベーションになった(2015年度全国発明表彰21世紀発明奨励賞)。また、最近では、これらの抗体がフェロトシス研究に有用であることが明らかになり、国内外の研究機関において利用されている。



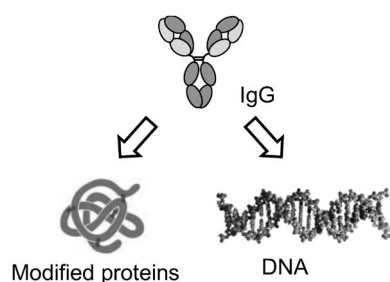


図3 自己免疫疾患に関連した多重交差性抗体の発見 (Akagawa et al., *PNAS*, 2006; Toyoda et al., *JBC*, 2007; Otaki et al., *JBC*, 2010)

### 3. 自己免疫疾患に関連した多重交差性抗体の発見

免疫化学的手法の導入は、単にタンパク質修飾構造を特異的に認識する抗体の創出を可能にただけでなく、病態研究への扉を開くという幸運にもつながった。発見の詳細は割愛するが、ある修飾タンパク質抗体が、自己免疫疾患である全身性エリテマトーデスにおいて過剰産生される自己抗体（抗DNA抗体）と高い相同性を示すという発見が発端になった。この成果は、タンパク質の化学修飾が病気の原因となりうることを示唆する重要な発見となった。さらに詳細な解析の結果、その抗体が、修飾タンパク質以外にもDNAを認識する多重交差性抗体であることが明らかになり（図3）、抗原認識機構として抗原に共通する陰性荷電の関与を提唱した。その後、抗体が認識するタンパク質修飾構造の詳細な解析を行った結果、新規の修飾反応として“タンパク質ピロール化”の発見につながった。この発見以降、これまでに内因性ピロール化因子の同定、生体内におけるピロールリジンの検出、ピロール化標的タンパク質やピロール化タンパク質受容体の同定などに成功している。

### 4. 食の機能性に関する研究

1990年後半からは、食の機能性に関わる細胞応答現象に関し、植物素材抽出物を用いたスクリーニング、活性物質の単離・精製・構造解析とともに、分子メカニズム解析を行った。細胞応答として「解毒」、「神経細胞分化誘導」、「抗炎症」などに着目し、アブラナ科植物などに強い生理活性を見いだすとともに、活性物質を同定し、標的タンパク質の解析を中心に詳細な分子機構解析を行った。この他、食の自然免疫機能へと研究の幅を広げ、生体防御を担う自然抗体が認識するリガンド（エピトープ）の産生に、ビタミンCやポリフェノールなどによるタンパク質の酸化的脱アミノ化反応が関与することを見いだし、植物性食品成分の生体防御機能を科学的に説明することを可能にした。また、最近では、ビタミンC由来の最終糖化タンパク質の細胞表面受容体としてヒストンを同定し、さらに最終糖化タンパク質の抗炎症機能を確立するなど、これまでの学説を覆すパラダイムシフトになった（図4）。

### 5. その他の生理活性物質に関する研究

これまで様々な生理活性物質に関する研究を行ってきたが、なかでもアラキドン酸代謝物であるプロスタグランジン $D_2$  (PGD $_2$ )に関する研究は国内外に対してインパクトのある成果になった。PGD $_2$ の非酵素的代謝に伴う15d-PGJ $_2$ などの抗炎症性プロスタグランジン類への変換経路を確立するとともに、15d-PGJ $_2$ に対するモノクローナル抗体を世界に先駆けて

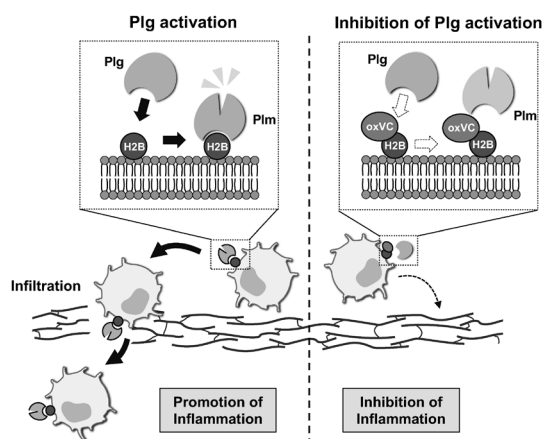


図4 AGEsの細胞膜ヒストンへの結合を介した抗炎症機能の発見 (Itakura et al., *Nat. Commun.*, 2022)

作成することに成功した。また、PGD $_2$ から血清アルブミンを介して生成される $\Delta^{12}$ -PGJ $_2$ に関しては、血清アルブミンとの共結晶のX線結晶構造解析により、リガンド結合部位を同定するとともに、 $\Delta^{12}$ -PGJ $_2$ -ヒスチジン付加体を発見した。その他、15d-PGJ $_2$ の細胞生理作用に着目し、活性酸素生成、アポトーシス誘導、解毒酵素誘導などに関する分子機構を詳細に解析した。

### おわりに

成分間反応研究から始まり、生体内における化学反応にまで研究を展開させるとともに、モノクローナル抗体やキットの開発を通じてイノベーションを達成し、さらにはそれらの研究が自己免疫疾患研究につながるなど、思いもよらない展開になったことを実感する。また、食品機能性成分に関する研究では、自然免疫にアプローチするなど、オリジナリティを追求した。農芸化学に立脚しつつ健康・疾病研究などの生命現象にアプローチするという分野の枠にとらわれない多様性のある研究になったと思う。

**謝 辞** 私は1982年に学部学生として研究室に配属され、2009年に同研究室の教授になるまでに3人の恩師に出会った。故・並木満夫先生（名大名誉教授）、故・川岸舜朗先生（名大名誉教授）、そして大澤俊彦先生（名大名誉教授）。3人の先生方なくしては今の私はなかったと思う。この場を借りて心から感謝申し上げたい。また、故・Earl R. Stadtman博士（NIH）との2年間は研究漬けの最高に幸せな時間だった。今でもStadtman博士が研究者としての私の目標であり、彼のようになりたいと願う。2016年に名大から東大に異動したが、異なる環境・文化の中、研究をさらに進化させることができ、本受賞の大きな後押しになったと思う。私を受け入れてくれ、お酒が大好きなことを覚醒させてくれた農芸化学（応用生命化学専攻・応用生命工学専攻）の先生方には心から感謝したい。最後に、私の後任として研究室を引き継いだ柴田貴広君（名大教授）をはじめ、名大・食品機能化学のスタッフ・卒業生・関係者、現所属である東大・食糧化学のスタッフ・卒業生・関係者、そして他大学の多くの研究・遊び仲間には、これまでの努力への感謝と共に未来に向けたエールを送りたい。





## 微生物における細胞制御の統合的理解

東京工業大学科学技術創成研究院・化学生命科学研究所 田 中 寛

### はじめに

すべての生物は細胞から成り立ち、細胞は生命が生命であるための特性を全て備えた基本単位である。それゆえ細胞が単独で生きる微生物、それも原核細胞であるバクテリアは生命の基本を理解するに最適な材料であろう。筆者が研究畑に入った1980年代後半にはセントラグドゲマは既に前提とされ、基本的な組換えDNA技術も概ね完成、Sanger法の力を得て多くの遺伝子のDNA塩基配列が明らかにされつつあった。その中で、筆者は細胞の運命が決定される仕組みに興味を惹かれ、バクテリアにおける遺伝子発現、特にその最初の段階である転写調節の研究を開始した。それから40年近く、細胞がどのように外環境の変化に应答するのか、また、应答する細胞の実体たるシステムとは何かについて考えてきた。外界の変化がどのように認識され、遺伝子発現を介した適応や細胞運命の決定に至るのか、研究成果とそれを踏まえた筆者自身の理解について述べる。

### 1. 2段階構えの環境適応：環境変化への応答と馴化

#### 1-1. バクテリアの環境応答スキーム：シアノバクテリア

外環境の変化はそれぞれの変化に特異的なセンサーに感知され、一定のシグナル伝達系を経て主に転写段階で遺伝子発現の変化を誘起する。バクテリアではHisキナーゼとレスポンスレギュレーター（多くは転写因子）からなる二成分制御系や、リガンドを直接に認識する転写因子群がこれに中心的に関わる。筆者の研究では、酸素発生型光合成を行うシアノバクテリアを材料とし、二成分制御系Hik2-Rrelによる熱ショック応答、NblS-RpaBによる低温・強光応答、転写因子NtcAが炭素/窒素同化の交点となる2-オキソグルタル酸を認識して窒素同化関連遺伝子のマスタースイッチとなること等を明らかにしてきた。

#### 1-2. 環境変化への応答と馴化

シグマ因子はRNAポリメラーゼ (RNAP) のサブユニットであり、プロモーター配列の認識と転写開始反応に必須の因子である。従来から、一つの細胞がもつシグマ因子には複数種あるものの、“コンセンサス型プロモーター”を認識する唯一種の主要シグマ因子が細胞内におけるトランスクリプトームの大枠を決めていると考えられてきた。実際、シグマ因子には主要シグマ因子以外にも多くの置換型シグマ因子が知られるが、これらはストレス応答や細胞分化の際に比較的少数の遺伝子活性化に関わっている。ところがこれに対して、筆者は大腸菌や放線菌、シアノバクテリアなど様々なバクテリアが、主要シグマ因子に加えて特異性のよく似たシグマ因子群（グループ2、もしくは主要型シグマ因子群）をもつことを発見した。大腸菌のRpoS、放線菌のHrdシグマ因子群などはこの例である。これらシグマ因子は上述の特異的な環境応答系の作るネットワークの制御下にあり、大規模にゲノム全体のトランスクリプトーム

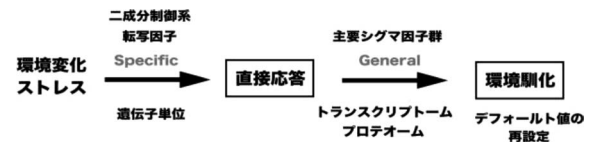


図1 バクテリアにおける環境応答の流れ。環境変化やストレスはまず特異的な制御系により直接応答を引き起こす。この初期応答は二次的に、より大規模なプロテオームレベルの変化を引き起こし、細胞のデフォルト値を再設定して変化した環境に馴化した細胞状態を作り出す。

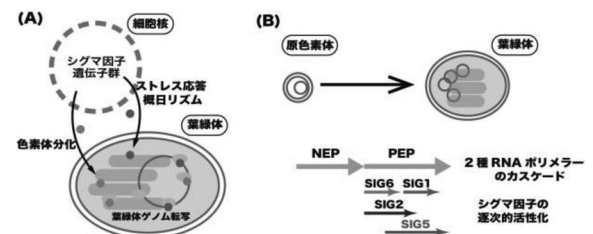


図2 核ゲノムにコードされたシグマ因子による葉緑体転写調節。(A) ストレスや概日リズムにより葉緑体転写をコントロールするだけでなく、(B) 葉緑体分化における逐次的な遺伝子発現調節にも関わっている。

を変化させることで、変化した環境にそもそも適した細胞状態を作り上げる(図1)。これは、環境変化への応答に引き続く“環境馴化”と考えられる。筆者の研究ではこのような2段階構えの環境適応をバクテリアで明らかにしたが、同様の環境適応の流れは生物種を超えた一般的な機能とも考えられる。

### 2. 葉緑体の転写装置：進化と機能構築

#### 2-1. 葉緑体シグマ因子

バクテリアの主要シグマ因子間での保存配列を用い、藻類や植物の核ゲノムにコードされる葉緑体シグマ因子群を発見した(図2)。葉緑体の起源は太古の昔に細胞内共生したシアノバクテリアと考えられ、現在もシアノバクテリアに近縁なゲノムを保持している。葉緑体ゲノムにバクテリア型RNAPコアサブユニット群がコードされる一方で、シグマ因子遺伝子は葉緑体ゲノムからは見つかっていなかった。そこで筆者はシグマ因子は核ゲノムにコードされると確信し、集中的に検索した結果として世界初の同定に成功したものである。近年の植物ゲノム解析による知見からも、葉緑体シグマ因子は例外なく核ゲノムにコードされ、細胞質で翻訳された後に葉緑体に輸送されて機能することが示されている。最近、この細胞核による葉緑体転写コントロールの図式が、二次共生藻葉緑体由来するマラリア原虫のアピコプラストでも同様であることを示すことができた。関連する制御機能は抗マラリア薬の開発標的になる可能性があり、創薬の観点からも重要な発見と考えている。



## 2-2. 葉緑体転写装置と環境応答・分化

多くの藻類、植物で複数種の葉緑体シグマ因子が核ゲノムにコードされており、葉緑体の環境応答や分化に関連することが想定される。実際、シロイヌナズナに見出された6種葉緑体シグマ因子のうち、SIG5は強光や低温で誘導され、光化学系IIの修復に関わっていた。さらにSIG5はこのようなストレス条件だけでなく、細胞核による概日時計の情報を葉緑体に伝える役割も果たしていた。また、SIG2は葉緑体ゲノムにコードされるtRNA遺伝子群の転写を活性化し、葉緑体分化時に翻訳やテトラピロール合成を活性化している。維管束植物の葉緑体ゲノム転写にはシアノバクテリア型のPEPの他、ミトコンドリア由来のNEPと呼ばれるRNAPが関わる。筆者らの研究により、葉緑体分化におけるこれら2種RNAPの逐次的活性化、さらにPEPの機能分化にもシグマ因子群が深く関わることを明らかにすることができた(図2)。

## 3. 細胞共生と真核細胞の構築

### 3-1. 単細胞紅藻シゾン

植物の葉緑体に比べて、原始的な藻類の葉緑体では祖先シアノバクテリアに近い制御構造が多く残されている。ここから、最も原始的な藻類を研究することで細胞共生の仕組みに迫ろうと考え、極めて単純な細胞構造をもつ単細胞紅藻「シゾン」ゲノムプロジェクトに参画した。そして、その後のシゾン解析系の構築にも尽力し、現在ではシゾンは核ゲノムの相同組換えによる形質転換など、藻類研究の基礎応用を通じてのモデル系として確立されるに至っている。

### 3-2. 葉緑体の確立と植物光依存性の起源

植物細胞の起源は、シアノバクテリアが特定の真核細胞に細胞内共生して葉緑体となった瞬間にあるといえる。しかし、独立に生きていた異なる細胞が、どのように一つの細胞として振る舞うように進化できたのだろうか。この疑問に上記シゾンを材料として取り組んだ。シゾン細胞には葉緑体やミトコンドリアをはじめとするオルガネラが一つずつしか含まれず、オルガネラ間の相互作用を解析するために最適な材料といえる。シゾン細胞内で、葉緑体やミトコンドリアのゲノムは必ず核ゲノムに先んじて複製する。この仕組みの解析を行なった結果、葉緑体ゲノムの複製と共役して葉緑体から放出されるテトラピロール中間体(MgProto)により、核ゲノム複製開始(G1/S)のチェックポイントが解除されることが明らかになった。暗所では細胞周期開始に必要なサイクリンが特異的にユビキチン化されて分解されている。明所では葉緑体DNA複製が活性化されることで、MgProtoシグナルによりこのユビキチンリガーゼが抑制されて細胞周期が進行する。暗所ではシアノバクテリアに由来する葉緑体は複製できない。もしそこで宿主細胞が増殖すると最終的には共生が解消してしまう。それを防止するために進化した仕組みにより、藻類・植物の増殖が光を必要とするという基本的な性質が作り出されたのだと考えられる。

## 4. 重層的な細胞システム制御の理解に向けて

真核細胞はバクテリアとアーケアの細胞共生から誕生したと考えられており、そのバクテリアはミトコンドリアとしてオルガネラとなり、細胞内で固有の複製サイクルを維持しつつも、

新しく進化した細胞核との間で階層的な制御構造を作りあげている。バクテリアのような原核細胞でも、古くから微生物生理に基づく分類学では、細胞のエネルギー獲得形式(異化・光合成明反応など)と、同化・生合成の出発点となる炭素源(独立栄養性・従属栄養性)による体系化がなされてきたが、最近の研究で、これらシステムも細胞内で細胞周期とは独立したそれぞれの作動原理をもち、時には周期的な挙動を示すことが見えてきている。これまでの生物学は細胞を徹底的に分割し、個別に装置の機能解明を進めてきた。今後はそれら部品がどのように生命を成立させているかを解くことになるが、それにはまず上記のような個々のシステムを理解し、それらを積み上げるしかないだろう。現在の研究では、好氣的なエネルギー代謝とリボソーム複製プロセスを中心に、細胞プロセスをいくつかの階層に分割した上で、それらの相互関係・作用から細胞全体の挙動を理解することに注力している。

## おわりに

バクテリアの環境応答系の研究を進めるうち、結局は細胞の全体像を理解しない限り、部分の挙動も説明できないと考えようになった。オミクスにより全体の動きが見えるようになってからは尚更である。複雑に過ぎる全体像を捉えるには単純化が必要であり、より単純な生物を探していくと進化のことを考えざるをえない。細胞とは歴史的な経緯を満載した精緻な構築物であり、分割された部品の集合体ではないし、現在の計算機の力をもってしても無数のパラメーターから帰納的に一挙に再構築されるものではないだろう。詳細はもちろん必要で、その上で、それを積み上げて全体を想像するには考える時間が足りないことを痛感している。遅々とした歩みではあるが、微生物を用いた細胞システムの考察を今後とも継続したい。

**謝 辞** 筆者を研究の世界に導いてくださいました齊藤日向先生、直接のご指導をいただきました高橋秀夫先生、研究室の先輩として常に叱咤激励いただき、研究生活を共にさせていただきました河村富士夫先生、吉川博文先生、白井誠先生に深く感謝申し上げます。筆者の研究の発端となったシグマ因子の保存配列発見に関してはRoi H Doi先生に貴重な示唆をいただきました。これまで長きにわたってのご指導ご鞭撻をいただきました石浜明先生、内海龍太郎先生、近藤孝男先生、村田紀夫先生、黒岩常祥先生、黒岩晴子先生、北瀬先生、大隅良典先生に御礼申し上げます。また、お名前は一々申し上げきれませんが、これまで共同研究いただきました全ての皆様にここに合わせて御礼申し上げます。本研究は東京大学応用微生物研究所第2研究部(遺伝・育種)、同・分子細胞生物学研究所分子遺伝研究室、千葉大学園芸学部微生物工学研究室、東京工業大学資源化学研究所生物資源部門、同・化学生命科学研究所にて行われたものであり、研究室スタッフとして共に研究を進めていただいた金丸研吾博士、華岡光正博士、今村壮輔博士、小林勇氣博士、島田友裕博士、大林龍胆博士、吉田啓亮博士、前田海成博士、大坂夏木博士、多くの研究室員の皆様、大勢の学生諸氏の協力・助力なしには進めることができなかったものです。ここに深く感謝の意を表します。



## 脂質代謝制御に関する食品機能学的研究



岐阜大学応用生物科学部 長 岡 利

## はじめに

近年、食品成分の疾病予防や生体調節機能に対する作用などのいわゆる健康機能性に関する研究は、農芸化学分野における一大潮流である。とりわけ、食品タンパク質から派生する健康機能性ペプチドが数多く発見されてきている。食品タンパク質由来の健康機能性ペプチドは、まさに「食品の3次機能：食品機能学」の原点として紹介されることが多い。これらのペプチドは食品タンパク質の機能が生体構成成分の原料獲得などの栄養機能を中心に展開されてきた従来の概念を覆すものである。従来、タンパク質はアミノ酸の供給源としての栄養素としての作用が古くから研究され、体重増加や窒素出納を維持するという基準で評価され、タンパク質とアミノ酸は等価と考えられてきた。しかし、本研究と関連するタンパク質摂取による血清コレステロール（以下CHOL）値の変動は、タンパク質を構成するアミノ酸の作用（アミノ酸栄養の概念）だけでは説明不可能である。よって、タンパク質やペプチドの健康機能性を理解するためには新しい概念が必要である。この新しい概念の解明に興味を抱き、タンパク質・ペプチド・アミノ酸などを中心とした食品成分によるCHOL等の脂質代謝制御について、長年一貫して、食品機能学的に研究してきた。同時に1994年3月～1995年3月まで、米国Boston大学医学部のVassilis Zannis教授（HDLの主要タンパク質Apolipoprotein AI (ApoAI) 遺伝子の発見者：Nature 305, 823 (1983))の研究室でApoAIやApoAII遺伝子の転写因子に関する研究（Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 19, 1456 (1999)）に従事した経験を生かし、帰国後から現在に至るまで、タンパク質・ペプチド・アミノ酸やポリフェノールなどの食品成分の脂質代謝改善作用を分子・遺伝子レベルで解明するための研究に注力してきた。本講演では以上の研究成果を概説する。

## 1. タンパク質・ペプチド・アミノ酸の脂質代謝改善機能に関する研究

## 1-1. 乳清のタンパク質・ペプチドのCHOL代謝改善機能

私は岐阜大学に赴任した1989年に牛乳乳清タンパク質がCHOL代謝改善作用を発揮することを確認し、研究に着手した。その後、ヒト腸培養細胞Caco-2による新規CHOL吸収抑制ペプチド評価法やラットによる評価などを駆使して研究した。その結果、1908年にIgnatowskiが動物性タンパク質を用いて、タンパク質がCHOL代謝に影響することを報告して以来、長い間仮説であり、その実態が謎だった「血清CHOL低減化ペプチド」を2001年に牛乳乳清タンパク質の $\beta$ -ラクトグロブリンから世界に先駆けて発見し、ラクトスタチン (Ile-Ile-Ala-Glu-Lys: IIAEK) と命名した (BBRC 281, 11 (2001))。ラクトスタチンのCHOL代謝改善作用は肝臓のCHOL分解に関与するCHOL 7 $\alpha$ -水酸化酵素遺伝子 (CYP7A1) の調節を介するものであり、ヒト肝臓にはCaチャンネル媒介型のMAPキナーゼ依存性新規CHOL分解調節系

が存在することを発見した (BBRC 352, 697 (2007))。腸CHOL吸収抑制も関与することを解明した。また、世界に先駆けて、IIAEKを組込んだCHOL代謝改善新型米を開発した。さらに、長い間、未発見だったオリゴペプチド受容体として、従来の定説を覆す新概念（腸アルカリ性ホスファターゼ (IAP) 受容体説＝酵素IAPはIIAEKの受容体である）を提示した (Nutrients 12, 2859 (2020))。Biacoreによる分子間相互作用解析や *in silico* のAlphaFold 2によるドッキングシミュレーションで、IIAEKはIAPと特異的に結合することを発見した (図1)。大変興味深いことに、IIAEK受容体のIAP (*Akp3*) 欠損マウスではIIAEKのCHOL代謝改善作用が消失した。以上の研究成果から、従来の定説であるタンパク質の疎水性、アミノ酸組成、含硫アミノ酸含量、リジン/アルギニン比、レジスタントプロテインとは一線を画す新しい概念を提示し、外因性ペプチドのCHOL代謝調節に関する新しい学問領域を開拓した。

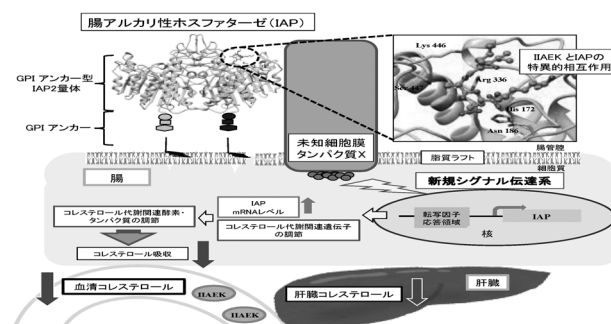


図1 IIAEK受容体である腸アルカリ性ホスファターゼ（仮説）

## 1-2. 大豆のタンパク質・ペプチドのCHOL代謝改善機能

大豆タンパク質・ペプチドは腸内でCHOLミセル溶解性阻害を介するCHOL吸収抑制によりCHOL代謝改善作用を発揮することを発見した (J. Nutr. 129, 1725 (1999))。世界に先駆けて、動物実験で有効な大豆由来CHOL吸収抑制ペプチド (VAWWMY: ソイスタチンと命名) を発見した (Biosci. Biotechnol. Biochem. 74, 1738 (2010))。CHOL吸収抑制ペプチド (胆汁酸結合ペプチド) の網羅解析技術であるペプチドアレイによる新規評価系を構築した (特許第5582433号)。この革新的方法により新規CHOL吸収抑制ペプチド (VVFLASVS など) を発見した。リン脂質結合大豆ペプチドが顕著なCHOL代謝改善作用を発揮することを動物実験 (J. Nutr. 129, 1725 (1999)) やヒト試験で証明し、特定保健用食品創成に成功した。大豆 $\beta$ -コングリニニン $\alpha'$ サブユニットのCHOL代謝改善作用を解析し、同成分を含有する動物実験で有効な世界初のCHOL代謝改善米創成に成功した。

## 1-3. 食肉のペプチド及びFPのCHOL代謝改善機能

牛肉タンパク質 (牛心臓タンパク質) 加水分解物 (HPH) 摂取



が、ラットにおいて CHOL 代謝改善作用を発揮することを見出した。さらに、HPHU (HPH 限外濾過ペプチド) をカラムクロマトグラフィーにより高度分離精製し、*in vitro* で CHOL ミセル溶解性試験や Caco-2 細胞の CHOL 吸収評価系を駆使して、新規 CHOL 代謝改善ジペプチド (Phe-Pro: FP) を世界に先駆けて発見し、ビト培養細胞や動物実験で作用機構を解明した (Sci. Rep. 9, 19416 (2019))。FP は 400 種類のジペプチドで唯一、動物実験で CHOL 代謝改善作用を発揮する。ペプチド輸送担体 (*PepT1*) 欠損マウスでは FP の作用が消失することを発見した。よって、従来は単なるペプチドの輸送のみに関与すると考えられてきた *PepT1* が生活習慣病予防改善のための新規標的分子であることを発見した (Sci. Rep. 9, 19416 (2019))。FP の血中濃度を世界に先駆けて LCMS で定量し、生理的血中濃度の FP はペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体 (*PPARα*) のリガンドとなり、ヒト培養肝細胞 HepG2 で CHOL 代謝改善作用を発揮することを発見した。AlphaFold 2 によるドッキングシミュレーションで FP は *PPARα* と特異的に結合することを発見した (Biosci. Biotechnol. Biochem. 87, 90 (2023)) (図2)。

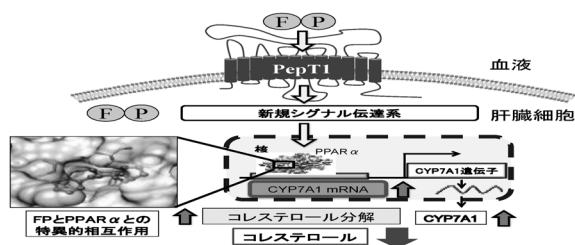


図2 FP受容体である *PPARα* (仮説)

#### 1-4. プロタミン及び RPR の CHOL 代謝改善機能、抗肥満機能及び抗非アルコール性脂肪肝機能

サケ由来のプロタミンは、そのアミノ酸配列の約70%がアルギニンで構成される大変ユニークなタンパク質であり、抗肥満作用及び CHOL 代謝改善作用の両方を発揮する。しかし、プロタミン由来の活性ペプチドとその作用機構は不明である。そこで、プロタミン及びプロタミン由来 RPR (Arg-Pro-Arg) の脂質代謝に対する影響を動物実験やヒト培養肝細胞 HepG2 の非アルコール性脂肪肝モデルを用いて評価した。その結果、CHOL 代謝改善作用・抗肥満作用の両方を発揮するトリペプチド (RPR) を世界に先駆けて発見し、RPR がプロタミンによる抗肥満作用において主要な役割を発揮することを解明した (Nutrients 13, 2501 (2021))。また、HepG2 細胞で RPR は、*PepT1* を介して細胞内トリグリセリド蓄積を抑制することを発見した。

#### 1-5. 藍藻スピリリナ由来の新規 CHOL 代謝改善タンパク質フィコシアニン

藍藻スピリリナは古代から食されており健康食品として利用されてきた。しかし、スピリリナに含まれる CHOL 代謝改善作用を発揮する成分は長い間不明であった。そこで、スピリリナからタンパク質、脂質、その他の画分に、それぞれ分画分取し、動物実験などで評価した結果、スピリリナに含まれる青色色素結合タンパク質であるフィコシアニンが CHOL 代謝改善作用を発揮する活性タンパク質であることを発見した (J. Nutr. 135, 2425 (2005))。

#### 1-6. ローヤルゼリー由来の新規 CHOL 代謝改善タンパク質 Major Royal jelly Protein (MRJP) 1

ローヤルゼリーは脂質代謝改善作用を含む種々の健康機能が報告されており健康食品として利用されてきたが、ローヤルゼリーに含まれる CHOL 代謝改善作用を発揮する成分は不明であった。そこで、ローヤルゼリーからタンパク質、脂質、その他の画分に分画分取し、*in vitro* の胆汁酸結合試験や CHOL ミセル溶解性試験、動物実験などで評価した結果、ローヤルゼリーに含まれる MRJP1 が CHOL 代謝改善作用を発揮する活性タンパク質であることを発見した (PLOS ONE 9, e105073, 2014))。

#### 1-7. 含硫アミノ酸 (システイン及び S-メチル-L-システインスルホキシド (SMCS)) の CHOL 代謝改善機能

ヒトにおいて含硫アミノ酸は脂質代謝に影響することが知られている。含硫アミノ酸であるタウリン、システイン、メチオニン、N-アセチル L-システイン、S-メチル-L-システインスルホキシド (SMCS) を HepG2 細胞に添加し、LDL 受容体 mRNA レベルの増加を指標に CHOL 代謝改善作用を比較評価した。意外にもシステインのみに LDL 受容体 mRNA レベルの有意な増加が見られた。そこで、システインによる LDL 受容体の活性化機構を解析した結果、TGF- $\alpha$  が関与することを解明した (BBRC 444, 401 (2014))。ブロッコリーやキャベツなどのアブラナ科植物に比較的多く含まれる SMCS の CHOL 代謝改善作用を解明し、SMCS を関与成分とする特定保健用食品の創成に成功した。

#### 2. ポリフェノールの脂質代謝改善機能に関する研究

茶カテキン (EGCG) による低密度リポタンパク質 (LDL) 受容体の活性化は LDL 受容体分解を促進する PCSK9 低下を伴って発揮されることを発見した。茶カテキンである EGCG の受容体と考えられてきた 67 kDa ラミニン受容体は、EGCG による LDL 受容体の活性化には無関係である点を世界に先駆けて発見した (Mol. Nutr. Food Res. e1901036 (2020))。エラゲ酸や eugenin は LDL 受容体を活性化することを発見した。バラポリフェノール (ROSE CRYSTA®-70) は CHOL 代謝改善作用・抗肥満作用を発揮することを発見した。以上、ポリフェノールの脂質代謝改善機能を新視点から解明した。

#### 3. 抗肥満機能を発揮する食品成分に関する研究

大豆水溶性ペプチドは *PPARγ* 発現誘導を介して脂肪細胞の分化を誘導し、インスリン抵抗性を軽減することを発見した。新規抗リパーゼ鶏卵抗体は肥満症治療薬オルリスタットよりも強力なリパーゼ阻害活性を発揮することを発見した。チロシドは糖質の吸収抑制作用を発揮することを解明した。

**謝 辞** 本研究は、名古屋大学農学部栄養化学研究室の研究に端を発し、主に岐阜大学農学部 (応用生物科学部) で行われたものである。岐阜大学農学部食品機能化学研究室で御指導いただきました (故) 葛谷泰雄先生、金丸義敬先生、名古屋大学農学部栄養化学研究室で御指導いただきました (故) 吉田昭先生、ボストン大学医学部留学中に御指導いただきました Vassilis Zannis 教授、宇都宮大学農学部でアミノ酸インバランス脂肪肝の卒論研究を御指導いただきました (故) 小椋正次先生、その他、大学、企業などの多くの共同研究者、日夜研究に励んでいただいた岐阜大学食品機能化学研究室及び食品分子機能学研究室の多くの卒業生・在校生に厚くお礼申し上げます。



## 糸状菌の菌糸極性生長・形態分化に関わる機能分子の細胞遺伝学



東京大学大学院農学生命科学研究科 堀内 裕之

## はじめに

糸状菌には *Aspergillus oryzae*, *Aspergillus luchuensis*, *Aspergillus sojae* などの *Aspergillus* 属糸状菌をはじめとして産業上有用なものが多数存在する一方で、稲いもち病菌 *Pyricularia oryzae* はか多数の植物病原菌, *Aspergillus fumigatus* などの人間を含めた動物に対する感染菌も存在する。また、糸状菌は様々な二次代謝産物を生産する能力をも備えているものが多く、その二次代謝産物の中には医薬として非常に重要なものも多数存在する一方、マイコトキシンなど有害なものも存在する。これらの糸状菌の産業上有用な性質、動植物にとって有害な性質は、糸状菌が菌糸の先端生長と分岐により増殖し、ある時期が来ると無性孢子、有性孢子を生産するという増殖様式と関連する部分も少なくないことが明らかにされている。これらのことから糸状菌の菌糸生長、孢子形成のメカニズムを明らかにすることは、産業上有用な糸状菌のより高度な利用、有害な糸状菌の駆逐につながると考え、筆者らはこれまで主にモデル糸状菌である *Aspergillus nidulans* を対象として研究を行ってきた。

## 1. 糸状菌のキチン合成酵素

1-1. *A. nidulans* のキチン合成酵素の機能解析

糸状菌、酵母の細胞壁を適当な条件で取り除きプロトプラスト化すると球形になることから、細胞壁はその形態を決定する上で非常に重要な役割を果たしている。更に細胞壁は動物細胞には存在せず、植物細胞の細胞壁も菌類の細胞壁とは成分が異なることから抗真菌剤開発の重要なターゲットの一つである。子囊菌門の糸状菌は主にキチン、グルカンなどの多糖とタンパク質から構成されている。キチンは *N*-アセチルグルコサミン (GlcNAc) が  $\beta$ -1,4 結合で繋がったホモポリマーで、ポリマー鎖間での重合が進むと非常に剛性の高い構造となることから糸状菌の形態を決定する上で重要な役割を果たしている。キチンはキチン合成酵素によって UDP-GlcNAc を基質として合成されるが、菌類のキチン合成酵素は膜を複数回貫通するタンパク質で、その構造から7つのクラス (I~VII) に分類されている。これらの中でクラス V と VII に分類される酵素はキチン合成酵素と相同性を持つドメインの N 末端側にアクチンフィラメントの上を走るモータータンパク質であるミオシンと相同性のあるドメイン (MMD) を持つ。 *A. nidulans* はクラス I~VII のキチン合成酵素をすべて持つ (クラス III については2つ) が、筆者らはこれら酵素をコードする遺伝子を単離しその機能解析を行ってきた。その結果、クラス II の ChsA とクラス I の ChsC は隔壁形成に重要な役割を果たしていること、クラス III の ChsB は菌糸先端生長において重要な役割を果たし、クラス V と VII の MMD を持つ CsmA と CsmB は菌糸先端少し後方での細胞壁の成熟化、菌糸損傷の修復、隔壁孔の形成に重

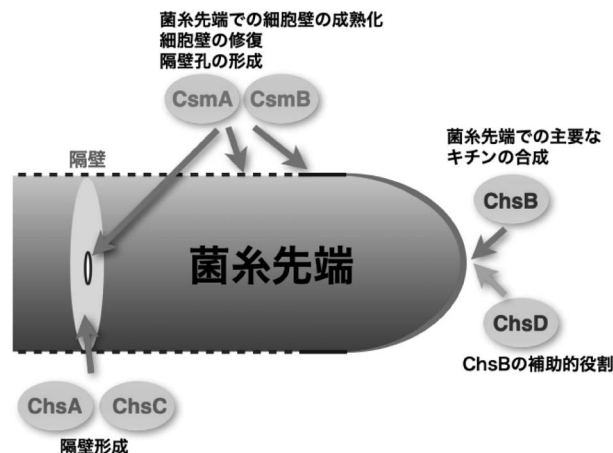


図1 *A. nidulans* におけるキチン合成酵素の菌糸生長、隔壁形成における機能分担

要な役割を果たすこと、クラス IV の ChsD は菌糸生長において ChsB を補助する役割を持つこと等を示すまたは示唆する結果を得ている。これらの結果をまとめたものを図1に示した。

1-2. *A. nidulans* キチン合成酵素の菌糸先端への局在化機構の解析

ChsB, CsmA は主に菌糸先端の細胞表層、形成中の隔壁などに局在するが、筆者らはこれら酵素が菌糸先端またはその近傍に局在する機構について解析を行った。糸状菌の菌糸内には微小管が主にそのプラス端を菌糸先端に向けて複数存在しているが、これら酵素が微小管上を走るモータータンパク質キネシン-1 (KinA) によって菌糸先端まで輸送される機構を明らかにした。この場合、CsmA の MMD はこの輸送には不要であることをも示した。さらに、 *A. nidulans* においてエンドサイトーシスに関与し、菌糸生長における極性の確立に必須の因子をコードする遺伝子 *wspA* の条件変異株を用いた解析から、ChsB と CsmA は菌糸先端より少し後方の部分でエンドサイトーシスにより菌糸内部へ取り込まれることを示し、菌糸先端へリサイクルされていることを示唆した。また、ChsB の菌糸先端後方での効率の良い細胞内への取り込みにはアダプタータンパク質の AP-2 複合体が関与すること、また ChsB の N 末端部分が菌糸先端への局在に関与すること等をも示した。

1-3. *A. nidulans* キチン分解酵素の機能解析

糸状菌はその生活環において、様々な形態変化を引き起こすが、細胞壁の主成分としてキチンを含むことから、それら形態変化にはキチン分解酵素も重要な働きを担っていると考えられる。そこで *A. nidulans* の ChiA と ChiB の2種のキチナーゼについてもその機能解析を行った。その結果、ChiB が培養後期の自己溶菌において主要な役割を果たしていること、分生子の発芽時に *chiA* の発現が誘導されること、ChiA が GPI-アンカー型のタンパク質として細胞膜上に存在することを示した。



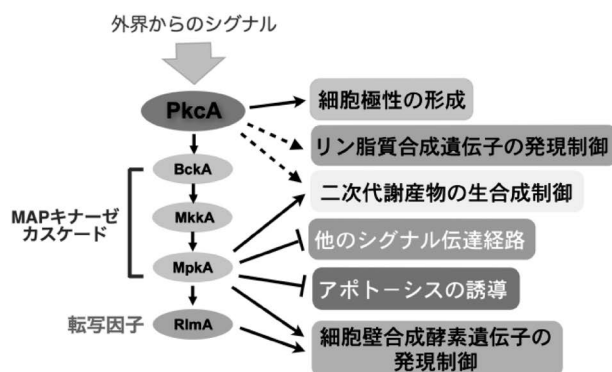


図2 *A. nidulans* の PkcA の機能  
現時点で MAP キナーゼカスケードを介しているか未解明のシグナルについては破線の矢印で示した。

なお、この結果は糸状菌で GPI-アンカー型タンパク質の存在を生化学的に実証した最初の例となった。

## 2. *A. nidulans* プロテインキナーゼ C の機能

筆者らは糸状菌におけるプロテインキナーゼ C (PKC) の働きにも注目し *A. nidulans* において唯一の PKC をコードする遺伝子 *pkcA* を単離して機能解析を行った。*pkcA* が酵母 *Saccharomyces cerevisiae* の PKC をコードする遺伝子 *PKC1* とは異なり、浸透圧安定化剤の存在下でも生育に必須の機能を持つことを明らかにし、さらにその温度感受性株、活性化型 PkcA を高発現する株を作製して解析することにより PkcA の関与する多岐にわたる機能について解析を行った。その結果の概略を図2に示した。PkcA は各種の細胞壁合成関連遺伝子の発現を MAP キナーゼカスケードとその下流に位置する転写因子 RlmA を介して制御する場合と、RlmA を介さないで制御する場合があること、MAP キナーゼのカスケードを介さずに細胞極性の形成を制御すること、MAP キナーゼカスケードを介して高温ストレス化での分生子発芽時アポトーシスの誘導を抑制すること、未発表ではあるが Ca シグナル伝達系等を負に制御すること、様々な二次代謝産物の生合成を直接的または間接的に制御すること等を明らかにした。次項で述べるが一部のリン脂質合成遺伝子の発現に関与することをも明らかにしている。

## 3. *Aspergillus* 属糸状菌の形態分化におけるリン脂質の機能

筆者らは糸状菌の菌糸生長、形態分化におけるリン脂質の役割についても検討を行っている。菌類の生体膜はホスファチジルコリン (PC)、ホスファチジルエタノールアミン (PE)、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、カルジオリピン等を主成分とする。このうち PE の合成酵素をコードすると考えられる3種の遺伝子の発現制御に PkcA が関与していることを発見し、それら遺伝子の機能解析を行った。その結果、このうちのひとつ *psdB* が菌糸生長、極性の維持、分生子形成などにおいて重要な役割を持つことが明らかになった。また *A. oryzae* を用いた研究から、PC が基底菌糸からの気中菌糸の形成において非常に重要な役割を果たしていることを明らかにしている。これらの結果をまとめたものを図3に示した。

これらの結果は糸状菌の菌糸生長・形態分化において、生体膜リン脂質の組成の維持が非常に重要な役割を担っていることを示しており、糸状菌における菌糸生長、分化のしくみの理解

