

# 日本農芸化学会 受賞講演要旨集

---

2025 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/>

## 2025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）

小川 順（京都大学大学院農学研究科）

「多様な微生物代謝の発見と解析ならびにその統合的応用に関する基盤研究」…………… 1

黒田 俊一（大阪大学産業科学研究所）

「B型肝炎ウイルス由来中空ナノ粒子（バイオナノカプセル）の革新的応用研究」…………… 3

### 【日本農芸化学会功績賞】（2件，50音順）

上原 万里子（東京農業大学応用生物科学部）

「骨・脂質代謝を制御する植物化学成分およびミネラルの生理機能学的研究」…………… 5

熊谷 日登美（日本大学生物資源科学部）

「食品の高機能成分の生理活性および物性の解明に関する研究」…………… 7

### 【農芸化学技術賞】（3件，50音順）

佐藤 俊輔，有川 尚志（株式会社カネカ）

「カネカ生分解性バイオポリマー Green Planet<sup>®</sup> 生産微生物の開発と事業化」…………… 9

出雲 貴幸，大塚 祐多，永井 研迅，長谷部 杏子（サントリーウエルネス株式会社）

「ロコモティブシンドローム対策を目指したロコモアの開発研究」…………… 11

ハウス食品グループ本社株式会社

「涙のでないタマネギ『スマイルボール』とその関連技術の開発」…………… 13

### 【農芸化学奨励賞】（9件，50音順）

伊藤 隼哉（東北大学大学院農学研究科）

「生体・食品における脂質分子のレドックス制御とその意義」…………… 15

小倉 康平（京都大学大学院農学研究科）

「生物間相互作用に関わる微生物多糖リアーゼの構造生命科学とその応用展開に関する研究」…………… 17

加藤 俊治（東北大学大学院農学研究科）

「過酸化脂質の超高精度分析技術の開発と量子化学の融合による脂質の酸化経路解明に向けた研究」…………… 19

高田 啓（富山県立大学工学部）

「微生物におけるタンパク質合成反応の動態制御機構に関する研究」…………… 21

高橋 裕（東京大学大学院農学生命科学研究科）

「エネルギー代謝に紐づいた生理的応答，作用機構に関する分子細胞生物学研究」…………… 23

千葉 洋子（理化学研究所環境資源科学研究センター）

「微生物が有する代謝酵素の分子および動力学的な多様性の解明」…………… 25

土肥 裕希（筑波大学生命環境系）

「環境細菌に潜在する新規代謝機構の発見と解明」…………… 27

宮本 皓司（帝京大学理工学部）

「イネの抗菌性二次代謝産物の生合成とその制御機構に関する研究」…………… 29

若森 晋之介（東京農業大学生命科学部）

「立体構造に着目した分子設計に基づく含酸素有機化合物の化学研究」…………… 31

# 2025年度 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）

---

### 【農芸化学若手女性研究者賞】（2件，50音順）

永嶌 鮎美（東京科学大学生命理工学院）	
「動植物の低分子化合物認識や輸送機構の分子生物学的研究」……………	33
三上 奈々（帯広畜産大学グローバルアグロメディシン研究センター（兼）生命・食料科学研究部門）	
「微生物や機能性食品素材を活用した食肉加工品に関する研究」……………	35

### 【農芸化学女性企業研究者賞】（3件，50音順）

嶋津 京子（株式会社ニッポン中央研究所イノベーションセンター）	
「植物脂質の食品機能性研究とそれらを活用した機能性食品素材の開発」……………	37
森下 あい子（キリンホールディングス株式会社飲料未来研究所）	
「ペプチド制御による発泡酒のマウスフィール向上および糖質ゼロビールの技術開発」……………	39
楊 金緯（株式会社常磐植物化学研究所研究開発部）	
「植物の力で拓く一女性社会，高齢社会に貢献する植物由来機能性原料の研究開発」……………	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……………	59
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
2025年度学会賞等受賞者紹介……………	61
2025年度農芸化学女性研究者賞等受賞者紹介……………	62
2025年度学会賞等副賞御寄附会社名……………	63

---



## 多様な微生物代謝の発見と解析ならびにその統合的応用に関する基盤研究

京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻 小 川 順

### はじめに

物質変換に代表される微生物機能は、食品、医薬品、化学工業などの様々な産業に利用されてきた。今後も、持続可能な循環型社会の構築に向け、多様な産業への微生物機能の導入を可能とするツールの拡充が求められている。筆者らは、従来の方法論に加え、複合的な酵素機能を顕在化させる補酵素再生系やエネルギー供給系を考慮した探索手法、腸管や根圏などの生物間相互作用の場で発揮される機能を濃縮する環境制御手法の構築を通して、様々な新規微生物代謝、複合微生物系の探索、解析、応用に取り組んできた。ここでは、筆者らが蓄積してきた新規微生物機能に関する基礎的知見とその応用を紹介する。

### 1. 微生物の物質変換能を活用する有用物質生産

#### 1-1. 核酸関連化合物代謝の解析と応用

一連の研究(図1)は、博士課程のテーマから派生している。ピリミジン塩基の還元的代謝酵素などを、構造が類似する5-置換ヒダントインの立体選択的変換に応用し、D-, L-体アミノ酸の立体選択的合成プロセスを開発した。D-アミノ酸生産法は、抗生物質側鎖の工業生産に活用されている。また、ピリミジン塩基の酸化分解代謝を初めて解明し、塩基交換反応の反応平衡制御ツールとして開発した。プリン塩基代謝酵素を、プロキラルなイミド化合物の立体選択的変換によるGABAアナログの合成や高尿酸血症予防法の開発に応用した。2'-置換ヌクレオシド代謝系酵素を初めて見だし、核酸医薬用の2'-O-メチルヌクレオシドの合成に応用した。デオキシリボヌクレオチド代謝系の逆反応を、未確立であったグルコースからのデオキシリボヌクレオチド(dNS)生産に応用した。本研究は、生命分子のRNA起源説と絡んだ基礎的にも興味深い展開を見せている。

#### 1-2. 水酸化が関与する新規アミノ酸代謝の解析と応用

核酸代謝研究がアミノ酸生産への応用に展開したことを契機に、アミノ酸代謝の研究に取り組んだ。報告例がなかった遊離脂肪族アミノ酸の水酸化反応を微生物に見だし、本反応への二価鉄/ $\alpha$ -ケトグルタル酸依存性ジオキシゲナーゼの関与を示した。本酵素遺伝子の相同遺伝子をゲノム情報に探索し、多様

な類縁酵素を見出した(図2)。これらを用いて医薬品中間体などを合成しキラル合成基質ライブラリとして製品化した。

地球外アミノ酸としても知られる $\alpha,\alpha$ -置換 $\alpha$ -アミノ酸(2-アミノイソ酪酸)の酸化代謝を初めて見だし、その初発酵素として加水分解酵素と配列相同性を示す新規な非ヘム二核鉄依存モノオキシゲナーゼを発見し、医薬品中間体D-メチルセリンの立体選択的合成に応用した。

#### 1-3. 油脂発酵・脂肪酸変換の新展開

核酸、アミノ酸代謝と並行し、油脂関連研究も展開した。

【EPA発酵】アラキドン酸生産菌*Mortierella alpina* 1S4のEPA生産株への分子育種に取り組んだ。低温で活性化化する本菌の $\omega$ 3不飽和化酵素(DS)の遺伝子を本菌の恒常発現プロモーターに連結し*Agrobacterium*法にて染色体上に導入、過剰発現させ、EPA生産を4倍向上させた。新たに見出した常温にて機能する*Plectospora myriandra*由来 $\Delta$ 17DS遺伝子ならびに*Coprinus cinereus*由来 $\Delta$ 12DS遺伝子を共に高発現プロモーターPP3pにて制御し、 $\Delta$ 12DS欠損変異株*M. alpina* JT180株に発現させた。本株は26℃、10日の培養にて、EPA高含有油脂を著量生産した(総脂質28 g/L, EPA含量52% (14 g/L))。

【 $\omega$ 3-DPA発酵】母乳に含まれる $\omega$ 3-DPAは、その誘導体がアレルギー疾患を抑制することから、新規供給源が求められている。 $\omega$ 3脂肪酸生産性微生物の探索過程で、長期培養により $\omega$ 3-DPAを蓄積する*Aurantiochytrium* sp. T7株を見だし、グルコースの枯渇が $\omega$ 3-DPAの蓄積を誘導することを示した。

【魚油代替発酵DHA】養殖飼料は魚油DHAを使用し、資源循環に課題がある。魚油代替発酵DHAを開発すべく、植物資源を用いる発酵生産系の開発に取り組んだ。*Aurantiochytrium* sp. 6-2株が米麹にて発酵処理した発酵脱脂大豆を利用し、効率的にDHA高含有油脂を発酵生産しうることを見出した。本発酵DHAは飼料中の魚油DHAの50%を代替可能であった。

【プロスタグランジン発酵】オゴノリ由来新規シクロオキシゲナーゼをアラキドン酸生産菌*M. alpina* 1S4株に発現させた。本菌は菌体外に6 mg/LのPGF<sub>2 $\alpha$</sub> を蓄積した。

【炎症性EPA代謝物生産】新規炎症性EPA代謝物17,18-エポキシエイコサテトラエン酸(17,18-EpETE)はヒト体内で

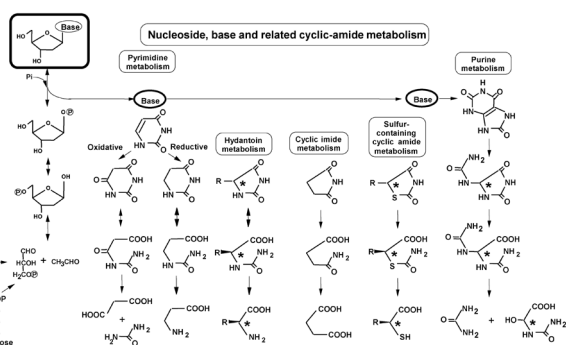


図1. 研究対象とした核酸関連化合物代謝

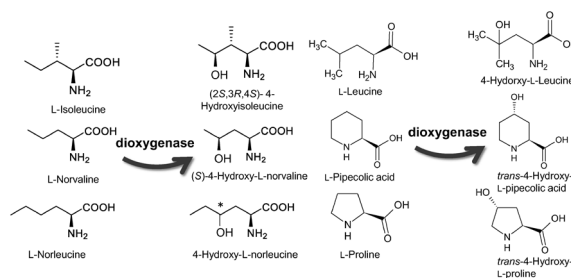


図2. 微生物に見出した新規アミノ酸水酸化反応



P450 モノオキシゲナーゼ (P450) により生成するが、代謝活性の個人差のため抗炎症作用を享受できない場合がある。枯草菌 P450 の解析過程で、納豆菌に 17,18-EpETE 生成活性を見だし、魚油と納豆を用いた抗炎症食品の開発に応用した。

#### 1-4. 様々な微生物酸化酵素の探索、解析と応用

上記のアミノ酸・脂肪酸代謝の応用において有用であった酸化酵素に関する研究を多面的に展開した。特に、P450、ペルオキシダーゼ、ラッカーゼを対象に新たな機能の開拓に取り組んだ。ラッカーゼについて、中性 pH で機能する新規ラッカーゼを見いだし、酵素バイオ電池の開発に活用いただいた。また、ラッカーゼのラジカル生成能に起因する殺菌機能の開発研究が、後述する有機水耕栽培に関する共同研究の契機となった。

### 2. 食と微生物の相互作用の理解に基づく健康増進

#### 2-1. 腸内細菌における脂肪酸代謝の解析と代謝物の生理機能解析ならびにその応用

微生物における脂肪酸代謝研究を拡張し、腸内細菌叢における食事由来脂肪酸代謝の解析に取り組み、生理機能発現代謝物を同定するとともに、腸内細菌食事成分代謝物 (ポストバイオティクス) を新たな概念に基づく健康増進ツールとして開発した。遊離脂肪酸の腸内細菌による飽和化代謝を酵素レベルで解明し (図 3)、水和反応を起点に生じる代謝物群 (水酸化・オキソ・エノン脂肪酸) が、宿主移行していることを見いだした。

代謝物を酵素合成し、多くの先生方との共同研究にて生理機能を評価した結果、代謝変換により  $\omega$ 3 脂肪酸の健康機能が強化されること、 $\omega$ 6 脂肪酸代謝物が  $\omega$ 3 脂肪酸様の健康機能を示すことを見いだした。例えば、リノール酸の水和代謝物 (HYA; 10-ヒドロキシ-*cis*-12-オクタデセン酸) が血糖値上昇抑制、耐糖能改善、抗肥満、腸管上皮バリア保護、抗炎症などの機能を有するとともに、生活習慣病予防につながる腸内細菌叢を誘導することを見いだした。このほかにも、水酸化・オキソ脂肪酸に PPAR, LXR, TRPV1 を介した脂質代謝・エネルギー代謝制御機能を、エノン脂肪酸に抗酸化作用を、共役脂肪酸に抗炎症活性を見だしている。HYA については、ヒトに対する効果・安全性の検証、乳酸菌代謝を利用した植物油脂からの効率生産技術の開発を経て、機能性表示食品として市販された。

#### 2-2. 腸内細菌における植物機能性分子代謝の解析と応用

腸内細菌による食品成分代謝を植物機能性分子を中心に展開し、関与する新規酵素系を特定、解析し応用した。

アブラナ科植物に含まれる S-グリコシド結合型配糖体グルコシノレートは、腸内細菌によりイソチオシアネートに変換され、抗がん、抗酸化、抗炎症などの生理機能を示すが、関与する酵素系は不明であった。比較プロテオーム解析を適用し、

PTS 糖輸送体、アリル-ホスホ- $\beta$ -D-グルコシダーゼが関与する新規なグルコシノレート分解酵素系を見いだした。

ザクロに含まれるエラグ酸は腸内細菌により抗酸化・抗炎症、オートファジー制御などの生理活性を示すウロリチン類に変換されるが、この代謝の脱水酸化過程に関与する酵素系は不明であった。比較プロテオーム解析を適用した結果、初発酵素エラグ酸ラクトナーゼ、ならびに、ウロリチン構造上の多様な水酸基に位置選択的に作用する脱水酸化酵素群を特定した。これらの酵素系の理解は代謝物の酵素合成を介し製品化を支援した。一連の酵素遺伝子情報は腸内細菌メタゲノム解析を介して食品機能享受の個人差を理解する精密栄養学を支援しうる。

### 3. 複合微生物系の物質循環機能を活用する環境制御技術

根圏や水圏環境において物質循環を担っている難分離・培養微生物の機能解析を、モデル系の確立により実現し、関与する微生物を同定・解析・応用した。この研究の端緒となったのは、ラッカーゼの殺菌機能を水耕栽培系に応用する試みであったが、研究は、水耕栽培系の複合微生物系を有効活用する有機水耕栽培技術の共同研究に展開した。具体的には、複合微生物系である植物根圏において窒素代謝を担う難培養硝化菌を水系で濃縮・優先化させる環境制御技術の構築、機能解析の実現、硝化を担う微生物の単離同定を経て、選抜微生物による硝化複合微生物系のモデル構築に成功した。この複合微生物系を活用する新規な水耕栽培技術は、プロバイオボニクスとして新たに JAS 規格を取得し作物生産の現場に導入されるとともに、人工土壌創出技術、環境電子伝達を考慮した脱窒と組み合わせた水質保全技術として、実用化に向け展開されている。

#### おわりに

以上の成果は、バイオものづくり技術の拡充を介した CO<sub>2</sub> 削減、新たな健康増進手法の確立と機能性食品素材・医薬品シーズの提供、複合微生物系機能の活用による持続的循環型社会の構築を支援し、プラネタリーヘルスの実現に貢献する農芸化学領域の将来研究に学術基盤を提供するものと期待している。

これらの研究開発を支援したオミクス技術・ハイスループット技術の登場は、ビッグデータの集積・活用を介して、微生物機能研究に革新をもたらした。一方、現時点では理解が不十分な情報があまた存在し、そこに未知機能が潜んでいることも浮き彫りとなった。ここで述べた、機能レベルでの代謝解析を通じた未知との対話が、複合的な物質変換システム、生物間相互作用システムなどの複雑系を理解する端緒となり、見いだされる新規機能の多方面への統合的応用が、農芸化学が先導的に開拓しうる新たな産業を創生することを期待し、これからも「微生物機能の探・観・拓」に尽力したい。

**謝 辞** 本研究は、京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻発酵生理及び醸造学分野、ならびに、産業微生物学講座を中心に展開された。微生物機能研究における精神性をご教授いただいた山田秀明先生、清水昌先生、産業応用の実際を説いてくださった横関健三先生、高橋里美先生、上田誠先生に深く感謝いたします。また、直接研究を共にした現教員の岸野重信氏、安藤晃規氏、原良太郎氏、旧教員の片岡道彦氏、櫻谷英治氏、日比慎氏、竹内道樹氏をはじめとする研究室スタッフ、学生、企業共同研究者の皆さまに厚く御礼申し上げます。また応用の具現化を導いた異分野との融合や現場での生の取り組みをご指導・協働いただいた多くの方々に心より感謝申し上げます。

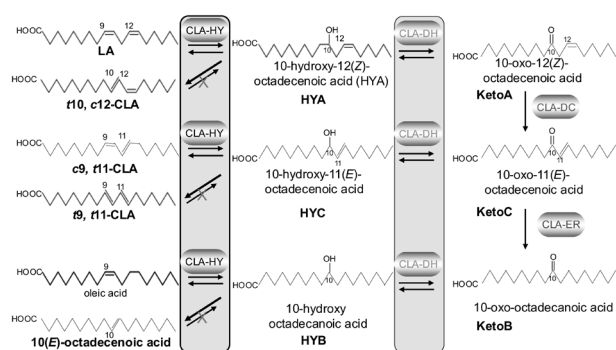


図 3. 遊離脂肪酸の腸内細菌による飽和化代謝

## B型肝炎ウイルス由来中空ナノ粒子 (バイオナノカプセル) の革新的応用研究



大阪大学産業科学研究所 黒田 俊一

## はじめに

重篤な肝疾患を引き起こすB型肝炎ウイルス (HBV) は、世界中で約2億5千万人が慢性的に感染しているが、未だに根治療法は開発されていない。最も効果的な予防策はワクチン接種しかない。私共は、現行の第1世代HBワクチン (S抗原) よりも高い感染予防効果を持つ第2世代ワクチン (M抗原) の酵母生産系を開発し、第1相臨床試験まで行った。さらに高い効果が期待できる第3世代ワクチン (L抗原, バイオナノカプセル (BNC)) の生産にも世界で初めて成功した。また、BNCはHBV類似の表面構造を持つ中空ナノ粒子であるので、HBV由来ヒト肝臓特異的感染機構を持つDDS (薬物送達システム) 用ナノキャリアとして開発した。これはウイルスを模倣した世界初のDDSであった。さらに、BNCはLタンパク質を放射状に提示する構造を持つので、バイオセンサーのセンシング分子のクラスター化と精密整列化を行う足場となり、各種バイオセンサーの飛躍的な高感度化に成功した。以下に詳細を記す。