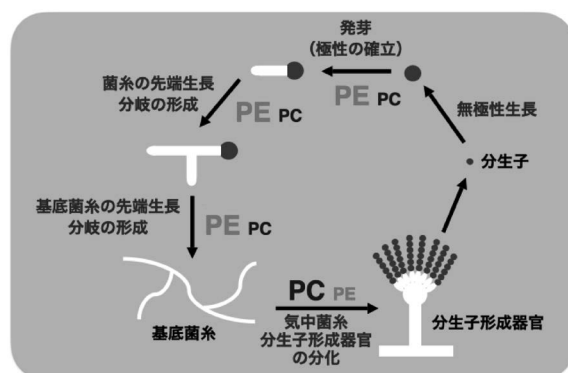


図3 *A. nidulans*, *A. oryzae* における菌糸生長、形態分化におけるリン脂質の役割  
無性生活環の各ステップにおいて重要な働きをするリン脂質を示した。

に新たな局面を切り開くものと考えている。

## 4. *Rhizopus* 属糸状菌のキチン関連遺伝子の機能解析

筆者らは *Aspergillus* 属糸状菌以外にも産業上有用な株を多く含むケカビ門に属する *Rhizopus* 属糸状菌のキチン合成酵素、キチン分解酵素についてもそれらの遺伝子を単離して機能解析を行った。*Rhizopus* 属糸状菌を対象とした研究は *Aspergillus* 属糸状菌を対象とした研究を開始する以前に行ったものであるが、その解析を行っている間に *Rhizopus* 属糸状菌では遺伝子重複が高度に行われていること、相同組換えの頻度が低く遺伝子破壊などが困難であることなども明らかとなり、対象を *Aspergillus* 属糸状菌に変更した。しかし最近では *Rhizopus* 属糸状菌での遺伝子破壊などもある程度可能となり、様々な分子生物学的手法も整備されつつあるので、今後 *Rhizopus* 属糸状菌のキチン関連遺伝子の機能解析が進むことが期待される。

## おわりに

糸状菌は多細胞生物で、その生活環の中で様々な形態変化を引き起こす。更にその形態変化が糸状菌の有用性、有害性と密接に関連していることに筆者は興味を持ちこれまで研究を行ってきた。紙面のスペースの都合で触れなかったが、*A. nidulans* の無性胞子である分生子の形成機構についての解析も行っており、糸状菌以外でも二形性酵母の偽菌糸型生長、菌糸型生長の機構についても *Candida maltosa*, *Yarrowia lipolytica* を対象として解析を行った。今後これらの研究成果が糸状菌の菌糸生長の機構、形態分化の機構、二形性酵母の菌糸型生長の機構解明につながることを期待したい。

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細胞遺伝学研究室(旧・放射線微生物学研究室)において行われたものです。筆者の研究室配属以来ご指導、ご鞭撻をたまわりました故・矢野圭司先生、高木正道先生(元新潟薬科大学学長)、太田明德先生(現・中部大学監事)、福田雅夫先生(現・長岡技術科学大学大学院特任教授)に厚く御礼申し上げます。また研究室スタッフとして教育、研究にご協力いただいた福田良一准教授、岩間亮助教、ならびにこれまでの私の研究を支えてくださった共同研究者の方々、研究室OB、現研究室員の皆様に心より感謝申し上げます。





## 酵母の醸造特性・物質変換に着目したビールテイスト飲料の品質向上と商品開発

サッポロビール株式会社

### はじめに

酵母はビール製造工程において中心的役割を果たし、ビールの香味に最も大きな影響を与えると考えられる。設計した品質のビールを造るために、醸造技術者は発酵工程における発酵管理を綿密な計算と長い経験に基づき慎重に行っている。しかし、最も重要なことは用いる酵母の選択であり、望ましい性質を持つ酵母を選抜していくこと及びそれを常に最良の状態で安定に維持していくことは、醸造技術者にとって最大の関心事である。

下面ビール酵母 (*Saccharomyces pastorianus*) の凝集性は、重要な醸造特性の一つである。現在、世界的に主流のビール醸造 (下面発酵) では、この酵母の凝集形質が上手く工程に利用されている。ビール醸造は、主発酵と後発酵からなり、大半の酵母は主発酵終了後に発酵タンクの底部から効率的に回収され、次の発酵に使用するという工程が数回繰り返される。凝集性は下面ビール酵母の基本的でかつ重要な性質であるにもかかわらず、実際の醸造現場において、完全に制御されていなかった。また、1990年代以降、市場の要請に応える形で台頭した発泡酒、新ジャンルでは麦芽使用率が少ないか、麦芽を使用しない等、低栄養での発酵のため予期せぬオフフレーバーが生成するなどの新たな課題もあった。

サッポロビール株式会社 (以下、サッポロ社) では、従来からある解析技術に加えて、飛躍的に発展してきた遺伝子解析や成分分析技術を駆使して、下面ビール酵母の醸造特性を解析し、ビール系飲料の品質や工程の改善に繋げただけでなく、発泡酒、新ジャンルのエポックメイキングな商品で業界構造を変革するとともに、それらの低栄養環境での香味改善にも継続的に取り組んだ。また、酵母による原料由来成分のポジティブな物質変換を新たに発見し、2020年代以降のビール回帰の流れや、コロナ禍を経て再確認されたお酒のコミュニケーション価値向上につながるような新商品開発にも展開した。

### 1. 下面ビール酵母の凝集性に関する知見の活用

#### 1-1. 下面ビール酵母の染色体DNA パターンの不安定性

実用酵母SBC0001 (P) 株とSBC0002 (Q) 株から得られた分離株のバルスフィールド電気泳動による染色体解析を行った。これらの変化した染色体DNAを同定するためにDNAプローブを用いたPFGEサザン解析を行った結果、染色体の欠失、分断、転座などのダイナミックな変化が起こっている可能性が示唆された。一般に、下面ビール酵母の醸造特性は変化することが知られているが、染色体長の変化と醸造特性との関係を上手く説明できるまでには至らなかった。それは、下面ビール酵母が *S. cerevisiae* と *S. eubayanus* の自然交雑株であることや3~4倍体の高次倍数体であることなどの複雑な遺伝的背景によると考えられた。つまり、一つの遺伝子に何らかの変異が起こっても

それを補う遺伝子が他に存在するために、染色体の長さが変化するようなダイナミックな変異が起きてもそれが形質の変化まで及ぶことは少ないと考えられた。ところが、この研究の過程において、調査項目の一つとして挙げていた下面ビール酵母の凝集形質が変化し易いことが判ってきた<sup>1,2)</sup>。

#### 1-2. *S. cerevisiae* の凝集性遺伝子の塩基配列の決定

我々は、まず遺伝子レベルでの研究が進んでいる *S. cerevisiae* の凝集性遺伝子をクローニングし、その解析に取り組んだ。凝集性遺伝子 *FLO1* は第I染色体上に存在し、ORFが4611 bpであり、その塩基配列から1537個のアミノ酸からなる蛋白質をコードしていると推測された<sup>3)</sup>。一方、下面ビール酵母は、別名Lager酵母とも呼ばれることから、下面ビール酵母の凝集性遺伝子は、*Lg-FLO1* 遺伝子と命名された。

#### 1-3. 凝集性遺伝子の不安定性に関する研究

このように長年の疑問であった下面ビール酵母の凝集性について分子遺伝学的な解析が可能になり、凝集性の実体にかかなり迫ることができた。一方で、ビール醸造現場で比較的頻度高く起こる凝集性弱化現象のメカニズムはなお解決すべき課題であったことから、これについて調査したところ、この現象が、酵母細胞集団中における、凝集性株に対する非凝集性株の比率が増加することによって起こることを突き止め、遺伝子レベルでの解析結果も合わせて、下面ビール酵母の凝集性弱化モデルを提案した (図1)<sup>4)</sup>。また、この知見を活用して凝集性細胞比率を調整した株を作製しビール工場での実際の製造に供した。

これらの下面ビール酵母の遺伝的な不安定性に関する研究は、研究所での実用酵母の集中管理と酒母の供給スキームの確立につながった。

### 2. 酵母生理に着目した従来技術の改善・新技術の提案

凝集性以外にも、酵母の生理や活用法 (細胞融合や固定化酵母等も含む) に着目した様々な研究から、発酵促進効果のある亜鉛含有酵母の活用や、工場の大スケールでの発酵タンクに仕込からの麦汁を複数回に分けて導入する「掛け発酵」の条件を制御することにより、工程・香味改善を継続的に行うとともに、

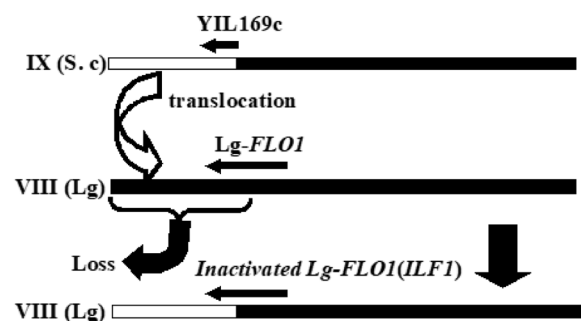


図1 *Lg-FLO1* 遺伝子の不活性化モデル



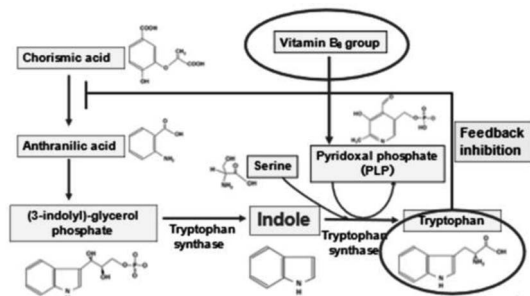


図2 低栄養麦汁発酵におけるインドール生成機構の解明

そのような知見の蓄積から、原料配合（≒栄養環境）がビールと異なる発泡酒や新ジャンルの開発、品質向上にも即応して、ビールテイスト飲料の市場構造を変革する端緒となった。

### 3. 低栄養下で生成するオフフレーバーの抑制

1990年代から現在に至るまで日本特有の市場条件（酒税法）により麦芽の使用比率が規定された発泡酒、新ジャンルが開発されてきた<sup>5)</sup>。このような酒類ではアミノ酸やビタミンのような微量成分が不足し、深刻な発酵性の低下や各種のオフフレーバー発生の懸念があった。特に下面酵母を使用した場合、硫化水素（H<sub>2</sub>S）が高くなる傾向が見られた。当時、先端技術であったDNA shot-gun genome microarrayなどを活用し、その原因が遺伝子レベルではメチオニン合成経路中の*S. cerevisiae*型、*S. eubayanus*型遺伝子のmRNAの発現の違いであること、発酵中のpHの違いでもH<sub>2</sub>Sの生成量が変化すること等を解明した。さらに研究を進める中、アミノ酸以外のビタミン、ミネラルが不足すると、インドールのような通常ビールテイストでは見られないオフフレーバーが発生することも明らかにし（図2）、製造現場での工程管理の見直しや、香味品質の高い新商品開発につながった<sup>6)</sup>。

### 4. 酵母株に依存する好ましいエステル生成能の解析

下面ビール酵母の株間差はラガービールの品質に大きく影響する。下面ビール酵母の中でも特定の株で醸造したビールはエステル香の主要成分である酸イソアミルを他の製品の2倍程度含んでいた。酵母株間の遺伝子発現挙動を比較したところ、酸イソアミルの前駆体であるロイシンの取り込みに寄与する*BAP2*遺伝子とBCAA aminotransferaseをコードする*BAT2*遺伝子の発現量が高かった。この研究から、酸イソアミル生成能の高さはロイシンの細胞内への取り込み能力と細胞内での前駆体変換能の高さに起因すると考察された。

### 5. 酵母による香気成分の物質変換と商品開発への応用

2000年代になると世界的にクラフトビールが隆盛し、それを牽引するIPAスタイルのビール類には、テルペン類やチオール類を多く含み香りに特徴をもったホップが用いられている。我々はそれらの香気成分が醸造中に酵母の作用によって変換され、ホップの品種、その組み合わせによって特徴的な香りが形作られることを示し、そのデータの活用が多様な商品群の開発・上市につながった。また、2017年の酒税法改正により、一定の条件でハーブやスパイス、果汁等がビールの原料として認められたが、特定のハーブ類をビール醸造に使用すると、酵母の作用により、テルペン化合物や分岐鎖脂肪酸類の変換やエ

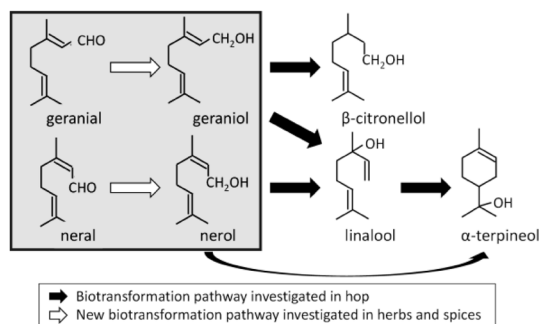


図3 レモングラス由来のシトラールの酵母による変換経路

ステル化が起こることも解明しつつある（図3）<sup>7)</sup>。また、果汁やハーブのうち、アントシアニンを含む原料を使用するとビールのオフフレーバーであるダイアセチルが増加すること、この現象が特定の遺伝子の発現に起因していることを示した。これらの研究により、2020年代の日本市場に対応した多様な商品開発でビール市場の活性化にも寄与したものと考えている。

### おわりに

サッポロ社はビール工場における酵母活用技術について、遺伝子解析や成分分析技術を駆使して、①下面ビール酵母の凝集性に関する知見の活用、②酵母生理に着目した従来技術の改善・新技術の提案、③低栄養下で生成するオフフレーバーの抑制、④酵母株に依存するエステル生成能の解析、⑤酵母による香気成分の変換と商品開発への応用などを実現してきた。消費者の嗜好の多様化、それに伴うビールテイスト飲料の香味の多様化が進んできている中、今後もよりよい品質、香味のビールを消費者に提供するために酵母活用技術を追求していきたい。

### (引用文献)

- 1) Takata Y, Watari J, Nishikawa N and Kamada K. Electrophoretic Banding Patterns of Chromosomal DNA from Yeasts. *J. Am. Soc. Brew. Chem.*, Vol. 47, p 109-113, (1989)
- 2) Sato M, Watari J, Sahara H and Koshino S. Instability in Electrophoretic Karyotype of Brewing Yeasts. *J. Am. Soc. Brew. Chem.*, Vol. 52, p 148-151, (1994)
- 3) Watari J, Takata Y, Ogawa M, Sahara H, Koshino S, Onnela M-L, Airaksinen U, Jaatinen R, Penttilä M and Keränen S. Molecular Cloning and Analysis of the Yeast Flocculation Gene *FLO1*. *Yeast*, Vol. 10, p 211-225, (1994)
- 4) Sato M, Maeba H, Watari J and Takashio M. Analysis of an Inactivated *Lg-FLO1* Gene Present in Bottom-fermenting Yeast. *J. Biosci. Bioeng.*, Vol. 93, p 395-398, (2002)
- 5) 潮井徹, 麦芽をまったく使わない新ジャンル（第3のビール）の開発. 日本生物工学会誌, Vol. 90, p 235-237, (2012)
- 6) 谷川篤史, ビール造りの研究とは? 日本生物工学会誌, Vol. 90, p 242-245, (2012)
- 7) Osawa C, Tanigawa A, Takoi K, Imure T and Ishida F. Biotransformation of terpenoids derived from various herbs and spices during fermentation. *European Brewery Convention 38th Congress*, (2022)

謝 辞 本賞にご推薦いただきました東京大学・大西康夫教授に深謝いたします。また、本研究成果はサッポロビール株式会社ならびにサッポロホールディングス株式会社の多くの関係者の尽力によるものであり、関係の皆様に感謝いたします。





## PCR による食物アレルギー検査法の開発、公定法化、市販キット化

ハウス食品グループ本社株式会社

### はじめに

食物アレルギーは重要な社会課題の一つである。症状を誘発する抗原量は総タンパク質として数ppm ( $\mu\text{g/g}\cdot\text{mL}$ ) 濃度レベルとされ、患者がアナフィラキシーショックで死に至る危険性もある。1999年にCODEX規格に食物アレルギーに関する表示が記載されて以降、患者の健康危害発生防止の観点から日本や諸外国で食物アレルギー表示制度が施行されてきた。施行により患者・家族は加工食品中のアレルギーの種類の把握可能となり、過度に食の選択の幅を狭めることなく発症原因となるアレルギーを含まない食品を選択可能となった。適正な表示には、食品企業によるトレーサビリティ管理や自主検査による検証、都道府県によるモニタリング検査と製造記録の確認による表示の妥当性監視などが必要となり、検査法の整備が不可欠となる。ここでは、ハウス食品グループの食物アレルギーへの取り組みの一つ「PCRによる食物アレルギー検査法の開発・公定法化・市販キット化」と今後の展望を述べる。

### 1. ハウス食品グループの食物アレルギーへの取り組み

我々は、グループ理念「食を通じて人とつながり、笑顔ある暮らしを共に作るグッドパートナーをめざします。」のもと、食物アレルギーへの取り組みとして、患者に寄り添う「食物アレルギー配慮製品の製造・販売」、診療現場における必要最小限の原因食物の除去に基づく食事指導のための「加工食品のアレルギー含有量早見表を通じた医師への自社製品中のアレルギー量の情報提供」、原料・製品の安全性検証のための「アレルギー検査法開発」などを行なっている。検査法開発については、日本の表示制度施行前からPCRに着目した技術開発に着手して、自社だけでなく世の中で活用できる信頼性の高い検査法開発・公定法化・市販キット化を進めてきた。具体的には①日本で義務表示となる特定原材料8品目のうちPCR確認検査の対象全6品目「えび」「かに」「小麦」「そば」「落花生」「くるみ」の検査法を開発、②これら検査法が国のガイドライン記載の性能を有することを国立医薬品食品衛生研究所ならびに参画機関との多機関バリデーションにより検証、日本の公定法として消費者庁通知に収載(2009年 えび・かにPCR法、2023年 小麦・そば・落花生・くるみリアルタイムPCR法)、③ライセンス先の株式会社ファスマックにてこれら検査法を市販キット化して世

の中で使用できるようにした。他にも推奨表示品目「キウイフルーツ」「もも」「りんご」のPCR法開発と市販キット化、現在は特定原材料に追加検討中の「カシューナッツ」の検査法開発を進めている。以下、我々のPCR検査法開発のキーとなる設計思想と判定技術を中心に解説する。

表1. 食物アレルギー検査法(公定法とハウス開発検査法)

特定原材料 (義務表示)	公定法		
	スクリーニング試験 定量	確認試験	
		定性	ハウス開発/市販キット
小麦 そば 落花生 えび かに くるみ	ELISA	PCR	えび、かに
		リアルタイムPCR	小麦、そば、落花生、くるみ
		PCR-核酸クロマト	—
卵*乳*		ウェスタンブロット	—

★：DNAでは鶏卵/鶏肉、牛乳/牛肉を区別できない

### 2. PCRによる食物アレルギー検査法の開発

#### 2-1. 検査法の設計思想(PCR標的分子選定)

食物アレルギー検査法の標的分子として「発症原因となるアレルギータンパク質」や「それをコードするDNA配列」を選定する思想には納得性があり、受入れやすい。一方、発症原因となるタンパク質は一人の患者・一つの食品で一種類だけとは限らず、患者により異なることも知られている。そこで我々はこれら標的分子にこだわらず、「アレルギーを誘発する食品に特徴的なDNA配列」=「その食品の存在を示すマーカー分子」という思想で、「系統分類に用いられており生物種広範に報告されている配列」かつ「マルチコピー配列」として知られる internal transcribed spacer (ITS) や 16S rRNA gene 領域の特徴的なDNA配列をPCR標的分子とした。これら領域の選定は、表示制度で求められる「特異性」と「感度」を満たすPCR検査法を開発する上でのキーとなる。例えば、確立した検査法の「特異性」は、検出対象とした生物種・その近縁種・各種食品マトリクスなど実試料での検証が必要である。一方で、それら全てを入手しての検証は現実不可能である。今回我々が標的分子とした系統分類に用いられる領域は、検出対象生物種(例：えび300属以上、かに40属以上、小麦の食用栽培種・古代種・交雑種など)だけでなく、それらの近縁野生種を含めた配列情報も報告されている。これら情報を検査法開発の初期段階から活用することで、表示対象の生物種に加えて、収穫時の近縁野

表2. PCRによる食物アレルギー検査法の標的DNA配列

特定原材料	PCR検出標的DNA配列	
	検出対象生物種のみで報告	様々な生物種で報告
えび かに	—	16S rRNA gene*
小麦	wheat LTP gene, LMW glutenin gene, triticin precursor gene	ITS*, trnL gene, 25S-18S rRNA gene IGR
そば	major allergenic protein gene	ITS*
落花生	Ara h2, h3 gene, peanut agglutinin precursor gene	ITS*
くるみ	Jug r2, r3, r4 gene	ITS*, rbcl-accD gene, matK gene, psbM-trnD gene

★：ハウス法

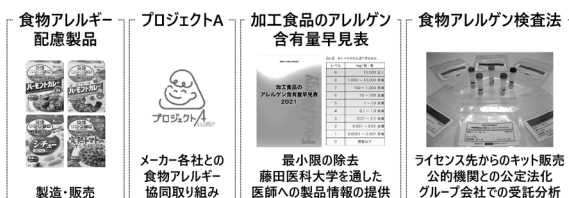


図1. ハウス食品グループの食物アレルギーへの取り組み



表3. 各種リアルタイムPCRの標的生物種

小麦 <i>Triticum</i> 属	そば <i>Fagopyrum</i> 属	落花生 <i>Arachis</i> 属	くるみ <i>Juglans</i> 属
<i>T. aestivum</i> 普通小麦★ <i>T. turgidum</i> リバット小麦★	<i>F. esculentum</i> 普通そば★	<i>A. hypogaea</i> 落花生★	<i>J. regia</i> カシグルミなど★
<i>T. durum</i> デュラム小麦★ <i>T. aestivum-rye</i> amphidiploid ライ小麦★ <i>T. monococcum</i> 一粒小麦 他 <i>Triticum</i> 属	<i>F. tataricum</i> ダツタソバ★ 他 <i>Fagopyrum</i> 属	他 <i>Arachis</i> 属	<i>J. nigra</i> クログルミ★ <i>J. mandshurica</i> ナガグルミなど★ 他 <i>Juglans</i> 属
近縁種 <i>Aegilops</i> 属、他 <i>A. speltoides</i> グサビ小麦 <i>A. squarrosa</i> タルホ小麦 他 <i>Aegilops</i> 属	近縁種 <i>Fallopia</i> 属 <i>F. convolvulus</i> ソバカズラ		近縁種 <i>Carya</i> 属 <i>C. illinoensis</i> ベカソ★ <i>C. cathayensis</i> 山核桃★
大麦★ライ麦★エン麦★	★：食用栽培種 他：野生種・古代種	〔---〕：PCR標的	

生種の混入リスクも踏まえて設定した検出対象とすべき生物種に柔軟に対応したPCRプライマー設計が可能となる。また「感度」には標的配列のコピー数が影響する。今回マルチコピー配列をPCR標的分子としたことで、アレルゲンタンパク質をコードするDNA配列を標的分子とした場合と比べて10~100倍高感度となった。これにより、例えば従来の小麦PCR検査法で検出困難な、加圧加熱処理を経た「レトルト食品中の10 ppm タンパク質濃度（表示基準閾値）の小麦」を検出可能となった。

## 2-2. リアルタイムPCRの判定技術（基準プラスミド開発）

リアルタイムPCRは遺伝子組換え作物検査法などで採用されているが、装置特性の違いにより「使用できるリアルタイムPCR装置の機種は限定」されていた。また10 ppm未満に相当するPCRサイクル後半で稀に観察される「検査環境などに存在するアレルゲン由来の微弱な増幅シグナル」が結果判定を困難にしていた。これら課題の解決のため、我々は試料の陽性／陰性を明確に判定する基準を開発し、小麦・そば・落花生・くるみリアルタイムPCRに採用した。具体的には、PCR標的分子としたDNA配列を含むプラスミドを作製、加圧加熱モデル食品中の10 ppm相当量のアレルゲンを確実に陽性と判定する基準プラスミド量が50コピー／反応液となることを検証、同時測定した「試料DNA 50 ng」と「基準プラスミド 50 コピー」のCq値（quantification cycle）を比較して試料の陽性／陰性を判定した。これにより、リアルタイムPCR装置の機種を限定することなく、微弱な増幅シグナルを陰性と判定した上で明確な結果を得ることのできる、実用的な検査が可能となった。

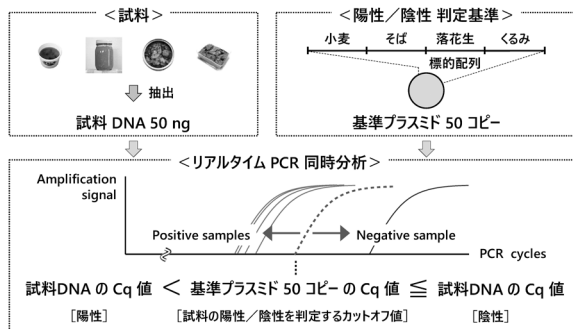


図2. 基準プラスミドを用いたリアルタイムPCR判定

おわりに

我々は「特異性と感度を確保するためのPCR検査法の設計思想」、「実用的検査法とするための基準プラスミドを用いたリアルタイムPCR判定技術」により、食物アレルゲン検査法の

開発を進めてきた。開発した検査法は多機関バリデーションにより消費者庁「食品表示基準について－アレルゲンを含む食品の検査方法－別添4 アレルゲンを含む食品を評価するガイドライン」に記載の性能を有することを確認して、公定法化した。また、市販キット化により検査用試薬の品質安定化を図り、広く世の中で使える技術とした。我々の技術が、えび・かにを区別した表示や2023年3月のくるみ表示の法制化、食物アレルゲン検査の公定法へのリアルタイムPCR導入など、日本の食物アレルギー表示制度と公定法の進展の一助となり、患者・家族の食の選択の幅を広げることに繋がるものと信じている。

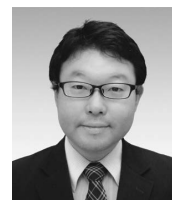
表示制度施行から20年以上が経過した現在、臨床における食事指導もアレルゲンの完全除去（食べない）から必要最小限の除去（食べられる量は食べる）へと変遷している。医師や患者・家族が求める情報も、アレルゲンの有無から含有量へと変わることも想定される。事実、医師向け「加工食品中のアレルゲン含有量早見表」ではppmから%レベルの測定値が求められており、今後も世の中の変化に対応した技術開発を進めたい。

## （引用文献）

- Hirao T., Imai S., Sawada H., Shiomi N., Hachimura S., Kato H. PCR method for detecting trace amounts of buckwheat (*Fagopyrum* spp.) in food. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 69, 724-731 (2005).
- Hirao T., Hiramoto M., Imai S., Kato H. A novel PCR method for quantification of buckwheat by using a unique internal standard material. *J. Food Prot.*, 69, 2478-2486 (2006)
- Taguchi H., Watanabe S., Hirao T., Akiyama H., Sakai S., Watanabe T., Matsuda R., Urisu A., Maitani T. Specific detection of potentially allergenic kiwifruit in foods using polymerase chain reaction. *J. Agric. Food Chem.*, 55, 1649-1655 (2007)
- Hirao T., Watanabe S., Temmei Y., Hiramoto M., Kato H. Qualitative PCR methods for detecting major food allergens (peanut, soybean, and wheat) by using internal transcribed spacer region. *J. AOAC Int.*, 92, 1464-71 (2009)
- Taguchi H., Watanabe S., Temmei Y., Hirao T., Akiyama H., Sakai S., Adachi R., Sakata K., Urisu A., Teshima R. Differential detection of shrimp and crab for the food labeling using polymerase chain reaction. *J. Agric. Food Chem.*, 59, 3510-3519 (2011)
- Watanabe S., Taguchi H., Temmei Y., Hirao T., Akiyama H., Sakai S., Adachi R., Urisu A., Teshima R. Specific detection of potentially allergenic peach and apple in foods using polymerase chain reaction. *J. Agric. Food Chem.*, 60, 2108-2115 (2012)
- 田口大夢, 永富靖章, 菊池亮, 平尾宜司 特定原材料えび・かにのPCR確認検査法の適用性. *食品衛生学雑誌*, 55, 1-12 (2014)
- Miyazaki A., Watanabe S., Ogata K., Nagatomi Y., Kokutani R., Minegishi Y., Tamehiro N., Sakai S., Adachi R., Hirao T. Real-time PCR detection methods for food allergens (wheat, buckwheat, and peanuts) using reference plasmids. *J. Agric. Food Chem.*, 67, 5680-5686 (2019)
- 宮崎明子, 田口大夢, 渡辺聡, 緒方京子, 永富靖章, 上田涼太, 清水賢, 平尾宜司 小麦・そば・落花生の定性リアルタイムPCR検査法に関する適用性評価. *食品衛生学雑誌*, 64, 34-46 (2023)
- 平尾宜司 PCRによるアレルギー原因食品の検出技術. *化学と生物*, 47, 853-860 (2009)
- 田口大夢, 永富靖章 特定原材料「えび」・「かに」のPCR確認試験法. *食品衛生学雑誌*, 52, J349-J354 (2011)

謝 辞 本賞にご推薦いただきました女子栄養大学 加藤久典先生、検査法開発・多機関バリデーション・公定法化・キット化でご指導・共創いただいた皆様方に心より感謝いたします。





## ミトコンドリアにおける NADP (H) 供給とその調節に関する分子生化学的研究

群馬大学生体調節研究所 大橋 一 登

### はじめに

NAD<sup>+</sup> は様々な反応に用いられる主要かつ始原的な補酵素と考えられている。その合成原料であるナイアシン (ビタミン B3) は、原始生命の原材料が存在するとされる小惑星リュウグウからも発見されている。NAD<sup>+</sup> 及びその還元型の NADH (両者をまとめて NAD(H) と表記する) とこれらのリン酸化型である NADP<sup>+</sup> 及び NADPH (NADP(H) と表記する) は現在までに知られている全ての生物種で用いられる補酵素であり、多くの酵素反応に必要とされる。NAD(H) は主に異化反応に、NADP(H) は主に同化反応に用いられる。NAD(H) と NADP(H) の量的変動は様々な代謝系に影響を及ぼすため、NAD(H) のリン酸化によって NADP(H) を生成する NAD キナーゼ (NADK) や NADH キナーゼ (NADHK) は、代謝調節において重要である。一方、ミトコンドリアは、共生微生物が起源とされるオルガネラであり、TCA 回路や電子伝達系が局在することから、細胞の「エネルギー工場」と考えられてきた。しかし、近年ではそれだけに留まらず、代謝制御の中核としての役割が示されつつある。このような背景の下、著者らはミトコンドリアの NADP(H) 供給機構に関する研究に取り組んだ。以下にその概要を示す。

### 1. ヒトのミトコンドリア局在性 NAD キナーゼ C5orf33 の発見とその生理的重要性

ミトコンドリアの NADP(H) は、脂質やアミノ酸の生合成や活性酸素種 (ROS) の除去など様々な代謝に深く関わっている。ヒトのミトコンドリアの NAD<sup>+</sup> は、細胞質から供給される。しかし、NADP(H) の供給源は不明であり、その解明が望まれていた。著者らは、一般的な NADK とは分子系統樹上で全く別の枝を形成するが、NADK 特有のモチーフ構造を有するヒト由来機能未知タンパク質 C5orf33 を見出した。そこで、C5orf33 の組み換えタンパク質を精製し、その機能を解析した (図1)。その結果、C5orf33 は ATP に加えて原始的なエネルギー担体であるポリリン酸もリン酸供与体として利用することを明らかにした。さらに、C5orf33 の  $k_{cat}$  は 0.15 (1/sec) であり、ヒト細胞質 NADK<sup>1)</sup> の  $k_{cat}$  の 61 (1/sec) と比べて約 1/400 と非常に弱い NADK 活性しか有していないことを見出した。しかし、C5orf33 の NAD<sup>+</sup> に対する  $K_m$  は 0.02 mM であり、ヒト細胞質 NADK の NAD<sup>+</sup> に対する  $K_m$  の 1.07 mM と比較して極めて低いことが分かった。生理的な NAD<sup>+</sup> 濃度 (ミトコンドリア: 約 0.25 mM, 細胞質: 約 0.39 mM) では、C5orf33 は約 3.9 U/ $\mu$ mol の比活性を示し、ヒト細胞質 NADK の約 12.1 U/ $\mu$ mol に比して、1/3 程度の遜色ない活性であることを明らかにした。また、ヒト培養細胞系で C5orf33 のミトコンドリア局在性や ROS 除去機能を明確にし、C5orf33 はヒトのミトコンドリア局在性 NADK であり (図1)、ヒトのミトコンドリアの NADP<sup>+</sup> 供給源であると結論した<sup>2)</sup>。なお、C5orf33

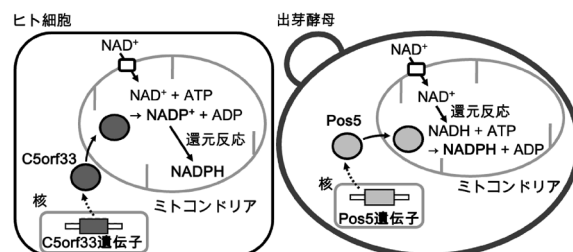


図1. ヒトのミトコンドリア局在性 NADK (C5orf33) と出芽酵母のミトコンドリア局在 NADHK (Pos5)

の立体構造やアミノ酸・脂質の生合成における必要性などが報告されている。特に医学分野では C5orf33 の生理学的機能と疾患との関連が明らかにされつつあり、より詳細な理解が重要な段階に達している。

### 2. 出芽酵母ミトコンドリア局在性 NADHK による基質 (NADH と NAD<sup>+</sup>) 識別の構造要因

真核生物である出芽酵母では、ミトコンドリア局在 NADHK である Pos5 (図1) が、ミトコンドリアの NADP (H) 供給源であることが明らかにされている。Pos5 は一般的な NADK と一次構造上で高い相同性を示すにも関わらず、NADH に対する高い親和性と高い NADHK 活性を有するが、その生理的な意義は不明である。NADHK 活性の原因となる構造要因の特定は、生物種における NADHK の分布を明らかにし、NADHK の生理的意義の理解に役立つ。そこで、X 線結晶構造解析により Pos5 と NADH の複合体 (Pos5-NADH) の立体構造を NADHK として初めて決定した。Pos5-NADH と NADK の立体構造を比較すると、NADH と相互作用するアミノ酸残基の多くは NADK でも保存されていた。しかし、Pos5 のアルギニン (Arg)-293 に相当するアミノ酸残基は NADK では保存されておらず、ヒスチジン (His) 残基に相当した。基質結合部位の表面電荷を計算すると、Pos5 は正電荷を、NADK は負電荷を帯びていた。Arg と His の  $pK_a$  はそれぞれ 12 と 6 であり、Pos5 の Arg-293 が Pos5 の NADH 結合部位の正電荷に寄与していると考えられた。実際、Pos5 の Arg-293 を His 残基へと置換すると、NADHK 活性の低下と NADK 活性の上昇が確認され、NAD<sup>+</sup> に対する  $K_m$  は低下した。そのため、Pos5 は NADH 結合部位の正電荷 (Arg-293 が寄与) により、正に荷電した NAD<sup>+</sup> との親和性を低くし、NADH と NAD<sup>+</sup> の識別を可能にしていると考えられた (図2)。以上より、Arg-293 は Pos5 の基質 (NAD<sup>+</sup> と NADH) 識別、並びに高い NADHK 活性の構造要因であることが明らかになった<sup>3)</sup>。なお、Pos5 の Arg-293 に相当するアミノ酸残基は、分子系統樹とアライメント解析で一部の真菌類由来タンパク質に保存され、これらは NADHK と推測されるに至った。それゆえ、NADHK 活性は、これらの真菌類



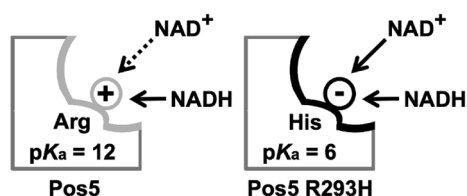


図2. 出芽酵母ミトコンドリア局在NADHKによる基質 (NADH と NAD<sup>+</sup>) 識別の構造要因

の NADP(H) 供給を特徴付ける可能性がある。以上より、出芽酵母のミトコンドリアにおける特徴的な NADP(H) 供給の仕組みを主に NADHK の構造生物学的側面から明らかにし、その仕組みが一部の真菌類に普遍的である可能性を示した。

### 3. ミトコンドリアの NADP(H) 供給に必要な NAD<sup>+</sup> 合成系への研究展開

ミトコンドリアの NADP(H) 供給は、利用可能な NAD<sup>+</sup> 量に依存する。NAD<sup>+</sup> はトリプトファン (Trp) からの *de novo* 経路 (図3A), またはニコチン酸などの NAD<sup>+</sup> 前駆体からの salvage 経路で供給される。Trp からキノリン酸 (QA) を合成するキヌレニン (KYN) 経路は、NAD<sup>+</sup> の供給に重要である。出芽酵母で KYN 経路の研究を進め、Trp の代謝で生じるキヌレン酸 (KA) や NAD<sup>+</sup> 前駆体の QA が細胞外に放出されることを見出した<sup>4,5)</sup>。さらに、過剰な Trp 存在下では、KYN から KA を生合成する kynurenine aminotransferase (KAT; Aro8 と Aro9) の発現上昇と KA の増加が顕著に認められた。これらの結果から、*de novo* 経路での NAD<sup>+</sup> 供給には一部の Trp のみが必要とされ、余剰な Trp は KA へと代謝されて細胞外に放出されると考えられた。即ち、KYN 経路は NAD<sup>+</sup> 合成経路であると同時に、不要な Trp の分解経路であることを示した。特に、KAT は Trp 分解に極めて重要で、機能不明であった KA は排出物と考えられた。なお、KA は高等動物の尿中に多く含まれることも知られており、この事実は KA が排出物であることを支持している。また、本研究で得られた知見から、細胞内での Trp 蓄積の有害性が示唆された。そこで、過剰な Trp への耐性に必要な遺伝子を調べ、細胞表層ストレス応答に関わる Cell Wall Integrity (CWI) 経路の MAP キナーゼカスケードが Trp への耐性に必要であることを示した。実際、過剰な Trp によって、CWI 経路の MAP キナーゼである Slt2 のリン酸化が抑制されていたことなどから、Trp の蓄積が CWI 経路の活性化による細胞表層ストレスへの応答を妨げることが示唆された (図3B)<sup>6)</sup>。このように、高濃度 Trp の細胞毒性と KYN 経路の解析により、NAD<sup>+</sup> の *de novo* 合成の多面的制御機構の存在が示された。また、細胞内 NAD<sup>+</sup> レベルの維持には、オートファジーが必要と考えられている。著者らはオートファジーに必須の Atg8 タンパク質の脂質化反応機構<sup>7)</sup> や膜タンパク質である Atg2 の立体構造と機能の解析<sup>8)</sup> にも取り組んだ。NAD<sup>+</sup> 供給系にはまだ明らかになっていない制御機構があると考えている。多角的な研究の発展によって、NAD<sup>+</sup> 供給系の全体像の解明が期待される。

おわりに

本研究により、ミトコンドリアの NADP(H) 供給にかかる様々な調節機構の存在が示された。ミトコンドリアの NADP(H) は様々な代謝活動に必要とされ、特に生活習慣病や寿命との関連も深い。そのため、ミトコンドリアの NADP(H) 供給を調節する分子機構の理解が重要であると考えている。今後は応用も見据えながら、新しい知見を積み重ねて行きたい。

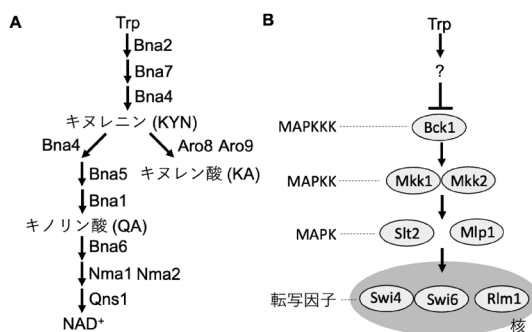


図3. 出芽酵母における NAD<sup>+</sup> 合成系の多面的制御  
A) Trp からの NAD<sup>+</sup> 合成経路。B) Trp 蓄積による CWI 経路の MAP キナーゼカスケードの抑制。

### (引用文献)

- 1) K. Ohashi, S. Kawai, M. Koshimizu, K. Murata. *Mol. Cell. Biochem.*, 355(1-2), 57-64 (2011)
- 2) K. Ohashi, S. Kawai, K. Murata. *Nat. Commun.*, 3, 1248 (2012)
- 3) T. Ando, K. Ohashi, A. Ochiai, B. Mikami, S. Kawai, K. Murata. *J. Biol. Chem.*, 286(34), 29984-29992 (2011)
- 4) K. Ohashi, R. Chaleckis, M. Takaine, C. E. Wheelock, S. Yoshida. *Sci. Rep.*, 7(1), 12180 (2017)
- 5) K. Ohashi, S. Kawai, K. Murata. *Eukaryot. Cell*, 12(5), 648-653 (2013)
- 6) K. Ohashi, R. Chaleckis. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 85(10), 2131-2136 (2021)
- 7) K. Ohashi, T. Otomo. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 463(3), 447-452 (2015)
- 8) S. Chowdhury, C. Otomo, A. Leitner, K. Ohashi, R. Aebersold, G. C. Lander, T. Otomo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 16, 115 (42), E9792-E9801 (2018)

謝 辞 本研究は、京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻生物機能変換学分野、The Scripps Research Institute Department of Integrative Structural and Computational Biology、および群馬大学生体調節研究所において行われました。大学・大学院時代の指導教員で、本研究の端緒となる課題を与えていただき、その研究を通じて研究活動の基礎をご教授いただいた京都大学名誉教授の村田幸作先生には、今に至るまでご指導ご鞭撻を頂いております。心より深く感謝申し上げます。また、様々なご支援と厳しくも温かいご助言をいただいた京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻生物機能変換学分野教授の橋本渉先生に心より感謝申し上げます。研究の基礎となる技術や考え方を一から手ほどきいただき、本研究に多くのご助言と惜しみないご支援をくださった石川県立大学生物資源工学研究所教授の河井重幸先生に深く感謝申し上げます。アメリカでの研究留学において、研究の厳しさやそれまでとは全く違う価値観を経験させていただき、研究活動を支えていただきました San Diego Biomedical Research Institute の大友崇紀先生に深く感謝申し上げます。独立して研究を開始するにあたって、多面的なご支援をいただき、本研究にも的確かつ厳しいご指摘と温かい励ましをいただきました早稲田大学国際教養学部教授の吉田知史先生に心より感謝申し上げます。また、自由な研究環境を与えてくださった群馬大学生体調節研究所の先生方、本研究にご指導・ご助力を賜りました先生方、共同研究者の皆様にも深く感謝いたします。最後になりましたが、本奨励賞にご推薦くださいました日本農芸化学会関東支部長・伏信進矢先生 (東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命工学専攻酵素学研究室) に深く御礼申し上げます。





## 微生物の産業利用および異種タンパク質生産の効率化に関する研究

名古屋大学大学院生命農学研究科 加藤 晃代

### はじめに

微生物による物質生産は、持続可能なバイオ産業の発展に欠かせない技術である。なかでも、機能を有するタンパク質やユニークな性質を持つ微生物を見つけること、タンパク質を作り評価すること、そしてタンパク質をはじめとする目的物質の生産性を向上させることは、バイオ系研究や商品開発を進める上で必須な工程である。昨今は、その各工程の迅速化や効率化も重要な課題の一つである。筆者らは、微生物由来酵素の探索から実用化に向けた研究開発、質量分析計による微生物の迅速識別技術の開発、医薬・診断薬・センサー等に利用可能なモノクローナル抗体の迅速探索技術開発、発現困難なタンパク質を微生物で高生産させるための技術開発等、微生物の産業利用を目指した研究を展開してきた。以下にそれらの概要を紹介する。

### 1. 有用糖質を合成可能な微生物由来酵素の開発

有用糖質である配糖体や希少糖合成のために必要な酵素の探索、酵素工学的性質解明とプロセス開発に取り組んだ(図1)。筆者は、独自の酵素探索系により、好塩性細菌 *Halomonas* sp. から、グリセロールに対し糖転移活性が高く  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cs}^+$  などの一価カチオンに活性化されるユニークな酵素( $\alpha$ -glucosidase)を見出し、様々な $\alpha$ -グルコシル配糖体の高効率合成が可能であることを見出した<sup>1)</sup>。ジングロール配糖体についてはその酵素合成に世界で初めて成功した<sup>2)</sup>。また、安価なラクトースを原料としてプレバイオティクス効果を有する希少糖エピラクトースを合成可能な異性化酵素Cellobiose 2-epimerase (CE) に関しては、複数のCEを好気性細菌から初めて同定しその酵素化学的諸性質を決定した<sup>3)</sup>。その中から、工業利用に適した60℃以上の耐熱性と反応性能を示すCEを見出すことに成功し<sup>4)</sup>、本酵素により希少糖生産プロセスおよび高純度化法開発に貢献した。

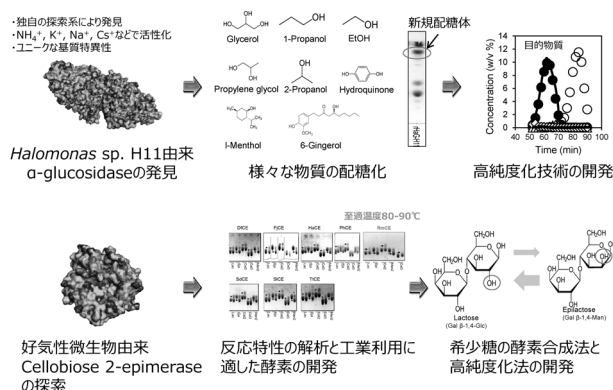


図1. 有用糖質を合成可能な酵素に関する研究開発

### 2. 質量分析計による微生物同定・識別技術の開発

愛知県が主催する産官学連携プロジェクトの研究者として、食中毒菌を高感度に検出・識別可能なデバイスの開発を目指し、マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間質量分析計MALDI-TOF MSを用いたプロテオミクスの手法により、腸管出血性大腸菌、リステリア菌、サルモネラ菌、カンピロバクター属菌等の食中毒菌を血清型あるいはLineageレベルで迅速に識別可能とする技術を開発した。本成果は、信頼性の高いデータベースとして整備し論文にて公開するとともに、島津製作所と共同でソフトウェアとして製品化した(図2)。<sup>5-9)</sup>

MALDI-TOF MSによる食中毒菌の迅速識別を可能とする理論値質量データベースの整備とプロテオタイピングソフトウェア Strain Solution Ver. 2の開発



*Escherichia coli* O157, O26 and O111

Ojima-Kato, T. et al., PLOS ONE 9, e113458 (2014)

*Listeria* spp. and *Listeria monocytogenes*

Ojima-Kato, T. et al., PLOS ONE 11, e0159730 (2016)

*Salmonella enterica* subsp. *enterica*

Ojima-Kato, T. et al., Appl Microbiol Biotechnol. 101, 8557 (2017)

*Campylobacter* spp.