## 1. 新規B型肝炎ワクチン開発からDDS開発へ (1986~)

## 1-1. 第2世代HBワクチン

1980年代に、HBVの外皮に存在するSタンパク質を酵母で発現させたS抗原が第1世代HBワクチンとして実用化されたが、抗S抗体が感染防御レベルに達するまでに6カ月かかり、接種者の5~10%に非応答者が出現する課題があった。私共は、Sタンパク質のN末端側に位置するpre-S2領域が強力な感染防御抗体を誘導することに着目し、酵母でM抗原を作製した (図1)。この第2世代HBワクチンは、チンパンジーでの実験で第1世代より高い感染予防効果を示し、健康者では1か月で感染防御レベル以上の抗pre-S2抗体が出現し、非応答者の割合も大幅に減少した。

## 1-2. 第3世代HBワクチン

Mタンパク質のN末端側にあるpre-S1領域がウイルス感染に重要であるという報告を基に、世界中でL抗原の発現が試みられたが、pre-S1領域がタンパク質合成を阻害し、全て失敗に終わっていた。私共は酵母プロモーターを改良し、pre-S1領域のN末端に分泌シグナルを付加することで、世界で初めてL抗原の過剰生産に成功した (図1)。精製したL抗原は、マウスで抗S抗体や抗pre-S2抗体に加え、抗pre-S1抗体も早期に誘導し、高い感染防御能が期待された。その後、L抗原が直径100 nmの中空ナノ粒子で、外周にHBVのヒト肝臓特異的感染機構を

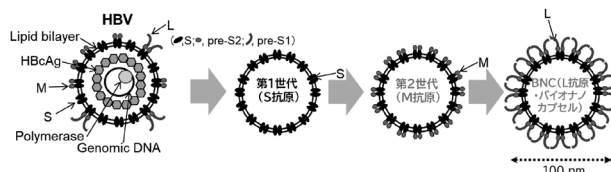


図1. HBV からHBワクチン・BNCへの展開

持つと考えられ、また、HBワクチン実用化により抗原自身の安全性がヒトで確認されているので、L抗原を用いたDDSナノキャリア (BNC) を開発した。

## 2. HBV初期感染機構を有するDDS開発 (2000~)

## 2-1. BNCのDDSへの展開

当初、BNCとGFP発現遺伝子や蛍光物質を混合して電気穿孔を行い、培養細胞に添加したところ、ヒト肝臓由来細胞でのみGFP発現や蛍光物質導入が観察された。次に、ヒト正常肝臓組織を腎臓皮下に移植したマウスに蛍光標識BNCを静注すると、ヒト肝臓組織にのみ蛍光が観察された。以上から、BNCのHBV初期感染機構由来の「ステルス能」(生体内の免疫系回避)、「能動的標的化能」(ヒト肝臓特異的細胞吸着とエンドサイトーシス誘導)、「エンドソーム脱出能」(内包物を細胞質内に放出) が明らかとなり、BNCは世界初のウイルス模倣DDSであることが判明した。

## 2-2. 送達物封入法と再標的化

BNC量を削減しつつ送達物量を増加させるため、リボソームに送達物を封入しBNCと混合して得た複合体は、BNC同様DDSとして使用可能であった。さらに、高温・低pH処理で完全融合したVirusomeは、BNC量を全重量の5%以下にしても同等の送達能力を発揮した。また、抗癌剤シスプラチン封入BNC-リボソーム複合体をヒト肝癌移植マウスに投与し、放射線照射すると、癌部位特異的にラジカルが発生して抗腫瘍効果が向上した。

次に、BNC表層に抗体提示して再標的化するために、Protein A由来のIgG Fc領域結合Zドメイン2量体をBNCのpre-S1+pre-S2領域と置換したZZ-BNCを作製した。蛍光標識抗EGFR抗体提示ZZ-BNCはマウスでEGFR陽性癌細胞への集積に成功した。この技術は様々な抗体に展開され、①抗CD11c抗体

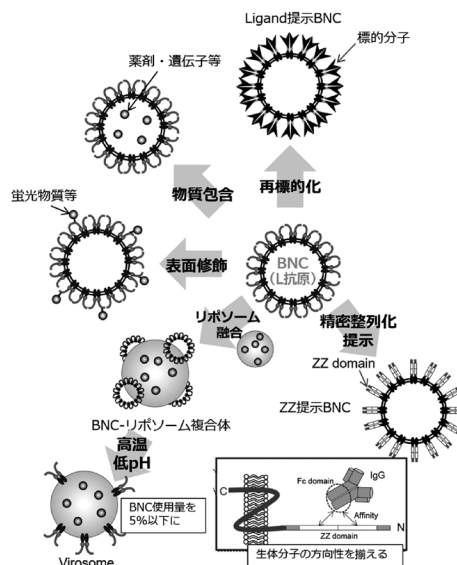


図2. BNCの送達物封入法と再標的化



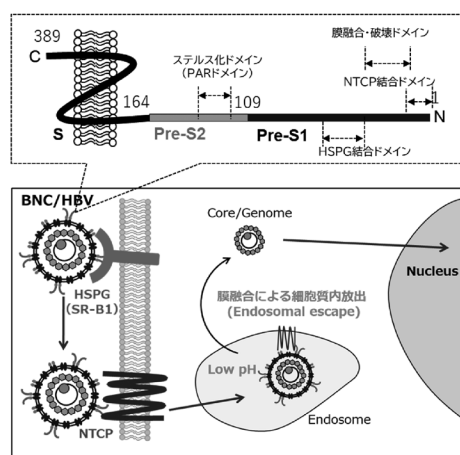


図3. HBVの初期感染機構

提示ZZ-BNC (樹状細胞標的化高効率ワクチン用), ②E-セレクトイン提示ZZ-BNC (悪性腫瘍特異的糖鎖標的化用), ③癌特異的酸化チタン粒子送達ZZ-BNC (超音波照射でラジカル発生させ抗腫瘍効果増強用), ④マクロファージ特異的レキシモド送達ZZ-BNC (腫瘍微小環境内の腫瘍憎悪M2マクロファージを腫瘍抑制M1に再教育する癌増殖抑制用) などを開発した。これまでに私共は *In Vitro* で26例, *In Vivo* で10例の再標的化に成功している (図2)。また, BNC技術により物質導入された細胞を1細胞単位で解析・分離できる全自動装置や, 細胞質内に導入された物質の定量法も開発した。現在, BNCを用いたDDS技術は, 日本特許申請34件, 特許成立 (世界全体) 24件となり, 実用化に向けて研究開発を進めている。

### 3. BNCを用いたHBV初期感染機構の解明 (2010～)

HBVは1965年に発見された古いウイルスだが, ヒト肝細胞への初期感染機構は長らく不明だった。2012年にNTCPがHBV pre-S1領域と結合することが感染の第一段階とされたが, 他の分子の関与は排除されていなかった。私共は, NTCPが発現しないヒト肝細胞にもBNCがHBVと同じ効率で感染することを発見し, pre-S1 (30-42) 部位がヘパリン依存性受容体HSPG, 特にSR-B1と結合することを見出した。以上から, BNCとHBVの「能動的標的化能」はHSPG (SR-B1) とNTCPの協調作用に基づくことが判明した。また, BNC/HBVはエンドサイトーシスで取り込まれた後, pre-S1 (9-24) 部位の低pH依存性膜融合活性により, BNC/HBVの膜とエンドソーム膜の融合が促進され, 「エンドソーム脱出能」を示していた。さらに, HBVが血中でマクロファージが集まる細網内皮系などから回避し肝臓に到達する「ステルス能」も, pre-S2 (7-24) 部位がアルブミンと結合することで実現していた。以上から, HBV初期感染機構が明らかになり, 現在, AMEDのB型肝炎創薬実用化等研究事業でHBV感染阻害薬の開発を進めている (図3)。

### 4. センシング分子精密整列化足場としての開発 (2010～)

ZZ-BNCは, IgG分子をFc領域を固定し, Fv領域を放射状に提示すると考えられ, 高速AFMで観察した結果, BNC表面でIgGが最大迎角44度で回転ブラウン運動を行うことが判明した (図4)。次に, 従来, 複数抗原の同時検出は異なる動物・サブタイプの検出用抗体が必要で煩雑であったが, 私共は4種の蛍光標識ZZ-BNCに, それぞれマウスIgG2a/bの検出用抗体を混合して, 各抗原の同時検出を簡便にした。固相抗原を検出するELISAではZZ-BNC添加によりシグナル強度を15倍に上昇

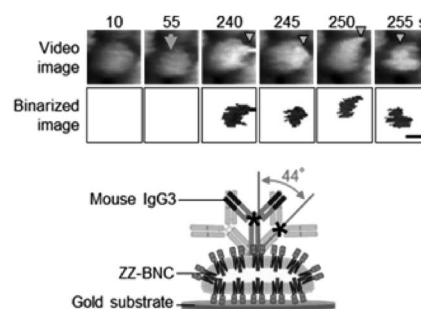


図4. ZZ-BNC上に固定化されたIgGの高速AFM観察像

させた。また, ZZ-BNCはサンドウィッチELISAにおいて同じ動物・サブタイプの抗体を固相と液相で同時使用可能にした。QCMのセンサー基盤にZZ-BNCを介して抗体を固定すると, 抗原の検出感度が60倍に上昇した。この時, 抗体1分子あたりの抗原結合数は0.1分子未満から1.2分子に上昇した。これは, ZZ-BNC表層に約60個のIgG Fv領域が放射状に精密整列化して, 立体障害が解消し, 抗原と効率よく結合するためと考えられた。IgGの替りにVEGF受容体やE-SelectinのC末端側にFc領域を融合した分子でも, QCMでのそれぞれの検出感度がVEGFに対して160倍, Sialyl-X糖鎖に対して20倍に上昇した。また, 抗腫瘍抗体医薬トラスツマブとZZ-BNCの複合体は, 腫瘍移植マウスで, 抗腫瘍効果を単剤より少ない抗体量で発揮し, 今後の他の抗体医薬への展開が期待された。次に, λファージの特定DNA配列に結合するCroタンパク質をBNC表層に提示するscCro-BNCを作製し, 同配列を有するDNAアプタマーをQCMセンサー基盤に固定したところ, DNAアプタマー単独の検出感度がscCro-BNC添加により100倍以上に上昇した。最近では, ZZ-BNCは粒子のためセンサー基盤全体を覆わないことを解決するために, ZZ-BNCを高温下で界面活性剤処理してZZ-Lタンパク質を得た。これはQCMセンサー基盤上で均一に展開し, 同量のZZ-BNCの10倍の検出感度を達成した。

このBNC技術は, バイオセンシング分子のクラスター化と精密整列化を実現する新しいタイプの足場タンパク質として各方面で注目されており, 今後, 幅広いバイオセンサー分野での活用が期待される。

### おわりに

以上, 「HBワクチン開発」を起点とした, 「ウイルス模倣DDS開発」, 「バイオセンサー用足場開発」は, 農芸化学分野のみならず, 医療分野や分析分野においてブレイクスルーとなり, 社会的・学術的に大きな影響を与えると期待される。

**謝 辞** 1986年大学院修了後入社した武田薬品工業(株)生物工学研究所においてHBワクチン開発では藤澤幸夫博士の御指導に特に感謝致します。DDS開発では阪大産研の谷澤克之名誉教授, 山田忠範博士, 鄭周姫教授 (徳政女子大), 粕谷武史博士, 李昊博士, (株)ピークルの故・上田政和准教授 (慶応医), 妹尾昌治名誉教授 (岡大工), 近藤昭彦教授 (神大工), 名大生命農の松尾英典博士, HBV初期感染機構の解明では阪大産研の日沼州司特任教授, 曾宮正晴准教授, 劉秋実博士, バイオセンサー用足場開発では名大生命農の中野秀雄教授, 東京農大の飯嶋益巳教授に感謝致します。上記の方以外にも, 武田薬品工業(株), 阪大産研, 名大生命農において, 一緒に研究開発を行ってくれたスタッフ・卒業生・関係者・学生諸氏に感謝致します。



## 骨・脂質代謝を制御する植物化学成分およびミネラルの生理機能学的研究

東京農業大学応用生物科学部 上 原 万里子

## はじめに

超高齢社会の我が国では、健康上に問題がなく日常生活が送れる「健康寿命」の延伸が喫緊の課題であり、要支援・要介護の原因となる運動器の障害であるロコモティブシンドローム（ロコモ）やメタボリックシンドローム（メタボ）の予防対策として食品成分の果たす役割も重要視されている。両シンドロームの予防には病因となる炎症の制御が必要となるため、演者らは、抗炎症・抗酸化作用を有する植物化学成分の、特にロコモの中でも骨粗鬆症に対する予防効果についての研究を中心に行ってきたが、骨芽細胞と脂肪細胞は同じ間葉系幹細胞から分化し、骨代謝を正方向に調節する成分は、脂質代謝制御にも有効にはたらくことがあるため、ロコモ・メタボを同時に予防する可能性のある植物化学成分に注目した。

骨粗鬆症予防には女性ホルモンと構造が類似している植物エストロゲンが有効とされているが、植物エストロゲンのイソフラボン類はポリフェノールでもあることから、抗炎症・抗酸化作用を介した骨代謝制御も期待できる。また、他のポリフェノールや含硫化合物にも抗炎症を介した骨破壊の抑制作用があることを見出した。コレステロール合成阻害を介して骨量減少を抑制する植物化学成分があることも確認しており、植物化学成分の骨・脂質代謝制御には成分によって異なる作用機序が存在し、複合的であることも示唆した。さらに、ミネラルやビタミンも骨・脂質代謝を制御しており、特に骨の健康を守るためのカルシウムやビタミンDの重要性は広く認知されているが、演者らは、一般的に知られていない鉄欠乏時の酸化ストレスや骨代謝・ビタミン代謝の変動などについても検討を行ってきた。本講演では、これまでの研究成果を概説する。

## 1. 植物エストロゲンの簡易測定法開発と骨代謝制御

## 1-1. 植物エストロゲンの簡易測定法開発

イソフラボンとその代謝産物は女性ホルモンの estradiol と類似した構造をとることから植物エストロゲンと呼ばれ、ホルモン依存性がんや閉経後女性の骨破壊を抑制することで知られている。よって生体サンプル中の植物エストロゲンはバイオマーカーとなり得ることから、短時間で大量のサンプルの測定が可能となる方法が求められていた。植物エストロゲンの分析には幾つかの手法があり、特に GC-MS は測定感度が高く微量で定量が可能であるが、機器自体が高額で、サンプルの前処理にも測定にも時間を要する。演者らは、ランタノイド系金属を標識抗体とした時間分解蛍光免疫測定（Time-resolved fluoroimmunoassay: TR-FIA）系を用いた生体サンプル中の植物エストロゲン（daidzein, genistein, enterolactone, equol）の簡易測定法を開発し、短時間で大量の生体サンプルのスクリーニングを可能とした。また、TR-FIA は定量性も高く、動物種も問わないことから様々な研究に応用され、演者ら他による数10篇

の論文として発表されるに至った。

## 1-2. 植物エストロゲンの骨代謝調節作用

この TR-FIA を用い、演者らは、イソフラボン代謝に関与する腸内細菌叢を修飾する食品成分としてプレバイオティクス（フラクトオリゴ糖（FOS）他）をマウスに併用摂取させることで、イソフラボンの吸収、その後の代謝産物への変換が促進され、骨粗鬆症モデルマウスの骨量減少が抑制され、抗生物質投与によりその効果がキャンセルされることを明らかにした。また、イソフラボン代謝産物の equol は前駆物質の daidzein よりも生理機能が強く、ミネラル吸収不全となる胃切除（GX）ラットに併用摂取させたところ、イソフラボン単独摂取群では骨量減少抑制は認められなかったが、FOS 併用摂取群では GX ラットでのミネラル吸収の改善と equol 産生の促進により、骨量減少が効率良く抑制されることを確認した。さらに equol には鏡像異性体が存在し、両異性体では骨代謝関連細胞への作用や生体内代謝が異なることが推測されたため、演者らは比較試験を行い（S）（-）体の骨代謝改善効果が高くなるメカニズムを *in vitro* と *in vivo* の両試験により明らかにした（図1）。

## 2. 植物化学成分の骨・脂質代謝制御および抗老化作用

## 2-1. 柑橘系フラボノイドのコレステロール合成経路阻害を介した骨代謝調節作用

演者らは、柑橘系フラボノイドである hesperidin の、植物エストロゲンとは作用機序が異なるコレステロール合成経路の阻害を介したスタチン系薬剤様作用にも着目した。スタチンは、コレステロール合成の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素の拮抗阻害によりコレステロールを低下させる薬剤であるが、骨形成タンパク質の活性化と骨破壊を担う破骨細胞のアポトーシスを誘導することにより、骨代謝を制御する。Hesperidin も HMG-CoA 還元酵素を低下させることが報告されていたため、演者らが行った閉経後骨粗鬆症、男性骨粗鬆症、マグネシウム欠乏、糖尿病など各モデル動物を用いた hesperidin 投与試験により、モデル動物の血中または肝臓コレステロール量の低下と糖尿病モデルでは糖代謝も改善しつつ、骨量減少を抑制することを見出した（図1）。

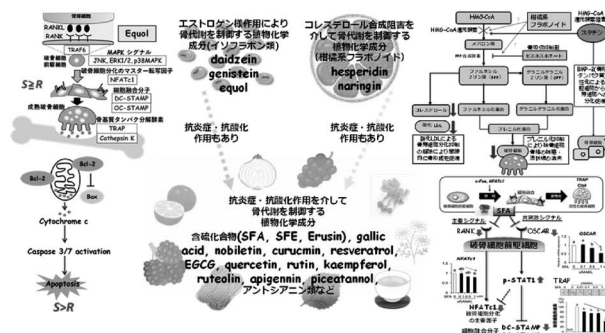


図1. 骨・脂質代謝を制御する植物化学成分（作用機序別）



## 2-2. 含硫化合物の抗炎症作用を介した骨破壊制御

骨破壊を促進する破骨細胞の分化・活性化を抑制するイソフラボン類以外の植物化学成分（オリーブポリフェノール、アントシアニン、含硫化合物）スクリーニングした結果、効果の高かったブロッコリスプラウトに多く抗炎症作用が知られている含硫化合物 sulforaphane, sulforaphene, erucin について、従来の破骨細胞分化因子の発現抑制に加え、破骨細胞の成熟に関与する細胞融合分子の発現抑制を介し、破骨細胞分化を制御することを明らかにした（図1）。

## 2-3. 植物化学成分の酸化ストレス制御を介した骨代謝調節作用

Protein kinase である AMPK を活性化する植物化学成分（hesperetin, gallic acid, resveratrol, curcumin）は、酸化ストレス制御（HO-1）を介して破骨細胞分化を抑制するという新規メカニズムを解明した。

## 2-4. 抗老化タンパク質である SMP30 の発現を増加させる植物化学成分

抗老化タンパク質である Senescence Marker Protein-30 (SMP30) の発現を増加させる植物化学成分として、作用機序の異なる EGCG (SMP30 の安定化), resveratrol (SIRT1-Foxo 経路), equol (estrogen receptor 経路) を見出した。