Ojima-Kato, T. et al., Microorganisms, 11, 202 (2023)

図2. 食中毒細菌識別のためのバイオマーカー質量データベースの開発成果

### 3. シングルB細胞からの迅速抗体探索技術の開発

上述の研究者時代に、ウサギやヒトのB細胞から迅速にモノクローナル抗体を取得可能なEcobody技術を開発した<sup>10-13)</sup>(図3)。本技法の開発過程で、微生物により生産可能な活性型抗体であるロイシンジッパー付加抗体フラグメント「Zipbody」を開発し<sup>14)</sup>、さらに、大腸菌無細胞タンパク質合成系にてタンパク質生産量を増大させる後述のN末端SKIKペプチドタグを開発することで<sup>15)</sup>、抗体スクリーニング効率を飛躍的に改善させ、実用化可能なレベルにすることに成功した。そして、本技術を実装した大学発ベンチャーiBodyを起業し、代表取締役として活動した。筆者らが中心となって開発した本技術は、高い特異性を有するウサギモノクローナル抗体やウイルス感染者からの有用ヒトモノクローナル抗体を迅速に取得・評価するために必要な技術として同社にて利用されている。現在筆者らは、得られた抗体を検査・診断薬として利用しやすくすることを目的とし、後述するタンパク質生産量増大ペプチドを利用した微生物による安価な機能抗体の開発を進めている。



## Ecobody技術

## ヒトやウサギからモノクローナル抗体を迅速・効率的に発掘

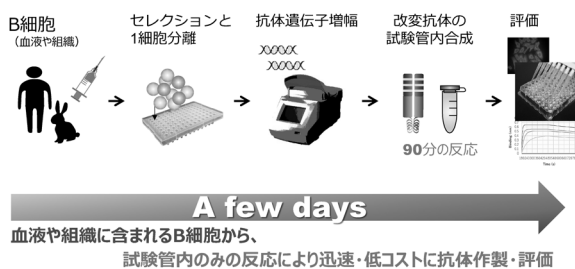


図3. 開発したモノクローナル抗体迅速取得技術の概要

### 5. 翻訳を促進する Translation Enhancing Peptide (TEP) の開発とその機構に関する研究

筆者は、難発現タンパク質のN末端に Ser Lys Ile Lys から成る4アミノ酸のペプチドタグ (SKIK タグ) を付加し発現するのみでタンパク質生産量を数十～百倍にも増大可能である技術を開発し、大腸菌のみならず酵母においても有効であることや、様々な難発現タンパク質の生産性向上に効果的であることを明らかにした<sup>15)</sup>。その後、その機構を解明すべく研究を進め、SKIK をコードする塩基配列は何でもよいことや、転写ではなく翻訳効率を向上させていることなどを明らかにした。さらに、本SKIK タグは mRNA 上にリボソームを停滞させる新生ペプチドとして知られるアレストペプチド (AP) の効果を打ち消せるという驚くべき機能を有していることを発見した<sup>16)</sup>。これは、翻訳過程で生じる SKIK タグが新生鎖として翻訳促進能を発揮する可能性を示唆しており、タンパク質生産の効率化や翻訳の科学的理解を深める上で重要な知見である。現在、SKIK のような翻訳促進能を有するペプチドを Translation Enhancing Peptide (TEP) と命名し、AP の効果打ち消しを指標とした独自の探索系を立ち上げ、SKIK 以外の TEP を多数見出しつつある。また、酵母や哺乳類などでもその探索を進めており、TEP の特徴付けや予測技術開発も進めている。研究は、農芸化学分野そしてバイオ産業にとって必要不可欠な異種タンパク質生産技術における未解決な問題解決に大きく寄与しうるものと期待される。

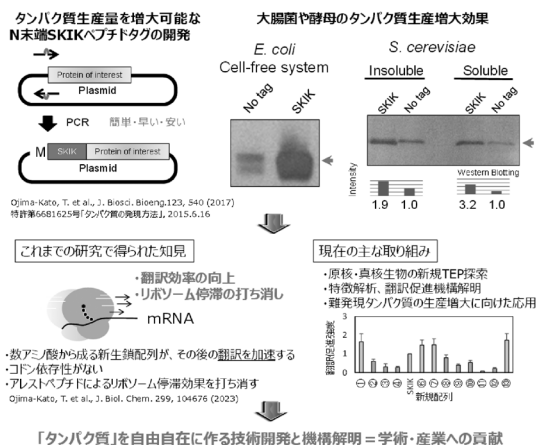


図4. Translation Enhancing Peptide (TEP) に関する研究概要

## おわりに

筆者は、これまで一貫して微生物および分子生物工学的手法を基盤として、有用酵素・抗体に代表される機能的タンパク質の創出ならびに産業利用、そして微生物によるタンパク質生産とその実用化・効率化をめざし、研究に取り組んできた。今後も、農芸化学分野の基礎および応用研究の発展に微力ながら貢献できるよう、研究開発を進めていく所存である。

## (引用文献)

- Ojima, T. et al., Appl. Environ. Microbiol. 78, 1836-1845 (2012)
- Ojima, T. et al., Carbohydr. Res. 354, 59-64 (2012)
- Ojima, T. and Saburi, W. et al., Biosci. Biotechnol. Biochem. 77, 189-193 (2013)
- Ojima, T. and Saburi, W. et al., Biosci. Biotechnol. Biochem. 75, 2162-2168 (2011)
- Ojima-Kato, T. et al., J. Microbiol. Methods. 119, 233-238 (2015)
- Ojima-Kato, T. et al., PLoS One. 11, e0159730 (2016)
- Ojima-Kato, T. et al., Appl. Microbiol. Biotechnol. 101, 8557-8569 (2017)
- Ojima-Kato, T. et al., Microorganisms, 11, 202 (2023)
- Fukuyama, Y. et al., J. Mass Spectrom. 54, 966-975 (2019)
- Ojima-Kato, T. et al., J. Immunol. Methods. 427, 58-65 (2015)
- Ojima-Kato, T. et al., Sci. rep. 7, 13979 (2017)
- Ojima-Kato, T. et al., Antibodies, 7, 38 (2018)
- Ritthisan, P. et al., J. Biosci. Bioeng. 126, 705-709 (2018)
- Ojima-Kato, T. and Fukui, K. et al. Protein Eng.Des.Sel. 29, 149-157 (2016)
- Ojima-Kato, T. et al., J. Biosci. Bioeng. 123, 540-546 (2017)
- Ojima-Kato, T. et al., J. Biol. Chem. 299, 104676 (2023)

謝 辞 これらの研究は、日本食品化工株式会社、愛知県「知の拠点あいち重点研究プロジェクト」、名城大学農学部および名古屋大学大学院生命農学研究科にて実施したものです。博士取得を志すきっかけを与えていただきました佐分利亘先生 (北海道大学)、そして日本食品化工株式会社研究所の皆様へ深く御礼申し上げます。また、研究遂行にあたり、ご指導ご鞭撻を賜りました、松井博和先生 (北海道大学)、田村廣人先生 (名城大学)、工藤俊章先生 (長崎大学、現理化学研究所)、山本健博士 (日本食品化工株式会社)、相沢健太氏 (日本食品化工株式会社)、小林哲夫先生 (名古屋大学)、熊澤茂則先生 (静岡県立大学)、河原崎泰昌先生 (静岡県立大学) に深く感謝いたします。微生物同定システム開発の共同研究においては野村静男氏、島圭介氏、船津慎治氏、福山裕子博士 (株式会社島津製作所)、皆川洋子先生 (愛知衛生研究所)、飯島義雄先生 (神戸環境保健研究所)、伊藤猛氏 (日本食品分析センター)、高橋肇先生 (東京海洋大学)、岸本満先生 (名古屋学芸大学)、坂田淳子先生 (大阪健康安全基盤研究所) に多大なるご協力をいただきました。最後に、本研究を遂行するにあたり日頃よりサポートをいただいた知の拠点あいちの皆様、名古屋大学生命農学研究科分子生物工学研究室の中野秀雄先生、児島孝明先生 (現名城大学)、スタッフおよび学生の皆様へ深く感謝いたします。





## 植物の防御応答に関わる天然有機化合物の生合成機構と生理作用の解明

北海道大学大学院農学研究院 北岡直樹

### はじめに

植物は天然有機化合物を巧みに利用し、病原菌や植食動物に対抗している。病原菌に感染した際や植食動物の攻撃を受けた際、防御応答を司るジャスモン酸 (JA) やサリチル酸に代表されるシグナル伝達物質の生合成が植物体内で誘導される。これらシグナル伝達物質は、様々な防御応答関連遺伝子の発現を誘導する。植物が病原菌の感染を受けたときに生合成する抗菌活性を有する二次代謝産物は、ファイトアレキシンと呼ばれる。私はこれまで、防御応答に関わる天然有機化合物であるジャスモン酸類とイネのジテルペノイド型ファイトアレキシンの生合成機構と生理作用の解明、さらには、植物細胞を用いた有機化合物の高生産系構築を目指し、研究を進めてきた。以下に詳細を記載する。

### 1. ジャスモン酸類の活性調節機構に関する研究

ジャスモン酸類は、防御応答や形態形成を制御する植物ホルモンである。ジャスモン酸類には種々の類縁体が報告されているが、多くの JA 応答において重要な役割を果たす真の活性本体はイソロイシン結合型であるジャスモン酸イソロイシン (JA-Ile) であると考えられている。私が研究をスタートさせた当時、JA-Ile の生合成に関わるほとんどの酵素群は明らかとされていたが、その代謝経路については未解明の部分が多く存在していた。私は 12 位のヒドロキシ化に焦点を当て研究を進めた。JA の 12 位にヒドロキシ基を有する 12-ヒドロキシ JA (12-OH-JA, 別名ツベロン酸) は、馬鈴薯の塊茎形成誘導物質として単離構造決定され、その後、植物に普遍的に存在していることが明らかとなった化合物である。私は、JA-Ile についても 12 位がヒドロキシ化された 12-ヒドロキシ JA-Ile (12-OH-JA-Ile) が主要な代謝産物として存在すると予想し、研究を開始した。有機合成した 12-OH-JA-Ile を標準物質として植物を分析したところ、シロイヌナズナ、トマト、およびタバコにおいて 12-OH-JA-Ile が存在しており、傷害処理後に、その生合成が誘導されることを明らかとした。さらに、シロイヌナズナの根の伸長阻害試験を用いて、生物活性を評価したところ、12-OH-JA-Ile の生物活性は JA-Ile よりも弱く、JA-Ile の 12 位ヒドロキシ化は JA-Ile の活性調節機構として機能していることが示唆された。続いて、シトクロム P450 モノオキシゲナーゼ (CYP) の一種である CYP94B3 の機能欠損株における内生量分析と組換えタンパク質の酵素活性試験より、同酵素が JA-Ile から 12-OH-JA-Ile への反応を触媒する主要な酵素であることを、明らかとした (図1経路A)。さらに、私は 12-OH-JA-Ile が配糖化され、より不活性化化合物となると予想し、研究を進めた。その結果、12-OH-JA-Ile の配糖体が傷害処理後に蓄積すること、および、その生物活性が 12-OH-JA-Ile と比較して低下

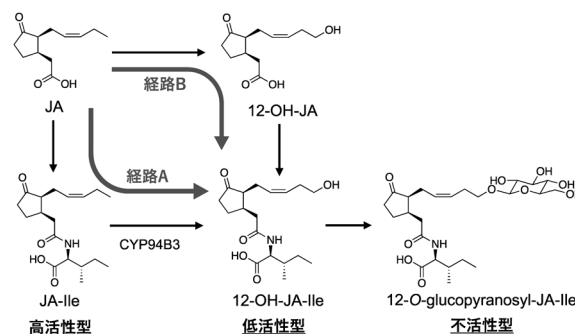


図1. ジャスモン酸の活性調節に関わる代謝経路

していることを明らかとした。前述の通り、12-OH-JA-Ile は JA-Ile よりも弱いものの JA 類としての生物活性を有しており、傷害処理後のシロイヌナズナや花芽で 12-OH-JA-Ile は JA-Ile よりも多く蓄積している。12-OH-JA の重水素標識体をシロイヌナズナに取り込ませたところ、12-OH-JA-Ile の蓄積が確認され、12-OH-JA を経由して 12-OH-JA-Ile を生合成する経路 (図1経路B) をシロイヌナズナが有していることを明らかにした。また、12-OH-JA から 12-OH-JA-Ile への反応を触媒する酵素の同定にも成功している。本研究結果より、植物が 12-OH-JA-Ile を単なる不活性化経路の中間体としてのみならず、高活性型である JA-Ile と低活性型である 12-OH-JA-Ile を巧妙に使っていると予想している。

### 2. イネの抗菌物質に関する研究

イネは多様なジテルペノイド型ファイトアレキシンを生合成するが、その化学構造の多様性は、炭素骨格を構築するテルペン合成酵素による環化反応と、それに引き続く、CYP や短鎖型脱水素酵素/還元酵素 (SDR) などの酵素による修飾反応に起因する。私が研究を始めた当初、イネのジテルペン環化酵素は同定されていた一方で、酸化修飾機構については不明な部分が多く存在していた。私は生合成に関わる遺伝子群を大腸菌で再構築した系を、候補遺伝子のスクリーニング、生合成中間体の化学構造の決定、および酵素活性試験を行う際の基質の供給に用い、Oryzalexin 類と Momilactone A の生合成経路の解明に成功した (図2)。

まず、テルペノイド生合成における酸化修飾反応を触媒すると考えられる CYP の大腸菌を用いた異種発現系の最適化を行った。最適化した発現系を用い、CYP71Z6 が *ent-isokaurene* の 2 位と 3 位のヒドロキシ化を触媒する一方、CYP71Z7 が *ent-cassadiene* の 2 位メチレンのカルボニル基への酸化と 3 位のヒドロキシ化の計 3 段階の酸化反応を触媒することを明らかにした (図2)。

Oryzalexin 類は *ent-sandaracopimaradiene* が酸化修飾を受け



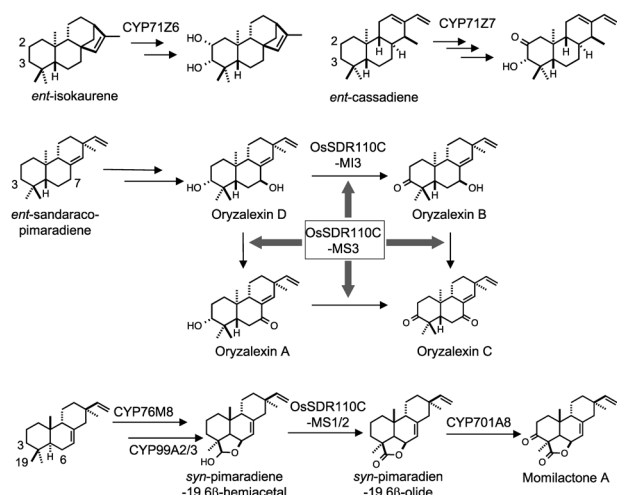


図2. 同定したCYP71Z6とCYP71Z7の酵素活性およびOryzalexin類とMomilactone Aの予想合成経路

生合成される。これまでの研究結果により、3位と7位のヒドロキシ基がそれぞれCYP701A8とCYP76M8により導入され、Oryzalexin Dが生成することが明らかとなっていた。Oryzalexin Dの3位と7位のヒドロキシ基はカルボニル基へとさらに酸化されることにより、Oryzalexin A, B, Cへと変換される。そこで、ヒドロキシ基からカルボニル基への酸化反応を触媒し、Momilactone A合成酵素が属するSDRに着目し、キチンエリシターによって遺伝子発現が誘導されるSDRを候補として酵素活性の評価を行った。その結果、Momilactone A合成酵素と同じクレードに存在するOsSDR110C-MS3がOryzalexin Dを基質としてOryzalexin A, B, Cの混合生成物を与える一方で、Momilactone A合成酵素とは異なるクレードに属するOsSDR110C-MI3がOryzalexin Dの3位ヒドロキシ基の酸化反応を触媒しOryzalexin Bを与えることを明らかにした(図2)。

Momilactone Aは、*syn-pimaradiene*が酸化修飾されることにより生合成されるジテルペノイドである。私が研究を始めた当初、CYP76M8とCYP701A8が*syn-pimaradiene*のそれぞれ6位と3位のヒドロキシ化を触媒し、CYP99A2及びCYP99A3が19位のメチル基をカルボキシル基まで酸化することが明らかとなっていたが、酸化反応の順番やラクトン環がどのように形成するかは不明であった。そこで、*syn-pimaradiene*生合成遺伝子群と共に、候補となる複数のCYPを導入した大腸菌を用いて生成物の解析を行った。その結果、CYP76M8とCYP99A2/3を導入した大腸菌において、*syn-pimaradiene-19,6β-hemiacetal*が生成することを明らかとした。さらに、*syn-pimaradiene-19,6β-hemiacetal*を基質としてCYPやSDRの酵素活性試験を行った。その結果、*syn-pimaradiene-19,6β-hemiacetal*がOsSDR110C-MS1/2により酸化され*syn-pimaradiene-19,6β-olide*が生成し、さらに*syn-pimaradiene-19,6β-olide*はCYP701A8によってMomilactone Aへと酸化されることを明らかにした(図2)。

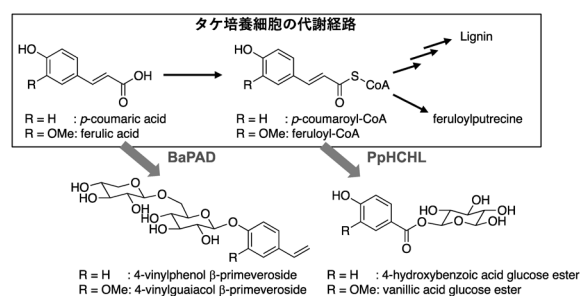


図3. 高機能物質を生産するタケ培養細胞の作出

### 3. 植物細胞を用いた有機化合物の高生産系の構築

フェニルプロパノイド経路由来の化合物を高蓄積するタケ培養細胞に着目し、同細胞を工業利用可能な物質の高生産系とすることを目指し研究を行なった。初めに、feruloyl-CoAもしくは*p*-coumaroyl-CoAを基質とし、それぞれ、vanillinと4-hydroxybenzaldehydeへの変換を触媒する酵素遺伝子である*Pseudomonas putida* KT2440由来の*hydroxycinnamoyl-CoA hydratase/lyase* (PpHCHL)を導入した組換えタケ培養細胞を作製した。同組換え培養細胞において、抗菌剤としての利用される4-hydroxybenzoic acidおよびvanillic acidの配糖体の蓄積を新たに確認した(図3)。特に、4-hydroxybenzoic acid glucose esterの蓄積量は培地1 Lあたり1.7 gに達し、極めて高効率の生産系を達成した。同様の手法で*Bacillus amyloliquefacience*由来の*phenolic acid decarboxylase* (BaPAD)を導入した組換えタケ培養細胞を作製し、ポリマー原料として利用される4-vinylphenolと4-vinylguaiacolの配糖体の生産に成功した(図3)。

おわりに

このように、天然物化学を基盤とし、植物生理学、生化学的手法を用い、植物の防御応答に関わる天然有機化合物の生合成機構と生理作用の解明目指し研究を進めてきた。今後も、植物が生きるための知恵として生合成している天然有機化合物の生理的機能を解明し、さらに、それらを農業生産などへ展開する糸口となる研究を遂行していきたい。

**謝 辞** 本研究は、北海道大学大学院農学研究院生物有機化学研究室、アイオワ州立大学、および、富山県立大学工学部植物機能工学講座にて行われたものです。研究の機会をいただき、多大なご指導、ご鞭撻を賜りました北海道大学農学研究院松浦英幸先生、鍋田憲助先生、高橋公咲先生(現 東京農業大学)、アイオワ州立大学 Reuben J. Peters先生、富山県立大学加藤康夫先生、野村泰治先生に衷心より感謝申し上げます。東北大学生命科学研究科在籍時に、ご指導を賜りました山口信次郎先生(現 京都大学)、増口潔先生(現 京都大学)、瀬戸義哉先生(現 明治大学)に感謝申し上げます。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、多大なるご支援とご指導を賜りました共同研究者の皆様へ感謝申し上げます。共に研究を行ってきた生物有機化学研究室および植物機能工学講座のメンバーに感謝いたします。最後に、本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園山慶先生(北海道大学)に厚く御礼申し上げます。





## 高等菌類由来の生物活性物質に関する化学的研究

静岡大学農学部 呉 静

### はじめに

筆者は、キノコの生物活性2次代謝産物の天然物化学的研究を行っている。各種キノコから小胞体ストレス誘導神経細胞死抑制、子実体形成誘導、低酸素誘導因子阻害、免疫チェックポイント阻害、植物成長調節、破骨細胞形成阻害、抗植物病原菌などの生物活性物質の精製、構造決定、作用機構の解明を行ってきた。これまでに28種のキノコから約150化合物の単離に成功している。

### 1. 新規ステロイド骨格化合物の発見

サケツバタケ (*Stropharia rugosoannulata*) 子実体から全く前例の無いステロイド骨格を持つ strophasterol A から D (**1-4**) を発見し、strophasterol A は小胞体ストレス誘導神経細胞死抑制活性を有していた (図1)。この成果は Angew. Chem. Int. Ed. に掲載された。審査員のコメントは「The exciting skeleton of the strophasterols has not been observed in nature before」<sup>1)</sup>とあり、この業績は多くの論文や総説に引用されている<sup>1)</sup>。

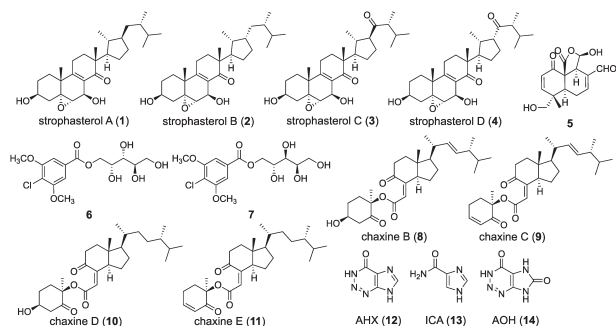


図1. Strophasterol類, FLs, chaxine類と FCs の構造

### 2. 高等菌類におけるホルモンの解明

多くの生物種は、特有のホルモンを有している。しかし、キノコにおけるホルモンは明らかにされていない。キノコを形成する高等菌類は、胞子から菌糸、菌糸から子実体、そして子実体から胞子という生活環を持っている。筆者らはキノコの生物活性物質の研究を続ける中で、2次代謝産物のキノコ自身に対する役割を解明したいと考え、以下の3つの全く異なるアプローチによって、「キノコは何故、生活環をもっているのか、それぞれの生育段階でどのような分子を創り、何故、それらを創っているのか」を解明し、歴史上初めて「キノコホルモン」の発見を目指している。

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

菌類は子実体を発生させる直前に液体を分泌する。この現象はキノコに共通であるが、液体が分泌される意味や役割を誰も注目していなかった。筆者らは、この液体が子実体形成に深く関与していると考え、fruiting liquid (FL) と命名した。そして、キノコ栽培業者の協力で各種FLを大量 (栽培ポット数千個分) に入手し、クリタケ (*Hypholoma sublateritium*) FL お

よびヤマブシタケ (*Hericium erinaceus*) FL から子実体形成誘導物質 (**5-7**) を発見した<sup>2)</sup> (図1, 「ACS Editors'Choice」に選抜され、Chemical & Engineering News にも紹介された)。

#### 2-2. 「キノコホルモンのひとつはステロイド」仮説の証明

植物や動物にはステロイドホルモンが存在する。キノコは一般にステロイドを多種多様に産生している。筆者らは、キノコにもステロイドホルモンが存在するという仮説を持ち、サケツバタケからの前例の無いステロイド骨格化合物 strophasterol 類と所属する研究室で発見されたチャジユタケ (*Agrocybe chaxingu*) からの chaxine 類をホルモン候補として考えた (図1)。何故なら「これらの化合物はエルゴステロールからエネルギーを要する経路で生合成されており、キノコは目的をもって化合物を創っている」と考えたからである。そして、strophasterol A (**1**) に子実体形成誘導活性を見出し、chaxine B (**8**) は菌糸体成長促進活性を示した。さらに分類学的には異なった多くのキノコに strophasterol 類 (**1-4**) と chaxine 類 (**8-11**) が内生することが明らかになった<sup>1,3,4)</sup>。

#### 2-3. フェアリー化合物のキノコホルモンとしての証明

当研究室は、コムラサキシメジ (*Lepista sordida*) から植物成長制御物質 AHX (**12**) と ICA (**13**) を発見し、植物体内での AHX の代謝産物 AOH (**14**) を得、FCs が新しい植物ホルモンであることを提唱している (図1, この3化合物をフェアリー化合物, fairy chemicals と総称, FCs と略称)。一方、FCs はマツタケやトリュフ菌糸成長を促進し、ブナシメジ、ヤマブシタケ、エノキタケの子実体形成を誘導した。さらに分類学的に遠縁の多くのキノコに FCs の内生を見出した<sup>5)</sup>。元々キノコから発見された FCs が、キノコにも共通のホルモンとして重要な役割を担っている可能性を示唆している。

この3つのアプローチは候補者らの研究成果、発想、仮説に基づいている。上記の化合物はキノコ界初のホルモンである可能性が示唆されている。特に、FL の2次代謝産物の研究は今回が世界で初めてである<sup>2)</sup>。

#### 3. 低酸素誘導因子阻害物質の探索

低酸素誘導因子 (hypoxia-inducible factor, HIF) は細胞に対する酸素供給が不足状態に陥った際に誘導される転写因子であり、低酸素適応応答、幹細胞の維持、炎症の制御等の恒常性維持を含む多彩な生理活性を有している。一方で、HIF が過剰発現することが、癌の発症・進展に大きく関わっていると考えられている。候補者は各種キノコ抽出物から活性物質の探索を行

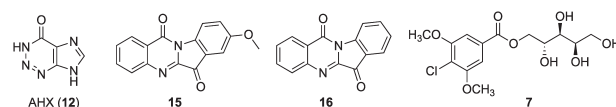


図2. 低酸素誘導因子阻害物質



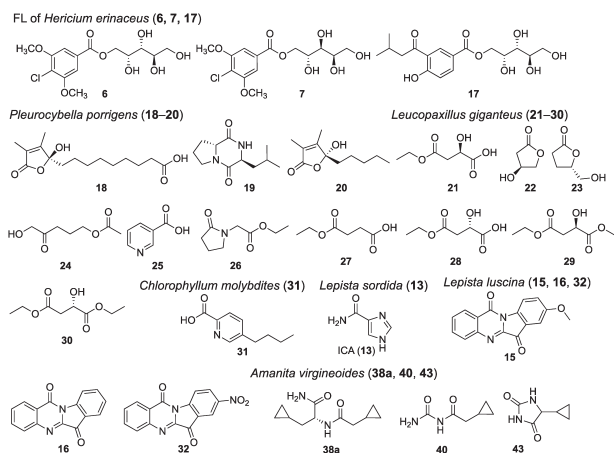


図3. Axl および免疫チェックポイント阻害物質

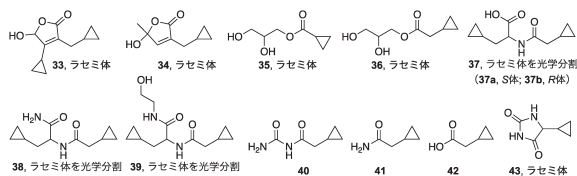


図4. シロタニタケ由来の化合物

い, *Lepista luscina* から化合物15と16の単離に成功し, AHX (12) とヤマブシタケ FL 由来の化合物7に活性を見出した<sup>2,6,7)</sup>.

#### 4. Axl および免疫チェックポイント阻害物質の探索

Axl は癌細胞に過剰に発現され, 増殖や転移などに関与する。また, 免疫チェックポイント阻害剤は, 免疫抑制機構を解除し, 癌に対する免疫反応を活性化する新たな治療法である。筆者らはヤマブシタケ FL (6, 7, 17), スギヒラタケ (*Pleurocybella porrigens*, 18-20), オオイチョウタケ (*Leucopaxillus giganteus*, 21-30), オオシロカラカサ (*Chlorophyllum molybdites*, 31), コムラサキシメジ (13), *Lepista luscina* (15, 16, 32) およびシロオニタケ (*Amanita virgineoides*, 38a, 40, 43) から Axl や免疫チェックポイント阻害活性物質の単離に成功した (図3)<sup>2,8-13)</sup>。特に, シロオニタケの子実体から様々なシクロプロパンを持つ化合物 (33-43) を発見し, 不斉炭素をもつ全ての化合物がラセミ体であることを明らかにした<sup>13)</sup> (図4)。

#### 5. 植物成長調節物質の探索

植物の成長を制御する物質の探索を行い, コムラサキシメジ, キシメジ, サケツバタケ, ヤマブシタケ, アカヤマドリ, ショウゲンジ (*Cortinarius caperatus*), *Russula vinosa*, チャナメツムタケ (*Pholiota lubrica*), オオイチョウタケおよびオオシロカラカサから活性物質を単離し, 構造決定した<sup>3,4,9,12,14)</sup>。

#### おわりに

本研究において, 筆者はキノコからの生物活性物質の探索研究を行った。キノコは未開拓・未解明な生物資源である。生物活性物質の天然物化学的・食品科学的・生化学的研究は, キノコ研究の新しい一面を切り拓いたと言えるかもしれない。また, キノコホルモン発見の糸口になる研究成果は国内外を通じて一切無い。キノコに関する生活環境制御分子 (ホルモン候補) を明らかにできれば, 天然物化学・基礎生物学等における学術的成果は極めて大きく, 加えて, これまで不可能であったトリュフやマツタケの人工栽培への道を開き, 産業, 社会に与えるインパクトも極めて大きい。

#### (引用文献)

- 1) Wu, J., Kawagishi, H. et al., Strophasterols A to D with the unprecedented steroid skeleton, from the mushroom *Stropharia rugosoannulata*. *Angew. Chem. Int. Ed.*, Vol. 51, p. 10820-10822 (2012)
- 2) Wu, J., Kawagishi, H. et al., "Fruiting Liquid" of Mushroom-Forming Fungi; A Novel Source of Bioactive Compounds-Fruiting-Body Inducer and HIF and Axl Inhibitor. *J. Agric. Food Chem.*, Vol. 71, p. 13338-13345 (2023)
- 3) Wu, J., Kawagishi, H. et al., Isolation of bioactive steroids from the mushroom *Stropharia rugosoannulata* and absolute configuration of strophasterol B. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, Vol. 77, p. 1779-1781 (2013)
- 4) 呉静, 河岸洋和, 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. *化学と生物*, Vol. 58, p. 231-239 (2020)
- 5) Ito, A., Wu, J., Kawagishi, H. et al., Biosynthesis of the fairy chemicals, 2-azahypoxanthine and imidazole-4-carboxamide, in the fairy ring-forming fungus *Lepista sordida*. *J. Nat. Prod.*, Vol. 83, p. 2469-2476 (2020)
- 6) Lee, D., Wu, J., Kawagishi, H., Kurihara, T. et al., A fairy chemical suppresses retinal angiogenesis as a HIF inhibitor. *Biomolecules*, Vol. 10, p. 1405-1418 (2020)
- 7) Kotajima, M., Wu, J., Kawagishi, H. et al., Axl, immune checkpoint molecules and HIF inhibitors from the culture broth of *Lepista luscina*. *Molecules*, Vol. 27, p. 8925-8936 (2022)
- 8) Ridwan, Y. A., Wu, J., Kawagishi, H. et al., Axl and immune checkpoints inhibitors from fruiting bodies of *Pleurocybella porrigens*. *J. Antibiotic.*, Vol. 73, p. 733-736 (2020)
- 9) Malya, I. Y., Wu, J., Kawagishi, H. et al., Plant growth regulators and axl and immune checkpoint inhibitors from the edible mushroom *Leucopaxillus giganteus*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, Vol. 84, p. 1332-1338 (2020)
- 10) Inoue, C., Wu, J., Kawagishi, H., Gabazza, E. C. et al., The fairy chemical imidazole-4-carboxamide inhibits the expression of Axl, PD-L1, and PD-L2 and improves response to cisplatin in Melanoma. *Cells*, Vol. 11, p. 374-390 (2022)
- 11) Kotajima, M., Wu, J., Kawagishi, H. et al., Axl, immune checkpoint molecules and HIF inhibitors from the culture broth of *Lepista luscina*. *Molecules*, Vol. 27, p. 8925-8936 (2022)
- 12) Wu, J., Kawagishi, H. et al., Bioactive Compounds from the Mushroom-Forming Fungus *Chlorophyllum molybdites*. *Antibiotics*, Vol. 12, p. 596-607 (2023)
- 13) Wu, J., Kawagishi, H. et al., Novel Cyclopropyl Compounds, Cyclopropylvirgines A to G, from the Fruiting Bodies of *Amanita virgineoides*. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, Vol. 96, p. 503-509 (2023)
- 14) Wu, J. and Kawagishi, H., Plant growth regulators from mushrooms. *J. Antibiotic.*, Vol. 73, p. 657-665 (2020)

**謝 辞** 本研究は, 静岡大学農学部応用生命科学科生物化学研究グループで行われたものです。自由に研究を進める機会を与えて頂き, 終始ご指導ご鞭撻を賜りました恩師である静岡大学の特別荣誉教授河岸洋和先生に心より感謝申し上げます。本研究を遂行するにあたり, 静岡大学の平井浩文先生, 近藤満先生, 慶應義塾大学の荒井緑先生, 栗原俊英先生, 弘前大学の橋本勝先生, 宇都宮大学の二瓶賢一先生, 三重大学のガバザ エステバン セサル先生ならびに多くの先生方に多大なるご支援をいただき, 深く感謝申し上げます。本研究成果は, 生物化学研究室の修了生・在学生をはじめとする多くの共同研究者の方々のご助力によって築き上げられたものです。心より御礼を申し上げます。最後になりましたが, 様々なご助言やご指導を頂き, また本奨励賞にご推薦くださいました日本農芸化学会中部支部長の西川俊夫先生に厚く御礼を申し上げます。





## 健康機能評価に寄与する質量分析データの応用展開

京都大学大学院農学研究科 高橋 春 弥

## はじめに

肥満予防の最前線は、日々の食生活にあると考えられる。食品健康機能に関する研究は多岐にわたるが、その主たる研究対象として、肥満に起因する各種生活習慣病の発症メカニズムと、生活習慣病の予防あるいは改善に関わる食品健康機能の2点が挙げられる。両者は共に、生物学的実験を基礎とした健康機能評価を通してこれまでに様々な知見を蓄積する一方、具体的にどのような生体内成分や食品成分がどれほど健康機能に寄与するのか、「成分レベル」での因果関係の立証や全体像把握が不十分であった。

本研究では、この課題を解決するため、悉皆的成分解析を特徴とするメタボローム解析を主とする質量分析データを生物学的実験が主流の健康機能評価に組み込むことで迅速な評価を実現し、肥満に起因する各種代謝異常の改善に寄与する生体内成分の特定や、多様な食品素材由来健康機能成分を特定することに成功した。その主な研究成果を以下に述べる。

## 1. 肥満を起因とする代謝異常の改善に寄与する生体内成分の特定

### 1-1. 肝臓における脂質代謝亢進時の代謝変動解析と有用な生体内成分の特定

肥満を起因とする代謝異常は多岐にわたるが、中でも脂質代謝異常は動脈硬化症や脂肪肝等の生活習慣病発症につながるため、脂質代謝異常の予防・改善は健康維持増進に大きく寄与する。肝臓や骨格筋に主に発現するペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (PPAR) $\alpha$  の活性化は脂質代謝異常改善に重要な役割を担うことが知られており、先行研究よりその活性化メカニズムの詳細が明らかにされる一方、PPAR $\alpha$  活性化により生じる代謝変動の全体像は不明確な点が多く残されている。そこで、PPAR $\alpha$  活性化時の生体内代謝変動について、LC-MSを活用して確立した長鎖脂肪酸分析系、及びメタボローム解析系の2つの手法を用いて、主に実験動物のマウス血中及び肝臓での解析を中心に行った。その結果、前者の分析系より palmitoleic acid (POA) と oleic acid (OA) が顕著に変動し、その変動が血中に反映され、PPAR $\alpha$  活性化マーカーとして活用可能であること<sup>1)</sup>、また、後者の解析系より、リゾリン脂質の1種である 1-palmitoyl lysophosphatidylcholine (LPC) の生合成が肝臓において増強され、当該成分が PPAR $\alpha$  活性化を促す positive feedback 様作用を有することを明らかにした<sup>2)</sup> (図1)。