## 3. ミネラルの生理機能

### 3-1. 鉄欠乏状態による酸化ストレスの増大

鉄は酸化ストレスのイニシエーターとなる為、鉄欠乏状態では脂質過酸化反応は起こりにくいとされてきたが、その際、肝臓で鉄の代替として増加する銅が一因となり、酸化系酵素活性の上昇及び抗酸化酵素活性の低下も伴い、脂質過酸化（過酸化リン脂質（PCOOH）量と TBARS の増加）が促進され、肝臓ミトコンドリアは膨潤、内部のクリステの減少と電子密度の低下も観察された。鉄・銅濃度のアンバランスな組織中での過酸化脂質測定法を見直した上で、鉄は欠乏でも過剰でも酸化ストレスを増大させることを明らかにした（図2）。更に、鉄欠乏状態では、細胞内オートファジーと Nrf2 シグナルが活性化され、酸化ストレスマーカーのカルボニル化タンパク質が蓄積し、前述の SMP30 発現低下についても見出している。

### 3-2. 鉄欠乏状態におけるビタミン A, D, E の代謝変動

鉄は、ビタミン A, D, E 代謝に関与する酵素の補酵素的な役割を担っていることから、鉄欠乏状態では、これらビタミンの代謝が変動する。鉄欠乏ラットに  $\beta$ -カロテンを投与したところ、PCOOH 量の増加が肝臓において抑制された。既報により鉄欠乏ラットでは、肝臓において貯蔵型のレチニルエステル量が増加し、血中へのレチノール放出量の低下が知られている。演者らも、鉄欠乏時には腸管において  $\beta$ -カロテン開裂酵素活性が低下傾向を示し、レチナールからレチノールへの転換が抑制され、肝臓に移行して蓄積したレチノールが血中に放出されにくいという同様の結果を得たため、貯蔵型レチノールのレチニルエステルをレチノールに変換し、血中への放出を触媒するレチニルエステル加水分解酵素には鉄依存性があり、鉄欠乏によりその活性低下が起こる可能性を *in vitro* 試験により確認した。また、 $\alpha$ -トコフェロールでも鉄欠乏状態で同様な試験を行ったが、肝臓では4倍、血漿では8倍量の投与により漸く PCOOH 量の低下が観察された。その上、 $\alpha$ -トコフェロールは組織に蓄積したままであることから、尿中の  $\alpha$ -トコフェロールの代謝産

物 ( $\alpha$ -CEHC) を測定したところ、鉄欠乏ラットで鉄正常ラットよりも明らかに低下することを確認し、 $\alpha$ -トコフェロールを代謝する鉄依存性 CYP 系酵素の活性が低下する可能性を推察した。さらに重篤な鉄欠乏ラットでは、血中の活性型ビタミン D 濃度及び骨代謝マーカーの低下を伴い、骨形成、骨吸収のいずれをも障害されることも報告している。ビタミン D は水酸化酵素により活性化され、この酵素にも鉄が含まれることから、ビタミン代謝には鉄含有酵素が必要であることを示唆した。

その他、マグネシウムが骨・脳機能に与える影響、カルシウムとリンの相互関係などについても検討して来た。

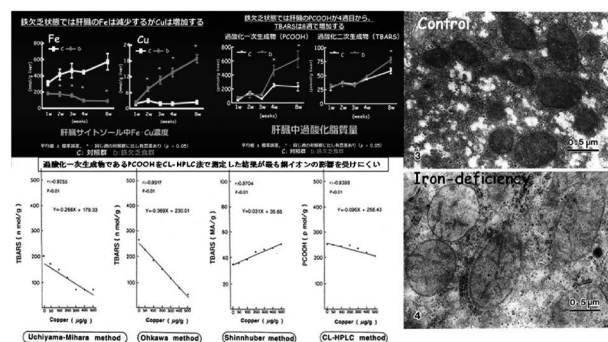


図2. 鉄欠乏状態では増加した銅イオンにより脂質過酸化を惹起し肝臓の微細構造を変化させる

## おわりに

骨粗鬆症により、特に大腿骨頸部（股関節付近）が骨折した場合には寝たきりになる確率が高く、せっかく長生きをしても QOL（生活の質）が著しく低下してしまう。老後も日常生活を健康で問題なく送ることの出来る「健康寿命」の延伸を目指すために、骨の健康を守ることは大切なことである。骨粗鬆症の発症には多くの要因が関わっており、遺伝的背景や特に女性の場合には閉経後の女性ホルモンの不足によるところが大きい。食生活も重要視されている。骨粗鬆症予防の基本は、運動と3大栄養素（糖質、脂質、タンパク質）を過不足なく摂取した上で、ビタミンやミネラルも十分に補給することである。さらに、これらの栄養素に加えてロコモとメタボを効率よく同時予防できる新規の植物化学成分にも期待したい。骨の細胞から産生される成分が、血糖値や脂肪蓄積を調節しているという知見によりメタボと骨の知られざる関係も明らかになりつつあり、興味深いところである。演者らの研究成果が農芸化学の食品科学分野発展の一助となれば深甚である。

**謝 辞** 本研究は東京農業大学とヘルシンキ大学で実施されたものであり、ご指導いただきました五島孜郎先生、Herman Adlercreutz 先生、荒井綜一先生、阿部啓子先生、渡邊昌先生、鈴木和春先生、共同研究者である高橋信之先生、井上博文先生、石見佳子先生、太田篤胤先生、増山律子先生、松崎広志先生、勝間田真一先生、勝間田理恵先生、秋山聡子先生、喜田聡先生、Dr. Witold Mazur, Dr. Guojie J Wang, Dr. Katariina Stumpf, 呉堅博士、東泉裕子博士、池田涼子博士、荒井裕介博士、千葉大成博士、君羅好史博士、石島智子博士、藤井駿吾博士、高木智弘博士、田中美央里博士他お世話になった大勢の方々、試料提供などでご協力いただいた企業の皆様、所属研究室の大学院生、学部卒業生の皆様に、心より御礼申し上げます。



## 食品の高機能成分の生理活性および物性の解明に関する研究

日本大学 生物資源科学部 熊谷 日登 美

## はじめに

人々が食品に求める主な特性は、「おいしい」ということと「健康に良い」ということである。筆者の卒業研究は、大豆や魚肉タンパク質を強化し栄養価を高めたパンの膨化特性を、ゼラチンにドデシルアルコールを導入した修飾タンパク質の界面活性を用いて改善するというテーマであった。荒井綜一先生、島田淳子先生、渡辺道子先生のご指導の下、多くの関連論文を読み、卒業論文は英語で執筆した。そして、その内容は、日本食品工業学会誌（現在の日本食品科学工学会誌）に英文で掲載されたが旧姓の佐瀬（Sase）の名前であったので、今となっては、筆者が執筆した論文であることが分かる人はほとんどいない。しかし、これまで筆者が行ってきた研究の大半が、高い機能性（三次機能）と嗜好性（二次機能）の両方を併せ持つ食品成分に関するものになったのも、この卒論の影響が大きい。

博士課程では、矢野俊正先生のご指導の下、小麦ドウ等中の気泡の成長と収縮に関する食品の膨化に関する研究を行った。日本大学に着任後、石井謙二先生からはビタミンCの酵素による定量、桜井英敏先生からは陸ワサビの機能性、有賀豊彦先生からは、当時市場に出回っていた「無臭ニンニク」の特性解明というテーマをいただいた。ビタミンCのペルオキシダーゼによる定量法を確立し、陸ワサビ中の6-メチルチオヘキシルイソチオシアネートが高い血小板凝集抑制作用を有することを見だし、「無臭ニンニク」は、ニンニクではなく、リーキの一種であることを明らかにした。これらの研究成果を論文にした後、食品タンパク質の機能性と物性に関する研究を始めた。タンパク質は一般に無味・無臭であり、食品の風味に対する影響が低いため様々な食品に添加しやすい。さらに、高分子であるため、ゲル化性、起泡性などのテクスチャー特性を有するものが多く、嗜好性の面でも利用用途が広いと考えたからである。

## 1. 食品タンパク質の機能性と物性に関する研究

## 1-1. 食品タンパク質の脱アミド化による機能性と物性改善

大豆や小麦などの豆類、穀類のタンパク質は、グルタミン残基やアスパラギン残基を多く含んでいる。これらの酸アミド基をカルボキシ基に変換（脱アミド化）し、グルタミン酸残基、アスパラギン酸残基にすることができれば、カルシウムとの結合特性が向上し、小腸からのカルシウム吸収を促進する素材となるのではないかと考えた。また、小麦タンパク質の場合は、グルタミン残基の連続配列がエピトープになっているため、アレルギー性が低下するのではないかと考えた。さらに、ゲル化性や起泡性の向上も期待できた。そこで、塩酸溶液中に硫酸基を含む樹脂を入れると脱アミド化反応が促進されるという論文にヒントを得て、中性溶液中で、いくつかの陽イオン交換樹脂とタンパク質溶液を混合したところ、思いがけず、強酸性のスルフォネートタイプの陽イオン交換樹脂よりも、弱酸性のカルボキシレートタイプの陽イオン交換樹脂の方が、はるかに高い脱アミド化促進効果を示すことを見いだした。さらに、塩酸溶液中とは異なり、ペプチド結合の加水分解も起こらず、苦味ペプチドも生成しなかった。

大豆グロブリンには、カルシウム吸収を阻害するフィチン酸が結合している。そこで、陰イオン交換樹脂によりフィチン酸を除去した後、カルボキシレートタイプの陽イオン交換樹脂で脱アミド化を行った。得られた脱アミド化大豆グロブリンは、カゼインホスホペプチドよりも、小腸からのカルシウム吸収促進効果が高く、骨粗鬆症モデルラットに長期投与した場合には、骨密度の低下を顕著に抑制した。さらに、大豆グロブリンの脱アミド化によりゲル化性も向上し、離水を起こさない、なめらかなゲルを形成した。

小麦グリアジンのエピトープは、QQIPQQQ, QQFPQQQ のようなグルタミン残基の連続配列である。小麦グリアジンの酸アミド基の約30%を脱アミド化したところ、小麦アレルギー患者血清との反応性が著しく低下し、小麦アレルギーモデルマウスに投与することにより、経口免疫寛容も誘導された。さらに、小麦グリアジンの脱アミド化により、水や塩溶液に対する溶解性および消化性が向上し、卵白タンパク質よりも高い起泡性を示す素材となった。

## 1-2. 穀類タンパク質の機能性と物性の解明

いくつかの穀類の表層には昆虫等の外敵からの防御のため、 $\alpha$ -アミラーゼインヒビターが存在しており、その多くはアルブミン（水溶性タンパク質）である。小麦アルブミンは、哺乳類の $\alpha$ -アミラーゼも阻害するため、特定保健用食品の機能性成分として用いられている。米アルブミンにも同様の効果があるか調べたところ、昆虫の $\alpha$ -アミラーゼは阻害するものの、哺乳類の $\alpha$ -アミラーゼは阻害しなかった。しかし、16 kDaの米アルブミンに消化酵素を長時間作用させても14 kDaの高分子ペプチド（HMP）は分解されなかった。この難消化性HMPはグルコースを吸着し、その排泄を促進するのではないかと考え、米アルブミンをグルコースと共にラットに摂取させたところ、血糖値上昇を抑制し、HMPは、*in vitro*で食物繊維と同程度にグルコースを吸着した。そこで、米アルブミンをHMPと2 kDa以下の低分子ペプチド（LMP）に分画し、グルコースと共にラットに摂取させたところ、予想に反し、HMPだけでなくLMPも顕著に血糖値上昇を抑制した。米アルブミンを経口投与し、グルコースを腹腔内投与した場合には、血糖値上昇抑制効果はなかったことから、HMPもLMPも、消化管内で作用していると考えられた。そこで、小腸由来のSTC-1細胞を用いて、グルコーストランスポーター（SGLT1）の発現抑制作用を調べたところ、LMPは顕著にSGLT1の発現を抑制した。米アルブミンは、グルコース摂取時にも血糖値上昇を抑制することから、パン、菓子など、何を食べても血糖値の上昇を抑制すると考えられる。

蕎麦アルブミンは、 $\alpha$ -アミラーゼを競合阻害し、デンプンを摂取した時の血糖値上昇を抑制し、さらに、消化酵素で分解しても、その高い $\alpha$ -アミラーゼ阻害活性を保持していた。



米アルブミンも蕎麦アルブミンも、pH 3から8において高い起泡性、乳化性を示し、優れた嗜好特性を有するとともに、耐熱性が高く、食品加工時の殺菌工程を経ても、その高い機能性を保持できることが明らかになった。

## 2. 食品フレーバー関連含硫化合物の機能性に関する研究

### 2-1. ニンニクフレーバー前駆体S-アリル-L-システインスルフォキシド (ACSO) の機能性の解明

ACSOは、無味・無臭で水溶性であるが、うま味、塩味、甘味の増強作用があるとされている。ニンニクの機能性は、細胞が破壊された時にACSOがC-Sリアーゼにより分解されて生成する揮発性臭気のスルフィド類(ジアリルトリスルフィド等)であるとされてきた。「無臭ニンニク」と呼ばれていた植物はACSOを含んでいないことから、ニンニクと同様の生理効果は得られない。もし、ACSOが生体内で生理作用を発揮すれば、ニンニクを切る前に加熱等でC-Sリアーゼを失活させることにより、本当の「無臭ニンニク」が作製できると考えた。そこで、ACSOの機能性について、*in vivo*で検討した。

ACSOは、発がん物質を活性化する可能性のある第一相解毒酵素の誘導には影響を与えず、発がん物質を抱合して無毒化する第二相解毒酵素の活性を高め、四塩化炭素誘発肝障害を抑制した。ACSOの類縁体であるS-メチル-L-システインスルフォキシド(MCSO)、S-エチル-L-システインスルフォキシド(ECSO)、S-アリル-L-システイン(ACS)には本作用が認められなかったことから、ACSOの肝障害抑制作用には、その構造中のアリル基とスルフォキシド構造の両方が必要であることが明らかとなった。

ACSOを、悪性皮膚がんであるメラノーマ細胞を移植したラットに連日経口投与すると、腫瘍の成長がほとんど起こらなかった。ACSOは、転写因子であるNrf2の核内移行を抑制し、細胞中の活性酸素レベルを増加させ、ミトコンドリアおよび小胞体ストレスを介してアポトーシスを誘導した。さらに、ACSOは、正常細胞のメラノサイトには影響を与えず、メラノーマ細胞に特異的に作用した。

ACSOをエタノールと共にラットに摂取させると、胃や小腸からのアルコール吸収が抑制され、肝臓でアルコール脱水素酵素およびアルデヒド脱水素酵素の活性を高め、アルコールの代謝を促進することにより、血中アルコール濃度の上昇を効果的に抑制した。

血管壁が傷つきコラーゲンが露出すると、血小板が凝集し、これが血栓につながる。ACSOをラットに投与した16~24時間後の血液は、血小板の凝集を有意に抑制した。

### 2-2. シイタケフレーバー関連成分の機能性の解明

シイタケのフレーバー前駆体であるレンチニン酸は、細胞が破壊されると、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼとC-Sリアーゼにより分解され、レンチオニン等の揮発性環状硫黄化合物を生成する。シイタケのフレーバー成分は、全て環状硫黄化合物であり、その主成分であるレンチオニンは、構造中にジスルフィドとトリスルフィドを有している。

レンチニン酸を高含有するシイタケ抽出物をエタノールと共にラットに摂取させると、ACSOと同様に、胃や小腸からのアルコール吸収が抑制され、肝臓でアルコール代謝酵素の活性が高まり、血中アルコール濃度の上昇を効果的に抑制した。

レンチオニンは、顕著に血小板凝集を抑制し、その作用メカニズムは、ニンニクのメチルアリルトリスルフィドとは異な

り、血小板内のシクロオキシゲナーゼ阻害ではなく、フィブリノゲン受容体である $\alpha\text{IIb}\beta 3$ の活性化阻害であることが明らかとなった。

また、レンチオニンはラットに経口胃内投与した8~20時間後に血小板の凝集を有意に抑制した。レンチオニンを $\alpha$ -シクロデキストリンに包接すると、レンチオニン： $\alpha$ -シクロデキストリン=1:2の比率で包接され、このシクロデキストリン包接レンチオニンをラットに経口投与した場合には、投与4~8時間後に有意に血小板凝集を抑制し、さらに、その凝集抑制効果は、未包接のものよりも高くなった。

### 2-3. ダイコンスプラウトの機能性の解明

数種類のアブラナ科植物のスプラウトおよび成熟体中のイソチオシアネートの種類と含量を調べたところ、ダイコンスプラウト中に、スルフォラファンと構造が類似したスルフォラフェンが、ブロッコリースプラウト中のスルフォラファンの約30倍も含まれていることを見いだした。ブロッコリースプラウト抽出物とダイコンスプラウト抽出物をラットに投与すると、ダイコンスプラウト抽出物の方が、第二相解毒酵素の誘導活性が高かった。

## おわりに

「おいしく食べて健康に!」をキーワードとして、嗜好性を意識した食品の機能性に関する研究を行ってきた。食品は無数とも言える様々な成分を含む複合系である。このため、単一成分では効果があったとしても、食品内では成分同士が相互作用して効果が失われる可能性もある。さらに、経口摂取後、消化酵素の作用を受けて分解したり、小腸から吸収されずターゲットの部位に到達しなかったりと、*in vitro*では効果があっても、*in vivo*では効果が出ないことも考えられる。こうしたことから、大半の研究では、多成分を含む抽出物を用いた*in vivo*試験で機能性評価を行った上で、効果が認められた場合には成分分析をし、合成品が手に入る場合は、合成品でメカニズムの解明を行うという進め方をしてきた。食品科学の研究成果は日常生活に生かすこともでき、また、日常生活からヒントを得て研究に繋げることもできる。このような身近な食品分野の研究の魅力を、ぜひ、若い方々にも感じていただき、この分野が益々発展していくことを願っている。

## 謝 辞

あまりに多くの方々にお世話になり、研究生活を送ってききましたため、全ての方々のお名前をここに挙げる事ができず、申し訳なく思います。日本大学の学生達の研究に対する前向きな姿勢や予想外の現象を見逃さず、その要因を追究してきたことから、新たな発見が生まれてきました。学生達と夫も含めた共同研究者の方々に、深謝いたします。また、お茶の水女子大への進学を薦めてくださった中学時代の担任の矢木幸子先生、大学院への進学を薦めてくださったお茶の水女子大学の島田淳子先生には、別の方向に進むつもりであった筆者を食品科学分野での研究者になる道へと導いていただきました。卒業論文と修士論文の指導をしてくださった東京大学食糧化学研究室の荒井綜一先生ならびに渡辺道子先生、博士論文の指導をしてくださった東京大学食品工学研究室の矢野俊正先生には、研究に対する姿勢、研究の進め方、まとめ方等、研究者として必要な基本を教えてくださいました。そのお陰で、日本大学で全く異なる研究を始めても、成果を出すことができました。心より御礼を申し上げます。



## カネカ生分解性ポリマー Green Planet<sup>®</sup> 生産微生物の 開発と事業化



①

②

(株) カネカ CO<sub>2</sub> Innovation Laboratory 佐藤 俊輔 ①(株) カネカ CO<sub>2</sub> Innovation Laboratory 有川 尚志 ②

### はじめに

1950年代に実用化が始まったプラスチックは、高分子化学の発展に伴い加工性、物性の改善が進み、今では人々の生活に必要な不可欠な素材となった。特に食品の個包装、ストローなどの食品接触用途は衛生管理面でも重要な役割を担っており、賞味期限の延長や感染症の拡大防止による循環型社会の構築に重要な役割を担っている。

一方で、大量生産、大量消費に伴う弊害も顕在化してきた。化石資源の利用による資源の浪費や焼却時の二酸化炭素排出が気候変動の一員となっている。更には、誤って自然界に流出したプラスチックが海洋中に蓄積し、海洋汚染を引き起こしていることが分かりつつある。株式会社カネカは1990年代より石油由来のプラスチックの代替として、再生可能資源から生分解性ポリマーを開発することで、持続的なプラスチック産業を創造することを志し、研究開発を進めてきた。基礎研究開始から30年以上、生分解性ポリマーの工業生産技術開発、社会実装を進めて来た。2011年に1,000トン/年の生産能力にて生産を開始し、2024年には20,000トン/年に能力増強を実施、徐々に社会実装を実現させている。社会実装に至る研究成果を紹介したい。

### 1. プラスチック代替素材としての位置付け

#### 1-1. Poly (3HB-co-3HHx) : PHBH

我々がGreen Planet<sup>®</sup>の名称で商品化を進めている生分解性ポリマーは微生物が生産するポリエステル、ポリヒドロキシアルカノエート(PHA)に分類され、特に3-hydroxybutyrate(3HB)と3-hydroxyhexanoate(3HHx)の2成分から成る共重合ポリエステル(PHBH:図1)である。

1991年に当社高砂工業所(兵庫県高砂市)の敷地内からPHBHを生合成する微生物を世界で初めて発見したことから、本研究が始まった。今も変わらないが、一般的に微生物が生産するPHAは3HBのみからなるホモポリエステル(PHB)がほとんどであり、第2モノマーを有する共重合ポリエステルが天然から発見された例は無かった。高分子の視点から見るとPHBは結晶性が高く、硬い物性であることから、プラスチックとしての使用には向いていない素材である。一方でPHBHは第2モノマーである3HHxが結晶化しない性質を有していることから、PHBと比較して結晶性が低く、柔軟な物性であり、プラスチック材料を代替する可能性を持っていた。

#### 1-2. 海洋生分解性ポリマー

生分解性という言葉が独り歩きした結果、ユーザーが誤解を生じやすい状況を招いており、材料開発を困難にしている。生

分解性は置かれた環境に依存し、例えば、土壌、コンポスト、海洋などが代表的な環境として設定されている。さらにコンポストは高温環境である工業コンポスト、常温環境であるホームコンポストに分けられる。

環境によって、温度、微生物濃度が異なるため、生分解性も当然異なる点がユーザーを混乱させる要因の一つである。

PHBHは、上記すべての環境において良好に生分解性を示す材料である。日本においても、生分解性プラ、並びに海洋生分解性プラ認証を取得している。1-1にて記載したように、PHBHは土壌に生息する微生物が天然に蓄積している天然型ポリマーであり、地球の炭素循環に長年組み込まれている炭素源であるため、微生物が存在しうる環境において良好に生分解する材料である。

### 2. PHBH生産微生物の分子育種

#### 2-1. ポリマー物性

PHBは結晶性が高く引張伸びが5%程度と硬く脆い物性のため実用には適さなかった。PHBHは、その共重合比率に応じて結晶化度が大きく変化し、硬質から軟質まで幅広い物性が得られることが示された(表1)。我々は遺伝子工学によって微生物の代謝を改変することで、共重合比率制御技術を開発した。更にポリマー物性に影響を与える分子量に関しても、代謝工学による制御技術を確立した。

#### 2-2. 微生物育種

我々は独自開発技術による代謝工学研究を用い、細胞内の3HHxモノマー濃度を制御する研究開発を進め、3HHxモノマー供給の鍵酵素がEnoyl-CoA hydratase(PhaJ)やβ-ketothiolase

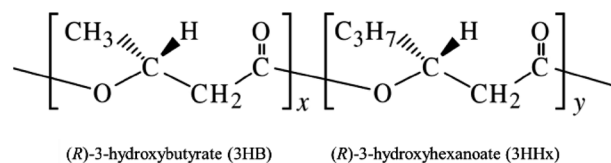


図1 PHBHの化学構造

表1 共重合比率の違いによるPHBHの物性変化

Polymer	Melting point (°C)	Tensile strength (MPa)	Elongation to break (%)
PHB	177	43	5
PHBH			
5 mol% 3HHx	151	-	-
10 mol% 3HHx	127	21	400
15 mol% 3HHx	115	23	760
17 mol% 3HHx	120	20	850
Polypropylene	170	34	400

The data are cited from Doi et al. (1995).

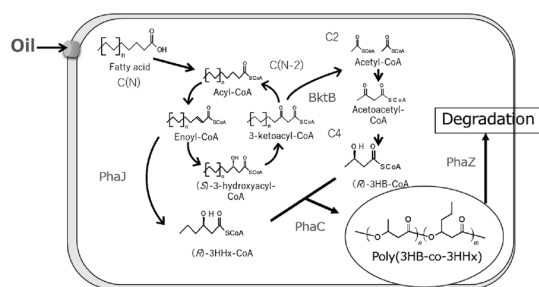


図2 PHBH合成経路

(BktB)であることを突き止めた<sup>1), 2), 3)</sup>。続いて *phaJ* 遺伝子の転写、翻訳の精密制御技術、並びに *bktB* 遺伝子ノックアウトにより細胞内の 3HHx モノマー濃度を精密に制御する技術開発に成功した<sup>4)</sup>。

さらに、3HB、3HHx の両モノマーを重合する酵素である

PHBH synthase (PhaC) の機能制御によって、モノマー生産とポリマー重合の両面から 3HHx 分率の精密制御技術を完成させた。PhaC の改良では、モノマーの活性中心への結合を酵素の立体構造を基にシミュレーションすることで、3HHx モノマーの活性中心への取込みを効率化するために有効なアミノ酸残基変異導入候補を見出し、効率的に酵素改良研究を進めた。その結果、制御可能な 3HHx 組成幅をこれまでによりも大きく拡張することに成功している<sup>5)</sup>。これら技術の統合により、硬質から軟質まで物性の異なる PHBH を生産する微生物育種の基盤技術開発を成功させた。

分子量に関しては、PHBH 培養生産時間における分子量推移の精密データを取得し、細胞内で PHBH の合成と分解が同時に起こっていることを発見した。その結果を基に PHBH 生産後期には PHBH 鎖を内部から切断し分子量を低下させる分解酵素 (PhaZ6) を見出した。*phaZ6* 遺伝子のノックアウトによって PHBH 培養生産プロセスにおいて、分子量を高く保つことに成功した<sup>6)</sup> (図2)。

## おわりに

PHBH 生産微生物の育種に続き、効率的な培養方法の開発、更にスケールアップ技術開発を進め、安定、且つ高効率な PHBH 培養生産方法の開発に成功した。

しかしながら、PHBH をプラスチック代替素材として社会実装するためには、培養液から PHBH を取り出し、精製パウダーを生産するダウンストリームプロセス、パウダーからアプリケーション (成形体) を生産する成形加工技術の開発が鍵となる。カネカでは、微生物育種、培養技術、ダウンストリーム技術、成形加工技術の全ての研究開発を実施した。現在はカトラリー等の硬質用途から、シート、フィルム等の軟質用途、更には、ストローや発泡体成形などにも成形加工可能な技術開発

に成功した。

バイオものづくりによる環境循環型材料の開発が待ち望まれているが、製造においては、原料からアプリケーション生産まですべてを統合したプロセス設計が必要である。バイオ技術のみならず、化学プロセスや高分子化学とのハイブリッド技術開発が重要であることを心から実感したことは、本研究開発において大きな学びであった。

今後も Green Planet<sup>®</sup> の事業スケールを拡大し、プラスチック産業を環境循環型産業へと変革する一翼を担っていく所存である。

## (引用文献)

- 1) Sato S, Fujiki T, Matsumoto K., Construction of a stable plasmid vector for industrial production of poly (3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyhexanoate) by a recombinant *Cupriavidus necator* H16 strain, 116(6): 677-81, J. Biosci. Bioeng., 2013
- 2) Sato S, Maruyama H, Fujiki T, Matsumoto K., Regulation of 3-hydroxyhexanoate composition in PHBH synthesized by recombinant *Cupriavidus necator* H16 from plant oil by using butyrate as a co-substrate, 120(3), 246-51, J. Biosci. Bioeng., 2015
- 3) Arikawa H, Matsumoto K., Evaluation of gene expression cassettes and production of poly (3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyhexanoate) with a fine modulated monomer composition by using it in *Cupriavidus necator*, 15(1), 184, Microb. Cell. Fact., 2016
- 4) Arikawa H, Sato S., Impact of various  $\beta$ -ketothiolase genes on PHBHHx production in *Cupriavidus necator* H16 derivatives, 106(8), 3021-3032, Appl. Microbiol. Biotechnol., 2022
- 5) Harada K, Kobayashi S, Oshima K, Yoshida S, Tsuge T, Sato S., Engineering of *Aeromonas caviae* Polyhydroxyalkanoate Synthase Trough Site-Directed Mutagenesis for Enhanced Polymerization of the 3-Hydroxyhexanoate Unit, 3; 9: 627082, Front. Bioeng. Biotechnol., 2021
- 6) Arikawa H, Sato S, Matsumoto K., A study on the relation between poly (3-hydroxybutyrate) depolymerases or oligomer hydrolases and molecular weight of polyhydroxyalkanoates accumulating in *Cupriavidus necator* H16, 10: 227, 94-201, J Biotechnol., 2016

謝 辞 本文にも述べさせて頂きましたように、Green Planet<sup>®</sup> の社会実装は微生物開発だけでは成し遂げられませんでした。ダウンプロセスや成形加工技術、また市場開発においても、多くの困難を乗り越え、現在に至ります。社会実装の実現に共に立ち向かった全てのカネカ関係者に深く感謝いたします。更に本技術は多くのアカデミアの先生方、卒業研究にてご研究された学生の皆様の基礎研究を発展させたものです。PHBH 生産微生物の開発に関わって頂きました全研究者の方々に深く感謝いたします。

## ロコモティブシンドローム対策を目指した ロコモアの開発研究



①



②



③



④

サントリーウェルネス株式会社 出 雲 貴 幸 ①  
大 塚 祐 多 ②  
永 井 研 迅 ③  
長谷部 杏 子 ④

### はじめに

超高齢社会の日本では、要介護や要支援の割合が増加しており、要介護の要因は、高齢による衰弱、骨折・転倒、および関節疾患といった運動器疾患が全体の約1/3を占める。運動器疾患の予防は、生活の質（Quality of life; QOL）の維持や健康寿命の延伸に重要であり、その対策として適度な運動とバランスの取れた食事や栄養摂取が推奨されている。

サントリーにおける運動器の健康に向けた食品の研究開発は1990年代から始まり、我々はまず初めに膝関節の健康に着目した。膝痛に対して有効なグルコサミン塩酸塩、コンドロイチン硫酸およびケルセチン配糖体を独自配合した3成分の組合せが、膝痛によるQOLの低下を改善することを見出し、2001年にグルコサミン & コンドロイチン™を発売した。また、運動器疾患を対象とする日本最大のコホート研究であるROADスタディとの共同研究により、2005年と2015年の膝関節の病態を比較したところ、いずれにおいても加齢に伴い膝関節裂隙が減少することが確認された<sup>1)</sup>。一方で、2005年と2015年の同世代間の比較では2015年の方が膝関節裂隙の幅が大きかった<sup>1)</sup>。この結果は、年齢と共に擦り減り続ける膝関節の構造的機能低下に対して、食や運動などの生活習慣の改善が膝関節の健康維持に寄与した結果と考えられた。

2007年には日本整形外科学会より、運動器の障害のために立ったり歩いたりするための身体能力（移動機能）が低下した状態と定義されたロコモティブシンドローム（ロコモ）が提唱され、膝関節だけではなく、運動器全体の包括的な診断と予防が重要視されるようになった。ロコモの主な原因の一つとして、加齢による筋肉量の減少および筋力の低下を意味するサルコペニアが注目を集めている。そこで我々は、従来の膝関節に加えて筋機能も含めた包括的なロコモ対策商品の開発を目指した。

### 1. ヒト骨格筋細胞におけるケルセチンの作用

最初に我々は、抗炎症作用を始めとして多くの生理作用を有するケルセチンに着目をして、骨格筋細胞を用いた *in vitro* の有効性を探索した。 *in vitro* での筋機能評価には、平面培養のげっ歯類由来細胞を用いた実験が一般的であるが、ヒトとげっ歯類ではミオシン重鎖アイソフォームの発現パターンや化合物に対する反応性が異なることや、平面培養では骨格筋の重要な表現型である筋力や筋持久力を測定することは困難であることが課題であった。そこで我々は、名古屋大学との共同研究により独自のマイクロデバイスを用いた三次元ヒト骨格筋組織培養系を構築して、ケルセチンの作用を検討した。その結果、

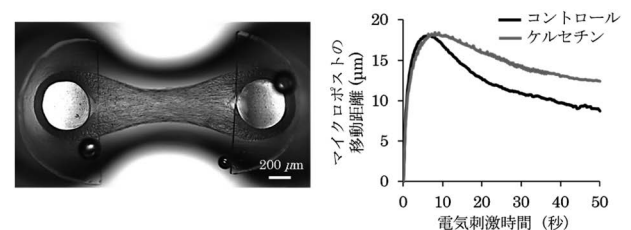


図1 三次元ヒト骨格筋組織培養系と筋持久力向上作用

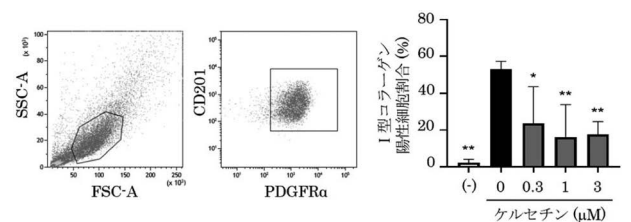


図2 間葉系前駆細胞の単離と筋線維化抑制作用

ケルセチンは遅筋線維への分化を促進し、筋持久力を増加させることを明らかにした（図1）<sup>2)</sup>。

さらに骨格筋において筋衛星細胞とは異なり脂肪や線維組織に分化可能な間葉系前駆細胞に着目し、ヒト初代骨格筋細胞から間葉系前駆細胞を単離する技術を確認した。本評価系においてケルセチンは、TGF- $\beta$ 経路を介した筋肉の線維化、およびCREB経路を介した筋肉の脂肪化を抑制することを見出した（図2）<sup>3)</sup>。加齢による筋力の低下は、筋肉の量だけでは説明できず、筋細胞外での線維組織や脂肪滴の増加など筋肉の質が寄与することが報告されていることから、ケルセチンには加齢に伴う筋肉の質の低下を改善する可能性が考えられた。

### 2. ケルセチン配糖体と運動による筋肉の柔軟性の改善効果

筋肉の線維化を評価する超音波エラストグラフィを用いた中高齢者での検討において、膝完全屈曲時の大腿部筋 stiffness が加齢に伴い増加することを確認した<sup>4)</sup>。この結果は加齢に伴って筋肉が硬くなる、すなわち筋肉の柔軟性が低下することを意味している。筋肉の柔軟性は関節可動域や筋機能と関連があり、ストレッチなどの運動により一過的に改善することが知られているが、食品成分による有効性研究はこれまで報告されていない。そこで、軽度な運動と併用時のケルセチン配糖体による筋肉の柔軟性に対する有効性を評価した。その結果、低強度のレジスタンス運動とケルセチン配糖体摂取の組合せにより、運動とプラセボ食品と比較して、筋肉の柔軟性が有意に改



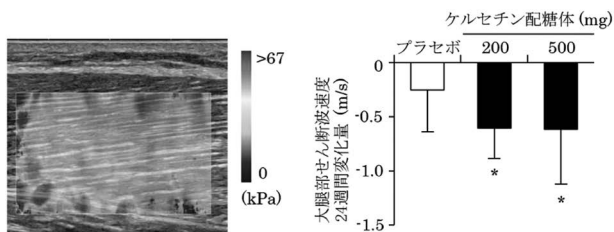


図3 超音波エラストグラフィーと筋柔軟性改善効果

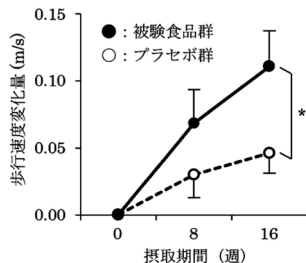


図4 歩行速度増加効果



図5 ロコモア™

善することを見出した(図3)<sup>5)</sup>。以上の結果から、ケルセチン配糖体は、筋肉の質の一部である筋肉の線維化を改善して、筋機能の維持に寄与している可能性が示された。

### 3. ロコモア™による歩行速度の増加効果

これまでの研究において筋機能に対して様々な効能を示すケルセチン配糖体に加えて、筋力増加作用を示すイミダゾールペプチドのアンセリン<sup>6)</sup>、膝関節の健康に寄与するグルコサミン塩酸塩およびコンドロイチン硫酸の4つの成分を独自配合したロコモア™を開発した。

ロコモア™を評価する移動機能の中で最も重要な指標の一つとして歩行速度に着目して、ロコモア™の有効性を検討した。歩行速度は、要介護リスクや平均寿命と関連することが報告されており、移動機能の簡便な評価指標として広く用いられている。また歩行速度の維持には、膝関節のみならず筋機能が重要であることから、運動器全体を評価する包括的な指標と考えられる。

ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験の結果、4成分の組合せの16週間摂取により、プラセボと比較して通常歩行速度が有意に増加した(図4)<sup>7)</sup>。また8週目では、4成分の摂取により膝伸展筋力の増加が見られ、膝関節機能を評価する日本版膝関節症機能評価尺度スコアの有意な改善が確認された<sup>7)</sup>。さらに単群オープン試験において、4成分の摂取は歩行速度や膝痛改善に加えて、歩容指標の一部である歩幅および足底角度の延長が確認された<sup>8)</sup>。以上の結果より、4成分の組合せは膝関節の違和感軽減および下肢筋力の増加により、地面に対する脚の蹴り出しが強くなることで歩行の推進力が高まり、歩幅や歩行速度が増加すると考えられた。

### おわりに

ロコモア™は、膝関節や筋肉に悩みを持つ多くの消費者から支持される商品となり、2013年の発売以降販売数を拡大し

続け、現在では脚対策サプリメントでシェア No.1 の商品である(図5)。さらに2024年10月から、国内で初めて「軽い運動との併用で、加齢により衰える筋肉の柔軟性(ひざ関節を完全に曲げた状態での筋肉の柔らかさ)の向上」を表示する機能性表示食品としてリニューアルした。今もお高齢化が進む日本において、運動器に対して多面的な効果を発揮するロコモア™が今後も多くの方々の健康の維持・増進に寄与することを期待したい。

### (引用文献)

- 1) Kitamura B, Iidaka T, Horii C, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Otsuka Y, Izumo T, Tanaka T, Rogi T, Shibata H, Tanaka S, Yoshimura N. Ten-year trends in values of joint space width and osteophyte area of knee joints: Comparison of the baseline and fourth ROAD study surveys, *Osteoarthritis. Cartil. Open*, 6, 100454 (2024).
- 2) Nagai A, Kaneda Y, Izumo T, Nakao Y, Honda H, Shimizu K. Quercetin induces a slow myofiber phenotype in engineered human skeletal muscle tissues, *FASEB J.*, 38, e70009 (2024).
- 3) Ohmae S, Akazawa S, Takahashi T, Izumo T, Rogi T, Nakai M. Quercetin attenuates adipogenesis and fibrosis in human skeletal muscle, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 615, 24–30 (2022).
- 4) Maeda A, Yamagishi M, Otsuka Y, Izumo T, Rogi T, Shibata H, Fukuda M, Arimitsu T, Yamada Y, Miyamoto N, Hashimoto T. Characteristics of the passive muscle stiffness of the vastus lateralis: a feasibility study to assess muscle fibrosis, *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 18, 8947 (2021).
- 5) Otsuka Y, Miyamoto N, Nagai A, Izumo T, Nakai M, Fukuda M, Arimitsu T, Yamada Y, Hashimoto, T. Effects of quercetin glycoside supplementation combined with low-intensity resistance training on muscle quantity and stiffness: a randomized, controlled trial, *Front. Nutr.*, 9, 912217 (2022).
- 6) Nagai A, Ida M, Izumo T, Nakai M, Honda H, Shimizu K. l-Anserine increases muscle differentiation and muscle contractility in human skeletal muscle cells, *J. Agric. Food Chem.*, 71, 8952–8958 (2023).
- 7) Kanzaki N, Ono Y, Shibata H, Moritani T. Glucosamine-containing supplement improves locomotor functions in subjects with knee pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Clin. Interv. Aging*, 10, 1743–1753 (2015).
- 8) Kanzaki N, Otsuka Y, Izumo T, Shibata H, Nagao H, Ogawara K, Yamada H, Miyazaki S, Nakamura Y. Glucosamine-containing supplement improves locomotor functions in subjects with knee pain—a pilot study of gait analysis, *Clin. Interv. Aging*, 11, 835–841 (2016).