### 1-2. 脂肪組織の健康機能改善に寄与する生体内成分の特定

前述した LPC については、インスリン抵抗性を生じさせた培養脂肪細胞において糖取り込み能を一部回復させることを明らかにし、脂質代謝異常改善のみならず糖代謝異常改善にも寄与する可能性を明らかにした<sup>2)</sup>。また、肥満予防の一助として近年着目されている脂肪組織の褐色化について、当該現象が生じる際の脂

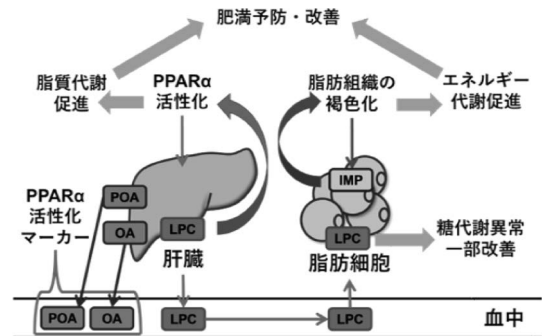


図1. 代謝異常の改善に寄与する生体内成分の特定

肪組織での代謝変動をメタボローム解析により可視化した結果、核酸代謝経路上に位置する多様な成分が顕著に代謝変動を受けることを明らかにすると同時に、核酸関連代謝物に属する inosine 5'-monophosphate (IMP) の代謝制御が脂肪組織の褐色化に重要な役割を果たしていることを明らかにした<sup>3)</sup> (図1)。

## 2. 健康機能に有用な食品素材成分の解析

### 2-1. 肥満による代謝異常を改善する食品成分の特定

健康機能に有用な成分を様々な食品素材から特定する研究を行ってきた中で、本紙では糀とトマト果実に含まれる有用成分について紹介する。

日本の伝統食に欠かせない糀をはじめとする発酵食品は、健康に関するさまざまな情報があるにも関わらず、有用成分やその作用メカニズムについては不明確な点が多く残されている。野生型マウス肝臓初代培養細胞系において糀抽出物を添加し、細胞に含まれる中性脂肪値及び PPAR $\alpha$  標的遺伝子の mRNA 発現量を測定したところ、糀抽出物添加により中性脂肪蓄積量が減少し、PPAR $\alpha$  標的遺伝子の mRNA 発現量は増加した一方、PPAR $\alpha$  欠損マウス肝臓初代培養細胞系においては先述した効果は認められなかったことから、糀抽出物中に PPAR $\alpha$  活性化成分が含まれていることが強く示唆された。そこで、糀中に含まれる PPAR $\alpha$  活性化成分を同定する次の研究を行った。糀抽出物の分画を行い、ルシフェラーゼレポーターアッセイを用いて明らかにした PPAR $\alpha$  活性化能を有する複数の画分について、HPLC による再分画及び LC-MS を用いた分析の結果、当該画分に複数の長鎖脂肪酸及び脂肪酸代謝産物が含まれていることが明らかとなった。これらの成分の中で、9-hydroxy-10(E),12(E)-octadecadienoic acid (HOD) が最も PPAR $\alpha$  活性化能が強く、野生型マウス肝臓初代培養細胞への HOD 添加は、中性脂肪蓄積量の減少や、PPAR $\alpha$  標的遺伝子の mRNA 発現量の増加を促す一方、PPAR $\alpha$  欠損マウス肝臓初代培養細胞系においては、先述した効果は認められなかった。このことから、糀中に含まれる HOD は、PPAR $\alpha$  活性化を介して脂質代謝を亢進する作用を有することが示され、糀が有する脂質代



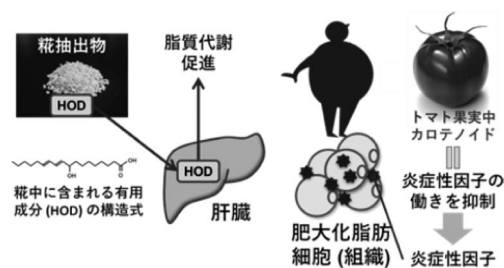


図2. 健康機能に有用な食品素材成分の特定



図3. 質量分析データを活用した健康機能評価の概念図

謝異常の改善作用の一部を上述のメカニズムで説明できる可能性を示した<sup>4)</sup>(図2)。

また、トマト果実に含まれる有用成分については、脂質代謝異常の改善や糖代謝異常につながる炎症を抑制する有用成分を所属分野の先行研究において既に複数特定しているが、これに関連する直近の研究では、前述のメタボローム解析技術と健康機能評価実験を組み合わせた有用成分探索系を確立し、健康機能に有用な成分を効率的に特定する研究を行った。具体的には、LC-MSで検出した膨大なトマト果実成分を予めメタボローム解析によりリスト化すると同時に、当該抽出物を分画・機能評価し、各画分の活性有無と成分情報を統合することにより、活性画分中に含まれる有用成分を迅速に特定する手法を確立した。この手法を用いた解析を行ったところ、トマト果実中に含まれる複数のカロテノイド類成分が、肥満予防や改善に重要な役割を担う adiponectin と同じシグナル伝達経路を活性化させる作用を有することを明らかにした<sup>5)</sup>(図2)。

## 2-2. 植物・微生物相互作用時の有用二次代謝産物の網羅的解析

植物は微生物との相互作用の中で二次代謝産物を含む多種多様な成分を生み出すことが知られており、これらの成分には健康機能に有用な成分も多数含まれている。他方、植物と微生物の相互作用の際に生じる代謝変動の全体像については不明確な点があるため、前述のメタボローム解析技術を活用し、微生物が大豆発芽時の代謝に与える影響について検討した。その結果、多様な二次代謝産物を含む約700種類の成分の代謝変動を可視化することに成功し、植物・微生物相互作用時の代謝変動の一端を明らかにした<sup>6)</sup>。

おわりに

本研究で提示するメタボローム解析を主とした質量分析デー

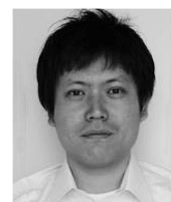
タを活用する新しい包括的健康機能評価法は、生体内成分の新たな生理機能の発見や、農林水産物等の食資源から迅速かつ高精度に健康機能に寄与する有用成分を特定することを可能とし、肥満に起因する各種生活習慣病の発症メカニズムの理解や高付加価値食品開発の一助となることが期待される。また、これらの研究成果は、健康寿命延伸や高付加価値食品創出への貢献を通じて日常生活における健康的な食生活を喚起することにつながるものであり、豊かな社会実現の一助ともなることが期待される(図3)。

(引用文献)

- 1) Takahashi H, Suzuki H, *et al.* Long-chain free fatty acid profiling analysis by liquid chromatography-mass spectrometry in mouse treated with peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  agonist. *Biosci Biotechnol Biochem*, Vol. 77, 11, p 2288-2293, (2013)
- 2) Takahashi H, Goto T, *et al.* Metabolomics reveal 1-palmitoyl lysophosphatidylcholine production by peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ . *J Lipid Res*, Vol. 56, 2, p 254-265, (2015)
- 3) Takahashi H, Tokura M, *et al.* Metabolomics reveals inosine 5'-monophosphate is increased during mice adipocyte browning. *J Biol Chem*, Vol. 298, 10, 102456, (2022)
- 4) Takahashi H, Chi HY, *et al.* Rice koji extract enhances lipid metabolism through PPAR  $\alpha$  activation in mouse liver. *J Agric Food Chem*, Vol. 64, 46, p 8848-8856, (2016)
- 5) Mohri S, Takahashi H, *et al.* Integration of bioassay and non-target metabolite analysis of tomato reveals that  $\beta$ -carotene and lycopene activate the adiponectin signaling pathway, including AMPK phosphorylation. *PLoS One*, Vol. 17, 7, e0267248, (2022)
- 6) Takahashi H, Ochiai K, *et al.* Metabolome analysis revealed that soybean-*Aspergillus oryzae* interaction induced dynamic metabolic and daidzein prenylation changes. *PLoS One*, Vol. 16, 7, e0254190, (2021)

謝 辞 本研究は、主に京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻食品分子機能学分野、食品生理機能学分野、および「カゴメ」トマト・ディスカバリーズ講座において行われたものです。分野配属時から研究者として育成くださいました京都大学名誉教授河田照雄先生に厚く御礼申し上げます。また、京都大学特任教授柴田大輔先生、京都大学特任教授松村康生先生には研究を推進するにあたり物心両面からご支援下さり心より御礼申し上げます。さらには、京都大学教授井上和生先生には分野配置換後から今日に至るまで常に温かなご指導を下さり感謝申し上げます。京都大学准教授後藤剛先生には分野配属時から今日に至るまで研究現場での多面的なご指導・ご支援をくださり大変感謝しております。また、本研究を遂行するにあたり毛利晋輔博士(現 立命館大学)、川原崎聡子博士をはじめ上述研究分野のスタッフの皆様、並びに卒業生、在学生の皆様を支えていただき深く感謝申し上げます。加えて、本研究は様々な共同研究機関や民間企業からのご支援の賜物であり、この紙面をお借りして心より御礼申し上げます。最後に、本賞にご推薦くださいました日本農芸化学会関西支部長の京都大学教授森直樹先生ならびにご支援を賜りました関西支部の諸先生方に厚く御礼申し上げます。



糸状菌 *Talaromyces cellulolyticus* による植物バイオマス糖化技術の研究

産業技術総合研究所 機能化学研究部門 藤井 達也

## はじめに

近年、地球温暖化など環境問題の解決に向けて、バイオテクノロジーや生物資源を活用した持続可能な循環型の経済社会（バイオエコノミー社会）の構築が期待されている。植物バイオマス（以下、バイオマス）は、カーボンニュートラルという特性を持つことから、数十年前からエネルギーや化学品の原料としての利用が検討されてきた。バイオマスは多糖であるリグノセルロースを主成分としているため、糖化処理によってグルコースなどの単糖にまで分解することで、微生物による発酵プロセスの原料として利用することができる。バイオマスを糖化する手法のひとつに、糖化酵素による分解（酵素糖化法）が挙げられる。酵素糖化法は、硫酸による加水分解などの化学プロセスに比べ、環境負荷が小さい、過分解が起こらないので収率が高い、低温で処理することが可能といった利点がある。一方、処理コストの低減が大きな課題であり、より効率よく糖化するための酵素の開発が求められてきた。

糸状菌 *Talaromyces cellulolyticus* は、1982年に通商産業省工業技術院（現産業技術総合研究所）によって単離された糖化酵素生産菌である<sup>1)</sup>。本菌は、紫外線や化学変異剤を用いた変異処理によって、糖化酵素の生産性が向上した変異株が開発され、家畜飼料の前処理用酵素の生産に用いられるなど、産業利用に至った微生物である。一方で、本菌の遺伝子組換え技術が未成熟であったため、より高度な改変に必要な分子レベルでの解析（糖化酵素の生産メカニズムや反応機構など）を実施することが課題となっていた。

本研究では、本菌の遺伝子組換え基盤技術を構築し、糖化酵素の遺伝子発現メカニズムや高次構造の解析を行うことで、本菌の産業利用の拡大に成功した。以下にその概要を紹介する。

## 1. 遺伝子組換え基盤技術の開発

筆者らは、代表的な糖化酵素生産菌として知られる *Trichoderma reesei* と比べて、本菌の糖化性能が高いことを見出した（図1）<sup>2)</sup>。このことから、本菌が糖化酵素の供給源として有望であることが示された。しかし、上述の通り、本菌を遺伝子レベルで改変するための技術開発が遅れており、遺伝子組換え基盤技術の開発が喫緊の課題となっていた。

そこで筆者らは、全ゲノム情報を取得し、形質転換系の構築、*ligD* 遺伝子の破壊による相同組換え効率の向上、生育マーカー遺伝子を繰り返し利用するためのマーカーリサイクル技術の構築といった一連の遺伝子組換え基盤技術を整備した<sup>3-5)</sup>。これにより、本菌の効率的な遺伝子組換えを可能とした。なお、ゲノム情報を解析した結果、これまで *Acremonium* 属と考えられていた本菌が *Talaromyces* 属であることが明らかとなった<sup>6)</sup>。

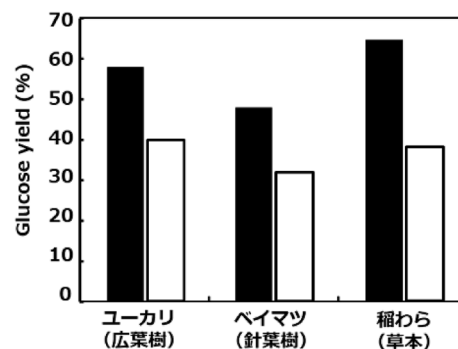


図1. *T. cellulolyticus* と *T. reesei* のバイオマス糖化性能の比較  
黒： *T. cellulolyticus*, 白： *T. reesei*  
同タンパク量の酵素を添加し、24時間反応後のグルコース性成立を示す。

## 2. 糖化酵素遺伝子の発現制御メカニズムの解析

糸状菌の糖化酵素遺伝子の発現制御については、*Trichoderma* 属や *Aspergillus* 属などで解析が進んでおり、数多くの転写因子が寄与していることが知られている。また、転写因子を改変することにより、糖化酵素の生産性が向上したという報告もある。しかし、本菌においては転写因子に関する知見が皆無であった。そこで筆者らは、本菌の糖化酵素遺伝子の発現に関わる転写因子の同定、およびその改変による糖化酵素生産性の向上を試みた。まず初めに、全ゲノム情報を活用し、既知の転写因子に相同性を示す遺伝子、および糖化酵素の生産条件下で高発現していた転写因子の遺伝子を20個取得した。次に取得した遺伝子の破壊株を作製し、各遺伝子の機能を解析した。その結果、解析した転写因子は、他の糸状菌と同様の機能を有する XlnR・CreA・Hap complex・ClrB（グループ1）、本菌では糖化酵素遺伝子の発現を誘導するが他の糸状菌では抑制または関与しない Ace1・Ctf1B（グループ2）、本菌では発現に関与しないが他の糸状菌では誘導する ClbR・BglR・LaeA・McmA（グループ3）、の3つに分類できることを示した（図2）<sup>7-12)</sup>。本結果は、本菌が他の糸状菌とは異なるメカニズムで発現を制御していることを示唆している。特にグループ2に関しては新規な機能をもつ転写因子であることを示しており、現在、更なる解析を進めている。また、XlnR および ClrB の過剰発現、もしくは CreA を破壊することにより、糖化酵素の生産性の向上にも成功した<sup>7, 11, 12)</sup>。これらの成果は企業共同研究に展開しており、酵素生産性の向上に成功したほか<sup>9)</sup>（特許6518107号）、バイオ燃料生産への商業利用が検討されている。

## 3. 糖化酵素の解析と機能改変

通常、バイオマス糖化性能を持つ微生物は、セルロースやヘミセルロースなどの強固な結合を分解するために複数の酵素を



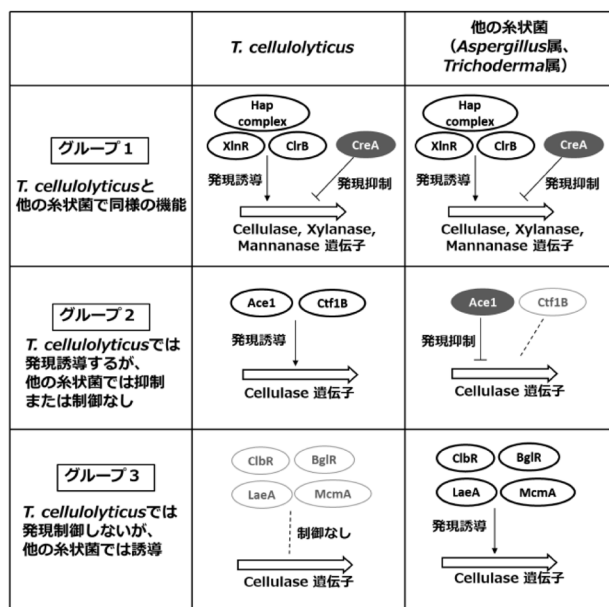


図2. *T. cellulolyticus* の糖化酵素遺伝子の発現を制御する転写因子群

菌体外に分泌している。本菌の場合も、培養上清に多種多様な糖化酵素が含まれている。そして、各糖化酵素の特性が類似しているため、特定の酵素を精製して反応機構を解析することが困難である。そこで筆者らは、本菌がデンプンを炭素源とする培地中で糖化酵素を生産しないという性質を利用し、デンプン存在下で特定の酵素のみを生産するためのシステムを開発した。すなわち、デンプン誘導型のプロモーターを用いたタンパク質生産システムを構築することで<sup>13)</sup>、糖化酵素群の生産を抑制しつつ目的とする酵素を特異的に生産させることを可能とした。これにより、各糖化酵素を容易に精製できるようになり、酵素学的な機能解析や、高次構造情報を活用した精密反応機構の解析を進め、キシラン側鎖の認識システムに特徴をもつ新たなキシラナーゼの発見などに至った<sup>14)</sup>。また、一連の成果は、各酵素の耐熱性・安定性を向上させる研究へと展開した。産業利用の観点からは、家畜用飼料の前処理に重要な酵素群の同定およびこれらの酵素群を高生産する株の開発に貢献した(特開2020-184937)。このように、筆者らは、糖化酵素生産菌の特性を巧みに利用したタンパク質生産システムを開発し、さらに酵素の構造・機能解析や改良を進めることで、多くの研究成果を得ることができた。

#### おわりに

本研究は、転写因子群の体系的なグループ分けや新規な酵素反応機構の発見といった基礎研究の成果だけでなく、企業連携による技術の産業利用へと波及した。引き続き、本菌の研究開発に取り組み、将来的なバイオマス利用技術の産業化に尽力し

たい。ただし、本研究で取り組んだ酵素糖化技術は、バイオマス利用技術を産業化するための要素技術の1つに過ぎない。今後、原料の安定供給から、各工程のプロセスエンジニアリング、コスト試算やLCA、実用化後の製品のマーケティングなど、農芸化学の枠を越えて様々な事象を考慮していく必要があるだろう。各分野の専門家と常に議論しながら研究開発に取り組み、バイオエコノミー社会の実現に貢献できれば幸いである。

#### (引用文献)

- 1) Yamanobe T., Mitsuishi Y., and Takasaki Y. *Agric. Biol. Chem.* 51, 65-74 (1987).
- 2) Fujii T, Fang X, Inoue H, Murakami K, Sawayama S. *Biotechnol. Biofuels.* 2:24., (2009)
- 3) Fujii T, Iwata K, Murakami K, Yano S, Sawayama S. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 76, 245-249, (2012)
- 4) Fujii T, Koike K, Yano S, Sawayama S, Inoue H. *Genome Announcements.* 3(1), (2015)
- 5) Fujii T, Inoue H, Ishikawa K, Hoshino T. *Appl Biochem Biotechnol.* 183(4), 1516-1525, (2017)
- 6) Fujii T, Hoshino T, Inoue H, Yano S. *FEMS Microbiol. Letters.* 351, 32-42, (2014)
- 7) Fujii T, Inoue H, Ishikawa K. *AMB Express.* 3, 73, (2013)
- 8) Fujii T, Inoue H, Ishikawa K. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 78, 1564-1567, (2014)
- 9) Fujii T, Inoue H, Ishikawa K. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 175, 3218-3229, (2015)
- 10) Fujii T, Matsushika A. *Appl Biochem Biotechnol.* 190(4), 1360-1370, (2020)
- 11) Okuda N#, Fujii T#, Inoue H, Ishikawa K, Hoshino T. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 80(10), 2065-2068, (2016) #Contributed equally
- 12) Fujii T, Inoue H, Matsushika A. *Appl Biochem Biotechnol.* 193(10), 3163-3172, (2020)
- 13) Inoue H, Fujii T, Yoshimi M, Taylor LE, Decker SR, Kishishita S, Nakabayashi M, Ishikawa K. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 40, 823-830, (2013)
- 14) Nakamichi Y#, Fujii T#, Fouquet T, Matsushika A, Inoue H. *Appl Environ Microbiol.* 85(22): e01442-19, (2019) #Contributed equally

**謝 辞** 本研究は、国立研究開発法人 産業技術総合研究所 機能化学研究部門(旧 バイオマスリファイナリー研究センター、バイオマス研究センター)で行われたものです。本研究へ携わる機会を与えていただくとともに、本奨励賞にご推薦くださいました澤山茂樹先生(京都大学教授)に心より感謝申し上げます。また、学部生・大学院生時代に微生物研究の基礎をご指導いただきました高谷直樹先生(筑波大学教授)に深く御礼申し上げます。ここでは全ての方を書ききれませんが、本研究成果は、井上宏之様、森田友岳様を始めとする産業技術総合研究所の多くの方々、および共同研究先の皆様のご協力により得られました。ご協力いただいた全ての方に深く感謝の意を表します。





信州大学農学部農学生命科学科 三 谷 墨 一

## 食品成分の標的タンパク質の同定とそれに基づく機能性発現メカニズムに関する研究

## はじめに

食品中には、肥満症や2型糖尿病、高血圧症などの生活習慣病に対して予防・改善効果を持つものが多く存在する。食品中の化合物が生体内で機能性を発揮する際には、生体分子との相互作用が必要不可欠であるものの、食品成分と標的分子との相互作用については不明な点が多く残っている。我々は、食品成分の機能性発現メカニズムを標的分子とくに標的タンパク質の同定を介して解明することに取り組んでいる。これまでに、ポリフェノール化合物や植物性アルカロイドの機能性を標的タンパク質との相互作用から明らかにしてきたので、その研究概要を下記に示す。

## 1. 医薬品の機能を向上する食品成分の標的タンパク質の同定

ブドウ果皮に豊富に含まれるポリフェノールのレスベラトロール (3,4',5-trihydroxy-*trans*-stilbene) は、乳がんの治療薬として使用される抗がん剤 (doxorubicin: DOX) の抗がん活性を増強する効果が報告されている。しかしながら、その機能性発現メカニズムは明らかではなかった。そこで、レスベラトロールの標的タンパク質を同定することで、抗がん活性の増強に関わる詳細な分子メカニズムの解明に取り組んだ。レスベラトロールを固定化した親和性担体を用いて乳がん細胞中から相互作用するタンパク質をアフィニティ精製した結果、carbonyl reductase 1 (CBR1) を同定した。CBR1は生体異物の還元酵素であり、DOXを抗がん活性の低い doxorubicinol へと代謝する。レスベラトロールはCBR1と結合することで、DOXの代謝を阻害し、DOXの抗がん活性を維持することが判明した。CBR1の阻害に対するレスベラトロールの構造活性相関を解析した結果、CBR1の阻害にはレスベラトロールの3,5位のヒドロキシ基が必須であることを明らかにした (図1)。また、がん細胞の生育環境は、低酸素環境 (1% O<sub>2</sub>) とされる。低酸素環境下ではDOXの抗がん活性が低下するとされ、その原因として低酸素誘導因子1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) を介したCBR1の発現量の増加を見出した。低酸素下におけるレスベラトロールの効果を検討

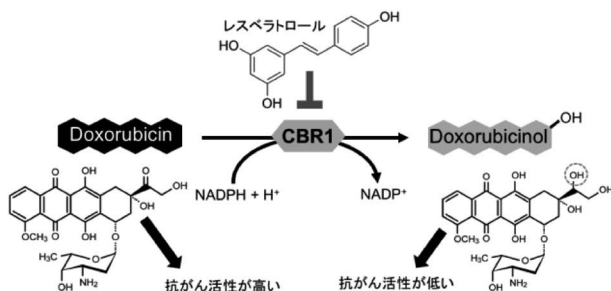


図1. 食品成分と抗がん剤との相乗的作用機構。レスベラトロールはCBR1に結合することで doxorubicinol への代謝を阻害し、doxorubicin の高い抗がん活性を維持するのに寄与する。

した結果、レスベラトロールは、HIF-1 $\alpha$ のタンパク質分解を促すことでCBR1の発現増加を抑制し、DOXの抗がん活性を維持した。低酸素下での解析から、レスベラトロールはCBR1だけでなくHIF-1 $\alpha$ とも相互作用することが示唆された。

## 2. 組織特異性を持つ食品成分の機能性

食品成分には、対象とする組織によって機能が異なることが往々にして存在する。その1つとして見出したのがカカオの苦味成分であるテオブロミン (3,7-dimethylxanthine) である。ヒト介入試験においてカカオ製品の摂取量と体脂肪率には負の相関がある。テオブロミンを高含有するカカオ抽出物を摂取した動物モデルにおいても、内臓脂肪重量の増加が抑制された。そこで、内臓脂肪組織に対するテオブロミンの機能性発現メカニズムの解明に取り組んだ。その結果、テオブロミンの標的タンパク質として細胞膜に局在するGタンパク質共役型受容体のアデノシン受容体A1 (A1AR) を見出した。A1ARは内臓脂肪組織で高発現しており、リガンドであるアデノシンと結合することで細胞内cAMPの合成を増加し、脂質形成を促す。テオブロミンは、アンタゴニストとしてA1ARと相互作用することで、細胞内cAMP量を低下し、脂質形成に関わる転写因子C/EBP $\beta$ のタンパク質分解を誘導することを明らかにした。

また、テオブロミンの摂取は、内臓脂肪の組織重量の低下だけでなく、皮下脂肪組織の表現型を変化することも見出した。通常、脂肪細胞は脂質を蓄積する働きを持つが、ミトコンドリアでのATP合成を脱共役するuncoupling protein 1 (UCP1) が高発現すると、脂質代謝を亢進する表現型へと変化する。テオブロミンは、皮下脂肪組織においてUCP1の発現を誘導することで、脂肪細胞の小型化を促すことが判明した。テオブロミンによるUCP1の発現誘導メカニズムの解析を進めたところ、

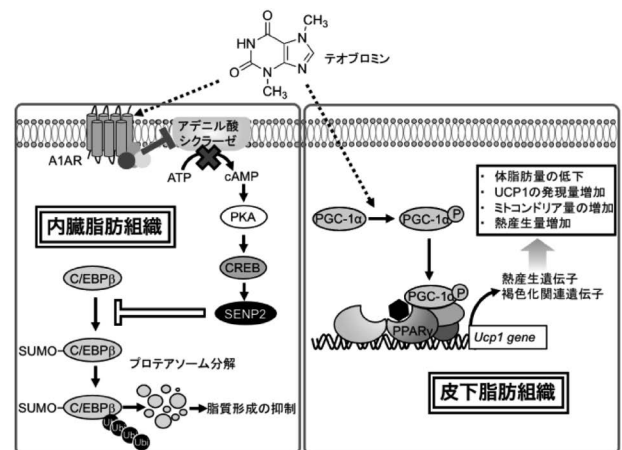


図2. 内臓脂肪組織と皮下脂肪組織での食品成分の標的タンパク質の違い。テオブロミンは内臓脂肪組織ではアデノシン受容体A1と相互作用し、皮下脂肪細胞ではPGC-1 $\alpha$ に影響を及ぼす。



A1ARは関係せず、核内受容体のPPAR $\gamma$ が関与することを明らかにした(図2)。テオブロミンは、PPAR $\gamma$ のリガンドとして機能はしないものの、PPAR $\gamma$ とその転写共役因子であるPGC-1 $\alpha$ の相互作用を亢進することで、UCP1の遺伝子発現を誘導することを見出した。これら一連の研究により、食品成分の機能性は、対象とする組織や細胞の種類により異なり、それが標的タンパク質の発現パターンに依存することを提示した。

### 3. 同一細胞内でも複数の標的タンパク質を持つ食品成分

同じ細胞に対しても食品成分が結合するタンパク質によって機能性が異なることがある。大豆イソフラボンのゲニステイン(4',5,7-trihydroxyisoflavone)は、未分化の脂肪前駆細胞に作用することで脂質形成を抑制するが、分化後の脂肪細胞では同様の効果を示さない。そこで、ゲニステインの標的タンパク質は細胞の分化状態によって異なるのではないかと仮説を立てた。脂肪細胞におけるゲニステインの標的分子の同定に取り組んだ結果、標的タンパク質としてadenine nucleotide translocator 2 (ANT2)とprohibitin 1 (PHB1)を同定した。ANT2はミトコンドリアに局在し、細胞質のADPをミトコンドリアマトリックスへと運び、ADPから合成されたATPを再度細胞質へ輸送する機能を持つ。ゲニステインは脂肪前駆細胞のANT2と結合することでADP輸送を阻害し、ATP合成量を低下した。そして、ATP合成量の低下により脂肪細胞への分化と脂質形成は抑制された。以上の結果から、ゲニステインによる脂質形成の抑制の作用点として、ANT2の関を明らかにした。

その一方、ゲニステインは分化した脂肪細胞においては、細胞膜に局在するPHB1に結合することで、脂質形成の抑制とは全く異なる機能性を発現することも見出した。分子動力学シミュレーションの結果から、PHB1は細胞膜上で3量体を形成していることが推測され、ゲニステインとの結合にはアミノ酸残基72番目と74番目のアルギニンが重要であることが判明した(図3)。細胞膜上のPHB1はゲニステインと結合することで細胞内MAPKシグナルカスケードを活性化し、NAD<sup>+</sup>合成経路の律速酵素であるニコチンアミドホスホリボシル基転移酵素(NAMPT)の発現量と細胞内NAD<sup>+</sup>レベルを増加した。NAD<sup>+</sup>は、ATP合成やDNA修復、タンパク質の翻訳後修飾反応の基質として働く。NAMPTの阻害による脂肪組織のNAD<sup>+</sup>量の減少は、食後高血糖の惹起と関連することが報告されており、それには糖質代謝改善ホルモンであるアディポネクチンの発現低下が関与するとされている。ゲニステインによるNAD<sup>+</sup>量の増加は、PPAR $\gamma$ の脱アセチル化を促すことでアディポネクチンの発現を誘導した。さらに、高脂肪食にゲニステインを混合した餌を摂取した野生型マウスでは、アディポネクチンの発現量の増加とともに食後高血糖が緩和された。その一方でNamptのヘテロノックアウトマウスでは、ゲニステインによる食後高血糖の緩和効果は消失した。以上の結果から、ゲニステインは、脂肪組織でも脂肪前駆細胞と分化した脂肪細胞で別々の標的タンパク質へと結合することで、異なる機能性を発現し、これがゲニステインの持つ複数の機能性を説明する根拠の一端であることを明らかにした(図4)。

### おわりに

これまでの研究成果によって、食品が持つ生体調節機能を分子レベルで説明するためには、標的分子の同定が重要であるこ

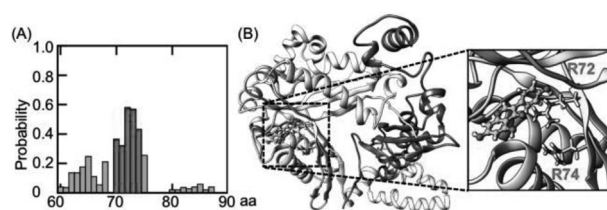


図3. ゲニステインとPHB1との結合部位の解析。(A) PHB1のアミノ酸配列からの結合予測。(B) 細胞膜上に配置したPHB1の立体構造からの結合予測。

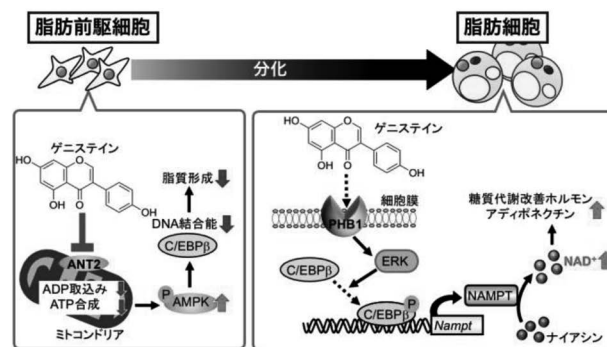


図4. 細胞の分化段階において標的タンパク質が異なる食品成分。ゲニステインは脂肪前駆細胞に置いて、ミトコンドリアタンパク質と結合し、分化後の脂肪細胞では細胞膜タンパク質と結合することで、細胞内で異なる機能性を発揮する。

とが再認識された。特に組織ごとや作用するタイミングによって食品成分が異なる機能性を発揮する理由として、標的分子の発現パターンの違いに起因することが明確となってきた。また、生活習慣病の予防に資する標的タンパク質の発見は、それを対象とすることで食品中から新たな機能性成分を探索することや、医薬品のスクリーニングへと展開できる。今後も生活習慣病の予防効果を持つ食品成分の標的分子をタンパク質だけでなく核酸や脂質の点からも同定を試みていきたい。

**謝 辞** 本研究は、大阪府立大学大学院生命環境科学研究科応用生命科学専攻食品代謝栄養学グループ、神戸大学大学院農学研究科応用生命科学講座生物機能開発化学分野、信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所、信州大学農学部農学生命科学科食品化学研究室・食品機能学研究室で行ったものです。研究者、そして大学人としての道を導いていただいた山地亮一先生(現大阪公立大学教授)、原田直樹先生(現大阪公立大学准教授)、学生時代より研究の面白みを説いて頂いた中野長久先生(大阪府立大学名誉教授)、乾博先生(現大手前大学教授)には心より感謝申し上げます。また、ポスドク時代から現在まで、本研究の機会を与えていただきました芦田均先生(神戸大学大学院教授)、中村宗一郎先生(現信州大学学長)、片山茂先生(信州大学教授)に深く感謝いたします。共同研究者として多大なご協力を頂いた山下陽子先生(神戸大学)、東村泰希先生(石川県立大学)、吉岡泰淳先生(静岡県立大学)をはじめ、本研究の遂行に関わり支援していただいた信州大学農学部の先生方々、研究室の院修了生、卒業生、ならびに現院生、学部学生諸氏に深く感謝申し上げます。最後になりましたが、本奨励賞にご推薦くださいました日本農芸化学会中部支部長の西川俊夫先生に深く御礼申し上げます。





## 植物における新たな生活環制御に関わるテルペノイドの生合成研究

東京農工大学大学院 グローバルイノベーション研究院 宮崎 翔

## はじめに

テルペノイドは50,000を超える分子を擁する一大化合物群であり、植物だけでなく哺乳類、昆虫、菌類などの幅広い生物群に存在し、医薬品、香料、色素、天然ゴムなど、人類との関わりをもつ化合物が多く含まれる。テルペノイドは炭素数5個のイソプレンを構成単位とする天然有機化合物の総称であり、イソペン単位の数でヘミ (C5)、モノ (C10)、セスキ (C15)、ジ (C20)、セスタ (C25)、トリ (C30)、セスクア (C35)、テトラ (C40) テルペンに分類される。植物においてはホルモンとして生体内の生活環に必須とされる一次代謝産物としてだけでなく、外敵生物に対する忌避作用、環境変化に対する抗酸化作用を示す生存戦略上有利に働く特化代謝産物としても重要な役割を担う化合物群の一つである。著者は天然物化学的手法・遺伝子工学的手法を駆使することで、植物の成長制御活性を有するテルペノイド化合物の生合成経路や、新たな作用機序の解明研究を展開した。以下にその概要を紹介する。

## 1. ジテルペノイド型植物ホルモン、ジベレリンの起源物質の解明

ジテルペノイドのジベレリン (以下, GA) は1938年に東京大学農芸化学教室の藪田貞治郎先生、住木論介先生によってイネの徒長を引き起こすイネばか苗病菌から、その原因物質として単離された。その後、植物自身も作っていることが判明した日本人が命名した植物ホルモンある。GAは草丈の伸長や、種子の発芽、開花など顕花植物の生活環において多様な作用を示し、これまでに130種を超えるGA類が報告されている。GAの生合成研究はイネやシロイヌナズナの利用で飛躍的に進み、分子レベルで詳細な研究が行われてきた。ところが、驚くべきことにコケ植物におけるモデル藓類であるヒメツリガネゴケではGA類が検出されず、ゲノム情報からも生合成経路途中の*ent*-カウレン酸 (以下, KA) 合成までの酵素遺伝子の存在を確認できるのみであった (図1)。そこで、著者らはKAまでの一部のGA生合成経路を保有している意義を解明すべく、まずKAまでの生合成経路を*in vitro* 及び*in planta*試験によって機能同定し、ヒメツリガネゴケにおけるKAまでの部分GA生合成経路の存在を証明した<sup>1,2)</sup>。生理活性を持つと想定されたKA代謝産物の構造解明に向け作出したKA合成能欠損変異体では、ヒメツリガネゴケ生活環の一部である細胞分化に異常を認め、外部投与したKAで正常に回復するのに対し、GA投与で回復しなかった<sup>2)</sup>。すなわち、GAと構造の異なるKA代謝物が細胞分化制御能を有することが強く示唆された。そのため著者らは生理活性KA代謝物追跡の準備を整えるべく、画像解析により細胞分化活性を数値・定量化する生物検定法の構築と、GAよりも低極性のKA代謝物を解析対象に据えられるMSを用いた高感度検出系を構築した<sup>3,4)</sup>。また、植物体内にお

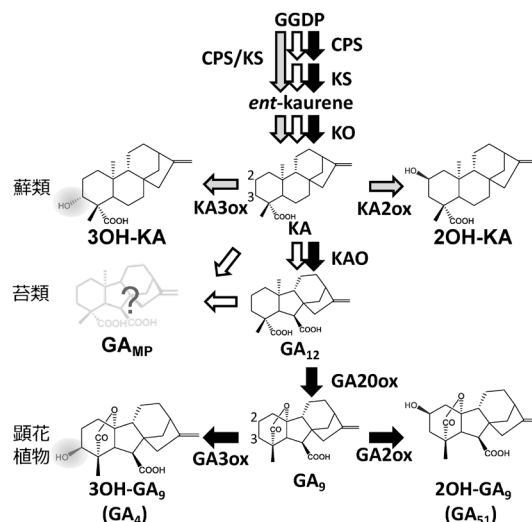


図1. 著者らが明らかにしたGA起源物質類の生合成経路  
藓類ヒメツリガネゴケはKAから3位に水酸基を導入して活性型分子3OH-KAを合成し、2位に水酸基を導入して不活性化を制御する (灰色矢印)。顕花植物も水酸基を3位と2位を導入して、それぞれ活性化と不活性化を制御する (黒矢印)。苔類ゼニゴケはGA<sub>12</sub>下流に活性型の生理活性物質 (GA<sub>MP</sub>) を合成する (白矢印)。

けるKA代謝反応の証明に極めて効果的なツールとなる、安定同位体<sup>13</sup>CをKA分子内に5つ導入した<sup>13</sup>C<sub>5</sub>-KAの酵素的合成を達成した。これらの準備を整えて“もの取り”に挑んだ。KA投与に伴い細胞分化異常からの回復を認めた試料から化合物群を分離・精製し、分化活性を有する画分の特定と、<sup>13</sup>C<sub>5</sub>-KA代謝物のMS検出の組み合わせにより、最終的に活性型KA代謝物として3OH-KAを同定した (図1)<sup>5)</sup>。3OH-KAはKAと比べて、分化活性が大きく上昇した。

他方、RNA-seq解析から、KA分子内2位に水酸基を付与して2OH-KAを生産するKA2位水酸化酵素 (KA2ox) を特定した (図1)。2OH-KAはKAと比べて細胞分化活性が大きく低下し、KA2ox欠損変異体が細胞分化を生じやすい形質であることから、KA2oxはKA不活性化経路で機能することを証明した。

3OH-KAが最終活性産物であるか検証するため、KA合成能欠損変異体に3OH-KAを再投与して代謝物を追跡したが、新たな活性物質の存在を認めなかった。さらにKA2oxの発現はKA投与に反応しないが、3OH-KA投与で増加した結果を踏まえて、3OH-KAがGA起源物質として機能していると結論した。

興味深いことに、苔類ゼニゴケではヒメツリガネゴケで見つからなかったGA酵素遺伝子群の一部が存在して機能するため、KAからGA前駆体GA<sub>12</sub>まで合成されていた。よって、ヒメツリガネゴケと同様にゼニゴケも生理活性型GAを合成しないものの、前駆体GA<sub>12</sub>もしくはその代謝物までは合成し、成長制



御物質 (GA<sub>MP</sub>) として使っていることが明らかとなった<sup>6)</sup>。

本成果は、「植物ホルモンは植物で普遍的に存在している」という概念から外れるコケ植物蘚類から、GAの起源物質とも換言できる活性物質3OH-KAを同定することに成功しただけでなく、生合成経路における活性制御機構はGA生合成経路でも見られる3位水酸化による活性化、2位水酸化による不活性化であり、GA生合成調節の原型とも言えるべき機構であることを提唱した<sup>7)</sup>。

## 2. ジベレリン様活性を有するセスキテルペノイド型化合物の作用機序解明

GAが糸状菌であるイネばか苗病菌から単離されたことを起点としたGA生産生物の探索研究から、東京大学の田村三郎先生らによってGAと同様に植物を徒長させる物質としてセスキテルペノイドのヘルミントスポロール類が1963年に糸状菌から単離された(図2)。著者らはなぜGAと同様の生物活性を当該化合物類が保有するのか解明するため、入手が叶った化合物類を用いて研究を開始した。入手したヘルミントスポロール類縁体(H-acid)に関して、イネやシロイヌナズナを用いて試験したところ伸長・発芽の促進活性が確認できた。次に、H-acidが受容体に作用していることを検証した。すなわち、GAの受容体(GID1)と情報伝達因子(DELLA)のGA依存的な相互作用を酵母内で再現した酵母2-ハイブリッド法で、H-acidによる相互作用を検証したところ、GAと同様にH-acidによってGIDとDELLAの相互作用促進活性が見られた。植物体内ではDELLAがGA依存的に分解されることでGAシグナルが伝達されるため、根でのDELLA-GFP融合タンパク質の分布を観察したところ、H-acidの投与によりGFPの分解、すなわちDELLAの分解が誘導されることを確認した。これらのことから、セスキテルペノイドのヘルミントスポロール類がGA受容体アゴニストとして機能することを証明した<sup>8)</sup>。

## 3. コケ植物で機能するイソプレレン合成酵素の同定

イソプレレンは、重合体のポリイソプレレンが天然ゴムの主成分として産業的に利用されているが、多くの樹木や草本科植物が生合成して気相放出する非メタン系揮発性炭化水素(Biogenic Volatile Organic Carbon)の主成分としても認知されている。イソプレレンの放出は主に放出植物の耐暑性に関わることが報告されているが、その生理機能の全貌は明らかにされていない。一方、蘚類はイソプレレン生産・放出能を持つ種属内での割合が苔類、シダ類、裸子・被子植物類に比べて多いが、生理機能や生合成は未解明であった。そこで、蘚類ハイゴケからGC-MSを用いて揮発性物質を分析したところイソプレレンが検出された。次にハイゴケのゲノム情報からイソプレレン合成酵素と類似する遺伝子を探索したが、ジテルペン合成酵素遺伝子のみが候

補として挙げられた。この中から、タンパク質の立体構造予測と基質ポケットサイズを指標とした選抜から、既知イソプレレン合成酵素の基質ポケットサイズと類似する候補酵素を1つ見出した。組換え酵素と基質を反応させて分析したところ、イソプレレンの生産が確認できた。興味深いことに被子植物イソプレレン合成酵素はモノテルペン合成酵素より派生した酵素であるのに対し、ハイゴケイソプレレン合成酵素はジテルペン合成酵素から進化的に派生した酵素と示唆された<sup>9)</sup>。

## おわりに

著者らは、天然物化学、遺伝子工学、生化学の手法を駆使することで、植物の生活環境に参与するテルペノイド類の構造、生理・生物活性、生合成機構の一端を明らかにすることができた。研究を進めていくにつれて、生命現象の本質は変わっていないが、これまで理解されていたことの中にも未知の現象が隠れていたり、これまでの理解では解釈できない現象も現れたり、天然物化学の奥深さを実感している。個別の生物種における生命現象を追及しながら、木を見ながらも森を見ていくマクロな視点で研究を進展させ、化学と生物を結びつける天然物化学・農芸化学的な応用研究の基盤となるユニークな研究を展開して参りたい。

## (引用文献)

- 1) Miyazaki et al., *FEBS Lett.*, **585**, 1879-1883 (2011)
- 2) Miyazaki et al., *Plant Signal Behav.*, **10**, e989046-1-989046-4 (2015)
- 3) Miyazaki et al., *Methods Mol Biol.*, **1924**, 35-43 (2019)
- 4) Miyazaki et al., *Biochem Biophys Rep.*, **2**, 103-107 (2015)
- 5) Miyazaki et al., *Mol. Plant.*, **11**, 1097-1100 (2018)
- 6) Sun et al., *Plant Cell*, **35**, 4111-4132 (2023)
- 7) 宮崎翔：化学と生物 **57**, 72-73 (2019)
- 8) Miyazaki et al., *Biosci Biotechnol Biochem.*, **81**, 2152-2159 (2017)
- 9) Kawakami et al., *FEBS Lett.*, **597**, 2133-2142 (2023)

謝 辞 本研究は主に著者が東京大学大学院農学生命科学研究科と東京農工大学グローバルイノベーション研究院在籍時に行われたものです。懇切丁寧なご指導を賜りました東京大学・中嶋 正敏先生に深く感謝申し上げます。学生時代からお世話になり、研究の面白さと厳しさを教えて頂いた東京農工大学・川出 洋先生に心からお礼申し上げます。また、これまで著者がお世話になりました研究室主宰者の東京農工大学・夏目 雅裕先生、東京大学・浅見 忠男先生、慶應義塾大学・犀川 陽子先生には自由かつ活発な雰囲気の中で研究できる機会を与えて頂き厚く御礼申し上げます。大学院生時より共同研究者としてお世話になりました、岡山理科大学・林 謙一郎先生、東京大学・岡田 憲典先生に心よりお礼申し上げます。東京大学、東京農工大学、慶應義塾大学でお世話になった先生方、研究員、学生の方々にも心よりお礼申し上げます。東京農工大学グローバルイノベーション研究院では女性未来育成機構の研究支援制度により円滑に研究を進めることができました。御礼申し上げます。最後に、本奨励賞にご推薦頂きました日本農芸化学会関東支部支部長、東京大学大学院農学生命科学研究科・伏信 進矢先生に心よりお礼申し上げます。

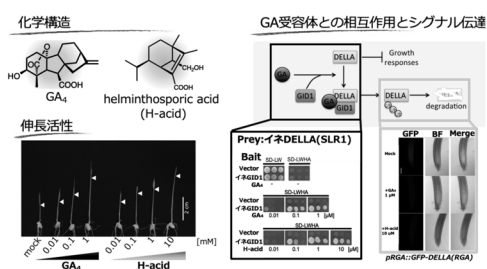


図2. 著者らが明らかにしたH-acidのGA受容体アゴニスト活性





## 気孔の開閉運動を制御するイオンチャネル活性制御機構の解明

岡山大学学術研究院環境生命自然科学学域 宗 正 晋 太 郎

### はじめに

植物の葉の表皮に存在する気孔は、一対の孔辺細胞と呼ばれる細胞から形成された小孔である。植物は気孔を開くことで、光合成に必要な二酸化炭素を吸収し、また同時に蒸散により水蒸気を放出することで、土壤中の栄養を根から吸収するために必要な駆動力を得ている。しかし、乾燥など水の利用が限られた環境下では、植物は気孔を速やかに閉鎖し水分損失を抑制する必要がある。また気孔は病原菌の侵入経路となるため、植物は病原菌の接触を感知して気孔を閉鎖することで、葉内への侵入を抑制する免疫応答機構を有している(図1)。気孔の開閉を制御するシグナル伝達のなかでも、アブシシン酸(ABA)が誘導する気孔閉鎖シグナル伝達の分子機構は、これまで精力的に研究がなされてきた<sup>1)</sup>。これまでの研究で著者らの研究グループは、ABAを含む、様々な刺激が誘導する気孔閉鎖シグナル伝達における孔辺細胞原形質膜イオンチャネルの活性制御機構を明らかにしてきた。その一部について紹介させて顶きたい。

### 1. ABAによるカルシウムイオンを介したSLAC1アニオンチャネル活性化機構に関する研究

乾燥ストレス下で合成される植物ホルモンであるABAは、気孔閉鎖を誘導し、過度の蒸散による水分損失を抑制する働きを持つ。ABAが孔辺細胞で誘導する気孔閉鎖シグナル伝達機構の模式図を図2に示す。ABAは、孔辺細胞原形質膜の陰イオンチャネルSLAC1とカリウムイオンチャネルGORKを活性化(図2)。これにより塩化物イオンやカリウムイオンが流出し、孔辺細胞の浸透圧が低下する。その結果、孔辺細胞外へ水が流出することで孔辺細胞の体積が減少し、気孔が閉鎖する。

気孔閉鎖を誘導する孔辺細胞ABAシグナル伝達において、カルシウムイオン( $\text{Ca}^{2+}$ )が重要なセカンドメッセンジャーとして機能することが20年以上前から明らかとなっている。ABAは、孔辺細胞原形質膜に存在する $\text{Ca}^{2+}$ チャネルを活性化し、孔辺細胞の細胞質遊離 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度( $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}}$ )の上昇を誘導する(図2)。これは下流のSLAC1アニオンチャネルの活性化、そして気孔閉鎖に必須のイベントである。しかし、孔辺細胞

$[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}}$ の上昇を感知して、下流のイベントと情報変換する分子は、同定されていなかった。我々の研究グループは、モデル植物であるシロイヌナズナの孔辺細胞プロトプラストを用いたマイクロアレイ解析をもとに、孔辺細胞で高発現する $\text{Ca}^{2+}$ 依存性タンパク質キナーゼ(Calcium-dependent Protein Kinase; CPK)を、孔辺細胞における気孔閉鎖シグナル伝達に参与する $\text{Ca}^{2+}$ センサータンパク質として同定した<sup>2)</sup>。

ABAとは反対に、青色光による刺激は気孔開口を誘導する。過去の研究から、孔辺細胞 $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}}$ 上昇は、気孔開口を誘導する青色光シグナル伝達においても、正の調節因子として機能する可能性が示唆されている。このことから孔辺細胞には、ABAや青色光などの入力刺激特異的に $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}}$ 上昇を感知して下流の応答(気孔の閉鎖または開口)へと導く $\text{Ca}^{2+}$ シグナル解読機構が備わっていることが予想されていた。著者らは、 $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}}$ センサータンパク質であるCPKが、SLAC1のN末端に存在する59番目のSerをリン酸化し、これが効率的なSLAC1の活性化と気孔閉鎖誘導に必須であることを明らかにした<sup>3)</sup>。SLAC1とCPKはともに、気孔閉鎖シグナルがOFFの際、タンパク質フォスファターゼPP2Cによって脱リン酸化されることで不活性化状態となっており、ABAはこの抑制を解除することで $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}}$ に依存した気孔閉鎖応答を引き起こす。この研究成果は、植物における $\text{Ca}^{2+}$ シグナルの解読にかかわる巧みな分子機構を明らかにした最初の報告である。

### 2. 免疫応答としての気孔閉鎖シグナル伝達機構とシグナルクロストーク機構に関する研究

ガス交換や蒸散制御の場である気孔は、病原菌の侵入経路ともなりえる。植物は、気孔から葉内への病原菌侵入を阻止するために、孔辺細胞は病原菌の接触を認識して気孔を閉鎖する免疫応答を備えている。病原菌の接触をきっかけにして起こる免疫応答としての気孔閉鎖は、植物ホルモンであるジャスモン酸(JA)、サリチル酸、そして防御応答を誘導する物質であるエリシター(病原菌に由来するPAMPや内生のDAMPなど)に

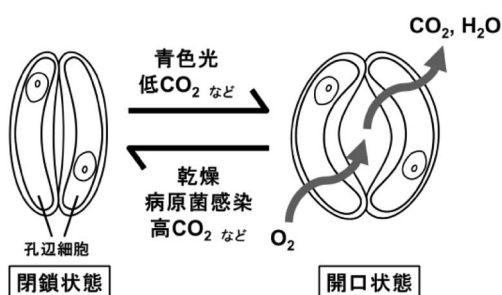


図1. 様々な刺激にตอบสนองして気孔は開閉する

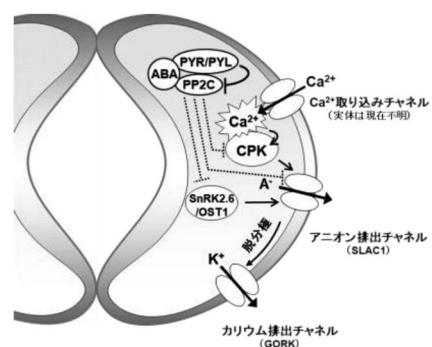


図2. ABAの気孔閉鎖シグナル伝達経路



よって調節されていると現在考えられている。ABAとは対照的に、これら免疫応答としての気孔閉鎖を調節するシグナル伝達機構は、ほとんど研究が行われていなかった。著者の研究グループは、シロイヌナズナの孔辺細胞JAシグナル伝達に関する研究を進め、当時JAシグナル伝達に関与することが知られていた、E3ユビキチンリガーゼのF-boxタンパク質であるCOI1がJAによるSLAC1アニオンチャネル活性化や気孔閉鎖に必須であることを明らかにした<sup>4)</sup>。その後、数多くの研究グループにより、COI1は転写リプレッサーであるJAZと複合体を形成し、JAの活性本体であるジャスモン酸イソロイシンの受容体として機能することが示された。著者の研究成果は、ユビキチン-プロテアソーム経路が、イオンチャネルの活性制御に関与する可能性を植物において初めて示した貴重な成果である。

植物の生長や環境応答の多くは、複数の植物ホルモンによる複雑なシグナルネットワークにより制御を受けることが知られている。孔辺細胞も、様々な環境刺激を認識する能力をもち、それらに応答して開閉運動を行うことがこれまでの研究で明らかとなっている。しかし、それぞれの刺激単独が誘起する気孔開閉シグナル伝達に関しては盛んに研究が進んでいるものの、それらシグナルを統合する分子機構についてはあまり研究が進んでいなかった。著者らは、植物ホルモンであるABAやJA、エチレンによる孔辺細胞シグナルネットワークによる気孔開度調節メカニズムの一端を明らかにした<sup>5), 6)</sup>。その生理学的意義は不明であり現在調査中であるが、おそらく様々な刺激が入り乱れる自然環境下での、最適な気孔開度の維持に貢献しているものと思われる<sup>7)</sup>。

### 3. リンゴ酸によるSLAC1活性化機構の解明

リンゴ酸は、気孔が閉鎖する際に孔辺細胞から排出される溶質の一つである。過去の数多くの研究から、リンゴ酸が気孔閉鎖を誘導する働きを持つことが示されている。そのためリンゴ酸は、気孔閉鎖の際に孔辺細胞から排出されるただの溶質ではなく、ABAなどの気孔閉鎖を誘導する刺激と協調的に働くシグナル因子である可能性が示唆されていた。しかしながら、リンゴ酸による気孔閉鎖誘導機構は不明であった。著者の研究グループは、アフリカツメガエル卵母細胞を異種発現系として用いたシグナル伝達再構成実験により、アニオンチャネルSLAC1が直接リンゴ酸を感知して活性化することを明らかにした<sup>8)</sup>。細胞外リンゴ酸は、CPKなどのキナーゼによりリン酸化・活性化されたSLAC1の活性をさらに増強した。このSLAC1活性化は、細胞内からリンゴ酸を与えた場合は観察されなかった。以上の結果は、アニオンチャネルSLAC1が細胞外のリンゴ酸を感知して気孔閉鎖を誘導するリンゴ酸センサーとして機能することを示唆している。また、細胞外リンゴ酸によるSLAC1活性化に間接的に寄与するシグナル伝達機構についても、いくつか有益な知見が得られている(図3)<sup>9)</sup>。

以上の成果は植物において、様々な代謝経路の中間体であるリンゴ酸がシグナル因子として機能する可能性を分子レベルで明らかにした初めての報告である。リンゴ酸は、ヒトや土壤微生物が容易に分解でき、食品添加物としても利用されていることから、本成果が安全性の高い簡便な作物のストレス耐性強化技術の開発に繋がることが期待される。

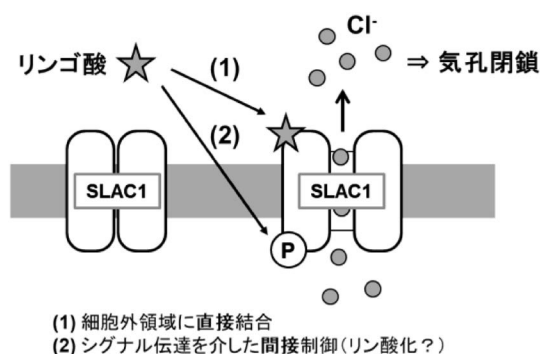


図3. 細胞外リンゴ酸は二つの経路でSLAC1を効率的に活性化化する

### おわりに

著者らの研究成果は、気孔の開閉運動だけでなくイオン輸送のかかわる植物すべての生理応答の理解に貢献するものである。著者は何気ない縁があり植物の電気生理学的研究に着手することとなったが、現在我が国では本分野の研究者は減少傾向にある。今後研究に邁進して、本分野と農芸化学の発展に貢献していきたい。

### (引用文献)

- 1) Munemasa, S. et al. *Curr Opin Plant Biol* **28**, 154–162(2015)
- 2) Mori, I.C. et al. *PLoS Biol* **4**, e327(2006)
- 3) Brandt, B. et al. *Elife* **4**, e03599(2015)
- 4) Munemasa, S. et al. *Plant Physiol* **143**, 1398–1407(2007)
- 5) Munemasa, S. et al. *Plant Physiol* **155**, 553–561(2011)
- 6) Munemasa, S. et al. *Plant Cell Physiol* **60**, 2263–2271(2019)
- 7) Murata, Y. et al. *Annu Rev Plant Biol* **66**, 369–392(2015)
- 8) Mimata, Y. et al. *New Phytol* **236**, 852–863(2022)
- 9) Mimata, Y. et al. *Biosci Biotechnol Biochem* **86**, 1362–1367(2022)

**謝 辞** 本研究は、岡山大学大学院自然科学研究科・環境生命科学研究科生物情報化学研究室、およびカリフォルニア大学サンディエゴ校のJulian I. Schroeder博士の研究室にて行われたものです。学生時代から今に至るまでご指導ご鞭撻を賜りました村田芳行先生に厚く御礼申し上げます。博士研究員として留学した際にご指導賜りましたSchroeder博士に心から御礼申し上げます。学部・修士時代にご指導賜りました(故)岡山大学名誉教授 下石靖昭先生、(故)岡山大学名誉教授 多田幹郎先生にも深く御礼申し上げます。現在研究室を共同運営している岡山大学大学院環境生命自然科学研究科食品生物化学研究室の中村宜督先生、中村俊之先生に感謝申し上げます。学生時代から今に至るまで共同研究で大変お世話になりました、岡山大学資源植物科学研究所の森泉先生に感謝申し上げます。また、院生時代に研究室に受け入れていただき、色々ご指導賜りました現・東北大学の魚住信之先生(当時・名古屋大学)、福井県立大学の日弁隆雄先生に心より感謝いたします。先生方のおかげで研究の幅が広がりました。そして本奨励賞にご推薦下さいました日本農芸化学会中四国支部支部長で愛媛大学教授の山内聡先生ならびにご支援を賜りました中四国支部の先生方に深く御礼申し上げます。最後に、本研究の遂行にご協力いただいたすべての共同研究者、学生、大学事務の方々に感謝いたします。





北海道大学大学院農学研究院 村井 勇太

## 化学的アプローチによるスフィンゴ脂質関連分子の新しい生理機能の解明

## はじめに

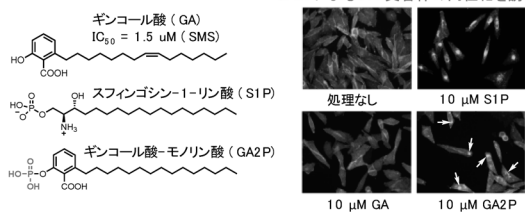
スフィンゴ脂質とは、長鎖アミノアルコール（長鎖塩基）を基本骨格とした必須生体脂質であり、皮膚バリア機能や脂質メディエーター、エピトープといった重要な生命維持活動を担っている。特にスフィンゴ脂質はタンパクと異なりセントラルドグマに支配されないことからスフィンゴ脂質の生体内での働きは未だ不明瞭な点が多く存在する。最近では、スフィンゴ脂質と癌、痴呆症、糖尿病といった疾患関連研究が盛んに行われており、アンメットメディカルニーズ関連分子としても注目を浴びている。本研究ではこのスフィンゴ脂質病に関する医療応用と学術展開の両立を指向し、化学の面からスフィンゴ脂質関連分子の生体分子への影響を明らかにしてきた。

## 1. スフィンゴミエリン合成酵素阻害剤開発と肥満抑制効果

細胞膜に存在するスフィンゴミエリン合成酵素2 (SMS2) はマイクロドメイン中のスフィンゴミエリン量を調節する役割を担うとされるが、より詳細な働きは未だ不明な点が多い。SMS2欠損マウスの表現系は『肥満抑制』が確認され、生命維持活動にはほとんど影響がないことから創薬の標的となっている。筆者はSMS2の阻害剤について北方圏生息の薬草抽出物から探索を行い、ダウリクロメニク酸（ムラサキツツジ）<sup>1)</sup> やギンコール酸（イチヨウ）が阻害作用を示すことを発見した。またギンコール酸骨格がスフィンゴ脂質に類似していることから、そのモノリン酸化体がスフィンゴシン-1-リン酸（脂質メディエーター）と同様の作用を示すことも証明した<sup>2)</sup>。これに加え、ナツメグに含まれるマラバリコーンCについてもSMS2阻害能を発見し、これについては高脂肪食下のマウス実験においてマラバリコーンC摂取による肥満抑制効果および血糖値

## ギンコール酸の“スフィンゴ脂質ミミック”としての生理活性

GA2 PIによるS1P受容体の内在化を誘導



## マラバリコーンCによる肥満抑制効果

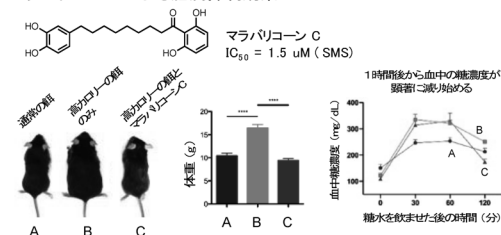


図1. 天然由来のスフィンゴミエリン合成酵素阻害剤とその生理的機能

減少を世界で初めて証明した<sup>3)</sup>。

## 2. 特異的な植物性セラミドによるアルツハイマー病予防

神経細胞由来エクソソームはアルツハイマー病 (AD) 原因物質アミロイドβ (Aβ) の除去が可能であり、またスフィンゴ脂質の1種、セラミドはこのエクソソーム産生を促進することが知られている。従って、セラミド摂取は未だ根本的な治療がないADの新規予防法と期待される。そこで筆者は植物がもつセラミドにも同様の効果が示されれば普段の食事摂取によってAD予防が期待できると考え、植物性セラミドのエクソソーム産生効果を評価した。その結果、特定の脂肪酸鎖長 (C16,18) を持つ植物性セラミドにエクソソーム産生効果があることを突き止め、さらに哺乳性セラミドよりも高い産生効果があることを発見した。さらに植物セラミドによるエクソソーム産生促進機構については重水素ラベル標識した植物セラミドを初めて合成し、リポミクス解析に適用することで後期エンドソームに存在するLAPTM4Bタンパクと相互作用することで引き起こされることを証明した<sup>4)</sup>。

## 3. スフィンゴ脂質の立体化学による神経突起伸長促進効果

ガングリオシド GM3 は神経芽細胞腫細胞株において神経突

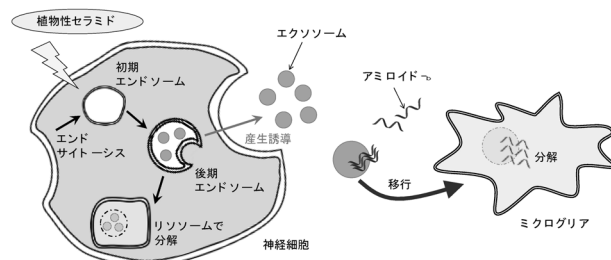


図2. 特定の植物セラミド刺激による神経細胞からのエクソソーム産生誘導とエクソソームによるアミロイドβ捕捉 &amp; ミクログリアへ移行後の分解

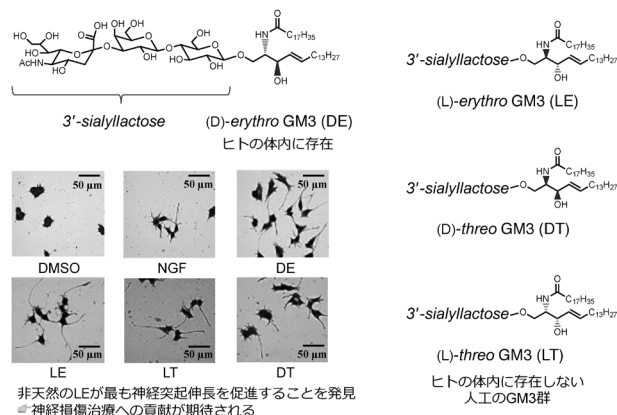


図3. 四つの立体異性体スフィンゴ脂質におけるGM3構造と各GM3による神経突起伸長促進効果への影響



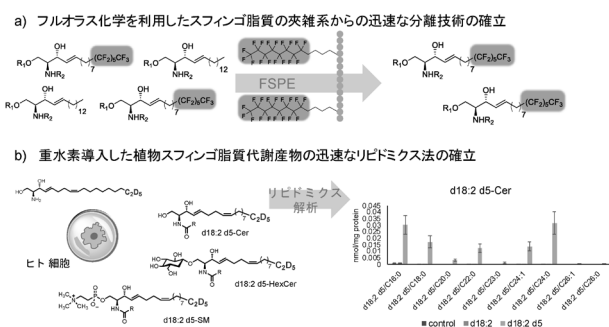


図4. 代謝トレーサーとしてのスフィンゴ脂質の創成

起伸長を促進する。神経突起伸長は機能的な神経細胞回路の発達や神経損傷後の神経再生における重要なプロセスであり、神経組織中の GM3 レベルを調節することはこれらの潜在的な治療法となりうる。GM3 に関する生理学的な研究は糖鎖関連に集中しており、スフィンゴ脂質骨格に着目された例はなかった。筆者はスフィンゴ脂質に存在する二カ所の不斉中心に着目し、天然 GM3 (1 種) および非天然 GM3 (3 種) を網羅的に合成することで神経突起伸長の効果について検討を行った。その結果、非天然型である (L)-erythro-GM3 が最も神経突起伸長を促進することが判明した。この成果により GM3 の働きについて糖鎖だけでなく、スフィンゴ脂質の構造も重要なファクターであることを証明した<sup>5)</sup>。

#### 4. 外因性スフィンゴ脂質の代謝トレーサーの創成

外因性あるいは異種のスフィンゴ脂質は哺乳類のさまざまな生理機能に影響を与える。従って、その代謝機構を明らかにすることはその分子メカニズムを解明することにも繋がる。しかし、内在性脂質との区別は分子量や極性が類似し HPLC 等の分離作業に大変な手間を要していた。そこで筆者はフルオラス化学の特徴を利用し、スフィンゴ脂質のアルキル鎖を適切な長さのフルオラスに置換した新規フルオラススフィンゴ脂質の創成を行うことで内在性脂質や生体分子との簡便な分離・解析法を確立した<sup>6)</sup>。また本脂質は脂質代謝酵素の基質になることも確認されており、スフィンゴ脂質の新しい代謝解析ツールとして期待されている (図 4a)。いっぽう重水素ラベル法もリポミクスにおいて迅速な解析をサポートする強力な手法である。植物性スフィンゴ脂質は哺乳性スフィンゴ脂質と異なる生理活性を示すことからヒト生体内での代謝機構解明は大変興味深い。筆者は重水素を導入した植物性スフィンゴ脂質の創成を行い、それがヒト細胞内で代謝されることを数分程度の質量分析で解析できることに成功した。これは初めて植物スフィンゴ脂質がヒト代謝酵素の基質になることを証明するものであり、また複雑な HPLC 操作なしに簡便にリポミクス解析できる方法論の創出になった (図 4b)<sup>7)</sup>。

#### おわりに

スフィンゴ脂質は哺乳類、植物、菌類の真核生物そして一部の細菌に存在が確認されています。スフィンゴ脂質は哺乳類の肌表皮や神経細胞の周りに存在するミエリン鞘のメジャーな構成成分であり、またエンベロープ型ウイルスの宿主細胞への侵

入 (感染) にも大きく関わっていることが知られています。他にも免疫賦活化やオートファジーといった生理機能の調節にも関わっており、未解明な機能もいまだ多くの残っていることから研究の対象として大変魅力的な生体分子として注目を浴びています。今回は天然物によるスフィンゴ脂質とその関連生体分子の制御による新たな疾病改善法の創成やスフィンゴ脂質の構造違いによる生理活性への影響などを紹介してきました。スフィンゴ脂質には未知の生理活性機能をもつものがまだたくさん眠っていると予測されています。今後はこのようなスフィンゴ脂質の生理活性機能を明らかにし、いまだ完全な治療法や予防法が確立されていない病気への応用にも迫っていきたいと思っている。

#### (引用文献)

- 1) Deepak, H. V., Swamy, M. M. M., Murai, Y., et al. Daurichromenic acid from the Chinese traditional medicinal plant *Rhododendron dauricum* inhibits sphingomyelin synthase and A $\beta$  aggregation. *Molecules* **25**, 4077 (2020).
- 2) Swamy, M. M. M., Murai, Y., et al. Structure-inspired design of a sphingolipid mimic sphingosine-1-phosphate receptor agonist from a naturally occurring sphingomyelin synthase inhibitor. *Chem. Commun.* **54**, 12758–12761 (2018).
- 3) Othman, M. A., Yuyama, K., Murai, Y., et al. Malabaricone C as natural sphingomyelin synthase inhibitor against diet-induced obesity and its lipid metabolism in mice. *ACS Med. Chem. Lett.* **10**, 1154–1158 (2019).
- 4) Murai, Y., et al. Evaluation of plant ceramide species-induced exosome release from neuronal cells and exosome loading using deuterium chemistry. *Int. J. Mol. Sci.* **23**, 10751 (2022).
- 5) Koolath, S., Murai, Y., et al. Stereochemistry of Sphingolipids in Ganglioside GM3 Enhances Recovery of Nervous Functionality. *ACS Med. Chem. Lett.* **14**, 1237–1241 (2023).
- 6) Saito, S., Murai, Y., et al. Synthesis of nontoxic fluorinated sphingolipids as molecular probes of exogenous metabolic studies for rapid enrichment by fluorinated solid phase extraction. *Eur. J. Org. Chem.* 1045–1051 (2017).
- 7) Murai, Y., et al. Penta-deuterium-labeled 4E, 8Z-sphingadienine for rapid analysis in sphingolipidomics study. *Chem. Phys. Lipids* **245**, 105202 (2022).

謝 辞 本研究は、北海道大学大学院先端生命科学研究院、門出健次教授の研究室で行われたものであり、ご指導、ご協力いただいた門出健次先生、谷口透先生ならびに日夜研究に邁進していただいた学生の皆様の不断の努力に厚く御礼申し上げます。また、学生時代から現在も様々な場面でご指導を賜ります橋本 誠先生、故・橋床泰之先生、福士幸治先生、崎浜靖子先生、また隣研究室の松浦英幸先生 (北海道大学)、高橋公咲先生 (現・東京農業大学) に深く感謝を申し上げます。本奨励賞を励みに、さらにスフィンゴ脂質の研究を化学の視点から発展できるよう一層精進して参る所存です。最後になりましたが、本奨励賞にご推薦くださいました日本農芸化学会北海道支部長・園山 慶先生 (北海道大学) ならびに日頃温かいご支援を賜っております北海道支部の先生がたに厚く御礼を申し上げます。





## ポリフェノールの体内動態と機能性研究

東京大学大学院農学生命科学研究科 小林 彰子

## はじめに

経口摂取後の食品成分の体内動態を明らかにすることは、機能性及び安全性の観点から不可欠である。腸管吸収性は経口摂取成分の体内動態において重要な役割をもつ。ポリフェノールには多くの機能性が報告されているものの腸管吸収をはじめとする体内動態はほとんど明らかにされていない。また栄養素と比較し腸管吸収性が低く、バイオアベイラビリティは低いいため、食品として経口摂取した際の機能性発現について正しく評価されているとはいえない。一方腸管は食品成分が比較的高濃度で到達するため、経口摂取した食品ポリフェノールの影響が生じやすい場といえる。本稿ではこれまで取り組んできた、1. ポリフェノールの腸管における吸収機作、2. ポリフェノールによる認知症予防に関する研究、および3. 腸管トランスポーターに与える影響について紹介する。

## 1. ポリフェノールの腸管上皮等生体膜における吸収機作

腸管吸収モデル細胞として、ヒト結腸癌由来Caco-2細胞を用いて、食品由来ポリフェノールの吸収機作を速度論的に解析した。Caco-2細胞をインサート膜に播種し単層膜を完成させた後、透過速度を算出した。食品からの摂取量が多く様々な生理機能が報告されている caffeic acid (CA) およびその二量体である rosmarinic acid (RA) に着目した。CA および RA 自体の透過性は低かったが、これらの主要な腸内細菌代謝物である ferulic acid, *m*-coumaric acid, *m*-hydroxyphenylpropionic acid (*m*-HPP) 等は高い吸収性を示し、pH 依存性の能動輸送機作を示した<sup>1,2,3</sup>。さらに阻害剤を用いた検討から、これらの化合物はモノカルボン酸トランスポーター (MCT) により吸収される可能性が示された。また食品中の CA の多くは quinic acid と結合した chlorogenic acid として存在するが、CA は quinic acid との結合により腸管吸収性が著しく減弱した。以上のことから CA および RA は腸内細菌により代謝を受け、MCT の基質へ変化した後に腸管から吸収されることが、生体での機能発現に重要である可能性が示された。

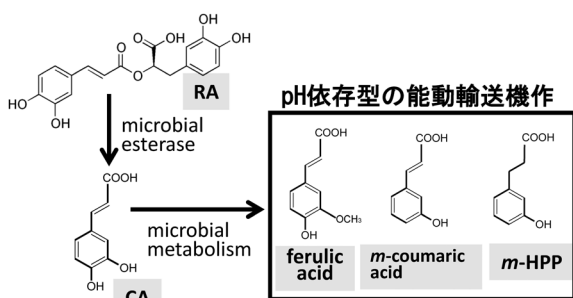


図1. Rosmarinic acid および caffeic acid の腸内細菌による代謝と腸管吸収

次に生理機能に関する報告の多いフラボノイド類の腸管吸収性を検討した。Caco-2単層膜および人工脂質膜を用いて吸収機作を解析した結果、hesperetin等のフラバノン類および equol等のイソフラボン類がpH依存型の能動輸送機作を示した<sup>4,5,6</sup>。また糖が結合した hesperidin はアグリコンである hesperetin と比較し腸管吸収性が著しく低かった。以上のことからこれらフラボノイド類のアグリコンは他のフラボノイドと比較し腸管吸収性が高く、経口摂取後生体での機能発現が有利な可能性がある。

## 2. ポリフェノールによる認知症予防

食によるアルツハイマー型認知症 (AD) 予防を目指し、ポリフェノールの1種RAのAD予防機作を検討してきた<sup>7,8</sup>。ADモデルマウス (3×Tg-AD) に10か月間RAを摂食させると、認知機能低下が改善され、脳内ではADの主病態であるタウタンパク質のリン酸化およびアミロイドβ凝集が抑制された。RAを摂食させたマウスの脳内でRAは検出限界以下であったことから、RA摂食による脳内の変化を捉えるため、海馬トランスクリプトミクスを行った。その結果、タウタンパク質のリン酸化およびアミロイドβ凝集の両方の病態の進行に関わるJNKシグナル経路が全体的に抑制されていることが明らかとなった。またJNKシグナルの上流にある炎症関連因子が脳内および末梢でも抑制されていたことから、RAにより末梢での炎症が抑制された結果、脳内での炎症も抑制され、そのことがJNKシグナルの抑制に繋がった可能性が考えられた。

## 3. ポリフェノールが腸管に発現するトランスポーターに与える影響

食品ポリフェノールは腸管吸収性が低いものの、経口摂取後腸管上皮には比較的高濃度で到達するため、腸管上皮はポリフェノールのターゲットとなり得る。そこで我々は、食品による脂質異常症予防の観点から腸管においてコレステロールのクリアランスに関わる2種類のトランスポーターを阻害する食品ポリフェノールを探索し、その阻害機作を明らかにした。

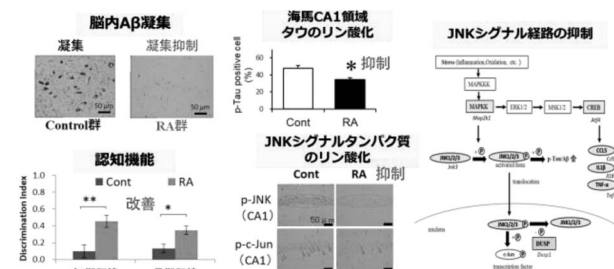


図2. Rosmarinic acid 摂食による AD 予防効果



### 3-1 ポリフェノールが腸管に発現するコレステロールトランスポートに与える影響

腸管に発現するコレステロールトランスporter Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1 L1) は、コレステロールの腸肝循環を担うため、NPC1 L1 阻害は血中コレステロール濃度を低下させる。我々は食品ポリフェノールの中から NPC1 L1 阻害成分を探索するため、Caco-2細胞を用いてコレステロール輸送の速度論的パラメータを算出し、NPC1 L1 介在輸送を明らかにした<sup>9</sup>。また Caco-2 を用いたスクリーニングにより、コレステロール吸収を阻害するポリフェノールを 11 種同定した。多くの食品に含まれ汎用性の高い quercetin および luteolin の阻害機構を解析した。Caco-2細胞において quercetin および luteolin は濃度依存的にコレステロール取り込みを阻害し、NPC1 L1 発現細胞においても同様の効果を示した。またコレステロール負荷食を摂食させたラットにおいても血中コレステロール値を低下させた。

Quercetin および luteolin は NPC1 L1 に対し競合阻害機作を示した。さらに luteolin は競合阻害のみならずヒト NPC1 L1 の発現を抑制させる機構によってもコレステロール吸収を阻害した<sup>10</sup>。ルシフェラーゼアッセイにより、luteolin は転写因子である SREBP2 の NPC1 L1 のプロモーター領域へのアクセスを阻害し、また SREBP2 および HNF4 $\alpha$  の発現を抑制することで、NPC1 L1 の発現を抑制することが明らかとなった。

### 3-2 ポリフェノールが腸管に発現する胆汁酸トランスporterに与える影響

胆汁酸は肝臓でコレステロールから合成され腸管に分泌された後、小腸下部に発現する Apical sodium-dependent bile acid transporter (ASBT) により約 95% が再吸収され肝臓で再利用される。腸管における胆汁酸の再吸収阻害は、肝臓でのコレステロールから胆汁酸への異化を促進し、血中コレステロール濃度を低下させる。そこで、ASBT 阻害成分を食品ポリフェノールから探索した<sup>11</sup>。Caco-2細胞において胆汁酸は Na<sup>+</sup> 依存型の ASBT による能動輸送機作を示し、紅茶に含まれる重合ポリフェノールの 1 種テアフラビン (TF) の theaflavin 3-gallate および theaflavin 3'-gallate が高い阻害活性を有した。これらは ASBT 発現細胞でも阻害活性を示し、Hanes-Woolf plot により競合阻害が示された。またこれらの TF 類は中性 buffer 中で酸化型構造へと変換した後、速やかに ASBT の Cys 残基と結合し、胆汁酸取り込みを阻害すると考えられた。

#### おわりに

腸管をはじめとする生体膜におけるポリフェノールの透過性を明らかにすることは、生体における活性発現の理解に繋がるだけでなく、健康機能を有する食品の設計や開発の際に活かされることが期待される。脳に到達しにくい RA の脳機能改善効果については、上記のメカニズムに加え、生体内で生成する代謝物および microRNA による作用も見出している。また TF 類に代表される重合ポリフェノールは体内へは腸管から吸収されないものの、生理機能が多数報告されている。我々が見出したポリフェノールによる腸管トランスporter阻害は、吸収されにくいとしても生理活性を有するポリフェノールのもつ重要な作用機作の 1 つであると考えられる。今後もこれらの研究を通して、ポリフェノールをはじめとする食品機能性成分の安全で効果的な摂取法の確立に繋げたい。

#### (引用文献)

- 1) Konishi, Y., and Kobayashi, S. Transepithelial Transport of Rosmarinic Acid in Intestinal Caco-2 Cell Monolayers. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **69**, 583-591 (2005).
- 2) Konishi, Y., and Kobayashi, S. Microbial metabolites of ingested caffeic acid are absorbed by the monocarboxylic acid transporter (MCT) in intestinal Caco-2 cell monolayers. *J. Agric. Food Chem.* **52**, 6418-6424 (2004).
- 3) Konishi, Y., and Kobayashi, S. Transepithelial transport of chlorogenic acid, caffeic acid, and their colonic metabolites in intestinal caco-2 cell monolayers. *J. Agric. Food Chem.* **52**, 2518-2526 (2004).
- 4) Kobayashi, S., Nagai, T., Konishi, Y., Tanabe, S., Morimoto, K., and Ogihara, T. Transport mechanisms of flavanone aglycones across Caco-2 cell monolayers and artificial PAMPA membranes. *J. Pharm. Pharmacol.* **64**, 52-60 (2012).
- 5) Kobayashi, S., and Konishi, Y. Transepithelial transport of flavanone in intestinal Caco-2 cell monolayers. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **368**, 23-29 (2008).
- 6) Kobayashi, S., Tanabe, S., Sugiyama, M., and Konishi, Y. (2008) Transepithelial transport of hesperetin and hesperidin in intestinal Caco-2 cell monolayers. *Biochim. Biophys. Acta.* **1778**, 33-41
- 7) Yamamoto, S., Kayama, T., Noguchi-Shinohara, M., Hamaguchi, T., Yamada, M., Abe, K., and Kobayashi, S. Rosmarinic acid suppresses tau phosphorylation and cognitive decline by downregulating the JNK signaling pathway. *NPJ Sci Food.* **5**, 1 (2021).
- 8) Hase, T., Shishido, S., Yamamoto, S., Yamashita, R., Nukima, H., Taira, S., Toyoda, T., Abe, K., Hamaguchi, T., Ono, K., Noguchi-Shinohara, M., Yamada, M., and Kobayashi, S. Rosmarinic acid suppresses Alzheimer's disease development by reducing amyloid  $\beta$  aggregation by increasing monoamine secretion. *Sci. Rep.* **9**, 8711 (2019).
- 9) Nekohashi, M., Ogawa, M., Ogihara, T., Nakazawa, K., Kato, H., Misaka, T., Abe, K., and Kobayashi, S. Luteolin and Quercetin Affect the Cholesterol Absorption Mediated by Epithelial Cholesterol Transporter Niemann-Pick C1-Like 1 in Caco-2 Cells and Rats. *PLoS One.* **9**, e97901 (2014).
- 10) Ogawa, M., Yamanashi, Y., Takada, T., Abe, K., and Kobayashi, S. Effect of luteolin on the expression of intestinal cholesterol transporters. *J. Funct. Foods.* **36**, 274-279 (2017).
- 11) Takashima, Y., Ishikawa, K., Miyawaki, R., Ogawa, M., Ishii, T., Misaka, T., and Kobayashi, S. Modulatory Effect of Theaflavins on Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter (ASBT) Activity. *J. Agric. Food Chem.* **69**, 9585-9596 (2021).