**謝 辞** 本賞にご推薦頂きました京都大学・森直樹教授に深く感謝いたします。本研究開発に際し、多大なご指導・ご鞭撻を受け賜りました多くの先生方に厚く御礼申し上げます。また、ご支援・ご尽力頂きましたサントリーホールディングスおよびグループ会社の関係者の皆様にも心より感謝申し上げます。

## 涙のでないタマネギ『スマイルボール』とその関連技術の開発



ハウス食品グループ本社株式会社

## はじめに

タマネギ (*Allium cepa* L.) はネギ属に分類され、その起源は中央アジアと言われている。タマネギの歴史は非常に古く、5,000年前の古代エジプト時代から栽培、消費されてきたことが記録されている。タマネギの最大の特徴は、催涙性や舌が焼けるような辛みと特有の香味である。この特徴は多くの国の食文化において調理に活用され、現在、タマネギは世界中で栽培されている重要な野菜の一つとなっている。年間生産量は世界第2位のおおよそ1.1億トンであり、日本では120万トンが生産されている。

ここではハウス食品グループが進めてきたタマネギ研究の取り組みとして「催涙成分合成酵素 (Lachrymatory Factor Synthase: LFS) の発見から涙のでないタマネギの作出」を中心にその関連技術の開発について述べる。

## 1. タマネギ研究のきっかけと催涙成分合成酵素の発見

生タマネギを切った時に感じる催涙性やタマネギ特有の匂いは誰もが体感したことがあると思う。しかしながら、催涙成分 (Lachrymatory Factor: LF) が、元々タマネギ中に存在するものではなく、タマネギの組織や細胞が破碎されたことによって初めて生成されるものだという事はそれほど知られていない。タマネギを切ると、タマネギ中に豊富に含まれる含硫化合物である *trans*-1-propenyl-L-cysteine sulfoxide (PRENCISO) がアリイナーゼによって分解されて生じる 1-propene-1-sulfenic acid (PSA) を経て、LF が生成される。アリイナーゼ分解後の反応、すなわち、PSA から LF への変換は、長い間、非酵素的に進むとされてきた。しかし、この反応に LFS が関与していることが弊社の研究により明らかになった (図1)<sup>1)</sup>。

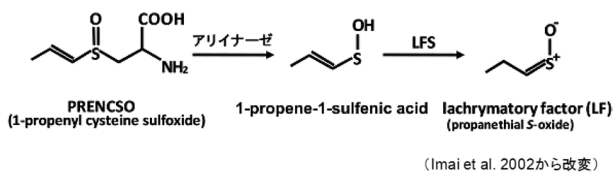


図1. タマネギの催涙成分生成経路

この研究のきっかけは、レトルトカレーの製造工程でのトラブルであった。レトルトカレーの製造では、タマネギとニンニクを炒める工程がある。通常、この工程では、きつね色の炒煎物が得られるが、これが緑色になってしまう現象 (緑変) が観察された。

緑変は、原料中の成分が設計外の反応をしている結果であり、食品製造上、大きな問題である。そこで、この緑変がどのような機構で発生するのかを科学的に解明する研究を開始した。その結果、緑変現象には、タマネギ中の PRENCISO、ニン

ニク中の Alliin (ACSO)、これらを分解する酵素アリイナーゼ、アミノ酸の4つの成分が関与することを明らかとし、緑変の発生を防止する根本的な解決策をたてることができた。

その研究の過程で、実験に用いていた粗精製アリイナーゼがニンニク由来である方が、タマネギ由来である時よりも、常に多くの緑変色素が誘導されることが見出された。この気づきをもとに検討を進めた結果、PRENCISO をタマネギ由来のアリイナーゼ (粗精製物) で分解すると、催涙成分が検出されたのに対し、PRENCISO をニンニク由来アリイナーゼ (粗精製物) や、単一に精製したタマネギ由来のアリイナーゼで分解した場合には催涙成分は全く検出されないことが判明した (図2)。

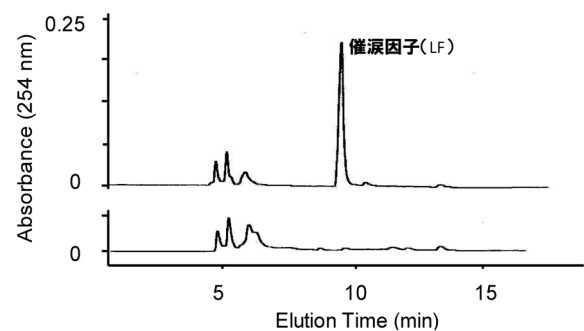


図2. 粗精製アリイナーゼの由来と催涙成分の関係

上：タマネギ由来の粗精製アリイナーゼ使用

下：ニンニク由来の粗精製アリイナーゼ使用

PRENCISO をアリイナーゼで分解すると催涙成分が生成すると言うことが当時は定説になっていたが、得られた実験結果から、定説が間違いであることと、PRENCISO から催涙成分を生成するには、アリイナーゼ以外の別の成分が必要であり、その成分はタマネギ由来のアリイナーゼ (粗精製物) に含まれていることが分かった。またタマネギ由来のアリイナーゼ (粗精製物) で PRENCISO を分解すると、分解物の一部が催涙成分になってしまったため、色素中間体の量はその分減っていたことが、色素生成量の違いの原因であった。

その後、弊社では、タマネギ由来のアリイナーゼ (粗精製物) から催涙成分を生成する成分の精製を行い、催涙成分合成酵素 (LFS) と命名した新しい酵素を発見した。

## 2. 涙のでないタマネギ『スマイルボール』の開発

LFS の発見は、非酵素的に進行するために制御できないと考えられていた LF 生成が特異的な遺伝子 (アリイナーゼ、LFS) によって制御されていることを明らかとした。このことは突然変異誘発、古典的な育種といった手段を用いることで催涙性を示さない「涙のでないタマネギ」作出の可能性を示唆した。

そこで弊社では、非遺伝子組み換えアプローチによる作出を目指して、理化学研究所にご協力いただき、重イオンビームに

よる突然変異誘発を進めた。具体的には、Ne イオンビーム照射したタマネギ乾燥種子群を出発材料として、照射種子からのタマネギ球栽培、収穫タマネギ球集団からの目的個体の選抜、選抜個体からの採種、その後代の栽培・選抜・採種を繰り返した。

例えば、花の色、草丈など外観の異なる変異体であれば、栽培集団からの選抜は比較的容易であると考えられる。しかしながら、涙のでない形質は外から観察しても違いを見出すことはできない。従って、目的個体の選抜は、収穫した全てのタマネギの成分変化や遺伝子の働きを調べていくという気の長い過程であった。過去からのタマネギ研究の技術蓄積をベースにした効率的で論理的な判定法を確立できたことが成功のカギになったと考えている。このような選抜・育種を続けた結果、4世代目に2系統（#6系統、#10系統）の涙のでないタマネギの作出に成功した。その2系統のLF生成量を示した（図3）。

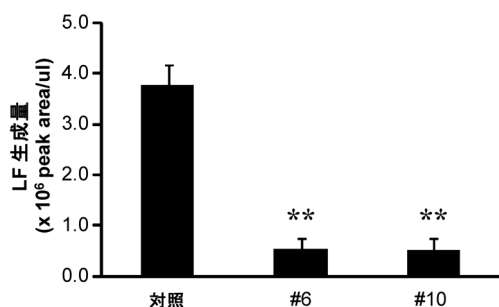


図3. 催涙成分生成量の比較（組織破碎90秒後）  
対照は長日系の一般的なタマネギ5個体の平均値。  
#6, 10は19個体の平均値。誤差線は標準偏差。  
\*\*はDunnett法で1%以下の有意差。

またこれら系統を解析した結果、催涙成分の生成に関与する3つの成分（PRENCISO, アリイナーゼ, LFS）のうち、主要なアリイナーゼ遺伝子が欠損していることが判明した。さらに、このアリイナーゼ欠損タマネギでは、催涙成分による辛みも著しく低下し、催涙性が無いだけでなく、通常は強い辛みのため感じる事が出来ない甘さを生食時も楽しめる新しい価値もあることがわかった。タマネギのアリイナーゼはmulti copy geneであるが、高発現している1つの主要なアリイナーゼが存在し、それを欠損させることで、涙のでない、辛みのない形質を持ったタマネギができたのである<sup>4)</sup>。このタマネギの形質を固定化し、北海道にて商業的な栽培・商品化を図り、商品名『スマイルボール』として2015年より市販するに至っている。

表1. スマイルボールの特徴

	普通タマネギ	新タマネギ	スマイルボール
特徴	一般的なタマネギ。ほぼ一年中流通。	2~5月限定のみずみずしくて辛みの弱いタマネギ。「泉州タマネギ」など。	ハウスが世界で初めて開発した辛みゼロのタマネギ。遺伝子組換えではない。
辛み (LF)	強い	弱い	感じない
甘み (糖度)	8-10	4-6	8-10
ケルセチン	基準 = 1 とすると	0.25	1.0

このタマネギの催涙性や辛みのない形質は後代に遺伝可能であった。現在、新たな涙のでない、辛みのないタマネギを生み出す育種親として使用し、辛みのないタマネギカテゴリー創出を目指した育種が進んでいる。また弊社では、交配後の選抜に

役立つ新たな遺伝子マーカーも作製し、育種の過程での活用も進んでいる。

### 3. 関連技術の開発

催涙成分の発生機構解明で得られた知見をもとに、保存性の高い『催涙キット』の開発、アリイナーゼではなくLFSを標的にしたLFS抑制タマネギの作出とその成分分析にも発展している<sup>2)</sup>。催涙キットは、弘前COIの大規模健診にて、涙液採取に用いられ、涙液成分と健康との関係を解析する研究に活用されている。またLFS抑制タマネギに関しては、LFSを抑制することで新たな機能性成分が増加することが見いだされ、機能性成分研究に寄与している<sup>3)</sup>。その他にもLFSはスルフェン酸を基質にする新しいタイプの酵素であったため、立体構造の解析も進み、詳細な反応機構も解明された<sup>5)</sup>。このように基礎研究分野での成果にも繋がっている。

### おわりに

我々は、製造現場で起きた変色現象の反応機構の解明から、タマネギの催涙成分生成に重要な酵素LFSを発見した。また研究結果をもとに、涙のでない新しいタマネギを実用化した。

今回作出したタマネギは辛みがないので“水さらし”をすることなく生食できる。この特性は、調理時の手軽さを提供することに加え、水さらしによる成分の流出を抑え、タマネギ本来の甘さや栄養をまるごと摂取することに繋がる。それに加え、辛みがないことで、厚切りタマネギを生食したり、タマネギをそのままジュースにして摂ったりといった“タマネギの新しい生食場面”を提供することができると考える。

我々は、このタマネギが、食の楽しさを広げ、お客様の涙を減らすだけでなく、お客様の笑顔が増えることに繋がると考えている。このタマネギが世の中のタマネギの食べ方を変え、いつの日か、タマネギの代名詞が「涙や辛さから、甘さや美味しさに置き換わる」ことを目指して今後も研究開発に取り組んでいきたい。

### (引用文献)

- 1) Imai S, Tsuge N, Tomotake M, Nagatome Y, Sawada H, Nagata T, Kumagai H, An onion enzyme that makes eyes water. *Nature*, 419 (6908), 685 (2002).
- 2) Eady C.C., Kamoi T., Kato M., Porter N. G., Davis S., Shaw M., Kamoi A., Imai S., Silencing onion lachrymatory factor synthase causes a significant change in the sulfur secondary metabolite profile. *Plant Physiology*, 147, 2096-20106 (2008).
- 3) Aoyagi M., Kamoi T., Kato M., Sasako H., Tsuge N., Imai S., Structure and bioactivity of thiosulfonates resulting from suppression of lachrymatory factor synthase in onion. *J. Agric. Food Chem.*, 59, 10893-10900 (2011).
- 4) Kato M., Masamura N., Shono J., Okamoto D., Abe T., Imai S., Production and Characterization of tearless and non-pungent onion. *Scientific Reports* 6: 23779 DOI: 10.1038/srep23779 (2016).
- 5) Arakawa T., Sato Y., Yamada M., Takebe J., Moriwaki Y., Masamura N., Kato M., Aoyagi M., Kamoi T., Terada T., Shimizu K., Tsuge N., Imai S., Fushinobu S., Dissecting the stereocontrolled conversion of short-lived sulfenic acid by lachrymatory factor synthase. *ACS Catal.* 10, 9-19 (2020).

謝 辞 本賞に推薦いただきました石川県立大学熊谷英彦先生、並びにご指導・共創いただいた皆様方に心より御礼申し上げます。





## 生体・食品における脂質分子のレドックス制御とその意義

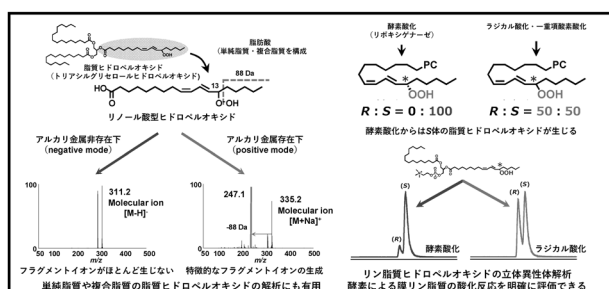
東北大学大学院農学研究科 伊藤 隼 哉

### はじめに

脂質は生体では生体膜の構成因子やシグナル伝達物質、エネルギーの貯蔵などの生理機能において、食品では食味や香り、物性や栄養素としてそれぞれ重要な役割を担っている。これらの脂質分子は何らかの酸化原因（ラジカル、一重項酸素、酵素など）によって酸化され、酸素が結合することでヒドロペルオキシ基（-OOH基）を有する脂質ヒドロペルオキシドとなる。脂質ヒドロペルオキシドは生体では疾患や老化の発症や進行、食品では食味の低下や栄養素の減衰、不快臭の原因になると考えられており、これらを予防するために脂質ヒドロペルオキシドの生成を制御すること、すなわちレドックス制御は様々な研究領域において極めて重要な課題である。本研究では、主に質量分析を活用した分析技術を基盤に、生体・食品における脂質分子のレドックス制御機構やその意義の解明に取り組んできており、その概要を下記に示す。

### 1. 脂質の酸化一次生成物である脂質ヒドロペルオキシドの高感度・高選択的な質量分析法の構築

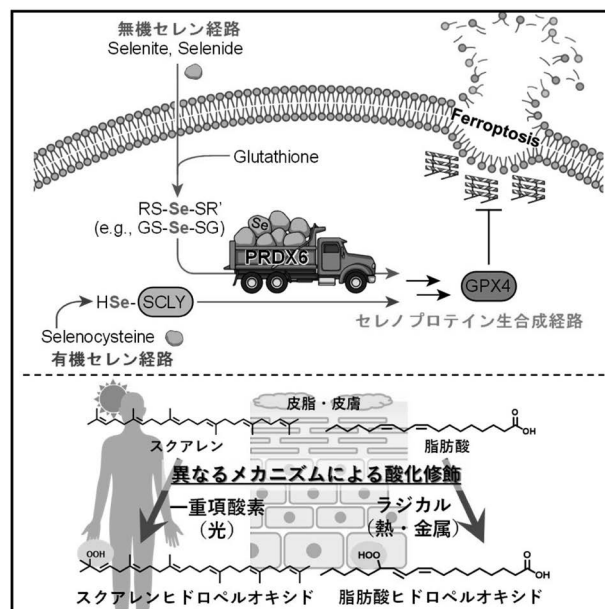
脂質ヒドロペルオキシドは、ヒドロペルオキシ基の結合位置や立体構造が異なる異性体が存在し、重要な点として、それぞれの酸化機構ごとに特徴的な異性体が生じる。したがって、ヒドロペルオキシ基近傍の詳細な構造情報を解析できれば、脂質の酸化原因の特定が可能である。この特定に向け、私達の研究グループでは、リン脂質ヒドロペルオキシドの異性体解析に有用な質量分析法を構築した[1]。筆者は、本法をトリアシルグリセロールなどの単純脂質やリン脂質などの複合脂質の構成因子である脂肪酸に応用し、ラジカル酸化や一重項酸素酸化を見極めるために、脂肪酸ヒドロペルオキシドの幾何・位置異性体を高感度・高選択的に解析可能なアルカリ金属イオンを用いた質量分析法を構築した[2]。さらに、生体や食品における酸化酵素であるリポキシゲナーゼによる膜リン脂質の酸化反応を評価するために、キラルカラムと質量分析を組み合わせ、リン脂質ヒドロペルオキシドの立体異性体（RS異性体）の解析方法を構築し、生体や食品の酵素酸化の評価を可能とした[3]。これらの分析技術を基盤として、生体や食品の酸化原因の解明を通して、レドックス制御機構の解明や効果的な予防法の構築を目指して研究を進めてきた。



### 2. 生体における脂質分子のレドックス制御機構の評価

生体における脂質酸化が関連する生命現象として、フェロトーシスが近年注目を集めている。フェロトーシスは脂質過酸化により発動する細胞死であり、ヒトの様々な疾患（がん、アルツハイマー病など）に関わり、創薬標的として世界的に注目されており、植物や原始生物を含め、生命体の進化過程で保存されてきた細胞死様式であると考えられている。そのため、生物はそれぞれのレドックス制御機構を構築し、生体内の脂質酸化に対抗しうる手段を備えている。例えば哺乳類では、酸化脂質を還元解毒するグルタチオンペルオキシダーゼ4（GPX4）がフェロトーシスの主要な調節因子を担っている。GPX4は、微量必須金属セレンを反応性の高いセレノシステインの形として活性部位として利用することで、脂質ヒドロペルオキシドの還元解毒作用を発揮する。筆者は、細胞内セレンのキャリアタンパク質であり、GPX4の発現を調節するタンパク質としてPRDX6を同定し[4]、また、GPX4の汎用性の高い評価系を開発した[5]。さらに、GPX4非依存性の制御機構として、緑黄色野菜や特定の細菌により生産され、ヒトにおいてはビタミンとして重要な機能性成分であるビタミンKもまた、フェロトーシスを強力に防ぐ作用を有することを見出した[6]。

さらに、ヒト皮脂を構成する脂質の酸化にも着目して研究を進めてきた。皮脂の主要成分であるスクアレンであり、スクアレンの酸化により生じるスクアレンヒドロペルオキシドは、ニキビやシワといった皮膚の状態、ひいては皮膚疾患につながると考えられている。この制御に向けて、皮脂の酸化メカニズムを評価し、皮脂においては脂質の種類により酸化メカニズムが異なる（スクアレン：一重項酸素酸化、脂肪酸：ラジカル酸化）ことを明らかにした[7]。

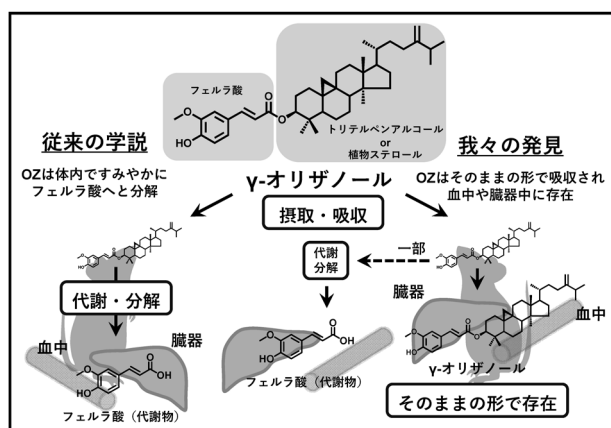


### 3. 食品の脂質分子の酸化メカニズムの評価と予防法の構築

食品でも同様に、脂質の酸化は食品劣化につながり、故に、食品中の脂質酸化を制御するために酸化のメカニズムを知ることは極めて重要である。筆者は上述の質量分析を用いた脂質ヒドロペルオキシド分析法をさらに高度化し、実際の食品における酸化メカニズムの評価を達成した。例えば店頭に並ぶ食用油は、保管中において光による一重項酸素酸化を受けていることを明らかにした[8]。さらに、脂質含量が少ない飲料(ウィスキー・ブランデー)においても、本法により極微量の脂質ヒドロペルオキシドを検出することに成功し、その酸化メカニズムの評価を達成した[9]。さらに、従来からの重要な課題である牛乳などの乳製品の光劣化の酸化メカニズムを明らかにしつつある。また、本法は食品のみならず化粧品といった化成品にも応用が可能であり、製品中の脂質を正確に捉えることで、酸化メカニズムの評価を可能としている。そして、明らかにした酸化メカニズムをもとに、より効果的な抗酸化成分の選択など、最適な酸化制御法の構築を目指している。

### 4. 生体・食品における脂質分子のレドックス制御に資する食品機能成分の探索と活用

脂質分子の酸化抑制・制御に資する抗酸化成分、特に食品機能性成分の研究を進める上で、摂取成分の吸収代謝の理解は極めて重要である。そのため、筆者は、質量分析をはじめとした種々の分析技術を基盤に、高感度・高選択的な分析手法を開発し、機能性成分の吸収と代謝機構の評価やその活性本体の解明に取り組んできた。その一例として、米に特徴的に含まれ、抗酸化をはじめとした様々な機能性を有する $\gamma$ -オリザノールの機能性や吸収代謝機構を検証してきた。 $\gamma$ -オリザノールの吸収代謝に関しては、摂取後に体内ですみやかにフェルラ酸へと分解されると考えられてきた。この従来の学説に対し、 $\gamma$ -オリザノールがそのままの形で体内に吸収され、一部はそのままの形で血中や臓器中に存在することを明らかにした。加えて、米に特徴的であると考えられてきた $\gamma$ -オリザノール分子種が大麦にも存在することを構造解析により証明し、 $\gamma$ -オリザノールの生合成経路の解明につながる新たな知見を見出した[10]。



### おわりに

このように、生体・食品のレドックス制御機構は多岐にわたっており、その制御は極めて緻密かつ厳密であることが明らかとなってきた。このような一見複雑に考えられるレドックス機構を、質量分析を中心とした分析技術を基盤で紐解くこと

で、さらなる理解の深化につながると期待できる。このような研究成果は脂質分子を中心とした様々な成分の解析にも有用であると考えられ、さらなる知見の獲得につながると考えられ、それらの研究成果を以て、今後も我が国および国際的な健康増進に貢献したいと考えている。

### (引用文献)

- 1) S. Kato, et al., Liquid chromatography-tandem mass spectrometry determination of human plasma 1-palmitoyl-2-hydroperoxyoctadecadienoyl-phosphatidylcholine isomers via promotion of sodium adduct formation. *Anal. Biochem.*, 471, 51-60(2014)
- 2) J. Ito, et al., Tandem mass spectrometry analysis of linoleic and arachidonic acid hydroperoxides via promotion of alkali metal adduct formation. *Anal. Chem.*, 87, 4980-4987(2015)
- 3) J. Ito, et al., Direct separation of the diastereomers of phosphatidylcholine hydroperoxide bearing 13-hydroperoxy-9Z,11E-octadecadienoic acid using chiral stationary phase high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. A*, 1386, 53-61(2015)
- 4) J. Ito, et al., PRDX6 dictates ferroptosis sensitivity by directing cellular selenium utilization. *Mol. Cell*, 84, 4629-4644(2024)
- 5) T. Nakamura, and J. Ito, et al., A tangible method to assess native ferroptosis suppressor activity. *Cell Rep. Methods*, 100710(2024)
- 6) E. Mishima, et al., A non-canonical vitamin K cycle is a potent ferroptosis suppressor. *Nature*, 608, 778-783(2022)
- 7) A. Ishikawa et al., Linoleic acid and squalene are oxidized by discrete oxidation mechanisms in human sebum. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1500, 112-121(2021)
- 8) J. Ito, et al., A novel chiral stationary phase LC-MS/MS method to evaluate oxidation mechanisms of edible oils. *Sci. Rep.*, 7, 10026(2017)
- 9) J. Ito, et al., Evaluation of lipid oxidation mechanisms in beverages and cosmetics via analysis of lipid hydroperoxide isomers. *Sci. Rep.*, 9, 7387(2019)
- 10) J. Ito, et al., Definitive evidence of the presence of 24-methylenecycloartanyl ferulate and 24-methylenecycloartanyl caffeate in barley. *Sci. Rep.*, 9, 12572(2019)

**謝 辞** 本研究成果は、東北大学大学院農学研究科食品機能分析学(旧：機能分子解析学分野)およびドイツ・ヘルムホルツセンターミュンヘンで行われたものです。学生時代に本研究の端緒となる研究課題を与えて下さり、現在に至るまで常に手厚いご指導・激励を賜りました恩師であり、本奨励賞にご推薦くださいました仲川清隆先生(東北大学教授)に心より感謝申し上げます。学生時代より共に過ごし、ご指導・ご助言を賜りました加藤俊治先生(東北大学准教授)、乙木百合香先生(東北大学助教)、清水直紀先生(東北大学助教)に御礼申し上げます。また、様々な場面で多くのご助言やご協力を頂いております小倉由資先生(東京大学准教授)深く感謝申し上げます。留学先において、新しい価値観を経験させていただき、研究の厳しさと面白さをご教示下さった、ヘルムホルツセンターミュンヘンのProf. Marcus Conradと三島英換先生の力強く温かなご指導に心から感謝申し上げます。本研究成果は、東北大学大学院農学研究科食品機能分析分野の修生・在学生を中心とした、多くの共同研究者の方々によって積み上げ、築き上げられた掛け替えのないものです。ご協力・ご支援くださいました皆様に心より御礼申し上げます。最後になりますが、日頃から温かいご支援をいただいております日本農芸化学会東北支部の先生方に厚く御礼を申し上げます。





## 生物間相互作用に関わる微生物多糖リアーゼの構造生命科学とその応用展開に関する研究

京都大学大学院農学研究科 小 倉 康 平

### はじめに

ウロン酸を含む多糖は生命環境の様々な場所に存在し、微生物はウロン酸含有多糖を資化することで宿主や周辺微生物と正あるいは負の相互作用関係を形成している。本研究では、褐藻類の主要な構成成分であるアルギン酸ならびに動物細胞上に豊富に存在するヒアルロン酸を分解する微生物多糖リアーゼに焦点をあて、多糖リアーゼがもつ分子メカニズムを解明し、分解による周辺微生物との相互作用や宿主への病原性について研究を進めることで、海洋資源の利用や感染症防除につながる知見を得ることを目指した。

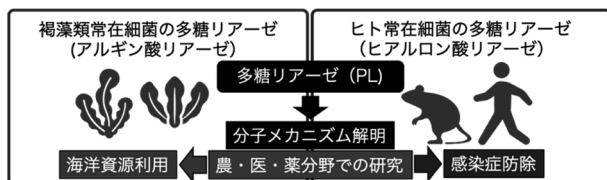


図1. 研究の総括図

### 1. 多糖リアーゼ (PL) 7 と 14 アルギン酸リアーゼの分子メカニズム

アルギン酸は、褐藻類と一部の細菌が合成する多糖の一種であり、 $\beta$ -D-マンヌロン酸 (M) と  $\alpha$ -L-グルロン酸 (G) の2種類のウロン酸が直鎖状に重合した高分子酸性多糖である。アルギン酸リアーゼは、アルギン酸におけるグリコシド結合を  $\beta$  脱離反応により切断する。難消化性多糖であるアルギン酸の分解メカニズムの解明は、藻食性微生物の代謝・生理 (生物間相互作用) 機構の理解、アルギン酸を主成分とする緑膿菌バイオフィルムの除去剤としての応用、および生理活性を有するオリゴアルギン酸の開発・設計に直結するが、酵素分子が示す触媒反応・基質認識機構については多くが不明である。筆者は、一次構造 (アミノ酸配列) により分類される多糖リアーゼ (polysaccharide lyase, PL) のうち、PL7 ファミリーに属する *Sphingomonas* 属細菌 A1 株由来 A1-II' と PL14 ファミリーのクロレラウイルス由来 vAL-1 を主な対象として、2つのファミリーに属するアルギン酸リアーゼの構造機能相関を明らかにした。

#### 1-1. PL7 ファミリーアルギン酸リアーゼ A1-II'

アルギン酸は、M および G の構成比により、M が豊富な領域 (M ブロック)、G ブロック、MG 混在ブロックに分けられる。他の多くのアルギン酸リアーゼがいずれかのブロックを優先して切断するのに対して、PL7 ファミリーのアルギン酸リアーゼ A1-II' は全てのブロックに対して同等の活性を示すという特徴を示した。X線結晶構造解析により A1-II' の立体構造を決定 (分解能 1.0 Å) したところ、本酵素は  $\beta$  ジェリーロール構造を有し、触媒残基 Arg-Asn-His-Tyr を中心とした強固な

水素結合ネットワークを形成していた。触媒残基の部位特異的変異体を用いた糖複合体結晶構造 (分解能 1.6 Å 程度) から、M ブロックと G ブロック両方との結合を可能にする構造要因として、2種類のヒドロキシル基結合サイトを本酵素が還元末端側に有していることを明らかにした<sup>1)</sup>。

#### 1-2. PL14 ファミリーアルギン酸リアーゼ vAL-1

クロレラウイルス由来 vAL-1 は、宿主であるクロレラに対して溶解活性を示す。本酵素は N 末端側細胞壁結合ドメインと C 末端側活性ドメインをもち、C 末端側がアルギン酸リアーゼ活性を有することを見いだした。PL14 ファミリーに分類された vAL-1 の立体構造を決定したところ (分解能 1.8 Å)、PL7 ファミリーとはアミノ酸配列が大きく異なるにもかかわらず、共通の基本骨格 ( $\beta$  ジェリーロール構造) を有していた (図2)。一方で、PL5、PL7、PL8 ファミリーでは糖の種類にかかわらず Arg-Asn-His-Tyr が共通して触媒反応を担うが、本酵素の触媒反応中心は Arg-Lys-Tyr-Tyr により構成されていた。また本酵素の特徴として、pH 7 ではアルギン酸から二〜四糖を、pH 10 では二糖のみを産生する pH 依存的な作用様式 (pH 7 エンド型、pH 10 エキソ型) を示した。酵素-糖複合体結晶構造において、糖は pH 7 ではクレフトの外側、pH 10 では内側に結合していたことから、本酵素は糖との結合様式を pH 依存的に変化させることで、固有の作用様式を発現させることを明らかにした<sup>2)</sup>。

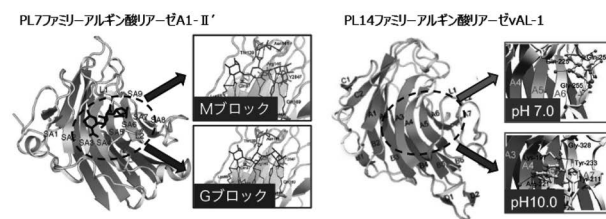


図2.  $\beta$  ジェリーロール構造をもつアルギン酸リアーゼ2種 (それぞれの全体構造と糖結合様式)

### 2. アルギン酸リアーゼを介した海洋生物間相互作用

ブルーカーボンの貯蔵庫である褐藻類は地球上で最も豊富なバイオマスの一つであるが、その活用には効率的な分解システムの創出が必要である。その分解システム構築を目指す上で、筆者らは、海水と褐藻類における海洋微生物の多糖分解機構とそれによる生物間相互作用に着目し、褐藻類多糖 (ラミナリンとアルギン酸) 添加による細菌叢の変化や単離微生物の性状について解析した。

#### 2-1. 褐藻類由来の低温下で増殖する *Pseudoalteromonas distincta* のアルギン酸リアーゼ

褐藻類が存在する海水中の細菌叢では、*Pseudoalteromonas* 属が優勢であった。また、褐藻類の主たる多糖ラミナリンを含む最少培地に褐藻類サンプルを接種し、海水温度を模倣した低



温下 (15℃) で培養すると, *Pseudoalteromonas* 属が支配的となった. ドラフトゲノム解析の結果, 分離株は *Pseudoalteromonas distincta* として同定され, ラミナリン分解酵素に加え, PL6 と PL7 ファミリーのアルギン酸リアーゼ遺伝子を検出した. また本分離株は, アルギン酸を代謝産物へと迅速に変換する能力を有していた. 以上の結果より, *P. distincta* は低温条件下でラミナリンとアルギン酸を迅速に分解する酵素を産生することで, 宿主としての褐藻類中に常在することを明らかにした<sup>3)</sup>.

## 2-2. アルギン酸リアーゼによる分解・代謝を介した褐藻-細菌-酵母間相互作用

海水および褐藻類混合サンプルをアルギン酸最少培地に接種すると, *Marinomonas* 属および *Vibrio* 属細菌が優勢となった. アルギン酸集積培養の後に, PL7 ファミリーアルギン酸リアーゼ遺伝子をもつ3種の *Vibrio* 属細菌に加え, 酵母 *Candida intermedia* を分離した. *C. intermedia* はアルギン酸を炭素源として生育しなかったが, *Vibrio* 分離株 (特に *V. alginivorus*) との共培養により増殖した. これらの結果から, *C. intermedia* は *Vibrio* 属細菌のアルギン酸代謝を介した栄養供給により増殖することを明らかにした. さらに *V. alginivorus* との共培養により油糧海洋酵母 *Yarrowia lipolytica* も生育可能となり, その生育に伴い油脂が生産されることを明らかにし, 褐藻類を標的とする海洋 *Vibrio* 属細菌のアルギン酸リアーゼを介した生物間相互作用が, 酵母による工業的有用物質生産に貢献する可能性を提示した<sup>4)</sup>.

## 3. PL8 ファミリーヒアルロン酸リアーゼ産生ヒト常在細菌による宿主障害機構

多糖リアーゼは, 難消化性である多糖を分解する点で産業的利用が期待される酵素であるが, 一方でヒトを含む宿主由来の多糖を分解し増殖する際には, その微生物が病原菌となる側面を有する. 急性レンサ球菌ストレスショック・壊死性筋膜炎の起原菌である溶血性レンサ球菌 *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE) は, 高齢者・糖尿病患者への感染症例数が顕著であり, 発症後は死亡あるいは予後不良の場合が多い. SDSE は健康なヒトの咽頭や皮膚などから分離されるが, そのヒト組織常在性や本菌固有の病原性に関する知見は乏しい. 筆者らは, SDSE の常在から感染症惹起に至る機序を詳らかにすることを目的として, ヒト皮膚や粘液層に多く存在する酸性多糖ヒアルロン酸に着目し, SDSE 由来 PL8 ファミリーヒアルロン酸リアーゼの機能とそれに伴う SDSE の常在性獲得と病原性惹起機構を解析した<sup>5)</sup>.

### 3-1. PL8 ファミリーヒアルロン酸リアーゼの大量発現による SDSE の増殖と常在

他の溶血性レンサ球菌 (*S. agalactiae* と *S. pyogenes*) と比較して, SDSE は PL8 ヒアルロン酸リアーゼ (HylD) を多量に分泌することで, ヒアルロン酸を単一炭素源とした培地で迅速に増殖した. 組換え大腸菌発現系 HylD は, pH 5.5 から 6.0 において顕著な酵素活性を示す固有の性状を有した. ヒト皮膚 pH は高齢化に伴い pH 6 程度まで上昇する一方で, ヒアルロン酸量は変化しないことから, 高齢者皮膚上での SDSE の常在には HylD 発現が鍵となることを明らかにした<sup>5)</sup>.

### 3-2. PL8 ファミリーヒアルロン酸リアーゼ依存的な SDSE の病原性惹起

HylD が病原性に関与するかを明らかにするため, マウス創傷・全身感染モデルを用いた解析を実施した. 創部の治癒時には, 一時的にヒアルロン酸量が増大することが知られている.

マウス皮膚に形成させた創部に SDSE 野生株ならび HylD 遺伝子欠損株を感染させると, 野生株は創部に残存し, 炎症マーカーであるマウス血清中のインターロイキン 6 (IL-6) が高値を示したが, 欠損株は免疫系により駆逐されていた. またマウスに SDSE を腹腔感染させた際の致死性は, HylD 遺伝子の欠損により大幅に減少した. 以上のことから, SDSE の産生する PL8 ファミリー HylD は, 常在性のみならず, 皮膚創部感染と全身性感染において主要な病原因子であることを明らかにした.