**謝 辞** ここに紹介させていただいた一連の研究は、主に高崎健康福祉大学勤務時の共同研究と東京大学大学院農学生命科学研究科「食の安全・安心・健康領域研究室」およびニッポン寄付講座「食の健康科学研究室」にて行われたものです。これまで一緒に研究に携わり苦楽を共にしてくれた共同研究者の方々並びに卒業生および在籍生の皆様に深く感謝いたします。設立当初より寄付講座のアドバイザーとして常に親身にご指導いただいております東京大学阿部啓子名誉教授、ならびに内田浩二教授に心より感謝申し上げます。トランスporter研究のきっかけを作り導いてくださったキリンホールディングス(株式会社)小西豊博士、高崎健康福祉大学荻原琢男教授、また食の認知症予防研究では金沢大学小野賢二郎教授、篠原もえ子准教授、福島大学平修教授、京都大学杉浦悠毅特任准教授に厚くお礼申し上げます。最後に、寄付講座を支援いただいているニッポン株式会社様、ならびに今回の受賞に際しご推薦くださいました同社間和彦イノベーションセンター長に心より感謝申し上げます。





岩手大学 山田 美和

## 生分解性プラスチックの微生物による合成と分解に関する研究

## はじめに

私が2017年3月に「第1回農芸化学若手女性研究者賞」を頂戴した際、当時日本農芸化学会会長でいらした植田和光先生より、「次は農芸化学女性研究者賞を受賞できるよう、これからも励んでください」とのお言葉を頂いたことをよく覚えている。このお言葉が励みのひとつとなり、若手女性研究者賞を受賞後、私は研究テーマを新しく立案して注力してきた。今回、新たに立案した研究テーマである「海の資源として注目されている海藻を原料としたバイオプラスチックの微生物合成」と「自然環境中から単離した微生物によるバイオプラスチック生分解機構の解明」について、得られた成果をご紹介します。

## 1. 海藻成分を利用した polyhydroxyalkanoate (PHA) の微生物合成

日本は海に囲まれた島国であり、全国の海域に海藻が豊富に生育している。また、日本では伝統的に海藻を食する習慣があり、海藻の養殖業が盛んであるため、海藻は我々日本人にとって馴染みの深い生物資源であるだろう。海藻は近年、食用以外の視点からも注目され始めている。世界的に喫緊の課題である温室効果ガス削減対策のひとつとして、海洋生態系による炭素貯留を利用するといった試みである。海藻は日射量が低くても生育でき、成長速度が速いことから、海に囲まれた日本では持続的な生育システムを構築しやすい。このような利点が注目され、国内では藻場・干潟等を増設することで二酸化炭素吸収量を向上させる取り組みが始まっている。つまり、今後の日本では、これまで以上に海藻類が豊富に存在することになると予想される。このような情勢を顧みて、我々は海藻を原料としたバイオプラスチックPHAの微生物合成に着目した。PHAは、植物由来の糖や油を原料として微生物が生合成する生分解性の高いバイオプラスチックとして注目されており、すでに国内でも工業生産が開始され、その需要は年々高まっている。よって、PHAの原料となるバイオマスの選択肢を広げることに繋がる我々の研究は、将来PHAのさらなる生産量増強が必要となった際、利用価値の高い技術になると期待できる。

しかし、これまでの研究において、海藻をPHA合成の原料とした研究はほとんどなかった。そこで、我々は海藻成分を利用し、PHAを合成できる新たな微生物を探索した。自然環境から採取した多様な微生物源より目的のPHA合成微生物を探索した結果、我々は、マンニトールを単一炭素源とした際に、最も典型的なPHAであるpoly(3-hydroxybutyrate) [P(3HB)]を合成できる *Burkholderia* 属細菌と、アルギン酸を単一炭素源としてP(3HB)を合成できる *Cobetia* 属細菌を発見した(1, 2)。特に、*Cobetia* 属細菌 [*Cobetia* sp. IU180733JP01 (5-11-6-3)] (5-11-6-3株)は、乾燥後粉碎した廃棄コンブを添加した培地を用いて培養した際、微量ではあるがP(3HB)合成が確

認された(図1)(2)。さらに、5-11-6-3株は好塩性であることから、原料の海藻に付着している海水を洗浄する必要がなく、原料前処理に必要なコスト削減が期待できる。これらの特徴から、我々が発見した5-11-6-3株は、海藻を原料としたPHA合成に適した菌であると期待している。

しかし、本菌を用いた海藻からのPHA合成を応用するためには、PHA生産性の向上や、プラスチックとして汎用性の高いPHA共重合体合成能力の付与が必要である。これらを達成するためには、本菌の遺伝子組換え技術は必要不可欠である。これまでに *Cobetia* 属細菌の形質転換に成功した報告はなかったが、最近我々は、本菌の遺伝子組換え系の構築に成功した(図2)(3)。現在、構築した遺伝子組換え系を利用し、本菌のゲノム編集による代謝改変を試みている。また、興味深いことに本菌は海藻成分だけでなく、多様な炭素源をP(3HB)合成に利用可能であることがわかり、海藻以外の原料を用いたPHA合成にも利用できるかもしれない(4)。

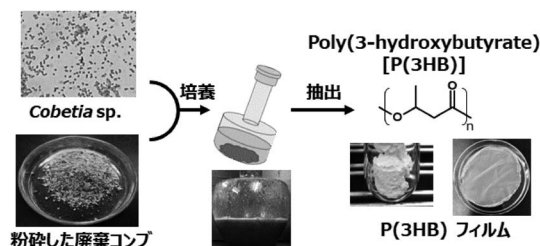
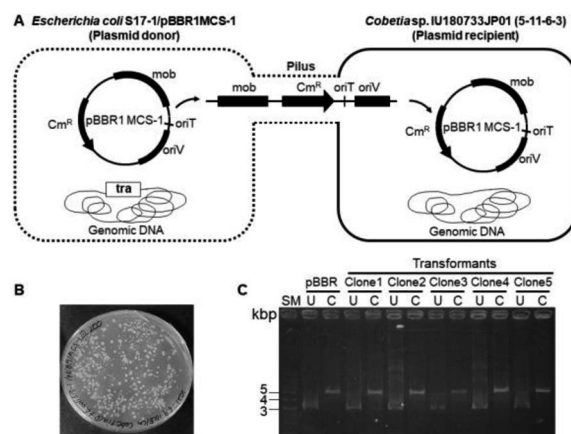
図1 発見した *Cobetia* 属細菌による廃棄コンブからのPHA合成

図2 *Cobetia* sp. IU180733JP01 (5-11-6-3) の接合伝達による外来プラスミドの導入(3) A. 接合伝達によるプラスミド導入の概略図 B. 抗生物質耐性を獲得した *Cobetia* 菌の形質転換体 C. ランダムに選抜した5株の形質転換体より抽出したプラスミドの電気泳動(導入したプラスミドが形質転換体に保持されていることが確認された)



## 2. Polyamide4 (PA4) 分解菌とその分解酵素による PA4 分解メカニズムの解明

生分解性プラスチックの分解機構は、プラスチック分解後の環境に対する影響の予測や、生分解性の制御を考慮した材料設計を進めるために重要な知見となる。また、生分解性プラスチックは、環境中の微生物酵素によって分解される酵素分解型 (PHA など) と、加水分解反応が主となる非酵素分解型 (ポリ乳酸など) がある。我々は、酵素分解型と考えられているが、まだ環境中から分解菌の報告が少ない生分解性プラスチックである PA4 に着目した。PA4 は多様な環境下で酵素的に生分解される可能性が報告されており、近年、実用化へ向けて合成・加工技術の開発が精力的に行われている。さらに、PA4 は、PHA と同様に海洋環境でも生分解性を示すユニークなバイオプラスチックでもある。PHA の陸や海における微生物分解に関する知見は数多くの報告があるのに対して、PA4 分解菌単離の報告はまだ数例であり、さらに、PA4 分解酵素を特定した例はこれまでにひとつもなかった。そこで、我々は、陸と海的环境から PA4 分解菌の探索と PA4 分解酵素の特定を目指した。東海大学・外村先生が土壌より発見した *Pseudoxanthomonas* sp. TN-N1 (TN-N1 株) と、我々が海洋より単離した *Pseudoalteromonas* sp. Y-5 (Y-5 株) の培養液から PA4 分解酵素の精製・特定に成功した (5, 6)。各精製酵素の諸性質を検討した結果、両酵素は PA4 のアミド結合を加水分解して  $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) オリゴマー (2~4 量体) へと分解するエンド型の分解酵素であることを明らかとした (図3)。さらに、両酵素間のアミノ酸配列は類似していたが、他の既知酵素とは相同性が高いものがほとんどなく、PA4 分解酵素は珍しい新規酵素であると示唆された。そこで、両酵素のアミノ酸配列を AlphaFold2 に供し、サブユニット構造を予測した結果、本酵素は PA4 と結合する基質結合ドメインと、PA4 を分解する触媒ドメインを持つと推定された。続いて、タンパク質構造から相同性検索を行い、PA4 分解酵素と既知酵素との構造類似性を調査した結果、PA4 分解酵素の触媒ドメインの一部は、難分解性プラスチックの polyamide 6 (PA6, 一般名称はナイロン) 低分子量体の加水分解酵素 (NylB) と類似していた。本知見より、本酵素は PA6 やその低分子量体も分解できると期待したが、分解活性は確認されなかった。今後は、立体構造解明を通して、本酵素の PA4 に対する高い基質特異性の原因を解明していきたい。

おわりに

我々は、生分解性プラスチックの合成と分解に関して、ユニークな特徴を有する新しい菌や酵素を自然環境中から見出す

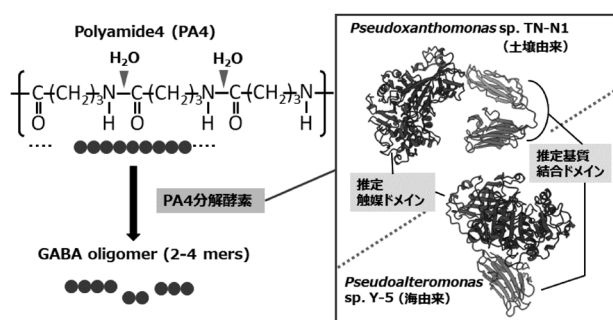


図3 TN-N1 株と Y-5 株由来 PA4 分解酵素による PA4 分解

ことに成功した。しかし、どちらもまだユニークであると考えたのみで、詳細は明らかとできていない。今後は、これらの菌や酵素の性質を詳細に解明すると同時に改良を加えることで、応用を見据えられる技術開発に挑戦していきたい。

### (引用文献)

- 1) M. Yamada et al., Poly (3-hydroxybutyrate) production using mannitol as a sole carbon source by *Burkholderia* sp. AIU M5M02 isolated from a marine environment. *Fisheries Science* 84 : 405-412(2018)
- 2) H. Moriya et al., *Cobetia* sp. bacteria, which are capable of utilizing alginate or waste *Laminaria* sp. for poly (3-hydroxybutyrate) synthesis, isolated from marine environment. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 8 : no 974(2021)
- 3) Y. Umebayashi et al., Construction of a conjugation method for the transformation of *Cobetia* sp. IU180733JP01 (5-11-6-3) that accumulates poly (3-hydroxybutyrate) from seaweeds. *J. Gen. Appl. Microbiol.* 69: 53-56(2022)
- 4) A. Matsumoto et al., Utilization of various carbon sources for poly (3-hydroxybutyrate) [P (3HB)] production by *Cobetia* sp. IU180733JP01 (5-11-6-3) which is capable of producing P (3HB) from alginate and waste seaweed. *J. Gen. Appl. Microbiol.* 68 : 207-211(2022)
- 5) Y. Sasanami et al., Purification and characterization of an enzyme that degrades polyamide 4 into gamma-aminobutyric acid oligomers from *Pseudoxanthomonas* sp. TN-N1. *Pol. Deg. Stab.* 197 : 109868-109876(2022)
- 6) Y. Saito et al., Marine bacterial enzyme degrades polyamide 4 into gamma-aminobutyric acid oligomers. *Pol. Deg. Stab.* 215: 110446-110457(2023)

謝 辞 本研究は、岩手大学農学部応用生物化学科応用微生物学研究室において実施されました。また、研究の過程では「第1回農芸化学女性研究者チャレンジ助成金」, 「科研費基盤研究B (21H03639), C (18K11704)」, NEDO プロジェクト「海洋生分解性プラスチックの社会実装に向けた技術開発事業／海洋生分解性に係る評価手法の確立 (2020年度~2022年度)」等の助成によって研究を進めることができました。2011年に岩手大学にきた際、新たな分野に携わる機会を下さり、微生物スクリーニング、酵素精製等について基礎からご指導下さった岩手大学磯部公安先生、在職時は日頃から研究に関するご助言を下さった下飯仁先生、海藻を原料とした PHA 合成技術の産業化を一緒に目指して下さっているトヨタ紡織株式会社鈴木宏昭博士、河合盛進博士、梅林勇気様、分解活性の高い PA4 分解菌を単離下さった東海大学外村彩夏先生、海の PA4 分解菌の探索時にご助力下さった三陸やまだ漁協佐々木浩徳様、昆隆広様、製品評価技術基盤機構紙野圭博士、山口薫博士、三浦隆匡博士、PA4 分解酵素の内部アミノ酸配列決定でご助力下さった岩手大学山下哲郎先生、PA4 分解酵素による分解生成物等の分析で現在もご助力下さっている東京理科大学本田正義先生、理化学研究所阿部英喜先生、そして学生時代から要所要所で重要なご助言をくださり、今回の応募のきっかけも下さった神戸大学田口精一先生をはじめ、これまで本研究に関わり多大なるご助力を賜りました全ての先生方、共同研究者の皆様に厚く御礼申し上げます。最後に、困難にぶつかっても諦めずに卒業まで一緒に挑戦し続けて下さった (あるいは現在進行で「下さっている」) 岩手大学応用微生物学研究室の卒業生・在校生・技術補助員の皆様に、心より御礼申し上げます。





京都大学 奥 田 綾

## 小胞体における酸化的フォールディング酵素の機能・構造相関解析

## はじめに

真核細胞の膜タンパク質や分泌タンパク質は小胞体で生合成され、小胞体内腔で折りたたまれて立体構造が形成される(フォールディング)。その大部分は、立体構造を安定化する分子内ジスルフィド結合の形成を伴ってフォールディング(酸化的フォールディング)する。そのため、全ての真核生物の小胞体には酸化的フォールディングを担う酵素群Protein Disulfide Isomerase (PDI) ファミリーに属するタンパク質が存在し、ヒトでは20種類、高等植物では10種類のPDIファミリータンパク質が存在している。PDIファミリータンパク質による酸化的フォールディングでは、基質タンパク質に一過的なジスルフィド結合を形成する酸化反応の後、正しいジスルフィド結合へ架け替える異性化反応が進行する。本研究では複数のPDIファミリータンパク質による酸化的フォールディングの作用機構の解明を目指した。

## 1. ダイズ小胞体における新規PDIファミリータンパク質の同定と機能解析

## 1-1. ダイズPDIファミリーの酵素学的性質

高等植物ダイズが持つPDIファミリータンパク質のうち、未同定であった2種類(GmPDIL7[1], GmPDIL6[2])のcDNAをクローニングするとともに、これらと他のダイズPDIファミリータンパク質に対して、酵素学的性質の解析を進めた。その結果、8種類のダイズPDIファミリータンパク質(図1)のうち、活性中心システインペアを持つものは、酸化活性のみを持つグループ、酸化と異性化の両活性を持つが酸化速度に比較して異性化速度が速いグループと遅いグループに分類できることを見出した[3]。このことから、ダイズPDIファミリータンパク質はその酵素学的性質によって酸化的フォールディングにおいて役割分担を行っていると考えられた。

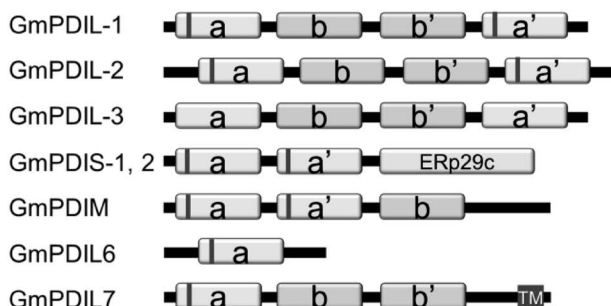


図1. ダイズPDIファミリータンパク質  
ドメイン中の縦線は活性中心システインペアを、TMは膜貫通領域を示す。

## 1-2. 酸化酵素ERO1/PDI間のジスルフィド供給システム

酸化的フォールディング反応の一段階目では、酸化酵素ERO1がPDIファミリータンパク質にジスルフィド結合を供給する。ダイズのPDIファミリータンパク質酸化酵素ERO1に対しても酵素反応実験を行うことで、ダイズERO1が様々なPDIファミリータンパク質にジスルフィド結合を供給することを明らかにした[4]。加えて、ERO1は通常は不活性型として存在し、その活性化が還元型PDIファミリータンパク質によるジスルフィド結合の還元によって引き起こされることを見いだした(図2)[3]。更に、ERO1活性化能はPDIファミリータンパク質によって異なり、ERO1とPDIファミリータンパク質の間には合理的で精緻なフィードバック制御システムが存在することも明らかにした。

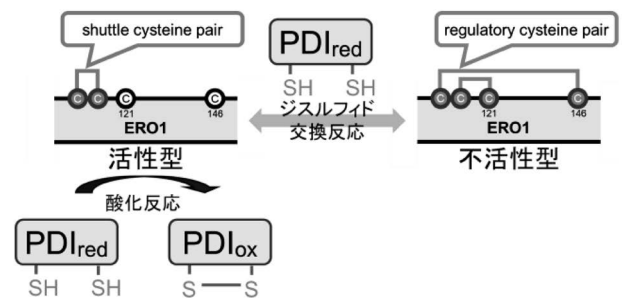


図2. ダイズPDIファミリータンパク質によるダイズERO1の活性化

## 2. ダイズ小胞体における複数の酵素による協働的なフォールディング機構の解明

小胞体内でのタンパク質酸化的フォールディングにおいて、PDIファミリータンパク質が持つ酵素学的特性にしたがって役割分担を行っているとの仮説を立てた。この仮説の立証のため、共免疫沈降実験により小胞体内でのPDIファミリータンパク質の会合状態を明らかにし、会合状態にあるものの共存下で酸化的フォールディング実験を行った。その結果、基質である種子貯蔵タンパク質と複数種類のPDIファミリータンパク質が一過的に会合していること、また特定のPDIファミリータンパク質同士も会合していることを明らかにした[1-4]。更にこれらの結果は「小胞体では複数のPDIファミリータンパク質が協働的に一つの基質の酸化的フォールディングを行っている」ことを強く示唆していた。そこで、小胞体内で会合しているPDIファミリータンパク質を組み合わせると、酸化的フォールディング速度が相乗的に高まることが明らかとなった(図3A)。即ち、生体内では複数のPDIファミリータンパク質が互いの機能を補完しあって酸化的フォールディングを効率的に行うことが示唆された。一方、生体内の存在量比から逸脱した比率でPDI



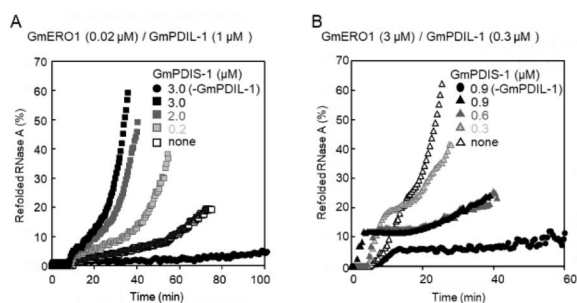


図3. 会合体を形成するダイズPDIファミリータンパク質共存下の酸化的フォールディング  
生体内で会合しているPDIL-1とPDIL-1共存下でERO1を作用させると酸化的フォールディングが進行し(A), 生体内の存在日から逸脱した濃度比率でERO1を作用させるとフォールディングが阻害された(B).

ファミリータンパク質とERO1を作用させると酸化的フォールディングが阻害される場合ことも明らかとなった(図3B). このことから, 生体内は効率的な酸化的フォールディングが行われる酵素濃度と酸化還元バランスに維持していることが示唆された. 以上により, PDIファミリータンパク質とERO1の量的バランスが小胞体におけるタンパク質フォールディングを制御するという新たな概念を提唱した.

### 3. ヒト酸化的フォールディング酵素ER-60の機能・構造相関解析

小胞体内は酸化的フォールディングに適した環境に制御されていることから, PDIファミリータンパク質による酸化的フォールディング等の生命機能の理解には生理的条件下, つまり溶液中での構造観察が非常に重要である. そこで溶液中の構造観察が可能な溶液散乱法を用いて, 機能に相関した構造の観察を行うこととした. 酸化的フォールディング反応を担うヒトのPDIファミリータンパク質ER-60に着目し, 高純度試料を用いて高精度なX線小角散乱(SAXS)測定を行った. それにより, ER-60は活性中心システインペアの状態が酸化型と還元型で慣性半径( $R_g$ )およびコンフォメーションが異なることを世界で初めて観測した(図4)[5].

ER-60は活性中心システインペアを持つドメインaとa', シャペロン会合ドメインbとb'がa-b-b'-a'の順に並んだ構造を持つが, 分子動力学計算によりコンフォメーションの相違が主にa'ドメインの配置の違いに由来することを明らかにした[5]. 以上の結果は, 酸化的フォールディングにおける酵素の機能と構造の関係性を強く示唆している.

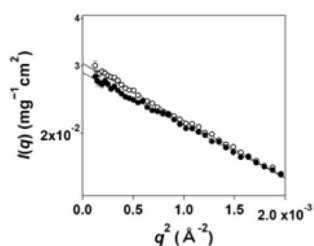


図4. ER-60のSAXSプロファイルから得られたGuinierプロット  
酸化型(○)と還元型(●)の傾きから得られた慣性半径( $R_g$ )は酸化型は $32.1 \pm 0.2$  Å, 還元型は $30.8 \pm 0.2$  Åであった.

### おわりに

未特定であったダイズPDIファミリータンパク質を同定し, 複数種類のダイズPDIファミリータンパク質について酵素学的解析を行うことで, それらの詳細な酵素学的性質を明らかにするとともに, 性質によっていくつかのグループに分類できることを明らかにした.

さらに, 酸化酵素ERO1とPDIファミリータンパク質の間の精緻なフィードバックシステムの存在と, 会合体を形成するPDIファミリータンパク質間の相乗的なフォールディング反応を見出した. さらには, PDIファミリータンパク質とERO1の量的バランスが小胞体におけるタンパク質フォールディングを制御するという新たな概念を提唱するに至った.

また, 高度に精製した試料を用いた高精度のSAXS測定により, ER-60には活性中心が酸化型と還元型のものに確かな構造上の違いが存在することを見出した. 現時点のSAXSによる全体構造の観察のみでは機能と構造の相関に十分迫ることはできていない. そこで, 今後の展望として, 中性子小角散乱(SANS)法を用いた詳細な構造解析を予定している. 中性子では軽水素と重水素の散乱長が大きく異なるため, コントラスト同調により特定ドメインに着目した構造解析が可能である. 現在, 本法に必要なタンパク質重水素化技術とタンパク質ライゲーショントクの開発を進めている. さらに, ヒトER-60に留まらず, 他のヒトPDIファミリーやダイズPDIファミリー, それらの会合体についても構造と機能の相関解析を視野に入れている.

### (引用文献)

- Okuda A, Matsusaki M, Masuda T, Urade R. Identification and characterization of GmPDIL7, a soybean ER membrane-bound protein disulfide isomerase family protein. *FEBS J.* **284**, 414-428 (2017)
- Okuda A, Matsusaki M, Masuda T, Morishima K, Sato N, Inoue R, Sugiyama M, Urade R. A novel soybean protein disulfide isomerase family protein possesses dithiol oxidation activity: Identification and characterization of GmPDIL6. *J Biochem.* **168**, 393-405 (2020)
- Matsusaki M, Okuda A, Matsuo K, Gekko K, Masuda T, Naruo Y, Hirose A, Kono K, Tsuchi Y, Urade R. Regulation of plant ER Oxidoreductin 1 (ERO1) Activity for Efficient Oxidative Protein Folding. *J Biol Chem.* **294**, 18820-18835 (2019)
- Matsusaki M, Okuda A, Masuda T, Koishihara K, Mita R, Iwasaki K, Hara K, Naruo Y, Hirose A, Tsuchi Y, Urade R. Cooperative protein folding by two protein thiol disulfide oxidoreductases and ERO1 in soybean. *Plant Physiol.* **170**, 774-789 (2016)
- Okuda A, Shimizu M, Morishima K, Inoue R, Sato N, Urade R, Sugiyama M. Solution structure of multi-domain protein ER-60 studied by aggregation-free SAXS and coarse-grained-MD simulation. *Scientific Reports.* **11**, 5655 (2021)

謝 辞 本研究には京都大学農学研究科農学専攻 品質設計開発学分野および京都大学複合原子力科学研究所 粒子線基礎物性研究部門 杉山研究室の皆様から多大なるご支援とご協力をいただきました. ここに深く感謝と御礼を申し上げます.





## 産業用酵素群の実用化を指向した酵素科学・工学的研究

名古屋大学大学院生命農学研究科 応用生命科学専攻・講師 ダムナニョヴィッチ ヤスミナ

## はじめに

自然界に存在する酵素は、それぞれの生命環境下で適切に機能するように、その触媒活性、基質特異性、安定性などが進化してきた。近年のタンパク質工学の進展により、それらの酵素の特性は、我々が望むように改変可能となっている。一般的には、3つの主要な戦略、すなわち合理的設計、定向進化、半合理的設計が用いられてきた。合理的設計とは、部位特異的に選択されたアミノ酸残基を他の残基に置換することにより機能を変化させる試みであり、構造と機能の関係を正確に理解することに依存する。定向進化は、ランダム変異とクローン選択を繰り返す手法であり、ハイスループットなスクリーニングシステムが必要になる。一方半合理的設計は、酵素遺伝子の選択された位置に対する部位飽和突然変異をランダムに誘発し、その後スクリーニングを行うものである。この戦略は、合理的設計の大きなボトルネックである構造-機能関係に関する知識に部分的にしか依存せず、また、ライブラリーサイズが小さくスクリーニングが容易な「フォーカスライブラリー」を用いることが可能である。

著者はこれまで、上記の3つの戦略とさまざまなスクリーニング技術を組み合わせて、酵素に対するタンパク質工学・酵素工学的な研究を行ってきた。まず多様なリン脂質の精密合成を目的として、微生物由来ホスホリパーゼDのトランスホスファチジル化反応を対象に、その耐熱性の向上、基質特異性の改変に成功した。次に筆者は、トランスグルタミナーゼの基質プロファイリング解析を目的として、一分子ディスプレイと次世代シーケンシングとバイオインフォマティクスを組み合わせたシステムを開発した。現在この手法を基盤として、酵素活性を指標とした分子選択が可能な一分子ディスプレイプラットフォームの開発を進めている。本稿では、これらの試みの中で、いくつかのトピックスに絞って解説する。

## 1. ホスホリパーゼD (PLD) のタンパク質工学とその生理活性リン脂質合成への応用

## 1-1. 熱安定性のため PLD のタンパク質工学

1-ホスファチジルイノシトール (1-PI) は、血中のコレステロールを減少させ、代謝症候群の症状を緩和する価値のある機能性リン脂質である。しかしながら1-PIの工業生産は、化学合成は複雑な工程が必要のため大変高価であり、天然資源からの抽出も収量が低く困難であった。そこで、著者の博士論文の指導教員である岩崎教授は、安価なホスファチジルコリンと

*myo*-イノシトールから1-PIを合成できるPI-PLD酵素を進化工学的手法によって開発した(図1)(1)。このPI-PLDは、熱安定性を向上させるために、熱揺らぎを示すB因子が高いアミノ酸に相当する位置にランダムな変異を導入し、熱安定性を高めた。複数の変異体(D40HおよびT291Y)が得られた(2)。さらなる熱安定化を目指して、D40を含むタンパク質表面の柔軟なループの除去により、70°Cでの活性半減期を11.7倍増加させた(3)。PI合成は熱安定性PI-PLDを使用することで、高温で行うことが可能になり、PI収量は最大2倍増大した。

## 1-2. PLDの基質特異性を改変するためのPLDのタンパク質工学

イノシトールには6つのOH基があるが、天然のPIは、リン脂質部分がイノシトールの1-OH基が結合した1-PIである。しかし、変異型PI-PLDは、1-PI以外の構造異性体を合成していた。そこでPI-PLDの基質結合領域への変異導入により、1-OHに対する位置特異性の向上を試み、異性体純度97%で1-PIを生産できる1-PI特異的PI-PLD(G186T, W187N, Y191Y, Y385R)を開発し、純度97%で1-PIを生産できた(4)。興味深いことに、反応温度を下げると、異性体純度が向上した(図2)。さらに、1-PI特異的PI-PLDとの反応系を最適化し、1-PIの収量を約35%にまで向上させることができた(5)。1-PI特異的PI-PLDの立体構造解析により、野生型と1-PI特異的PI-PLDの間の基質結合様式と活性部位の大きさに顕著な違いがあることを明らかにした(6)。さらに、1-PI特異的PI-PLDは、結合する基質によって、触媒機構がメインルートから、異なる化学反応によって進行する代替ルートに切り替わることが示唆された。

また、他のPI-PLD変異体を利用して、希少生理活性リン脂質である、1-ホスファチジル-β-D-グルコース(7)やホスファチジトレオニン(8)の酵素合成も成功した。ホスファチジトレオニンは生物学的に活性なリン脂質で、トレオニンがリン脂質骨格に結合している。野生型PLDは、ホスファチジルコリンとトレオニンからホスファチジトレオニンを合成することは、*myo*-イノシトールの場合と同様に、立体障害により不可能であった。しかしながら、W187FとY385Lの変異を持つPI-PLDは、30%の収率でPTを合成することができた。興味深いことに、PI-PLDは4つのスレオニン異性体(L-Thr, D-Thr, L-*allo*-Thr, D-*allo*-Thr)のうち、D-Thr以外の3つの異性体を受け入

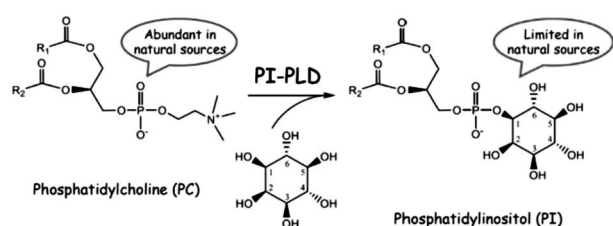


図1. 進化工学的手法で得たPI-PLDを触媒とする1-PIの酵素合成。

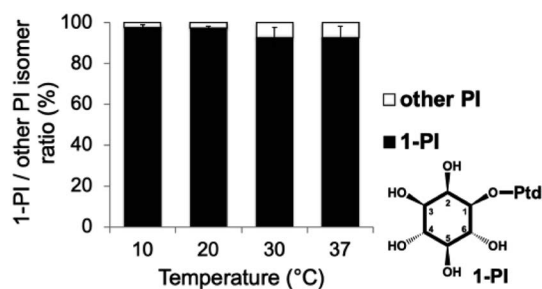


図2. 異なる温度で1-PI特異的PI-PLDによって合成されたPIの異性体純度(参考文献4より転載)。



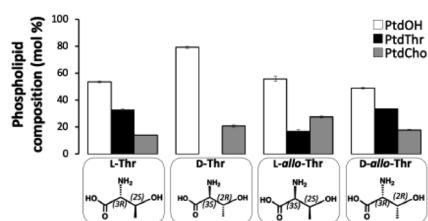


図3. 4種のトレオニン立体異性体からのホスファチジルトレオニン (PtdThr) の合成。白, 黒, および灰色のカラムはそれぞれホスファチジン酸 (PtdOH; 副生物), PtdThr, およびホスファチジルコリン (PtdCho; 基質) を示す (参考文献8より転載)。

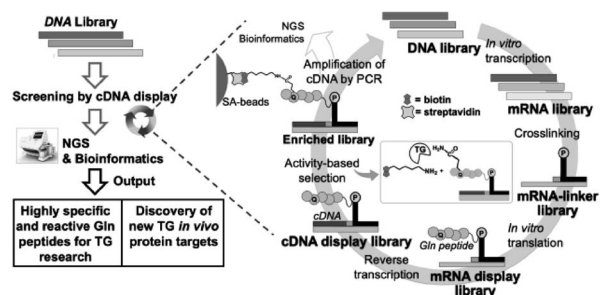


図4. TG 基質プロファイル解析のための *in vitro* セレクションシステムの概要 (参考文献9より転載)。

ることができた (図3)。ドッキングシミュレーションの結果, D-Thr と PI-PLD は, 反応性の-OH基が触媒残基の反対側を向いた非生産的な配向で結合することが明らかになった。

## 2. 一分子ディスプレイ法を駆使したトランスグルタミナーゼの網羅的基質特異性解析

トランスグルタミナーゼ (TG) は, 多くの生理学的過程や疾患において役割を持ち, またタンパク質架橋酵素として近年非常に注目されている酵素群である。トランスグルタミナーゼの研究を進めるとともに, その利用技術を開発するためには, その基質プロファイルに関する網羅的な解析が必要である。そこで, mRNA/cDNA ディスプレイ技術に, 次世代シーケンシング (NGS) およびバイオインフォマティクスを組み合わせた解析系を構築した (図4)。mRNA/cDNA ディスプレイは, 無細胞タンパク質合成系を利用して遺伝情報 (mRNA または cDNA) とタンパク質との間に物理的なリンクを形成する一分子ディスプレイ技術であり, 原理的に究極的なライブラリーサイズと, 迅速な選択 (最大 $10^{14}$ の異なるペプチド・タンパク質とその遺伝情報を同時に, 数日で選択できる) が可能である。

本手法により, TG ペプチド基質のランダムライブラリーを作製し, 各種 TG と反応させてその反応性を解析し, TG2 (9) および TG1 (10) の包括的な基質プロファイルが得られた (図5)。この情報を用いることで, 各 TG アイソザイムに対して高い反応性と特異性を有する TG ペプチド基質を開発した。さらに解析によって得られた基質プロファイルを用いてヒトプロテオームに適用することで, TG2 および TG1 に対する既存の標的タンパク質分子を検出しただけなく, これまで知られていなかった新規な標的タンパク質分子候補を特定した。

おわりに

PLD 研究においては, わずか数アミノ酸の変異の組み合わせにより, 酵素の性質は大きく変えられることを実感した。さら TG 基質プロファイリングの研究を行い, 一分子ディスプレイシステムと NGS・バイオインフォマティクスの組み合わせは, 非常に効率的な解析手法を提供してくれることを目の当たりにした。そして一分子ディスプレイ技術・NGS 解析・バイオ

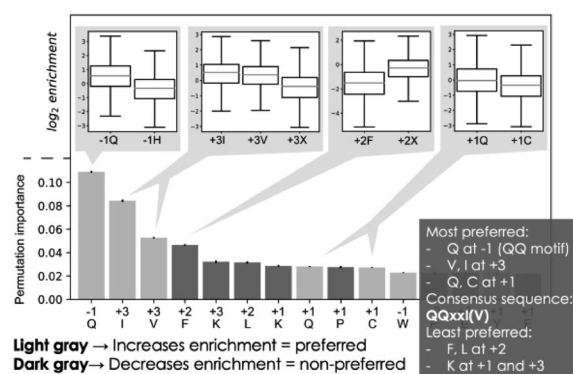


図5. TG2基質プロファイルのバイオインフォマティクス解析結果 (参考文献9より転載)。

インフォマティクスの組み合わせは, 酵素研究のみならず, タンパク質工学の究極のアプローチになりうると確信した。

現在, 筆者は mRNA/cDNA ディスプレイを基盤とした, Single Molecule Assay on Ribonucleic acid by Translated product (SMART 技術) と名付けた新しい技術コンセプトを開発している。酵素活性を活性酵素ディスプレイ複合体のビオチン化に変換する特別な補助ユニットを一分子ディスプレイ系に組み込むことで, 一定の選択条件下で触媒活性を示す酵素分子のみを, 最大 $10^{14}$ の変異体プールからその遺伝情報である mRNA/DNA とともに濃縮することができる。

SMART 技術は, ヒドロラーゼ, トランスフェラーゼ, オキシドレダクターゼなどの酵素を対象として, 実証実験を進めている。これが可能になれば, 変異体酵素の安定性, 基質特異性などの改善を目指した, タンパク質ライブラリーの, 膨大な変異ライブラリーからのセレクションやインフォマティクス解析が効率化され, 酵素科学の発展に貢献するとともに, その産業利用をより強力に援護できると考えている。

## (引用文献)

- 1) Masayama et al., ChemBioChem, Vol.9, 974-981, (2008).
- 2) Damjanovic et al., Protein Eng. Des. Select., Vol. 25, 415-424, (2012).
- 3) Damjanovic et al., Biotechnol. Bioeng., Vol.111, 674-682, (2014).
- 4) Damjanovic et al., Biotechnol. Bioeng., Vol.111, 62-71, (2016).
- 5) Muraki et al., J. Biotechnol. Bioeng., Vol.122, 276-282, (2016).
- 6) Samantha et al., Biochem. J., Vol.478, 1749-1767, (2021).
- 7) Inoue et al., ChemistrySelect, Vol.1, 4121-4125, (2016).
- 8) Damjanovic et al., Eur. J. Lipid Sci. Technol., Vol.120, 1800089, (2018).
- 9) Damjanovic et al., Sci. Rep., Vol.12, 13578, (2022).
- 10) Munaweera et al., bioRxiv, <https://doi.org/10.1101/2023.10.22.563423>, (2023).