## おわりに

筆者は生物間相互作用に焦点を当てた応用微生物学と構造生物学を基盤とする構造生命科学を展開し, 多糖リアーゼの基質認識・反応触媒機構, アルギン酸リアーゼの作用を介した海洋生物同士の相互作用機構, および哺乳類常在病原細菌によるヒアルロン酸リアーゼ依存的な感染症惹起機構について研究を進めてきた. 今後はその経験を農芸化学分野研究に還元することを目指して活動していく.

## (引用文献)

- 1) Ogura K *et al.*, Substrate recognition by family 7 alginate lyase from *Sphingomonas* sp. A1. *Journal of Molecular Biology* 380(2): 373-85 (2008).
- 2) Ogura K *et al.*, Crystal structure of family 14 polysaccharide lyase with pH-dependent modes of action. *Journal of Biological Chemistry* 284(51): 35572-9 (2009).
- 3) Katsuhiko N *et al.*, Decomposition of brown algae in the ocean by microbiota: biological insights for recycling blue carbon. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 22; 88(12): 1487-1495 (2024).
- 4) Nakata S *et al.*, Potential role of alginate in marine bacteria-yeast interactions. *Applied and Environmental Microbiology* 90(12): e0168324 (2024).
- 5) Nguyen VA *et al.*, Novel hyaluronate lyase involved in pathogenicity of *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. *Frontiers in Microbiology* 11: 552418 (2020).

**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生物機能変換学分野と金沢大学新学術創成研究機構において行われました. 学部学生時から博士後期課程までの指導教員であり, 研究についての基礎をご指導いただきました京都大学名誉教授・村田幸作先生に心より感謝申し上げます. 現在筆者が所属する研究室を主宰されます京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻教授・橋本渉先生には, 学生時には日々の実験や研究活動で様々なご指導を賜り, 現在も教育や研究について多くのご支援いただいておりますこと, 深く感謝申し上げます. 学生時代や金沢大学在籍時に公私にわたりお世話になりました石川県立大学生物資源工学研究所教授・河井重幸先生に感謝申し上げます. 金沢大学新学術創成研究機構に若手 PI として所属していた際には, ユニットリーダーの須釜淳子先生 (現・保健衛生学部社会実装看護創成研究センター長) ならびに岡本成史先生 (現・大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻教授) に多くのご支援をいただきましたこと, 感謝申し上げます. これまでにお世話になりました京都大学大学院農学研究科, 千葉大学大学院医学研究院, Beth Israel Deaconess Medical Center 病理学部門, 国立国際医療研究センター研究所, 金沢大学新学術創成研究機構, 金沢大学医薬保健研究域保健学系の先生, 職員, 先輩, 後輩, 学生の皆様方に御礼申し上げます. 末尾となりましたが, 本賞にご推薦いただきました日本農芸化学会関西支部長の森直樹先生に厚く御礼申し上げます.



## 過酸化脂質の超高精度分析技術の開発と量子化学の融合による 脂質の酸化経路解明に向けた研究

東北大学大学院 農学研究科 加 藤 俊 治

### はじめに

脂質は私たちの身の回りに普遍的に存在し、さまざまな要因で酸化する。この脂質酸化は食品、工業品の品質低下や生体での疾患リスクの上昇を引き起こすため、食品、工学、医学といった幅広い分野でその抑制や制御が重要な課題となっている。脂質酸化は数千から数万の分子を生成する非常に複雑な反応であるが、筆者はその根底に、全ての反応を説明できる“原理原則”が存在すると考えており、この原理を解明し、脂質酸化を適切に制御（抑制、あるいは必要に応じて促進）する方法を開発することが、筆者の研究ビジョンである。

### 1. 酸化一次反応：脂質ヒドロペルオキシド異性体の生成

脂質の酸化一次反応は脂質ヒドロペルオキシド (LOOH) の生成である。この反応には様々な原因が考えられているが、化学的にはラジカル酸化、酵素酸化、一重項酸素酸化のいずれかの機構に分類される (図1)。重要な点としてラジカルのクエンチングには水素ラジカルドナーが、一重項酸素のクエンチングにはポリエン構造を有する化合物が有効であり、酵素酸化には酵素阻害が必要である。故に LOOH の生成制御には実際のサンプルで亢進している酸化機構を見極めることが重要となる。

脂質がいずれかの酸化機構によって酸化するとき、その機構に依存してヒドロペルオキシ基の位置の異なる LOOH 異性体が生成する (図1)。すなわち、ヒドロペルオキシ基の位置を解析できれば、サンプルで亢進する酸化機構を明らかにできる。しかし、この解析 (特にエステル脂質のヒドロペルオキシド) は、当時最新の質量分析器 (MS) でも不可能であった。こうした中で筆者は在学中、ふと LOOH が  $\text{Na}^+$  付加体を形成しやすいことに気づき<sup>1)</sup>、 $\text{Na}^+$  付加体のプロダクトイオンスペクトルを解析したところ、ヒドロペルオキシ基の位置を反映した開裂を生じていることがわかった (これは  $\text{H}^+$  付加体では見られない)。これが突破口となり、その後、本現象を応用してリン脂質<sup>1)</sup>、コレステロールエステル<sup>2)</sup>、トリアシルグリセロール<sup>3)</sup> など様々な脂質のヒドロペルオキシ基の位置を高精度に解析

し、患者血液・病態組織や食品で亢進する脂質酸化機構を明らかにしてきた。例えば、血中のリン脂質やコレステロールエステルの酸化機構は専らラジカル酸化であることを明らかにした<sup>1), 2)</sup>。また食用油脂は販売過程で主に光によって酸化されやすい可能性を示した他<sup>3)</sup>、現在、本手法を乳製品<sup>4)</sup>や生鮮食品 (魚)<sup>5)</sup>などの酸化機構解析へと展開している。

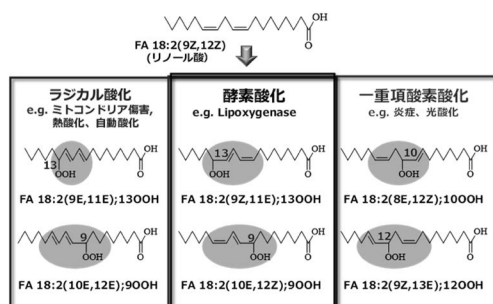
### 2. アルカリ金属付加体の分析

次に何故、 $\text{Na}^+$  付加体がヒドロペルオキシ基の位置を反映した開裂を生じるのか、その原理の追究を行った。過去の MS を用いた研究において、二重結合の近傍に酸素原子がある化合物は Cation- $\pi$  電子相互作用によりアルカリ金属と配位結合を形成しやすいことが報告されていた<sup>6)</sup>。大半の脂質酸化物は二重結合の近傍に酸素を有するため、LOOH も Cation- $\pi$  電子相互作用により  $\text{Na}^+$  と配位結合を形成していると考えられた。これを確認するため、LOOH と種々のアルカリ金属溶液 ( $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Rb}^+$ ,  $\text{Cs}^+$ ) を混合し MS に供したところ、いずれも  $\text{H}^+$  付加体は形成せず、すなわち優先的にアルカリ金属と付加体を形成しており、上記仮説を支持する結果となった。

次にアルカリ金属がヒドロペルオキシ基に結合した際に起きる反応について検討した。Xiyan らは Triazole-epothilone を対象に、種々のアルカリ金属付加体の開裂を密度汎関数理論を用いて考察している<sup>7)</sup>。この計算によれば、気相中においてプロトンと金属イオンの結合位置は明確に異なり、プロトンはアミンに電気的に結合するのに対し、金属イオンは複数の酸素原子に対して配位結合を形成する。そしてこれは微細な (しかし開裂を変化させるには十分な) 構造変化、すなわち原子間距離や水素結合の変化をもたらす。ここでアルカリ金属イオンは全て 1 価であるが、イオン半径が増加するに伴い、電荷はイオン表面に分散されるため、面積当たりの Cation- $\pi$  電子相互作用の強さは弱まっていく。それ故、開裂の変化はイオン半径が小さいほど現れやすく、 $\text{Rb}^+$  や  $\text{Cs}^+$  は付加体を形成するものの、開裂を起こさないまま外れてしまう場合が多い。

LOOH も  $\text{Rb}^+$ ,  $\text{Cs}^+$  付加体は開裂を起こさず、 $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$  付加体でのみヒドロペルオキシ基の位置に特徴的な開裂が生じることがわかった ( $\text{K}^+$  付加体はフラグメントイオンの強度が弱かった)。さらに、 $\text{Na}^+$  付加体は主に  $\alpha$ -開裂、 $\text{Li}^+$  付加体は Hock fragmentation を引き起こすことがわかり、LOOH のアルカリ金属付加体の開裂は付加する金属のイオン半径に依存することが示された。

すなわち、 $\text{Na}^+$  付加体がヒドロペルオキシ基の位置を反映した開裂を生じる理由として、LOOH の二重結合とヒドロペルオキシ基の酸素原子が Cation- $\pi$  電子相互作用により  $\text{Na}^+$  と配位結合を形成すると同時に原子間距離に変化が引き起こされた (結合が弱くなった) ためと考えられた (図2)<sup>8)</sup>。



● 部分の構造を解析することで脂質の酸化機構が推測できる

図1 脂質の酸化機構と LOOH 異性体構造



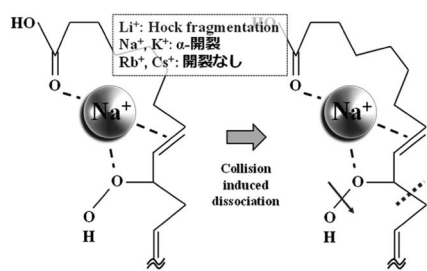


図2 LOOHとNa<sup>+</sup>の配位結合および衝突誘起開裂

### 3. 量子化学計算による脂質酸化部位の予測

LOOH異性体の標準品合成や解析を進める中で、ヒドロペルオキシ基が結合しにくい（もしくは結合しやすい）炭素が存在することが明らかになってきた。特に、カルボニル基側の二重結合には結合しにくい傾向がある。これまで各二重結合の酸化の難易に関しては、立体障害で考察される場合が多かった。こうした中で筆者は、「そもそも立体障害が無ければ、脂質の二重結合は等しく酸化されるのか」という疑問を抱き、現在、量子化学計算を用いて脂質分子のエネルギー状態や反応性の解析を進めている。

一例としてDHA分子のエネルギー状態をB3LYP/6-31G\*で計算したところ、興味深いことにHOMOは4位の二重結合にほとんど分布しておらず、主に鎖の中心やメチル基側に偏っていることが明らかになった（図3）。この結果は、例えば一重項酸素がDHAの4位や5位にはほとんど結合しない筆者らの結果と一致している。この他、トリアシルグリセロールのsn位の違いによる反応性の違いやリン脂質（プラズマローゲンなど）の反応性が量子化学計算によって明らかになりつつある。

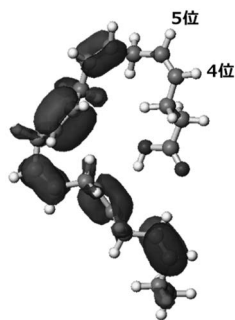


図3 DHA分子のHOMOの分布

### 4. 酸化二次反応：脂質ヒドロペルオキシドの分解

生成したLOOHはヒドロペルオキシ基の分解を介して、多種多様な酸化二次生成物へと分解していく。一般的に食品の風味に影響を与えたり、生体タンパク・核酸を修飾変性させたりするのはこの酸化二次生成物である。故に酸化二次生成物がどのような環境で、どのような脂質から生成するのか、すなわち多種多様な酸化二次生成物の生成を説明する“原理原則”を明らかにすることは、食品の品質維持・向上や疾患の発症メカニズム解明のために重要となる。従来、酸化二次反応の研究では、検出された化合物を基に脂質酸化経路を推測する手法、いわゆる「現象論」が主流であった。このアプローチでは観測された事実をもとに反応経路を説明するが、反応の根本的なメカニズムに踏み込むことは難しく、脂質酸化反応全体を矛盾なく説明できる「統一的な原理原則」を導くことはできていなかった。

筆者は質量分析におけるLOOHの開裂から着想を得て、酸化

二次反応（エポキシ化、開裂の場所、異性化、等）にいくつかの規則性を見出した。さらに活性化エネルギーおよび酸化二次生成物の自由エネルギーから脂質酸化反応全体を矛盾なく説明できる経路（原理原則）を構築した（図4、BBB論文賞（2024年度）<sup>9)</sup>。

この過程で例えば、有名な高反応性アルデヒドの一つであるAcroleinの新たな生成経路を予見し、さらにLC-MS/MS、GC-MS解析からこの予見が正しいことを証明した<sup>10)</sup>。さらに極最近、アミノ酸や核酸と高い反応性を持つジカルボニル化合物（GlyoxalとMethylglyoxal）の新たな生成経路を予見し、その証明を進めている。

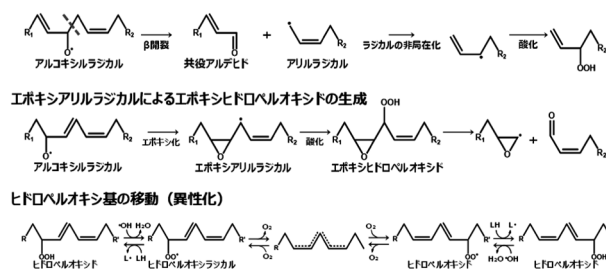


図4 LOOH分解の規則性（一例）

おわりに

近年、イオンの新たな開裂手法を備えたMSが登場し、著者らはその最新技術においてもアルカリ金属の有用性を確認している。これにより脂質の酸化修飾部位に関する新たな知見も得られている。また、コンピュータ技術の進化とともに、量子計算もますます現実的なツールとなりつつあり、この新しい技術の融合によって、さらに深い考察を得ることができると確信している。これらの手法を組み合わせ、本研究を次の段階へと進化させていきたい。

### （引用文献）

- 1) Kato, S. et al., *Anal. Biochem.*, **471**, 51-60 (2015).
- 2) Kato, S. et al., *Antioxidants*, **10**, 1598 (2021).
- 3) Kato, S. et al., *Sci. Food*, **2**, 1-11 (2018).
- 4) Saito, H. et al., *Food Res. Int.*, **178**, 113913 (2024).
- 5) Kusumoto, I. et al., *Sci. Rep.*, **13**, 1325 (2023).
- 6) Morisaki, N. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **50**, 935-940 (2002).
- 7) Duan, X. et al., *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **23**, 1126-1134 (2012).
- 8) Kato, S. et al., *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **32**, 2399-2409 (2021).
- 9) Miyazaki, R. et al., *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **87**, 179-190 (2023).
- 10) Kato, S. et al., *Sci. Food*, **6**, 21 (2022).

謝 辞 本研究を進めるにあたり、研究者としての道を支えてくれた両親と、日々支援を惜しまない家族に心より感謝申し上げます。また、在学中から現在に至るまで多大なご指導と奨励賞へのご推薦を賜りました東北大学大学院農学研究科の仲川清隆教授、ならびに本研究の機会を与えてくださいました東北大学未来科学技術共同研究センターの宮澤陽夫教授に深く感謝いたします。本研究は、大学や産業界の研究者、卒業生、在学生の皆様のご協力によって成し遂げられたものであり、心より御礼申し上げます。





富山県立大学工学部生物工学科 高田 啓

## 微生物におけるタンパク質合成反応の動態制御機構に関する研究

## はじめに

ゲノム DNA にコードされた遺伝情報を正しく読み写し、生命機能の担い手であるタンパク質の発現を保証することは、すべての生命にとって必須なプロセスである。特に、その最終段階である翻訳反応はその主役であるリボソームを含め多数の因子が関わり、複写された塩基配列上の遺伝情報を読み解き、アミノ酸配列へと変換する非常に複雑な反応である。そのため、そのエラー率は DNA 複製・転写反応と比べ高く、またリボソームの生合成を含め、翻訳反応の駆動は細胞内の最大のエネルギー消費過程である。さらに、医療分野で用いられる抗生物質の約30%はリボソームが標的であることも特筆すべき点である。「この曖昧で大食漢、そして脆弱性を秘めた超巨大複合体・リボソームを微生物はどのようにハンドリングしているのか?」、遺伝学・生化学的解析を中心に、翻訳装置を介した栄養状態の感知機構・抗生物質耐性機構・品質管理機構などに関して、筆者がこれまでモデル微生物・枯草菌を用いて行ってきた研究概要を以下に示す。

## 1. 翻訳伸長状態を介して、栄養状態を感知する仕組み：

## 緊縮応答機構に関して

「緊縮応答」とは微生物一般において保存されている環境適応機構の一つであり、アミノ酸欠乏などのストレスによって核酸小分子(p)ppGppの蓄積が誘導されると、遺伝子発現制御を介してアミノ酸合成が促進される一方で、DNA複製やリボソーム生合成などが阻害され、生体分子の無駄な消費が抑制される。緊縮応答機構の主要因子RSH (RelA/SpoT Homologue)は、アミノ酸枯渇により翻訳伸長途中で停止状態にあるリボソームとアミノアシル化されていないtRNA (deacylated tRNA)をシグナル分子として感知し、(p)ppGppの合成を誘導すると考えられてきた。一方で、RSHタンパク質の精製は非常に難しく生化学的な解析が困難であったため、その詳細な分子メカニズムは不明確であった。そのなかで、筆者は枯草菌RSHタンパク質であるRelおよびリボソームの精製法を確立に取り組み、翻訳停止状態のリボソームとdeacylated tRNAがトリガーとなってRelの(p)ppGpp合成活性が飛躍的に上昇することを試験管内再構成系によって明らかにした<sup>1)</sup>(図1)。また、

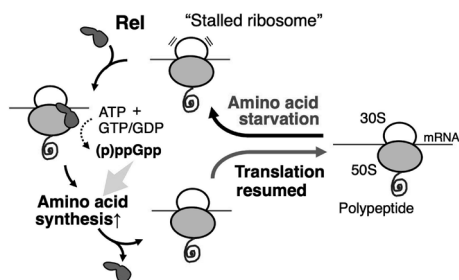


図1. アミノ酸飢餓によって誘導される緊縮応答制御

RelのC末端ドメインが翻訳停止状態のリボソーム及び deacylated tRNA を感知するセンサー機能を担っていることを明らかにした<sup>2)</sup>。さらに、(p)ppGppによるアロステリックな活性制御機構を発見し、詳細な解析により、(p)ppGppによるRSH活性化の分子メカニズムを明らかにした<sup>3)</sup>。この手法は高度好熱菌由来のRSHの機能解析に転用することができ、汎用性が高いものであることを実証した<sup>4)</sup>。