謝 辞 良い時も辛い時も, 親身になって研究を支えてくれた恩師や同僚たちに, 心から感謝したい。名古屋大学の中野秀雄教授, 中部大学の岩崎雄吾教授, 名古屋大学の人見清隆教授, 埼玉大学の根本直人 教授, 名城大学の児島孝明准教授, 名古屋大学のカマニヤ・マウリツィオ 博士, 東京工業大学の朱博 博士, 西オーストラリア大学のヴリーリンク・アリス教授, 西オーストラリア大学のリエラ・サマンサ博士, 名古屋大学の加藤晃代 助教, そして多くの指導学生の協力なくしては, このような成果は得ることはできませんでした。またジーンフロンティアの金森 隆志博士には, PUREflex の試薬と, 試験管内翻訳に関する貴重な示唆を提供して下さったことに大変感謝しています。





株式会社 明治 柳 樂 明 佳

## 乳タンパク質の健康機能に関する研究

## はじめに

乳タンパク質は、牛乳・乳製品に含まれるタンパク質の総称であり、一般的な普通牛乳では約3.3%含まれている。最大の特徴は栄養価の高さと消化の良さがあげられる。これら特徴に加えて様々な機能性も報告されている。さらに乳タンパク質はカゼインとホエイというタンパク質に大きく分類され、各々異なる消化・吸収性、機能性を有している。

本稿では筆者らが取り組んできたホエイタンパク質中に含まれる $\alpha$ -ラクトアルブミンが肝機能へ及ぼす影響に関する研究、乳タンパク質の暑熱馴化に与える影響に関する研究、乳タンパク質強化乳飲料の摂取がアスリートのコンディションに与える影響に関する研究について紹介する。

1. 乳タンパク質 $\alpha$ -ラクトアルブミンが肝機能に与える影響に関する研究

## 1-1. 急性肝炎に対する影響

ホエイタンパク質中の約20%を占める $\alpha$ -ラクトアルブミンは分子量約14,000の球状タンパク質である。筆者はD-ガラクトサミン (GalN) およびリポ多糖 (LPS) をラット腹腔内に投与することで惹起した急性肝炎に与える $\alpha$ -ラクトアルブミンの影響について検討した。 $\alpha$ -ラクトアルブミン含有飼料は対照飼料に比較して、GalN/LPS投与後の血漿中アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、肝インターロイキン (IL)-6、腫瘍壊死因子 (TNF)- $\alpha$ の上昇を有意に抑制した<sup>1)</sup>。この結果より、 $\alpha$ -ラクトアルブミン含有飼料摂取群は抗炎症作用によってGalN/LPS惹起急性肝炎を抑制することが示唆された。さらに $\alpha$ -ラクトアルブミンの抗炎症作用メカニズムについて検討するために、マウスマクロファージ細胞であるRAW 264.7に及ぼす影響を網羅的遺伝子解析により検討した。その結果、 $\alpha$ -ラクトアルブミン処置群と対照群間に、合計84個の遺伝子の発現差が見られた。またGene ontology (GO) 解析の結果、GO termsとして“LPSに対する応答”、“白血球分化の調節”が検出された<sup>1)</sup>。以上より、 $\alpha$ -ラクトアルブミン混餌投与がGalN/LPS誘発肝炎を抑制するメカニズムとして、肝臓マクロファージのLPSに対する応答性やマクロファージの分化能の変化が関与する可能性が示唆された。

## 1-2. 慢性肝炎および肝線維化に対する影響

ラットへのジメチルニトロソアミン (DMN) 投与により惹起した慢性肝炎および肝線維化に対して、 $\alpha$ -ラクトアルブミンが与える影響について検討した。 $\alpha$ -ラクトアルブミン含有飼料摂取群は対照群に比較して相対肝臓重量の低下と相対脾臓重量の増加を抑制し、血漿ALT、AST、総ビリルビン、マトリックスメタロプロテイナーゼ (MMP)-2の上昇を抑制した。さらに肝組織像において $\alpha$ -ラクトアルブミンの摂取により肝線維化

の程度が有意に低減した。また、一酸化窒素 (NO) 合成阻害剤であるN-ニトロ-L-アルギニンメチルエステル (L-NAME) の飲水摂取により $\alpha$ -ラクトアルブミンのALT、AST上昇抑制作用、脾臓重量増加抑制作用が有意に減弱した<sup>2)</sup>。これらの結果により、 $\alpha$ -ラクトアルブミンはNO産生を介して炎症を抑制し肝血流を改善することによって、慢性肝炎および肝線維化を抑制することが示唆された。

## 1-3. 腸肝軸を介した機能不全に対する影響

小腸と肝臓が連携して生体防御に関わる密接な関係を腸肝軸: gut-liver axisと呼ぶ。小腸透過性が亢進しエンドトキシン血症が発症すると肝硬変が悪化し、炎症状態が亢進するとさらに小腸透過性が亢進するという悪循環が発生する。この悪循環を断ち切ることが腸管バリアの維持および肝疾患発症・進展の防止につながる。そこで筆者らは $\alpha$ -ラクトアルブミンがチオアセトアミド (TAA) の投与により惹起した腸肝軸機能不全に与える影響について検討した。 $\alpha$ -ラクトアルブミン含有飼料は、TAA投与による血漿中ALT、AST、ヒアルロン酸の上昇を有意に抑制した (図1)。また、 $\alpha$ -ラクトアルブミン含有飼料群では対照群に比較してTAA投与後の血漿中LPS値が有意に低く、腸管上皮細胞のタイトジャンクションを構成するタンパク質であるOccludinのmRNAレベルが有意に高かった。肝・小腸組織像において $\alpha$ -ラクトアルブミンはTAA投与による組織像の変化を抑制した (図2)。 $\alpha$ -ラクトアルブミンは肝炎、肝線維化を抑制することにより、腸管バリア機能を維持すること、腸肝軸機能不全を改善することを明らかにした<sup>3)</sup>。

以上の研究から、乳タンパク質 $\alpha$ -ラクトアルブミンを用いることにより急性肝炎、慢性肝炎、肝線維化、腸肝軸不全の発症・悪化を抑制することができることを示した (図3)。本研究は、肝疾患予防のための機能性食品の開発において $\alpha$ -ラクト

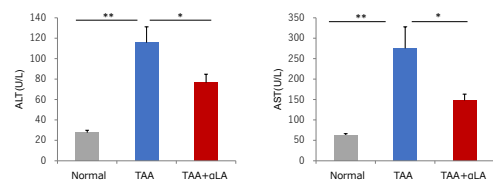
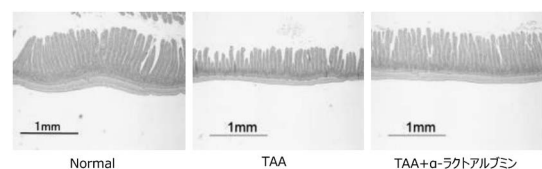
図1. TAA投与腸管軸機能不全モデルラットにおける剖検時の肝炎指標 ( $\alpha$ LA:  $\alpha$ -ラクトアルブミン)

図2. TAA投与腸管軸機能不全モデルラットにおける剖検時の小腸組織像



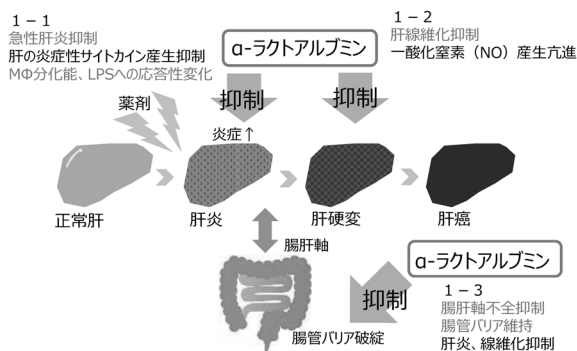


図3. 本研究で示したα-ラクトアルブミンの肝疾患抑制作用

アルブミンの有益な知見を提供するものである。

## 2. 乳タンパク質およびビタミン強化食品の介入による暑熱馴化に与える影響に関する研究

近年、地球温暖化およびヒートアイランド現象の影響で猛暑日や熱帯夜が増加しており、日常生活においても暑熱環境への暴露は避けられない状況にある。しかしながら、熱中症予防のための食生活に関する科学的根拠を示す研究結果の報告はいまだ少ない。

身体を暑熱環境に順応させる可能性のある栄養素として、タンパク質・ビタミンB群が知られている。そこで我々は、動物実験により乳タンパク質強化乳飲料の体水分保持効果について検討し、水や市販のスポーツドリンクよりも体水分保持効果が高いことを明らかにした<sup>4)</sup>。続いて、運動負荷を加えずにタンパク質およびビタミンB群を強化した介入食を大学生に7日間摂取させ、遠赤外線サウナによりつくりだした暑熱環境下における身体の順応性を検討した結果、主観的評価では介入食により暑熱環境への順応性が高まることが示された。また、介入前のタンパク質摂取量が50 g/日以下の対象者においては皮膚血流量変化量および発汗量変化量が有意差はないものの対象食群より介入食群のほうが高値で推移した<sup>5)</sup>。これらの検討結果を元に開発した乳タンパク質・ナトリウム・ビタミンB群を配合した熱中症対策飲料「明治 AQUA BODY (430 mL)」が2019年7月に上市された。

## 3. 乳タンパク質強化乳飲料の摂取がアスリートのコンディションに与える影響に関する研究

アスリートにとって良好なコンディションを維持し、競技パフォーマンスを向上させるためには、トレーニング、食事、健康管理が大切である。その中で食事が非常に重要であることは古くから認識されているものの、実際にはトップアスリートでも十分な栄養素が摂取されていないことも多くある。

そこで本研究では、まず陸上長距離選手の日々の食生活の中で、食事内容にまで介入することなく1日のトレーニング前後に乳タンパク質強化乳飲料(明治スポーツミルク 乳タンパク質UP 200 mL)を16週間継続摂取したときの選手への影響について評価した。その結果、乳タンパク質強化乳飲料摂取後では筋損傷の抑制や疲労感の改善、競技パフォーマンスの向上につながった<sup>6)</sup>。一方で血液中フェリチンが減少したことから食事からの鉄の摂取を増加させる必要があり、更なる栄養サポートが必要であることも示された。そこで次に、乳タンパク質強化乳飲料と微量元素およびビタミン補給飲料(明治メイバランス® ビタジクス)を導入した結果、選手のコンディション作

り、特に筋損傷抑制および貧血予防に効果的である可能性が示された<sup>7)</sup>。これらの研究の取り組みを対外的に発信することによって、当社の乳タンパク質強化乳飲料や微量元素・ビタミン補給飲料をアスリートへ活用する提言、ひいては商品力強化につながった。

おわりに

本稿では乳タンパク質画分であるα-ラクトアルブミンおよび乳タンパク質の複数に渡る健康機能性に関する研究について紹介した。乳タンパク質およびその画分は、機能性の幅広さから機能性食品やスポーツ栄養補助食品など、さまざまな分野で活用されている。今後も我々は、当社企業スローガン「健康にアイデアを」を体現するべく、乳タンパク質の機能性をさらに探求し、新たな可能性を開拓することを目指していきたいと考える。

## (引用文献)

- 1) Fukawa, A., Kobayashi, O., Yamaguchi, M. and Hosono, A. Anti-inflammatory Effect of Alpha-Lactalbumin on Lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 Macrophages and Galactosamine/Lipopolysaccharide-Induced Liver Injury in Rats. *J Nutr Food Sci* 11: 807, (2021)
- 2) Fukawa, A., Kobayashi, O., Yamaguchi, M. Uchida, M. and Hosono, A. Bovine milk-derived alpha-lactalbumin prevents hepatic fibrosis induced by dimethylnitrosamine via nitric oxide pathway in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 81(10): 1941-1947, (2017)
- 3) Fukawa, A., Baba, S., Iwasawa, K., Yamaguchi, M., and Hosono, A. Dietary alpha-Lactalbumin protects against thioacetamide-induced liver cirrhosis by maintaining gut-liver axis function in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 84(1): 171-177, (2020)
- 4) Ito K, Yamaguchi M, Noma T, Yamaji T, Itoh H, Oda M. Whey protein hydrolysates enhance water absorption in the perfused small intestine of anesthetized rats. *Biosci Biotechnol Biochem*. 80(8):1587-93, (2016)
- 5) 谷口英喜, 牛込恵子, 岩根泰三, 遠藤咲耶, 有友友美, 府川明佳, 伊藤健太郎, タンパク質およびビタミンB群強化食の摂取による暑熱順化への影響 女子大学生ボランティアを対象とした運動負荷をしない7日間の一重盲検法を用いた食事介入研究, 薬理と治療, 44(1), 73-83, (2016)
- 6) 武者由幸, 府川明佳, 山田成臣, 大西一政, 山口真, 山地健人, 鈴木公一, 神戸絹代, 川島一明, 小田宗宏, 小山裕三, 大学長距離選手のコンディションや競技パフォーマンスに及ぼす牛乳たんぱく質強化乳飲料摂取の影響, スポーツパフォーマンス研究, 8, 318-334, (2016)
- 7) 武者由幸, 府川明佳, 伊藤健太郎, 大西一政, 山口真, 山地健人, 鈴木公一, 神戸絹代, 川島一明, 小田宗宏, 小山裕三, 陸上長距離選手の筋損傷, 貧血に及ぼす乳タンパク質・微量元素・ビタミン摂取の影響 前後比較介入試験, 薬理と治療, 46(5), 919-925, (2018)

謝 辞 本研究は、2013年から2018年にかけて株式会社 明治にて、乳酸菌研究所をはじめとする関係者の方々にご指導・ご助言をいただきながら行われたものです。また1の研究は日本大学の細野朗教授、2の研究は神奈川県立保健福祉大学(現済生会横浜市東部病院)の谷口英喜教授、3の研究は日本大学(当時所属)の小田宗宏教授との研究であり、先生方にご支援・ご指導を賜りました。本研究に携わった関係者の皆様に、この場を借りまして厚く御礼を申し上げます。



日本農芸化学会  
鈴木 賞

## 日本農学会扱

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

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

## 本 会 扱

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

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



## 日本農芸化学会賞

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
1	昭和61年 (1986)	微生物機能の解析と応用に関する研究	別府 輝彦	東大農
2	昭和61年 (1986)	微生物酵素の機能開発の新展開	山田 秀明	京大農
3	昭和62年 (1987)	蛋白質高生産菌の発見と応用に関する研究	鶴高 重三	名大農
4	昭和62年 (1987)	植物培養細胞の機能分化と物質生産に関する基盤的研究	山田 康之	京大農
5	昭和63年 (1988)	昆虫脳神経ペプチドに関する生物有機化学的研究	鈴木 昭憲	東大農
6	昭和63年 (1988)	細菌細胞表層に関する研究	水島 昭二	東大応微研・名大農
7	平成元年 (1989)	好アルカリ性微生物とアルカリ酵素の研究	堀越 弘毅	東工大工
8	平成元年 (1989)	微生物生活環制御物質に関する生物有機化学的研究	丸茂 晋吾	名大農
9	平成2年 (1990)	細胞増殖・分化の制御に関与する天然生理活性物質の有機化学的研究	小清水弘一	京大農
10	平成2年 (1990)	酵母菌の性分化シグナルに関する研究	福井 作蔵	福山大工
11	平成3年 (1991)	植物細胞オルガネラの動的性状の生化学的・分子生物学的研究	旭 正	名大農
12	平成3年 (1991)	遺伝子の高次構造と機能発現に関する分子生物学的研究	駒野 徹	京大農
13	平成4年 (1992)	アミノ酸代謝関連酵素の新しい機能と応用面の開発	左右田健次	京大化研
14	平成4年 (1992)	海洋生物毒の化学および動態に関する研究	安元 健	東北大農
15	平成5年 (1993)	葉緑体での活性酸素の生成と消去の分子機構	浅田 浩二	京大食研
16	平成5年 (1993)	生体膜リン脂質の多機能性に関する生化学的研究	鬼頭 誠	京大食研
17	平成6年 (1994)	食品の多用な機能の解析と設計に関する酵素学的・分子生物学的研究	荒井 綜一	東大農
18	平成6年 (1994)	細菌胞子の発芽と形成に関する分子生物学的研究	小林 泰夫	東農工大農
19	平成7年 (1995)	ゼニゴケ葉緑体およびミトコンドリアゲノムの全構造の解明	大山 亮爾	京大農
20	平成7年 (1995)	複合糖質に関する合成研究	小川 智也	東大院農・理研
21	平成8年 (1996)	アブラナ科植物の自家不和合性に関する生物有機化学的及び分子生物学的研究	磯貝 彰	奈良先端大
22	平成8年 (1996)	合成化学を機軸とした生理活性天然物研究と新展開	市原 耿民	北大農
23	平成9年 (1997)	酵母細胞の分子育種に関する遺伝生化学的研究	木村 光	京大食研
24	平成9年 (1997)	C-P結合形成の分子機構の解明—生物有機化学と分子生物学の接点	瀬戸 治男	東大分生研
25	平成10年 (1998)	分子遺伝学的手法にもとづく生物生産の増強に関する基盤研究	魚住 武司	東大院農生科
26	平成10年 (1998)	赤血球造血因子(エリスロポエチン)の新しい生理作用の発見と生合成の調節機構に関する研究	佐々木隆造	京大院農
27	平成11年 (1999)	黄色ブドウ球菌の細胞崩壊毒素の遺伝子、構造及び作用機構の解明	神尾 好是	東北大農
28	平成11年 (1999)	微生物遺伝子の発現制御に関する基礎および応用研究	塚越 規弘	名大院生農
29	平成12年 (2000)	生物の信号伝達に関する生物有機化学的研究	磯部 稔	名大院生農
30	平成12年 (2000)	食品アレルギーの誘導・抑制に関する腸管免疫の特性に関する研究	上野川修一	東大院農生科
31	平成13年 (2001)	微生物機能タンパク質の分子細胞学的研究	熊谷 英彦	京大院生科
32	平成13年 (2001)	光に応答する植物遺伝子に関する応用分子生物学的研究	佐々木幸子	名大院生農
33	平成14年 (2002)	酸化ストレス制御を中心とする食品機能因子の化学と作用機構に関する研究	大澤 俊彦	名大院生農
34	平成14年 (2002)	生理活性シアロ糖鎖の構造と機能に関する化学生物学的研究	木曾 真	岐阜大農
35	平成15年 (2003)	ペプチド性新植物細胞増殖因子ファイトスルフォカインに関する研究	坂本 洋次	名大院生農
36	平成15年 (2003)	有用物質生産のための微生物プロセスの開発に関する基盤的研究	清水 昌	京大院農
37	平成16年 (2004)	微生物の新規素代謝の発見とその解明	祥雲 弘文	東大院農生科
38	平成16年 (2004)	His-Asp リン酸リレー情報伝達機構の普遍性と多様性の体系的理解	水野 猛	名大院農生科
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 <sup>2+</sup> 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
75	令和5年 (2023)	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	大利 徹	北大院工



76	令和5年	(2023)	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合成システムに関する研究	西山 真	東大院農生科
77	令和5年	(2023)	フラボノイド系植物色素の化学・生物学および応用研究	吉田 久美	名大院情報学

## 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	鮎山 實	山口大農
6	昭和63年	(1988) 微生物の化学分類に関する研究	駒形 和男	東大応微研
7	平成元年	(1989) ユーグレナの細胞機能の解析と新規資源生物としての利用	北岡正三郎	阪府大農
8	平成元年	(1989) 生理活性物質の構造活性相関と分子設計に関する研究	藤田 稔夫	京大農
9	平成2年	(1990) 微生物の好気条件における応答機能の解明と分子育種に関する研究	矢野 圭司	東大農
10	平成2年	(1990) 生体異物による代謝変動と制御に関する栄養学的研究	吉田 昭	名大農
11	平成3年	(1991) 生物活性物質を生産する微生物とその応用に関する研究	岡見 吉郎	微化研
12	平成3年	(1991) 食品・生体系におけるアミノカルボニル反応に関する研究	加藤 博通	東大農
13	平成4年	(1992) 酵素反応の速度論的解析の展開	廣海啓太郎	福山大工
14	平成4年	(1992) 植物起源の生理活性蛋白質の構造と機能に関する研究	船津 軍喜	九大農
15	平成5年	(1993) 抗菌性物質の生産、作用、耐性に関する研究	伊崎 和夫	東北大農
16	平成5年	(1993) 微生物プロテアーゼに関する研究—構造・活性相関—	鶴 大典	長崎大薬
17	平成6年	(1994) 健康・栄養に関与する細胞機能の生化学的研究	杉本 悦郎	京大農
18	平成6年	(1994) 食品の物性、加工操作、フラクタル構造等に関する基礎工学的研究	矢野 俊正	横浜国大工
19	平成7年	(1995) 糖鎖生物機能の分子解析と生命科学への応用	長谷川 明	岐阜大農
20	平成7年	(1995) 生物間相互作用に関わる植物二次代謝産物の化学的研究	水谷 純也	北大農
21	平成8年	(1996) 生体触媒の機能解析と応用に関する研究	小田 順一	京大化研
22	平成8年	(1996) 微生物機能の資源・環境問題への利用に関する基礎的研究	児玉 徹	東大院農生科
23	平成9年	(1997) 産業酵素の機能開発に関する分子論的研究と応用	一鳥 英治	東北大農
24	平成9年	(1997) コレステロール並びに脂肪酸代謝の制御に関する食品栄養学的研究	菅野 道廣	九大農
25	平成10年	(1998) 動物の遺伝子、クロマチン、染色体の分子細胞生物学的研究	水野 重樹	東北大農
26	平成10年	(1998) 生理活性タンパク質の構造と機能に関する研究	山崎 信行	九大農
27	平成11年	(1999) グリコシダーゼの分子機構に関する研究	千葉 誠哉	北大農
28	平成11年	(1999) X線結晶解析とタンパク質工学による酵素の構造と機能に関する研究	松澤 洋	東大院農生科
29	平成12年	(2000) 生理活性物質を用いた免疫系および骨代謝系細胞の分化と機能発現機構の解析	永井 和夫	東工大生命理工
30	平成12年	(2000) 枯草菌における有用菌体外酵素の生産制御・分泌経路およびゲノムの解析と応用	山根 國男	筑波大生科
31	平成13年	(2001) 新規微生物現象の解明と応用に関する研究	緒方 靖哉	九大院農
32	平成13年	(2001) 複合ゲノム系における基本遺伝システムの解析	高橋 秀夫	東大分生研
33	平成14年	(2002) 海産無脊椎動物の初期発生に関する化学生物学的研究	池上 晋	広島大生物生産
34	平成14年	(2002) 生理活性物質の探索とその利用	富田 房男	北大院農
35	平成15年	(2003) 有用微生物酵素に関する基礎と応用	荒井 基夫	阪府大院農生
36	平成15年	(2003) 糖蛋白質の合成及び細胞内輸送の阻害剤の発見と作用機構の研究	高月 昭	理研
37	平成16年	(2004) 微生物の新規な代謝機能の解明とその応用に関する研究	加藤 暢夫	京大院農
38	平成16年	(2004) 古細菌新規エーテル型リン脂質に関する進化的、分類学的、生態学的研究	古賀 洋介	産医大医
39	平成17年	(2005) 微生物の形態分化・二次代謝の遺伝生理学的解析と応用研究	越智 幸三	食総研
40	平成17年	(2005) 環境分野における微生物の新規な代謝機能の開発と分子基盤	古川 謙介	九大院農
41	平成18年	(2006) フラボノイドの生態生物化学に関する研究	田原 哲士	北大院農
42	平成18年	(2006) ジベレリンの生理作用の多様性解明に関する研究	山口五十磨	東大院農生科
43	平成19年	(2007) 酵母の糖鎖生物学および糖鎖工学に関する研究	地神 芳文	産総研
44	平成19年	(2007) 枯草菌代謝ネットワークのカタボライト制御の分子機構	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	東大生物学セ
54	平成24年	(2012) 有用微生物の細胞機能に関する分子遺伝生化学的研究	依田 幸司	東大院農生科
55	平成25年	(2013) バイオインフォマティクスによる生物機能開発	久原 哲	九大院農
56	平成25年	(2013) 昆虫生理活性物質の化学生態学的研究	西田 律夫	京大院農
57	平成26年	(2014) 食品製造における速度過程が関与する現象の工学的解析	安達 修二	京大院農
58	平成26年	(2014) 植物機能高度活用のための分子基盤開発	横田 明穂	奈良先端大バイオ
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貫通貫システム開発	板谷 光孝	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 $\gamma$ -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
74	令和5年	(2023)	分裂酵母を基盤とした増殖制御機構と CoQ <sub>10</sub> 生成の研究	川向 誠	島根大農生命系
75	令和5年	(2023)	膜を基軸とする微生物代謝の分子基盤と機能開発	山田 守	山口大院創科

## 農芸化学技術賞

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属 (当時)
1 (イ) (ロ) (ハ)	昭和43年 (1968)	清酒製造法の機械化	安藤 智雄	大倉酒造
2 (イ) (ロ)	昭和43年 (1968)	新型屋外醗酵貯酒タンクの開発と実用化	栗山 一秀	大倉酒造
3 (イ) (ロ)	昭和44年 (1969)	イミドメチル菊酸エステルの創製に関する研究	今安 聰	大倉酒造
4 (イ) (ロ)	昭和44年 (1969)	黒麹菌の耐酸性プロテアーゼの研究並びにその工業化	高柳 正	朝日麦酒
5 (イ) (ロ)	昭和45年 (1970)	洗剤配合用アルカリ・プロテアーゼの研究ならびに工業生産	原田 恒雄	朝日麦酒
6	昭和45年 (1970)	デキストランの工業的製造法の確立	加藤 武明	住友化学工業
7	昭和46年 (1971)	発酵工程の自動化についての貢献	植田 賢三	住友化学工業
8 (イ) (ロ) (ハ)	昭和46年 (1971)	注射用無水結晶ぶどう糖 ( $\alpha$ -D-型および $\beta$ -D-型) の製造	吉田 文彦	キッコーマン醤油
9	昭和47年 (1972)	活性スラッジ法による産業排水の処理	一島 英治	キッコーマン醤油
10	昭和48年 (1973)	コラーゲンの新しい応用	草井 清	長瀬産業
11 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	昭和49年 (1974)	清酒泡なし酵母の造成およびその実用化	小巻 利章	長瀬産業
12 (イ) (ロ) (ハ)	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	篠田 晃	名糖産業
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	七字 三郎	微工研
14 (イ) (ロ)	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	山下 一男	東海糖業
15 (イ) (ロ)	昭和51年 (1976)	微生物加水分解酵素の応用開発	服部 主助	東海糖業
16	昭和52年 (1977)	配合飼料生産技術の改良	伊藤 芳直	東海糖業
17 (イ) (ロ) (ハ)	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	小野 英男	住友重機械工業
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	宮田 暉夫	日本皮革
19 (イ) (ロ) (ハ)	昭和53年 (1978)	醸造酢の新生産技術と利用法の開発	大内 弘造	醸試
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	布川弥太郎	醸試
21 (イ) (ロ)	昭和55年 (1980)	酵素法による L-リジン製造法の開発	熊谷知栄子	醸試
22 (イ) (ロ)	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	秋山 裕一	国税庁鑑定企画
23 (イ) (ロ) (ハ)	昭和56年 (1981)	新ステロイド醗酵の開発	鈴木 英雄	微工研
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	上林 明	微工研
25 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	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	小原 潤一	北海道糖業
26 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	昭和58年 (1983)	3-フェノキシベンジル系合成ビレスロイドの発明・開発	田原 早苗	朝日麦酒
27 (イ) (ロ) (ハ)	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	河盛 好昭	協和発酵工業
28 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	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	平野 欣也	協和発酵工業
29 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	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	辻阪 好夫	阪市工研
30 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	昭和60年 (1985)	L-システインの新製造法の開発と工業化	岡田 茂孝	阪市工研
31 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	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	麻生 和衛	日本農産工業
			鈴木 智雄	微工研
			太宰 宙朗	微工研
			福永 和二	クラレ
			服部 健一	花王石鹸
			正井 博之	中埜酢店
			川村 吉也	中埜酢店
			山田 弘毅	中埜酢店
			天羽 幹夫	朝日麦酒
			福村 隆	阪市大理
			加藤 嵩一	東レ
			宮崎 幸雄	科研化学
			原 正幸	科研化学
			今田 幸男	三菱化成
			石川 八郎	三菱化成
			西川大吉郎	三菱化成
			吉沢 淑	醸試
			友田 勝巳	武田薬品工業
			宮田 孝一	武田薬品工業
			磯野 正雄	元武田薬品工業
			大村栄之助	武田薬品工業
			板谷 信重	住友化学工業
			松尾 憲忠	住友化学工業
			奥野 吉俊	住友化学工業
			吉岡 宏輔	住友化学工業
			原 昌道	醸試
			飯村 稜	醸試
			大塚 謙一	元醸試
			松元 信也	サントリー
			吉栖 肇	サントリー
			宮田 進	サントリー
			井上 繁	サントリー
			町田 晴夫	名糖産業
			東 俊彦	名糖産業
			国生 純孝	名糖産業
			佐野孝之輔	味の素
			山本 泰	味の素
			楠本 勇夫	味の素
			横関 健三	味の素
			藤田 泰宏	三井石油化学工業
			菅 忠三	三井石油化学工業
			原 康弘	三井石油化学工業
			松原 浩一	三井石油化学工業



No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
32 (イ) (ロ) (ハ)	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
33 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	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	岡 達 続木 博茂	塩野義製薬 塩野義製薬
34 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	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	木村 良臣 橋本 直樹	キリンビール キリンビール
35 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	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	長島 義明 吉岡 和夫	キリンビール キリンビール
36 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	昭和63年 (1988)	家畜用抗生物質チオペプチン、ピコザマイシンの発見と開発	日高 秀昌 柴田 利章	明治製菓 明治製菓
37 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	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	足立 堯 斉藤 安弘	明治製菓 明治製菓
38 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	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	中井 公忠 渡辺 一郎	日東化学工業 日東化学工業
39 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	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	佐藤 好昭 榎本 兼彦	日東化学工業 三菱レイヨン
40 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	平成2年 (1990)	洗剤用アルカリセルラーゼの開発	三好 歳雄 青木 初夫	藤沢薬品工業 藤沢薬品工業
41 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	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	向阪 正信 許斐 聡雄	藤沢薬品工業 藤沢薬品工業
42 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	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	都築 勝昭 渋谷 友三	旭化成工業 東洋醸造
43 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	平成4年 (1992)	性フェロモンによる害虫防除	小松 謙一 市川 茂彰	旭化成工業 旭化成工業
44 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	平成4年 (1992)	実用的なATP再生系の構築とスクレオチド類生産への応用	奈良 高 岡地 諒	協和発酵工業 協和発酵工業
45 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	平成5年 (1993)	アサヒスーパードライの開発	手柴 貞夫 倉都 祥行	協和発酵工業 協和発酵工業
46 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	平成5年 (1993)	家庭・防疫用ピレスロイドーエトック®ーの開発	塚田 陽二 太田 泰弘	マルキン醤油 マルキン醤油
47 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	平成6年 (1994)	フェロモンを利用したトラップの開発	杉森 恒武 伊藤 進	マルキン醤油 花王
48 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	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	川合 修次 岡本暉公彦	花王 花王
49 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	平成7年 (1995)	免疫抑制剤FK506(タクロリムス)の発見と開発	堀江 雄 木村 邦男	明治屋 明治屋
50 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	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	堀 恵一 中野 衛一	三菱重工業 キッコーマン
51 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	平成8年 (1996)	タンパク質誘導体新薬「ノイアップ」の開発	小山 泰二 鈴木 勝	キッコーマン キッコーマン
52 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	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	増田 力 小川 欽也	野田産研 信越化学工業
53 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	平成9年 (1997)	耐熱性酵素の工業的生産と利用	山本 昭 手塚 晴也	信越化学工業 信越化学工業
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	福本 毅彦 藤尾 達郎	信越化学工業 協和発酵工業
			丸山 明彦	協和発酵工業
			杉山 喜好	協和発酵工業
			古屋 晃	協和発酵工業
			薄葉 久	アサヒビール
			中川 正人	アサヒビール
			江藤 正和	アサヒビール
			梅村 武明	住友化学工業
			広原日出男	住友化学工業
			矢野 俊彦	住友化学工業
			小野 幹夫	富士フレイバー
			森 正隆	日本たばこ産業
			Leal, Walter Soares	蚕糸・昆虫農技研
			八田 一	太陽化学
			赤地 重光	太陽化学
			金 武祚	太陽化学
			木野 亨	藤沢薬品工業
			後藤 俊男	藤沢薬品工業
			細田 純而	藤沢薬品工業
			奥原 正国	藤沢薬品工業
			本木 正雄	味の素
			添田 孝彦	味の素
			安藤 裕康	天野製薬
			松浦 明	天野製薬
			伊藤 菁我	協和発酵工業
			久我 哲郎	協和発酵工業
			岡部 正実	協和発酵工業
			横尾 義春	協和発酵工業
			藤沢 幸夫	武田薬品工業
			黒田 俊一	神戸大バイオ研
			小林 真	武田薬品工業
			垣沼 淳司	名大農
			中島 宏	ユニチカ
			永田 和彦	ユニチカ
			影山 雅夫	ユニチカ
			近藤 仁司	ユニチカ
			湯川 英明	三菱化学



No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
(ロ)		バイオプロセスの開発	寺沢 真人	三菱化学
(ハ)			小林 幹	三菱化学
(ニ)			内田 康一	三菱化学
55 (イ)	平成10年 (1998)	新規酵素による澱粉からのトレハロース製造法の開発	杉本 利行	林原
(ロ)			久保田倫夫	林原生物化学研究所
(ハ)			仲田 哲也	林原生物化学研究所
(ニ)			津崎 桂二	林原生物化学研究所
56 (イ)	平成10年 (1998)	バクテリアセルロースの生産、物性の特徴とその利用	山中 茂	味の素
(ロ)			渡部乙比古	味の素
(ハ)			井口 正俊	物質工学研
(ニ)			西 美緒	ソニー
57 (イ)	平成11年 (1999)	プロアントシアニジンの機能性解明と開発	有賀 敏明	キッコーマン
(ロ)			細山 浩	キッコーマン
(ハ)			徳武 昌一	キッコーマン
(ニ)			山越 純	キッコーマン
58 (イ)	平成11年 (1999)	<i>Bacillus brevis</i> による上皮細胞増殖因子の工業的製造法の確立	高木 広明	ヒゲタ醤油
(ロ)			東條 敬	ヒゲタ醤油
(ハ)			恵比須省吾	ヒゲタ醤油
(ニ)			宮内 明	ヒゲタ醤油
59 (イ)	平成12年 (2000)	抗酸化製造法の展開—ビール品質劣化の理論的解明からその応用まで—	山岸 信久	サッポロビール
(ロ)			篠塚 健	サッポロビール
(ハ)			高塩 仁愛	サッポロビール
(ニ)			金田 弘拳	サッポロビール
60 (イ)	平成12年 (2000)	D-アミノ酸生産用バイオリクターの開発	高橋 里美	鐘淵化学工業
(ロ)			池中 康裕	鐘淵化学工業
(ハ)			難波 弘憲	鐘淵化学工業
(ニ)			矢島 麗嘉	鐘淵化学工業
61 (イ)	平成13年 (2001)	クレアチニン分解酵素群の開発および改良—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	アルファード食品
(ロ)			篠崎 隆	アルファード食品
(ハ)			金山 功	アルファード食品
(ニ)			矢富 伸治	アルファード食品
64 (イ)	平成15年 (2003)	新規昆虫成長制御剤ピリプロキシフェンの開発	波多腰 信	住友化学工業
(ロ)			西田寿美雄	住友化学工業
(ハ)			岸田 博	シンク・ケミカル
(ニ)			大内 晴	イージーエス
65 (イ)	平成15年 (2003)	<i>Helicobacter pylori</i> 抑制効果に優れたプロバイオティクスヨーグルトの開発	古賀 泰裕	東海大医
(ロ)			木村 勝紀	明治乳業
(ハ)			福井 宗徳	明治乳業
(ニ)			新井 秀武	明治乳業
66 (イ)	平成16年 (2004)	ホタルルシフェラーゼの応用開発	村上 成治	キッコーマン
(ロ)			辰巳 宏樹	キッコーマン
(ハ)			梶山 直樹	キッコーマン
(ニ)			榊原 達哉	キッコーマン
67 (イ)	平成16年 (2004)	抗真菌剤Micafungin (FK463) の発見と開発	橋本 正治	藤沢薬品工業
(ロ)			岩元 俊朗	藤沢薬品工業
(ハ)			鶴海 泰久	藤沢薬品工業
(ニ)			橋本 道真	藤沢薬品工業
68 (イ)	平成18年 (2006)	高効率バイオ不斉還元システムの開発と工業化	八十原良彦	カネカ
(ロ)			木崎 憲之	カネカ
(ハ)			川野 茂	カネカ
(ニ)			長谷川淳三	カネカ
69 (イ)	平成18年 (2006)	$\gamma$ -アミノ酪酸含有乳製品乳酸菌飲料の開発	早川 和仁	ヤクルト本社
(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



No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
(二)			小関 誠	太陽化学
75 (イ)	平成22年 (2010)	<i>Corynebacterium glutamicum</i> を用いたタンパク質分泌生産系の開発	菊池 慶実	味の素
(ロ)			萬年 輝久	味の素
(ハ)			竹中 康浩	味の素
(二)			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
(二)			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
(二)			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
(二)			真田 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
(二)			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
(二)			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
(二)			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
(二)			米澤寿美子	森永乳業
83 (イ)	平成26年 (2014)	乳由来血圧降下ペプチド素材の開発	山本 直之	カルビス
(ロ)			中村 康則	カルビス
84	平成26年 (2014)	ジペプチド発酵技術の開発と工業化	協和発酵バイオ株式会社(賛助会員)	
85 (イ)	平成26年 (2014)	超好熱菌由来の新規DNA ポリメラーゼの発見とその産業利用	北林 雅夫	東洋紡
(ロ)			小松原秀介	東洋紡
(ハ)			今中 忠行	立命館大生科
(二)			牧野 聖也	明治
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	池上 秀二	明治
(ロ)			狩野 宏	明治
(ハ)			伊藤 裕之	明治
(二)			味の素株式会社(賛助会員)	
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	サッポロビール株式会社(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	南木 昂	長谷川香料
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	黒林 淑子	長谷川香料
(ロ)			渡辺 広幸	長谷川香料
(ハ)			前田 知子	長谷川香料
(二)			ボッカサッポロフード&ビバレッジ株式会社(賛助会員)	
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	山本 万里	農研機構食総研
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	立花 宏文	九大院農学研究院
(ロ)			酒瀬川洋児	JA かがしま
(ハ)			岡本 武久	アサヒ飲料
(二)			上田 恭義	カネカ
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	植田 尚宏	カネカ
(ロ)			久保 博司	カネカ
(ハ)			北野 光昭	カネカ
(二)			キッコーマン株式会社(賛助会員)	
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	藤原 大介	キリン
94 (イ)	平成28年 (2016)	ウイルス感染防御機能を持つ <i>Lactococcus lactis</i> JCM5805 の発見と事業応用	城内 健太	小岩井乳業
(ロ)			杉村 哲	キリン
(ハ)			藤井 敏雄	キリン
(二)			味の素株式会社(賛助会員)	
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	塩野 貴史	キリン
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	河合淳一郎	キリンビバレッジ
(ロ)			山本研一朗	キリン
(ハ)			四元 祐子	キリン
(二)			サントリーホールディングス株式会社(賛助会員)	
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	日本食品化工株式会社(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を用いた難消化性グルカンの生産	蛸井 潔	サッポロビール
99 (イ)	平成30年 (2018)	ホップ品質の多角的な解析とその応用	糸賀 裕	サッポロビール
(ロ)			岡田 行夫	サッポロビール
(ハ)			鯉江弘一朗	サッポロビール
(二)			堀江 健二	ファーマフーズ
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	渡部 和哉	ファーマフーズ
(ロ)			山津 敦史	ファーマフーズ
(ハ)			坂下 真耶	ファーマフーズ
(二)				



No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
101 (イ)	平成30年 (2018)	地域資源を活かした速醸新魚醬類の開発と商品化	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
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
102 (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 <sup>®</sup> ) の開発	渡邊 光	林原
103 (ロ)			山本 拓生	林原
103 (ハ)			阿賀 創	林原
103 (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
105 (ロ)			園元 謙二	九大院農
105 (ハ)			善藤 威史	九大院農
105 (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
106 (ロ)			野口 利忠	ヤマサ醤油
106 (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	富士フィルム
108 (ロ)			小田由里子	富士フィルム
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り組み	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 <sup>®</sup> ”の開発と応用展開	不二製油株式会社 (賛助会員)	
114 (イ)	令和5年 (2023)	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	阿野 泰久	キリンホールディングス
114 (ロ)			福田 隆文	キリンホールディングス
114 (ハ)			山崎 雄大	キリンホールディングス
115	令和5年 (2023)	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 (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)	バイロシンに関する研究	松井 正直	
2	昭和26年 (1951)	醤油香气成分に関する研究	横塚 保	

農芸化学賞（本会扱）

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
1	昭和27年 (1952)	結晶性カタラーゼに関する研究	白川 正治	福岡女大
2 (イ)	昭和27年 (1952)	イソアミラーゼに関する研究	丸尾 文治	東大農
(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 <sub>12</sub> 欠乏とその代謝機構に関する研究	岩本 喜一	滋賀県立農短大
7	昭和29年 (1954)	生体内における蛋白質の合成機作に関する研究	志村 憲助	東北大農
8	昭和29年 (1954)	菌核菌の生化学的研究	里村 幸男	阪市大理工
9	昭和30年 (1955)	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)	酸化細菌による麴酸及び新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)	<i>Aspergillus versicolor</i> の代謝産物に関する研究 新色素Sterigmatocystin及びVersicolorinの構造決定	初田 勇一	鳥取大農
14	昭和31年 (1956)	過沃素酸酸化による生理的活性蛋白質の研究	前川 一之	愛媛大農
15	昭和32年 (1957)	乳製品のアミノ・カルボニル反応に関する研究	足立 達	東北大農
16	昭和32年 (1957)	糸状菌のアミラーゼに関する研究	岡崎 浩	三共
17	昭和32年 (1957)	微生物のクエン酸分解に関する研究	高橋 甫	東大応微研
18	昭和33年 (1958)	<i>Mentha rotundifolia</i> 精油の新テルペンケトン rotundifolone の研究	清水 純夫	信州大農
19	昭和33年 (1958)	脂質のクロマトグラフ的研究	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ビレトリン類の絶対配置の決定	井上 雄三	京大化研
22	昭和34年 (1959)	火落菌の新生育因子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)	<i>Penicillium islandicum</i> の生産する毒性物質、islanditoxinの化学構造に関する研究	丸茂 晋吾	理研



No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
27	昭和36年 (1961)	抗渗透压性酵母の研究	大西 博	野田産研
28	昭和36年 (1961)	結晶 Phosphoglyceric acid mutase に関する研究	千葉 英雄	京大農
29	昭和36年 (1961)	<i>Streptomyces griseus</i> の生産する新プロテアーゼに関する研究	野本 正雄	理研
30	昭和36年 (1961)	fungisporin に関する研究	宮尾 興平	エーザイ
31	昭和36年 (1961)	植物過酸化酵素に関する研究	森田 雄平	京大食研
32	昭和36年 (1961)	細菌アミラーゼの酵素化学的性質に関する研究	山本 武彦	阪市大理工
33	昭和37年 (1962)	テルペン類代謝を中心とした罹病甘藷の生化学的研究	赤沢 堯	名大農
34 (イ)	昭和37年 (1962)	『はなひりのき』の有効成分“Grayanotoxin”の構造に関する研究	岩佐 順吉	岡山大農
(ロ)			熊沢善三郎	京大農
35	昭和37年 (1962)	微生物のケト酸代謝に関する研究	榑倉辰六郎	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)	パバインの酵素作用に関する研究	副島 正美	東北大農
42	昭和38年 (1963)	有機燐殺虫剤の研究	西沢 吉彦	住友化学工業
43	昭和38年 (1963)	X線ディフрак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 正雄	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 $\alpha$ -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 $\alpha$ -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	松引 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	堀越 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)	食品の非酵素褐変に関する研究	加藤 博通	東大農
70	昭和42年 (1967)	タバコアルカロイドの立体特異的分解および生合成機構に関する研究	木佐木卓郎	専売中研
71	昭和42年 (1967)	コムギ斑点病菌の生産する新植物生長調整物質ヘルミントスポロールとその関連物質に関する研究	桜井 成	東大農
72	昭和42年 (1967)	微生物による炭化水素の利用に関する研究	高橋 穰二	東京教育大農
73	昭和42年 (1967)	生理活性と化学構造との相関性の解析に関する研究	藤田 稔夫	京大農
74	昭和42年 (1967)	タバコモザイクウイルス蛋白質の化学構造に関する研究	船津 軍喜	九大農
75	昭和42年 (1967)	家蚕幼虫の核酸消化酵素に関する研究	向井純一郎	九大農
農芸化学奨励賞				
No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
76	昭和43年 (1968)	ルービン未熟種子に含まれる植物生長調整物質に関する研究	小清水弘一	京大農
77	昭和43年 (1968)	枯草菌プロテアーゼに関する研究	鶴 大典	阪市大理
78	昭和43年 (1968)	シリル法によるスクレオシドの合成	西村 卓三	三共中研
79	昭和43年 (1968)	青葉アルコール反応に関する研究	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 <i>p</i> -hydroxybenzoate hydroxylase に関する研究	矢野 圭司	東大農
83	昭和43年 (1968)	ニコチン、ピレスリン殺虫剤の毒理学的研究	山本 出	東農大農
84	昭和44年 (1969)	ポリオキシ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)	<i>Candida utilis</i> によるアルドペントースよりケトペントースへの変換酵素とその制御機構に関する研究	堀津 浩章	岐阜大農
98 (イ)	昭和45年 (1970)	高等植物に含まれる新ジベレリンおよびジベレリングルコシドの単離と構造解明	室伏 旭	東大農



No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
(ロ)				
99	昭和45年 (1970)	Protoplast bursting factor に関する研究	横田 孝雄	東大農
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	山口 務	東洋醸造研
(ロ)				
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	荒井 綜一	東大農
102	昭和46年 (1971)	枯草菌の生産する新界面活性ペプチドリビド“サーファクチン”に関する研究	山下 道子	東大農
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	伊藤 敏敏	東北大農
104	昭和46年 (1971)	ビタミン類の糖化合物に関する研究	垣沼 淳司	武田薬品工業
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	嶋田 協	三重大農
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	鈴木 幸雄	岡山大農生研
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	長澤 太郎	野田産研
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	山田 康之	京大農
109	昭和47年 (1972)	殺魚性リグナン justicidin 類に関する研究	山田 雄三	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	石黒 正恒	九大農
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	大田 啓一	静岡大農
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	河津 一儀	岡山大農
113	昭和47年 (1972)	蚕黒きょう病に関する化学的研究	鬼頭 誠	京大食研
114	昭和47年 (1972)	コリスンの作用機構に関する研究	坂井 拓夫	阪府大農
115	昭和47年 (1972)	アルギニンラセマーゼに関する研究	鈴木 昭憲	東大農
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	別府 輝彦	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	寄藤 高光	信州大農
118	昭和48年 (1973)	$\Phi$ x174DNA の合成とそれにおよぼす宿主機能に関する研究	池上 晋	東大農
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	井本 泰治	山口大農
120	昭和48年 (1973)	Phytohemagglutinin (植物性赤血球凝集素) の生化学的研究	駒野 徹	京大農
121	昭和48年 (1973)	蠅毒草殺虫成分の研究	渋谷 満	旭化成工業
122 (イ)	昭和48年 (1973)	マロラクチック発酵と同発酵細菌増殖促進—新化合物“グルコシルバントテン酸”に関する研究	高橋 孝雄	三重大農
(ロ)				
123	昭和48年 (1973)	牛肉の加熱香氣に関する化学的研究	谷口 栄二	九大農
124	昭和49年 (1974)	葉緑体における酸素の発生と還元	吉栖 肇	サントリー
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	天知 輝夫	サントリー
126 (イ)	昭和49年 (1974)	アジド糖を用いる生理活性物質の合成化学的研究 (ポリオキシシン J の全合成など)	渡辺 乾二	名大農
(ロ)				
127	昭和49年 (1974)	酵母の有機酸代謝に関する研究	浅田 浩二	京大食研
128	昭和49年 (1974)	食品香氣成分の合成的研究	折谷 隆之	東北大農
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	葛原 弘美	理研
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	大類 洋	理研
131	昭和49年 (1974)	高温性放線菌と耐熱性酵素	斉 敏行	朝日麦酒
132	昭和50年 (1975)	エポキシドならびに関連化合物の合成・生合成研究	中谷 陽一	お茶大
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	林 力丸	京大食研
134	昭和50年 (1975)	澱粉の構造と利用に関する研究	廣瀬 義夫	味の素
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	水沢 清	キッコーマン醤油
136	昭和50年 (1975)	Ezomycin 群抗生物質に関する化学的研究	市原 耿民	北大農
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	緒方 靖哉	九大農
138	昭和50年 (1975)	芳香族アミノ酸の醗酵生産に関する研究	貝沼 圭二	食総研
139	昭和50年 (1975)	ATP 阻害リボヌクレアーゼに関する研究	菊池 正和	武田薬品工業
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	坂田 完三	理研
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	佐々 武史	山形大農
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	萩野 浩志	協和発酵工業
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	山崎 真狩	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	青山 頼孝	名大農
145	昭和51年 (1976)	$^{13}\text{C}$ - $^{13}\text{C}$ 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	上野 民夫	京大農
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	木村 光	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	倉田 忠男	東大農
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	佐野孝之輔	味の素
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	瀬戸 治男	東大応微研
150	昭和52年 (1977)	抗サイトカニンによる植物の化学調節機構の研究	姫野 道夫	京大農
151	昭和52年 (1977)	麹菌の自己消化に関する研究	山崎 信行	愛媛大農
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	磯貝 彰	東大農
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	岩見 公和	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	岩村 俣	京大農
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	魚住 武司	東大農
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	柏村 直樹	京大農
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	佐々木隆造	京大農
158	昭和53年 (1978)	スズヤケイ素を用いる糖及びヌクレオシド系化合物の合成	玉利 正人	東大農
159	昭和53年 (1978)	多糖類ペリドキサ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	松本 和男	田辺製薬
160	昭和53年 (1978)	昆虫のフェロモンに関する研究	大川 秀郎	住友化学工業
161	昭和53年 (1978)	$\text{C}_3$ および $\text{C}_4$ 光合成炭酸固定の酵素化学的研究	小川 正	徳島大医
162	昭和53年 (1978)	Tunicamycin の発見とその作用機作に関する研究	小川 智也	理研
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	熊谷 英彦	京大農
164	昭和54年 (1979)	酢酸菌の糖質代謝系酵素に関する研究	桑原 保正	筑波大応生化
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	杉山 達夫	静岡大農
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	高月 昭	東大農
167	昭和54年 (1979)	酵素法によるペニシリン、セファロsporin 類の生産に関する研究	中野紀和男	名大農
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	足立 収生	山口大農
169	昭和54年 (1979)	ビタミン $\text{B}_6$ の生合成に関する研究	内尾 良輔	味の素
170 (イ)	昭和54年 (1979)	パーレー葉たばこ香氣成分の化学的研究	江尻慎一郎	協和発酵工業
(ロ)				
171	昭和54年 (1979)	大豆グリシニンの生合成に関する研究	岡地 諒	北里大水産
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	川内 浩司	京大農
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	谷 吉樹	専売中研
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	藤森 嶺	専売中研
			金子 肇	京大食研
			森 友彦	名大農
			磯部 稔	鳥取大工
			加藤 暢夫	理研
			神谷 勇治	



No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
(ロ)				
175	昭和55年 (1980)	生体膜の構造と機能における脂質の役割	坂神 洋次	東大農
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	塚越 規弘	名大農
177	昭和55年 (1980)	種子に含まれる植物生理活性成分に関する研究	西野 親生	三菱化成生命研
178	昭和55年 (1980)	枯草菌菌体外酵素特に $\alpha$ -アミラーゼの生産制御とそのクローニング	福井 宏至	京大薬
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	山根 國男	東大応微研
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	吉田 茂男	名大農
181	昭和56年 (1981)	物理化学的方法論による微生物有機化学の新展開	大羽 和子	東工大理
182	昭和56年 (1981)	偏性嫌気性細菌 <i>Selenomonas ruminantium</i> の表層膜の構造に関する研究	柿沼 勝己	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	神尾 好是	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	北原 武	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	小林 猛	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	須山 享三	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	添田 栄一	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	田中 國介	阪市工研
189	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	富永 嘉男	東大農
(イ)				
(ロ)				
190	昭和57年 (1982)	鱗翅目昆虫性フェロモンに関する生物有機化学的研究	山口五十磨	東大農
191	昭和57年 (1982)	サガミシンおよび関連アミノ配糖体抗生物質の生合成と発酵	山根 久和	カリフォルニア大
192	昭和57年 (1982)	植物防御反応に関する細胞内高、低分子性物質の生物化学的研究	安藤 哲	協和発酵工業
193	昭和57年 (1982)	DNA 関連酵素の特性とその応用に関する研究	加瀬 広	名大農
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	小島 峯雄	理研
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	穴戸 和夫	三菱化成生命研
196	昭和57年 (1982)	特異な環構造を有する生理活性天然物の合成研究	田中 暉夫	東北大農
197	昭和57年 (1982)	タンパク食品の開発に対するペプチド化学的研究	中島 佑	理研
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	中原 義昭	京大食研
199	昭和57年 (1982)	細菌の新しい酵素合成調節機構の解明と <i>in vivo</i> 遺伝子操作系の開発	の場 輝佳	九大農
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	村上 浩紀	広島大工
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	室岡 義勝	岐阜大農
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	木曾 真	名大農
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	月向 邦彦	理研
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	柴田 武彦	京大農
205	昭和58年 (1983)	カイコ脳ホルモンの精製と単離	立木 隆	東大応微研
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変化反応	玉城 成夫	東大農
207	昭和58年 (1983)	<i>Bacillus subtilis</i> の変異株によるグアノシンの生産に関する研究	長澤 寛道	名大農
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	林 建樹	
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	松井 裕	味の素中研
210	昭和59年 (1984)	微生物におけるピオチンの代謝機構とその制御に関する研究	横越 英彦	名大農
211	昭和59年 (1984)	DNA 傷害突然変異に関する生化学的研究	吉川 正明	京大農
212	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	和泉 好計	京大農
(イ)				
(ロ)				
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	井上 正	国立遺伝研
214	昭和59年 (1984)	植物性抗菌物質および関連化合物の生物有機化学的研究	河野 芳樹	理研
215	昭和59年 (1984)	タバコシバムシの性フェロモン・セリコルニンの化学的研究	鈴木 義勝	理研
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	榊原 和征	東大農
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	田原 哲士	北大農
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	中馬 達二	専売中研
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	西岡 孝明	京大農
220	昭和60年 (1985)	数種の酵素・タンパク質のX線結晶構造解析に関する研究	西村 幹夫	名大農
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	原 敏夫	九大農
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	芳本 忠	長崎大薬
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	相原 茂夫	京大食研
224	昭和60年 (1985)	高等植物の茎葉器官分化と緑葉における香氣成分生成に関する研究	北川 泰雄	名大農
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	喜多村啓介	岩手大農
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	清水 昌	京大農
227	昭和60年 (1985)	ウシプロキモシン遺伝子のクローニングと微生物における形質発現に関する研究	関谷 次郎	山口大農
228	昭和60年 (1985)	アワトウ幼虫の体色黒化ホルモン (MRCH) の単離と構造解析	高倍 鉄子	名大農
229	昭和60年 (1985)	異担子菌酵母の性分化とその引き金反応	西村 弘行	北大農
(イ)				
(ロ)				
230	昭和61年 (1986)	水素ガス資化性微生物に関する研究	西森 克彦	東大応微研
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	松本 正吾	東大農
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	宮川 都吉	広島大工
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	阿部 恵子	東大応微研
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	五十嵐泰夫	東大農
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	大澤 俊彦	名大農
236	昭和61年 (1986)	好塩細菌における $\text{Na}^+$ 駆動型呼吸鎖の発見ならびにその生化学的研究	太田 明德	埼玉大理
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	川合源四郎	野田産研
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	小林 昭雄	岡山農
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	小林 幹彦	東北大農
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	徳田 元	千葉大生物活性研
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	長沢 透	京大農
242	昭和62年 (1987)	植物病原菌の毒素の化学	中西 一弘	京大農
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	堀之内末治	東大農
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	石永 正隆	広島女大家政
245	昭和62年 (1987)	新規補酵素 PQQ の機能に関する生化学的研究	河村富士夫	東大応微研
(イ)				
(ロ)				
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	菅原二三男	理研
247	昭和62年 (1987)	グラム陰性細菌外膜の構造、機能及び生合成に関する研究	杉山 長美	東北大農
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	西野 豊和	倉敷紡績
249	昭和62年 (1987)	微生物による複合糖質代謝関連物質の生産と応用	松下 一信	山口大農
			品川恵美子	山口大農
			松本 清	九大農
			水野 猛	名大農
			山田 耕路	九大農
			山本 憲二	京大農



No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
250	昭和63年	(1988) タンパク質修飾酵素トランスグルタミナーゼの活用に関する研究	伊倉 宏司	京大農
251	昭和63年	(1988) 新規抗生物質の化学的研究	生方 信	理研
252	昭和63年	(1988) 好アルカリ性細菌遺伝子による大腸菌からの蛋白質の菌体外分泌に関する研究	工藤 俊章	理研
253	昭和63年	(1988) イモの形成と貯蔵タンパク質遺伝子の発現制御	中村 研三	名大農
254	昭和63年	(1988) 新しい視点にもとづく抗腫瘍抗生物質の探索と構造および活性の研究	早川 洋一	キリンビール
255	昭和63年	(1988) 生体内脂質の過酸化により生じる極微弱化学発光の解析と応用に関する研究	宮澤 陽夫	東北大農
256	昭和63年	(1988) 微生物細胞機能の遺伝子工学的改変と有用物質の生産	村田 幸作	京大食研
257	昭和63年	(1988) 活性酸素による遺伝子核酸損傷機構	森田 潤司	同志社女大家政
258	昭和63年	(1988) 分泌酵素遺伝子の導入による酵母 <i>Saccharomyces cerevisiae</i> の育種	山下 一郎	広島大工
259	昭和63年	(1988) 大腸菌 <i>phoA</i> 遺伝子を用いた有用蛋白の分泌生産	依田 幸司	東大農
260	平成元年	(1989) 大腸菌の細胞分裂酵素の研究	石野 史敏	東大応微研
261	平成元年	(1989) 種子タンパク質の高品質化に関する食品化学的並びに遺伝子工学的研究	内海 成	京大食研
262	平成元年	(1989) 細菌の含硫、含セレンアミノ酸代謝関連酵素の新しい機能と応用	江崎 信芳	京大化研
263	平成元年	(1989) 植物細胞壁多糖キシログルカンに関する研究	加藤 陽治	弘前大教育
264	平成元年	(1989) 植物培養細胞における炭酸固定機能に関する研究	佐藤 文彦	京大農
265	平成元年	(1989) 昆虫-植物間相互作用に関与する化学因子	西田 律夫	京大農
266	平成元年	(1989) 特異な生理活性を有する微生物生産物の検索とその化学的研究	林 英雄	阪府大農
267	平成元年	(1989) 微生物が生産するカルモデュリン依存性ホスホ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 <sub>2</sub> 固定酵素、RuBisCO <sub>2</sub> の <i>in vivo</i> 機能形態と光呼吸の機構	横田 明徳	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、変態に関する神経ペプチド類の単離、構造解析	片岡 宏志	東大農
272	平成2年	(1990) 食品タンパク質の変性と機能特性の発現	北畠 直文	京大食研
273	平成2年	(1990) 新しい蛋白質修飾酵素、Peptidylarginine deiminaseの機能と応用に関する研究	高原 英成	茨城大農
274	平成2年	(1990) 酵母菌における増殖・分化の調節機構に関する研究	土屋 英子	広島大工
275	平成2年	(1990) 食品・生体における脂質過酸化物の生成と作用機構に関する研究	寺尾 純二	食総研
276	平成2年	(1990) サイトカニン活性物質の構造—活性相関に関する研究	西川 司朗	三重大生資
277	平成2年	(1990) 食品に内在する酵素分泌情報の解明と動物消化管における情報認識機構	伏木 亨	京大農
278	平成2年	(1990) 酸性 $\alpha$ -グルコシダーゼの活性部位に関する反応速度論的研究	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ンパ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ソーム蛋白質の構造と進化に関する研究	木村 誠	九大農
294	平成4年	(1992) 活性酸素代謝の分子的機作の解明	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) 枯草菌の孢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 $\beta$ -アミラーゼの構造と機能に関する研究	三上 文三	京大食研
320	平成7年	(1995) ハロゲン化ペルオキシダーゼ酵素の解析とその応用に関する研究	伊藤 伸哉	福井大工
321	平成7年	(1995) 細胞内情報伝達系を阻害する物質の発見と細胞応答の解析	井本 正哉	慶応大理工
322	平成7年	(1995) 糖類を出発原料とする光学活性有用化合物の合成研究	恵畑 隆	日本たばこ産業
323	平成7年	(1995) 合成的アプローチによる生理活性タンパク質の活性部位の研究	丹尾 式希	味の素
324	平成7年	(1995) 有機分析化学の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プ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	東大農生科
327	平成7年	(1995) 遺伝子レベルでのカロチノイド生合成経路の解明並びにその代謝工学的研究	三沢 典彦	キリンビール
328	平成7年	(1995) 花色発現における分子会合機構の解明に関する研究	吉田 久美	相山女大生科
329	平成7年	(1995) 細胞のD-アミノ酸代謝関連酵素の構造と機能の特性	吉村 徹	京大化研



No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
330	平成8年	(1996) 微生物の環境応答におけるタンパク質リン酸化反応を介した情報伝達機構の発見	饗場 浩文	名大農
331	平成8年	(1996) 好酸性細菌の機能開発と利用に関する研究	稲垣 賢二	岡山大農
332	平成8年	(1996) 蛋白質修飾因子をプローブとした酸化ストレス障害の解析に関する研究	内田 浩二	名大農
333	平成8年	(1996) 動物ゲノムの構造と複製に関する分子細胞遺伝学的研究	奥村 克純	三重大生資
334	平成8年	(1996) 生物間の相互作用に関わる機能性物質の合成化学的研究	桑原 重文	茨城大農
335	平成8年	(1996) 天然高分子から形成されるゲルの工学的諸特性の解析	崎山 高明	岡山大工
336	平成8年	(1996) 澱粉生合成の分子機構に関する研究	馬場 忠	筑波大応生化
337	平成8年	(1996) エネルギー代謝変異による有用微生物の育種に関する研究	横田 篤	北大農
338	平成8年	(1996) 必須脂肪酸代謝及び細胞応答に関する分子細胞生物学的研究	横田 一成	島根大生資
339	平成8年	(1996) プロリン残基に着目したタンパク質耐熱化に関する研究	渡部 邦彦	京府大農
340	平成9年	(1997) IGF-Iの活性発現機構に関する分子生物学的研究	加藤 久典	宇都宮大農
341	平成9年	(1997) ニトリル変換酵素の物質生産への機能開発	小林 達彦	京大農
342	平成9年	(1997) グルタチオン代謝の細胞生理の酵素分子生物学的解明と代謝酵素の構造と機能に関する研究	鈴木 秀之	京大農
343	平成9年	(1997) 蛋白質工学的手法による枯草菌プロテアーゼ・サチライシンの機能変換に関する研究	高木 博史	福井県大生資
344	平成9年	(1997) 生物発光・化学発光の励起分子形成機構に関する有機化学的研究	寺西 克倫	三重大生資
345	平成9年	(1997) <i>N</i> -アシルアミノ酸ラセマーゼの機能と応用に関する研究	徳山 真治	静岡大農
346	平成9年	(1997) 酸素による遺伝子発現制御現象の解明とその動物細胞工学への応用に関する研究	永尾 雅哉	京大農
347	平成9年	(1997) 放線菌の気菌糸誘導に関する生物有機化学的研究	夏目 雅裕	東農工大農
348	平成9年	(1997) 海産無脊椎動物レクチンの構造と機能に関する研究	畠山 智充	長崎大工
349	平成9年	(1997) 消化酵素分泌細胞における開口分泌機構の研究	福岡 伸一	京大食研
350	平成10年	(1998) 好熱好気性・絶対独立栄養性水素細菌 <i>Hydrogenobacter thermophilus</i> TK-6株のCO <sub>2</sub> ・エネルギー代謝に関する研究	石井 正治	東大院農生科
351	平成10年	(1998) セレクチンブロッカーを中心とする生理活性複合糖質の分子設計と合成に関する研究	石田 秀治	岐阜大農
352	平成10年	(1998) 植物糖蛋白質糖鎖の構造と機能及び植物細胞由来の <i>N</i> -グリカン遊離酵素に関する研究	木村 吉伸	岡山大農
353	平成10年	(1998) メタノール資化性酵母における細胞機能制御の分子機構と応用開発に関する研究	阪井 康能	京大院農
354	平成10年	(1998) ヒト抗体の機能発現とその多面的制御に関する研究	立花 宏文	九大農
355	平成10年	(1998) ブドウ球菌ロイコシジン及びγヘモリジンの構造と血球崩壊機構に関する研究	成谷 宏文	東北大農
356	平成10年	(1998) 軸性キラル試薬を用いる NMR 構造解析法の開発とその応用	福士 幸治	北大農
357	平成10年	(1998) 呼吸鎖電子伝達系キノン・コネクションの生物有機化学的研究	三芳 秀人	京大院農
358	平成10年	(1998) 細菌胞子における発芽の分子論的解明	森山 龍一	名大農
359	平成10年	(1998) 植物病害虫に関わる生物活性物質の合成研究	渡邊 秀典	東大院農生科
360	平成11年	(1999) 植物特異的生理現象の解明に向けた機能プローブの創製研究	浅見 忠男	理研
361	平成11年	(1999) <i>Saccharomyces cerevisiae</i> のストレス応答におけるグルタチオン代謝の遺伝生化学的研究	井上 善晴	京大食研
362	平成11年	(1999) 分裂酵母の分化を制御する情報伝達系の解析	川向 誠	島根大生資
363	平成11年	(1999) 組織培養によるコケ植物の二次代謝産物の生合成研究	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因子に関する研究	平田 大	広島大院先端
366	平成11年	(1999) 有機合成化学的手法を用いた生体触媒の機能解析と応用に関する研究	平竹 潤	京大化研
367	平成11年	(1999) イネ種子発芽制御の分子メカニズム	三ツ井敏明	新潟大院自然科学
368	平成11年	(1999) 新規微弱発光系による活性酸素消去能に関する研究	吉城由美子	東北大院農
369	平成11年	(1999) ビタミン B <sub>12</sub> の細胞内代謝に関する比較生化学的研究	渡辺 文雄	高知女大生科
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	大原 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	近畿大生理工
390	平成14年	(2002) かびの生産する抗酸化物質Bisorbicillinoid類に関する生物有機化学的研究	阿部 尚樹	静岡県大食栄
391	平成14年	(2002) 細胞の生死を抑制する天然有機化合物を利用した化学生物学的研究	掛谷 秀昭	理研
392	平成14年	(2002) T細胞による細胞殺傷機能発現の制御機構に関する研究	片岡 孝夫	東工大生実セ
393	平成14年	(2002) 葉緑体機能発現と光制御の分子機構に関する研究	河内 孝之	奈良先端大バイオ
394	平成14年	(2002) 新しいNMR構造解析法の開発と微生物の生産する新規生物活性物質の精密構造解析に関する研究	越野 広雪	理研
395	平成14年	(2002) 耐塩性酵母 <i>Pichia farinosa</i> のキラー毒素 SMKT の構造と作用機構に関する研究	鈴木 チセ	食総研
396	平成14年	(2002) 真正細菌における主要シグマ因子の多型性に関する研究	田中 寛	東大分生研
397	平成14年	(2002) 真正細菌SRP RNA の蛋白質分泌・翻訳過程における多機能性についての研究	中村 幸治	筑波大生科
398	平成14年	(2002) 皮膚表皮に存在するカルシウム依存性蛋白質架橋酵素の発現と活性調節機構に関する研究	人見 清隆	名大院生農
399	平成14年	(2002) ゲノム情報に基づく枯草菌の逆遺伝学的研究	吉田 健一	福山大工
400	平成15年	(2003) シロアリ微生物共生系の分子生態学的研究	大熊 盛也	理研
401	平成15年	(2003) 放線菌の二次代謝・形態分化に関する分子遺伝学的研究	大西 康夫	東大院農生科
402	平成15年	(2003) 麹菌CCAAT-box結合複合体のアセンブリと転写促進能に関する研究	加藤 雅士	名大院生農
403	平成15年	(2003) 細胞増殖シグナルの足場依存性に関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



No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
406	平成15年	(2003) 新たな分子標的機序を有する特異的な生理活性物質による生命現象解明研究	新家 一男	東大分生研
407	平成15年	(2003) 二次代謝産物を介した高等植物と着生微生物の相互作用研究	橋床 泰之	北大院農
408	平成15年	(2003) 細菌の形態形成制御と高分子物質の輸送・分解機構に関する構造生物学的研究	橋本 渉	京大院農
409	平成15年	(2003) アリジゴクの殺虫性蛋白質および関連物質の分子構造と作用機構に関する研究	松田 一彦	近畿大農
410	平成16年	(2004) 光合成微生物の光誘導性遺伝子発現調節機構：転写・後転写に関与するシス配列とトランス因子	朝山 宗彦	茨城大農
411	平成16年	(2004) 核酸および脂質の代謝に関与する新規微生物反応の探索と開発	小川 順	京大院農
412	平成16年	(2004) 細胞老化を規定する分子機構の解明とその応用に関する研究	片倉 喜範	九大院農
413	平成16年	(2004) 糸状菌と植物におけるジベレリン生合成酵素の構造と機能に関する研究	川出 洋	東農工大農
414	平成16年	(2004) 有機ハロゲン化合物の微生物酵素変換：精密反応解析による新しい分子論展開と応用	栗原 達夫	京大化研
415	平成16年	(2004) 微生物のポリリン酸研究の新展開	黒田 章夫	広島大院先端物質
416	平成16年	(2004) 有用な生物活性および特異な構造を有する天然有機化合物の合成研究	滝川 浩郷	神戸大農
417	平成16年	(2004) 天然有機化合物の構造解析のための NMR 法の開発研究とその応用	福士 江里	北大院農
418	平成16年	(2004) 食品膜利用プロセスの工学的基盤研究	藤井 智幸	新潟葉大応生科
419	平成16年	(2004) 蛋白質分解シグナルとしての糖鎖機能の発見	吉田 雪子	東京都医学研究機構
421	平成17年	(2005) 微生物の増殖と分化に関わる共生的相互作用と環境因子群との応答に関する分子生物学的研究	上田 賢志	日大生資料
422	平成17年	(2005) 細胞骨格を標的とした低分子化合物の作用機構解析	臼井 健郎	理研
423	平成17年	(2005) ハナショウガ主成分等を利用した高選択的反応の開発と有用生理活性物質合成に関する研究	北山 隆	近畿大農
424	平成17年	(2005) 重要穀類に感染する多犯性病原糸状菌に関する研究	木村 真	理研
425	平成17年	(2005) カビの嫌氣的エネルギー獲得機構の多様性	高谷 直樹	筑波大院生環
426	平成17年	(2005) アレルギー初期応答の分子機構と免疫担当細胞の分化に関する研究	西山 千春	順天堂大院医
427	平成17年	(2005) バクテリアによるリグニン由来化合物代謝系の解明	政井 英司	長岡技科大工
428	平成17年	(2005) 糖鎖ライブラリーを活用した分子認識プローブの構築に関する研究	村田 健臣	静岡大農
429	平成17年	(2005) 動物の新規酵素の探索とホスホエステラーゼ類に関する基盤的研究	矢中 規之	京大院生園
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) 食物アレルギー構造の解析とそのアレルギー対応食品開発への応用	田辺 創一	広島大院生園
437	平成18年	(2006) 新規な二原子酸素添加反応を含むダイオキシン関連化合物生分解系の構造生物学的・分子遺伝学的研究	野尻 秀昭	東大生物工学セ
438	平成18年	(2006) 呼吸鎖電子伝達系を阻害するバンレイシ科アセトゲニンの有機化学的研究	真壁 秀文	信州大院農
439	平成18年	(2006) Ca <sup>2+</sup> 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	鳥根大生資料
441	平成19年	(2007) X線結晶構造解析による酵素反応の分子機構に関する研究	角田 佳充	九大院農
442	平成19年	(2007) 微生物 NAD キナーゼの構造と機能に関する研究	河井 重幸	京大院農
443	平成19年	(2007) 有用糖質関連酵素遺伝子の構造と機能に関する研究	高島 晶	理研
444	平成19年	(2007) ゲノム安定化維持に必要な DNA 複製チェックポイント機構に関する研究	田中 克典	関西学院大理工
445	平成19年	(2007) 高等植物と糸状菌におけるジテルペン生合成・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一機能相関	永田 宏次	東大院農生科
447	平成19年	(2007) 求電子性食品成分の機能性/安全性に関する化学生物学的研究	中村 宜督	岡山大院自然科学
448	平成19年	(2007) 糖タンパク質糖鎖の機能解明に向けた化学的アプローチ	松尾 一郎	理研
449	平成19年	(2007) 微生物による C <sub>1</sub> 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	日大生資料
464	平成21年	(2009) レクチンの構造・機能解析と糖鎖生物学への応用	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面形成に関与する 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	福岡県大生資
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



No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
481	平成23年	(2011) 光合成電子伝達鎖を制御する葉緑体酸素発生系タンパク質の分子機能に関する研究	伊福健太郎	京大院生命
482	平成23年	(2011) 腸内細菌における新規な代謝機能の発見と解析およびその高度利用	片山 高嶺	石川県大資源研
483	平成23年	(2011) 天然物を範とした疾患関連蛋白質阻害剤の創成研究	今野 博行	山形大院理工
484	平成23年	(2011) 細胞内物流システムを制御するカルシウム結合タンパク質に関する研究	柴田 秀樹	名大院生農
485	平成23年	(2011) 化学生態学と免疫学に関連する生体機能分子の合成	田代 卓哉	理研
486	平成23年	(2011) 光合成炭素代謝の制御機構に関する研究	田茂井政宏	近畿大農
487	平成23年	(2011) 天然発がんプロモーター研究の新展開	中川 優	理研基幹研
488	平成23年	(2011) 昆虫の摂食行動に関する生物有機化学的研究	永田 晋治	東大院農生科
489	平成23年	(2011) 時間軸に注目した昆虫と線虫の発育調節機構の解明	丹羽 隆介	筑波大院生環
490	平成24年	(2012) 構造が複雑なシアル酸含有糖鎖および糖脂質の合成化学的研究	安藤 弘宗	岐阜大応生科・京大iCeMS
491	平成24年	(2012) 酸味受容体の発見とその味覚伝達機構の解明	石丸 喜朗	東大院農生科
492	平成24年	(2012) 生物活性の探索と解明を指向した有用化合物の合成研究と化学生物学的研究	倉持 幸司	京府大院生命環境
493	平成24年	(2012) 天然物合成を基軸とした小分子プローブ創成と化学生物学研究	齊藤安貴子	大阪電通大工
494	平成24年	(2012) 腸管における食品因子の吸収及び機能性・安全性に関する細胞生物学的研究	薩 秀夫	東大院農生科
495	平成24年	(2012) セスクアテルペン (C <sub>35</sub> 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	法政大院生命科学
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ェアの開発	大坪 嘉行	東北大院生命科
512	平成26年	(2014) 脂質メディエーターに関する化学生物学的研究	柴田 貴広	名大院生農
513	平成26年	(2014) 消化管のタイトジャンクション機能を制御する食品成分・生体内因子に関する基礎的研究	鈴木 卓弥	広島大院生園
514	平成26年	(2014) 天然由来機能性脂質の食品栄養学的特性に関する研究	都築 毅	東北大院農
515	平成26年	(2014) tRNA 転写後修飾メカニズムの分子基盤解明	沼田 倫征	産総研
516	平成26年	(2014) 緑茶の機能性を提える低分子ケミカルセンシングに関する研究	藤村 由紀	九大先端融合医療
517	平成26年	(2014) 食品関連微生物が形成するバイオフィルムの制御と利用に関する研究	古川 壮一	日大生資料
518	平成26年	(2014) 構造生物学を基盤とした糖質の認識・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 <sub>2</sub> 固定酵素RuBisCOの機能進化研究	蘆田 弘樹	神戸大院人間発達環境
521	平成27年	(2015) 立体構造に基づく糖質関連酵素の反応機構の解明とポストゲノミクスへの新展開	伊藤 貴文	福井県大生資
522	平成27年	(2015) 甲殻類ペプチドホルモンに関する生物有機化学的研究	片山 秀和	東海大工
523	平成27年	(2015) 糖質代謝酵素の分子機構の解明と有用糖質の効率合成への応用展開	佐分利 亘	北大院農
524	平成27年	(2015) 植物二次代謝生産における自己耐性と輸送の分子機構に関する研究	土反 伸和	神戸薬大薬
525	平成27年	(2015) 一般細菌が示す多様な環境応答の分子メカニズムに関する研究	高野 英晃	日大生資料
526	平成27年	(2015) 植物のストレス応答・生長制御に関する構造生物学的研究	宮川 拓也	東大院農生科
527	平成27年	(2015) 食品成分と内因性分子による生活習慣病の促進メカニズムと予防に関する生物化学分析	三好 規之	静岡県大食栄
528	平成27年	(2015) 植物における光酸化的ストレス応答のシグナル伝達に関する研究	藪田 行哲	鳥取大農
529	平成27年	(2015) 昆虫の脂肪酸-アミノ酸縮合物 (FACs) の生理・生態学的機能解析	吉永 直子	京大院農
530	平成28年	(2016) 放線菌由来窒素含有天然生物活性物質の生合成に関する研究	浅水 俊平	東大院農生科
531	平成28年	(2016) 食品・栄養成分と生体概日リズムの相互作用に関する研究	大池 秀明	農研機構食総研
532	平成28年	(2016) 嫌気性細菌における特異な脂肪酸代謝の解明と応用	岸野 重信	京大院農
533	平成28年	(2016) 植物ペプチドホルモンに関する生物有機化学的研究	近藤 竜彦	名大院生農
534	平成28年	(2016) 糸状菌のユニークな代謝系を支える新規酵素の発見と多様な代謝を制御する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) 植物香氣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	東大院農
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



No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
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に関わる代謝系と物質変換技術への応用	笠井 大輔	長岡技科大
562	平成31年	(2019) 正常な細胞機能を保証する細胞構造の制御機構に関する研究	久米 一規	広島大院先端物質
563	平成31年	(2019) 腸内細菌のポリアミン代謝・輸送機構の解明	栗原 新	石川県大生物資源
564	平成31年	(2019) 電気活性細菌のエネルギー代謝と電流生成を制御する分子機構の解明	高妻 篤史	東葉大生命科学
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の機能解明を旨と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 曉史	京大生存圏研
576	令和2年	(2020) きのご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	中島健一郎	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	鳥根大学術研究院
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	尾崎 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) 細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
599	令和5年	(2023) 産業微生物における細胞内およびペリプラズマでの物質代謝に関わる生化学・生物工学研究	片岡 尚也	山口大学研究推進
600	令和5年	(2023) 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	兒島 征司	パナソニックホールディングス
601	令和5年	(2023) 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	佐藤 由也	産総研環境創生
602	令和5年	(2023) 糖質加水分解酵素の機能構造相関の解明と応用	田上 貴祥	北大院農
603	令和5年	(2023) 希少放線菌の形態分化に関する分子遺伝学的研究	手塚 武揚	東大院農生科
604	令和5年	(2023) 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	西村 明	奈良先端大
605	令和5年	(2023) 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	榊尾 俊介	筑波大生命環境系
606	令和5年	(2023) 培養法とメタゲノム法を駆使した糖質分解酵素の探索	松沢 智彦	香川大薬
607	令和5年	(2023) 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	宮本 哲也	北里大薬
608	令和5年	(2023) 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	山口 拓也	富山県立大工

## 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	鳥根大学術研究院
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肪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	松崎 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トングの高度化と汎用化に関する研究	横井 彩子	農研機構
19	令和5年	(2023)	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	八波 利恵	東工大生命理工

## 農芸化学若手女性研究者賞

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
1	平成29年	(2017) 有用タンパク質の微生物生産とその産業利用に関する研究	加藤 晃代	名大院生農／名城大総合研
2	平成29年	(2017) 食品由来機能性成分による免疫調節作用メカニズムに関する研究	田中 沙智	信州大農
3	平成29年	(2017) 微生物による生分解性プラスチック合成および微生物由来有用酵素に関する研究	山田 美和	岩手大農
4	平成30年	(2018) 微生物を活用したN型糖鎖代謝酵素の機能解明とその応用	梅川 碧里	京大院生命
5	平成30年	(2018) 味覚受容体の新しい機能解析技術の開発と味覚受容の分子機構の解明	戸田 安香	明大農
6	平成30年	(2018) プロシアニジンの高血糖・肥満予防効果に関する研究	山下 陽子	神戸大院農
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	新潟県大応用生命科学
19	令和5年	(2023) 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	近澤 未歩	名城大農
20	令和5年	(2023) 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	三浦 夏子	大阪公大院農

## 農芸化学女性企業研究者賞

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
1	平成29年	(2017) ポリフェノールの機能解明に関する研究とその応用開発	小野 佳子	サントリーウエルネス
2	平成29年	(2017) きのこと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	富森菜美乃	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ニコリンの用途開発研究	中崎 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
17	令和5年	(2023) 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	堀米 綾子	森永乳業



## 2024年度学会賞等受賞者紹介（敬称略）

### ○日本農芸化学会賞（2件，50音順）

内田 浩二（うちだ こうじ）

1959年生まれ／1988年名古屋大学大学院農学研究科 博士課程（後期課程）修了、農学博士／現在、東京大学大学院 農学生命科学研究科・教授

田中 寛（たなか かん）

1963年生まれ／1990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修了、農学博士／現在、東京工業大学科学技術創成研究院化学生命科学研究所・教授

### ○日本農芸化学会功績賞（2件，50音順）

長岡 利（ながおか さとし）

1959年生まれ／1986年名古屋大学大学院農学研究科農芸化学専攻 博士後期課程修了、農学博士／現在、岐阜大学応用生物科学部シニア教授・教授

堀内 裕之（ほりうち ひろゆき）

1959年生まれ／1987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修了、農学博士／現在、東京大学大学院農学生命科学研究科・教授

### ○農芸化学技術賞（2件，50音順）

サッポロビール株式会社

2003年7月1日（創立）／代表取締役社長：野瀬裕之

ハウス食品グループ本社株式会社

1913年11月11日（創業）／代表取締役社長：浦上博史

### ○農芸化学奨励賞（10件，50音順）

大橋 一登（おおはし かずと）

1984年生まれ／2012年京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻博士後期課程修了、博士（農学）／現在、群馬大学生体調節研究所・助教

加藤 晃代（かとう てるよ）

1983年生まれ／2008年名古屋大学大学院生命農学研究科修士課程修了／2013年同大学院博士（農学）取得／現在、名古屋大学大学院生命農学研究科応用生命科学専攻・助教

北岡 直樹（きたおか なおき）

1985年生まれ／2012年北海道大学大学院農学院応用生物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科・准教授

呉 静（ご せい）

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

高橋 春弥（たかはし はるや）

1986年生まれ／2014年京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻博士課程修了、博士（農学）／現在、京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻・助教

藤井 達也（ふじい たつや）

1981年生まれ／2008年筑波大学大学院生命環境科学研究科生命共存科学専攻博士課程修了、博士（農学）／現在、産業技術総合研究所機能化学研究部門・主任研究員

三谷 塁一（みたに たかかず）

1984年生まれ／2008年大阪府立大学大学院生命環境科学研究科応用生命科学専攻博士後期課程修了、博士（応用生命科学）／現在、信州大学農学部農学生命科学科・助教

宮崎 翔（みやざき しょう）

1985年生まれ／2013年東京農工大学大学院連合農学研究科生物生産科学専攻博士課程修了、博士（農学）／現在、東京農工大学大学院グローバルイノベーション研究院・助教

宗正 晋太郎（むねまさ しんたろう）

1982年生まれ／2009年岡山大学大学院自然科学研究科バイオサイエンス専攻博士後期課程修了、博士（農学）／現在、岡山大学学術研究院環境生命自然科学学域・准教授

村井 勇太（むらい ゆうた）

1984年生まれ／2013年北海道大学大学院農学院応用生物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科応用生命科学分野・准教授

### ○農芸化学女性研究者賞（2件，50音順）

小林 彰子（こばやし しょうこ）

1973年生まれ／2021年大阪市立大学大学院生活科学研究科食品栄養科学専攻後期博士課程単位取得退学、博士（学術、農学）／現在、東京大学大学院農学生命科学研究科・特任准教授

山田 美和（やまだ みわ）

1981年生まれ／2010年北海道大学大学院工学研究科生物機能高分子専攻 博士課程修了、博士（工学）／現在、岩手大学農学部応用生物化学科・教授

### ○農芸化学若手女性研究者賞（2件，50音順）

奥田 綾（おくだ あや）

1989年生まれ／2017年京都大学大学院農学研究科農学専攻博士課程修了、博士（農学）／現在、京都大学複合原子力科学研究所複合原子力科学フロンティア研究プロジェクト・准教授

DAMNJANOVIC Jasmina（ダムナニョヴィッチ ヤスミナ）

1980年生まれ／2013年名古屋大学大学院生命農学研究科生命技術科学専攻博士課程修了、博士（農学）／現在、名古屋大学大学院生命農学研究科応用生命科学専攻・講師

### ○農芸化学女性企業研究者賞（1件）

柳 明佳（なぎら あきか）

1981年生まれ／2006年大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻修士課程修了、博士（生物資源科学）／現在、（株）明治 乳酸菌研究所・専任課長



## 【2024 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
- ◇ 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。

©2024 Japan Society For Bioscience, Biotechnology, and Agrochemistry Printed in Japan

---

日本農芸化学会 2024 年度受賞講演要旨集  
2024 年 3 月 11 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](mailto: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 332-6 電話 03 (6824) 9362

---