## 2. 抗生物質の遊離を誘導する仕組み：ARE-ABCF因子による抗生物質耐性機構とその進化に関して

近年、抗生物質の乱用による耐性菌の出現や環境汚染などの問題が深刻化している。抗生物質の大半はリボソームを標的とする天然化合物に由来し、その多くは土壌微生物の放線菌によって生産される。興味深いことに、放線菌が自身のリボソームを守るために保持する自己耐性遺伝子 (ARE-ABCF タンパク質)が、院内感染の原因となる病原性細菌など多くのバクテリアで保存されていることがわかってきた。ABCFはABCファミリーに一般的な膜貫通領域をもたず、他の膜タンパク質と共役して働くことで抗生物質の排出に寄与していると考えられてきたが、その作用メカニズムは不明であった。筆者は、枯草菌ARE-ABCFタンパク質 (VmlR)に着目し、VmlRがリボソームに直接結合し、抗生物質耐性に寄与することを明らかにし<sup>5)</sup>、発現制御の分子機構と合わせ<sup>6)</sup>、ARE-ABCFタンパク質の作用メカニズムを解明した。具体的には、Cryo-EMを用いた構造解析によって、VmlRがリボソーム上のtRNAの出口であるEサイトに直接結合し、2つの長い $\alpha$ ヘリックスからなる領域 (ARD: antibiotics resistant domain) がニードルのように翻訳活性中心 (PTC) まで入り込むことで抗生物質に作用し、抗生物質がリボソームから遊離することを明らかにした (図2)。既存の抗生物質耐性機構の多くは、「トランスポーターによる抗生物質の細胞外排出」や「酵素による化学的修飾を通じた不活化」で説明される。一方で、ARE-ABCFは抗生物質の標的に直接作用し、抗生物質の解離を促進する新しい作

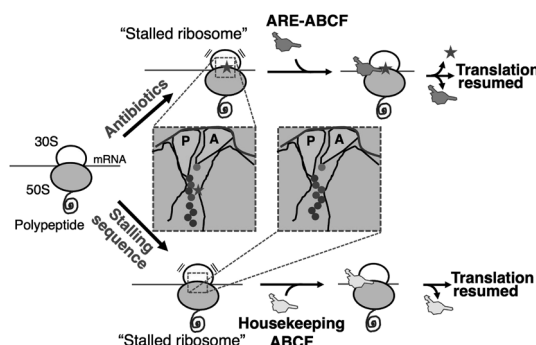


図2. 新規翻訳促進因子 ABCF の作用機序

用機序を示すタンパク質として注目されている。ARE-ABCF が耐性を付与する抗生物質のスペクトラムは多様であり、その多様性は翻訳活性中心に直接作用する ARD の長さやアミノ酸組成に起因すると考えている。

一方で、抗生物質耐性には寄与しない ABCF ホモログ (Housekeeping ABCF) が微生物一般に広く保存されており (通常、生物種あたり 2~4 コピー存在)、リボソームへの結合活性を有すると予想されるが、翻訳機構に対する機能は不明であった。筆者はこれら Housekeeping ABCF はリボソームが合成を苦手とするアミノ酸モチーフであるプロリン・正電荷および負電荷に富んだ連続配列によって生じる翻訳停滞を解消する翻訳促進因子であることを明らかにした<sup>7)</sup> (図2)。この結果は、多剤耐性遺伝子として注目されている ARE-ABCF 因子群が、翻訳促進因子を共通祖先として進化してきたことを示すものである。

### 3. 翻訳の曖昧さを補完する仕組み：翻訳品質管理機構に関して

遺伝情報を正確に読み写しタンパク質の発現を保証することは生命現象の根幹ですが翻訳反応中のエラーは翻訳伸長の停滞や異常タンパク質の凝集を引き起こすなど、生体機能に悪影響を及ぼすことが知られている。近年、このような翻訳の曖昧さを補完する翻訳品質管理機構 RQC (Ribosome-associated Quality Control) が真核生物において発見され、その分子機構の解明がホットトピックとなっている。さらに、枯草菌において真核生物の翻訳品質管理機構 RQC の主要因子 Rqc2 と配列相同性のある因子 RqcH が発見され、以下①-③の作用モデルが提唱されていた。①RqcH は翻訳停滞に伴い解離した 50S サブユニットに結合し、Alanine-tRNA を呼び込むことで非典型的な翻訳伸長を促す。②その結果、合成途上鎖の C 末端にポリアラニンが付加される。③これが分解タグとして認識され、翻訳途上の新生ペプチド鎖が分解される。一方、関連因子の有無やポリアラニン付加の分子機構など不明な点が多く残されていた。そこで、筆者は枯草菌細胞抽出液より RqcH:50S 複合体の単離方法を確立に取り組み、新規関連因子 YabO を同定した。機能解析の結果、YabO は 50S サブユニット上で P-site tRNA を安定化させることでポリアラニン付加反応を促進する因子であることを明らかにし、RqcP と名付けた。また、単離した複合体を Cryo-EM を用いた構造解析に供し、ポリアラニン付加反応中間複合体を複数活写することで、ポリアラニン付加反応の分子機構を解明した<sup>8)</sup> (図3)。さらに、これら知見をもとに RqcH・RqcP による 50S サブユニット上でのポリアラニン付加反応を試験内再構成することに成功し、ポリアラニン付加反応は解離した 50S サブユニット上で翻訳促進因子や mRNA などに依存しない「非典型的な翻訳反応」であることを明らかにした<sup>9)</sup>。

加えて、さらなる関連因子の探索に取り組み、RqcP と同様に促進因子として作用する新規関連因子 YlmH を同定した<sup>10)</sup> (図3)。

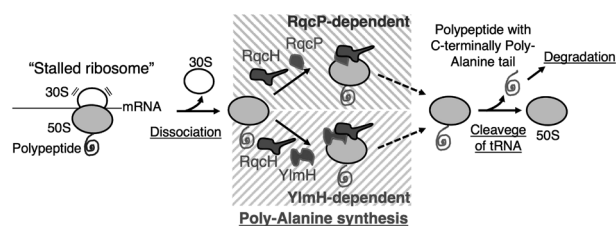


図3. 翻訳品質管理機構 RQC の分子機構

生命情報科学的解析から、翻訳品質管理機構 RQC の主要因子 RqcH は保持する一方、促進因子 RqcP を保持していない微生物群の多くで、YlmH が保存されていることを明らかにした。RqcP と YlmH は S4 domain という共通した機能ドメインを有しており、枯草菌のように RqcP 及び YlmH の二種類の促進因子を保持する微生物種やどちらか一方を保持している微生物種など、種間で多様性があることを明らかにした。

### おわりに

本研究では、微生物におけるタンパク質合成反応の動態制御機構に焦点を当て、翻訳反応がどのように調整され、環境変化に適応しているのかを明らかにすることを目指した。翻訳反応は、生物学の教科書的な内容として広く知られる一方で、その背後にある分子機構や制御原理には未解明な部分が多く残されている。本研究で得られた知見は、抗生物質耐性菌対策や効率的な微生物バイオものづくりの発展に寄与するだけでなく、翻訳制御機構に関する新たな発見の可能性を切り開くものと期待される。今後も、農芸化学分野のさらなる発展を目指し、未解明の領域に挑み続けるとともに、基礎研究から応用研究への橋渡しとなる研究を推進していく所存である。

### (引用文献)

- 1) Takada H. *et al.*, *Front. Microbiol.*, 11, 277, (2020)
- 2) Takada H. *et al.*, *Nucleic Acids Res.*, 49, 444-457, (2021)
- 3) Roghanian M\*, Nerom KV\*, Takada H\* *et al.*, *Mol. Cell*, 81, 3310-3322, (2021) \*equal contribution
- 4) Tamman H. *et al.*, *Nat. Chem. Biol.*, 16, 834-840, (2020)
- 5) Crowe-McAuliffe C. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 115, 8978-8983, (2018)
- 6) Takada H. *et al.*, *Nucleic Acids Res.*, 50, 6174-6189, (2022)
- 7) Takada H. *et al.*, *Nucleic Acids Res.*, 52, 9854-9866, (2024)
- 8) Crowe-McAuliffe C\*, Takada H\* *et al.*, *Mol. Cell*, 81, 115-126, (2021) \*equal contribution
- 9) Takada H. *et al.*, *Nucleic Acids Res.*, 49, 8355-8369, (2021)
- 10) Takada H. *et al.*, *Nucleic Acids Res.*, 52, 8483-8499, (2024)

謝 辞 本研究は、スウェーデン王国 The Laboratory for Molecular Infection Medicine Sweden および京都産業大学生命科学部で行われたものです。約3年半の留学期間中、公私にわたってご指導を賜りました Vasili Haurlyuk 博士、Gemma Atkinson 博士に厚く御礼申し上げます。また、京都産業大学教授千葉志信先生、国立遺伝学研究所藤原圭吾博士には、本研究を進展させるにあたり、公私共に親身にご支援いただきましたことを深く感謝いたします。日頃より温かいお言葉とご助言をいただきました、東京農業大学名誉教授吉川博文先生、同大学教授千葉櫻拓先生、同大学教授朝井計先生、同大学准教授渡辺智先生、法政大学教授山本兼良先生、同大学客員教授故・石浜明先生、立教大学名誉教授河村富士夫先生、同大学教授末次正幸先生、明治大学准教授島田友裕先生、富山県立大学教授大島拓先生に厚く御礼申し上げます。多くの共同研究者の先生方より貴重なご意見・ご助言を賜りました。全ての方のお名前を挙げることはできませんが、心から御礼申し上げます。最後に、本奨励賞にご推薦くださいました吉川博文先生に厚く御礼申し上げます。





## エネルギー代謝に紐づいた生理的応答，作用機構に関する分子細胞生物学研究

東京大学大学院農学生命科学研究科 高橋 裕

## はじめに

細胞内のエネルギー代謝は生体の恒常性維持にとって必要不可欠であり、巧妙に制御されている。糖尿病などの代謝性疾患の多くは糖・脂質などのエネルギー代謝の異常と密接に関連しており、その解明は新たな疾患予防、治療法の開発につながる事が期待される。著者は、これまでに生理機能が低い細胞を中心とした実験材料や研究手法を活用し、エネルギー代謝に関わる生体内の現象について分子細胞生物学的観点からの研究を行ってきた。本要旨では、脂肪細胞における分化および脂肪滴形成における分子機構の解明、高度に生理的な培養モデルであるオルガノイドの基盤技術開発とそれを用いた糖・脂質代謝などの生理機能の解析に関する研究概要を紹介する。

## 1. 転写調節を介した脂肪細胞分化、脂肪滴形成の分子機構

脂肪細胞分化は前駆脂肪細胞がホルモンによる刺激を受け、様々な転写因子カスケードの活性化により進行する。脂肪細胞分化、脂肪滴形成の制御は、肥満を始めとする生活習慣病の治療、予防に繋がる事が想定され、その分子機構の解明は重要である。著者は脂肪細胞分化のマスターレギュレーターである Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)  $\gamma$  の転写活性抑制因子として、小胞体ストレス誘導分子 Tribbles homolog 3 を同定した<sup>1)</sup>。また、動脈硬化の進展に関与する Apolipoprotein CIII の発現が脂肪細胞分化過程において核内受容体 Retinoid X receptor  $\alpha$  によって転写制御されること<sup>2)</sup>、脂肪滴局在タンパク質 Perilipin 5 の発現は株化細胞である 3T3-L1 細胞の脂肪細胞分化過程では誘導されないが、胚性線維芽細胞や初代前駆脂肪細胞の分化過程で大きく誘導され、PPAR $\gamma$  による制御を受けること<sup>3)</sup>を示した。さらに、小胞体からゴルジ体に輸送後、切断を受けて活性化する脂肪酸合成酵素群の転写調節因子 Sterol regulatory element-binding protein (SREBP)-1 に着目した。SREBP-1 の活性化は脂肪細胞分化シグナルとは独立して脂肪滴形成により誘導され、活性化した SREBP-1 は脂肪滴形成をさらに促進するという、脂肪細胞内のエネルギー蓄積における正のフィードバック調節機構の存在を見出した(図1)<sup>4)</sup>。また、生体がエネルギーを必

要とする際には、脂肪細胞は蓄えた脂質を分解して放出するという役割を果たす。著者らは、脂肪滴局在タンパク質 Perilipin 2 に着目し、脂質分解誘導時にタンパク質分解が抑制され、脂質分解を促進するという Perilipin 2 の生理機能を明らかにした<sup>5)</sup>。

## 2. ヒトオルガノイドの培養技術開発と生理機能解析

生体内の環境とは異なり、プラスチック容器表面の二次元環境で行われる従来の細胞培養は、細胞間相互作用の喪失を伴い、細胞機能に影響を与える可能性がある。そこで培養方法を二次元から三次元に変えたときの細胞生理機能の変化を解析した。細胞は、薬物代謝酵素の発現が初代肝細胞に近いとされる HepaRG 細胞を用いた。また、培養環境のみの差異を比較するため、特殊な試薬や器材を用いず、液滴中で重力により細胞を集積させるハンギングドロップ法を三次元培養法として採用した。その結果、三次元培養により肝細胞マーカーや肝機能に重要な糖・脂質の代謝に関わる遺伝子群の発現が誘導された<sup>6)</sup>。本研究から三次元培養の有用性が示されたと考え、著者はさらに生理的な培養モデルであるオルガノイドに着目した。

## 2-1. 小腸オルガノイド

オルガノイドは臓器・組織特異的幹細胞と幹細胞から分化した細胞が自己組織化する三次元構造体である。臓器様の構造や性質を示し、動物移植により機能的な臓器を形成するため、高度に生理的なモデルであると見なされている。特にヒトオルガノイドは、動物実験の代替としてだけでなく、ヒトバイオロジー解明のための新しい実験材料となることが期待される。

著者はまず、栄養素の吸収、代謝の場である小腸に着目した。ただし、ヒト小腸オルガノイドの培養には様々な増殖因子や三次元培養を行うための細胞外基質を含むゲルが必要となり、すべて市販品を用いた場合には24ウェルプレート1枚分の培養で約20万円もの高額な費用が必要となる。また、小腸オルガノイドは内側が管腔側に相当する細胞極性を示す細胞塊であるため、管腔側からの栄養素吸収を評価できない、従来の遺伝子導入法を適用できないといった技術的な障壁が存在していた。筆者らは、株化細胞であるマウスL細胞に、ヒト小腸オルガノイドの増殖因子である Wnt3a, R-spondin1, Noggin をレンチウイルス発現系により同時かつ適切なバランスで安定発現させ、その培養上清をオルガノイドの培地として用いることで、培養コストを1/10以下に下げる方法を確認した<sup>7)</sup>。本技術をさらに発展させ、上記細胞にさらに Hepatocyte growth factor (HGF) を安定発現させた細胞の培養上清を培地として用い、さらにマトリゲルからより安価なI型コラーゲンゲルに変えることで、オルガノイドの培養コストを当初の1/100以下にまで低減させることに成功した<sup>8)</sup>。本法を活用することで、ヒト小腸オルガノイドの日常的使用が可能となった。さらに、三次元状態のオルガノイドを敢えて二次元培養することで管腔側を露出させ、管腔側から

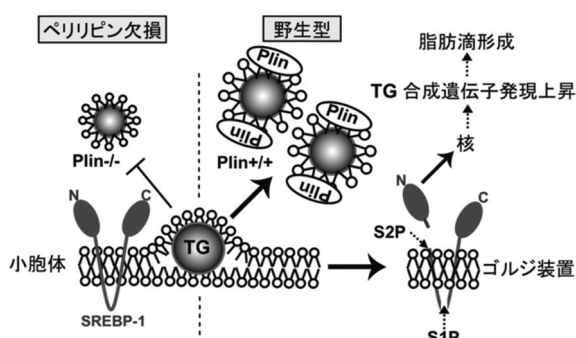


図1 SREBP-1 活性化を介した脂肪滴形成の促進機構



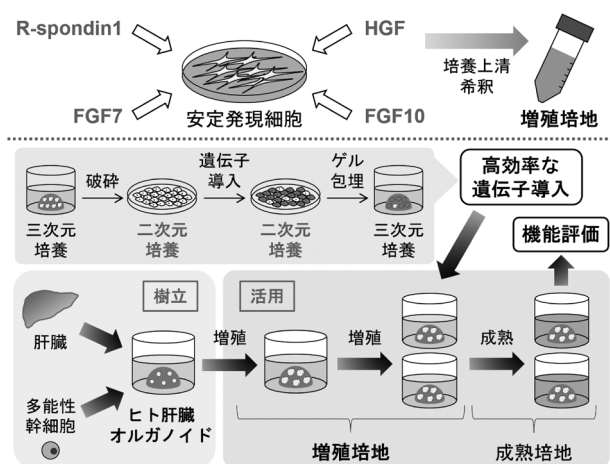


図2 ヒト肝臓オルガノイドを扱うための基盤技術

の刺激が可能となる単層培養方法を確立した<sup>9)</sup>。単層化した小腸上皮細胞は従来の細胞株と同様に扱うことができるため、従来の方法で遺伝子導入後、三次元培養に戻すことで結果としてオルガノイドに対して高効率に遺伝子導入することも可能である。本上皮細胞は三次元状態のオルガノイドと同様の性質を示すこと<sup>10)</sup>、さらに従来のヒト小腸上皮モデルである Caco-2 細胞では評価できない、糖・脂質代謝機能を示すこと<sup>11)</sup>が示された。

## 2.2. 肝臓オルガノイド

ヒト小腸オルガノイドで培った経験を基にして、著者らは小腸上皮と同様に糖・脂質と中心としたエネルギー代謝が盛んな肝臓に着目し、ヒト肝臓オルガノイドを用いた研究に着手した。まず、ヒト肝臓オルガノイドの培養に必要な R-spondin1, HGF, Fibroblast growth factor (FGF) 7, FGF10 を安定発現する L 細胞を樹立し、その培養上清を用いることでオルガノイドの培養コストの大幅な削減に成功した<sup>12)</sup>。ただし、肝臓オルガノイドは増殖期においては細胞の代謝機能が低いことが判明したため、増殖因子を除いた成熟培地に切り替えることで様々な肝細胞機能を高める方法を確立した。さらに、小腸オルガノイドと同じく、一過的な二次元培養を介して肝臓オルガノイドに対して高効率に遺伝子導入する方法も確立した。また、肝臓オルガノイドは、実験動物や株化肝細胞では再現困難な、生理的な超低密度リポタンパク質の分泌能を持つことを示した。このように、ヒト肝臓オルガノイドを用いて生理的な肝細胞機能を評価するための技術基盤を構築した(図2)。

おわりに

これまでに多くの食品・栄養科学研究では、動物実験の結果をヒトに外挿することでヒト体内の生理現象、機能を予測するというアプローチが採られてきた。しかし近年、食品系企業においては動物福祉の観点から動物実験が基本的に禁止されるなど、従来型の研究アプローチからの転換が迫られている。特に著者が取り組んできたオルガノイドは、ヒトバイオロジーを解明するための新しい実験材料として、食品科学研究において今後広く活用されていくことが見込まれる。

## (引用文献)

- 1) Takahashi, Y., *et al.* TRB3 suppresses adipocyte differentiation by negatively regulating PPARgamma transcriptional activity. *J Lipid Res* 49: 880–892. (2008)
- 2) Takahashi, Y., *et al.* ApoC-III gene expression is sharply increased during adipogenesis and is augmented by retinoid X receptor (RXR) agonists. *FEBS Lett* 582: 493–497. (2009)
- 3) Takahashi, Y., *et al.* The gene expression of the myocardial lipid droplet protein is highly regulated by PPARgamma in adipocytes differentiated from MEFs or SVCs. *Biochem Biophys Res Commun* 399: 209–214. (2010)
- 4) Takahashi, Y., *et al.* Perilipin-mediated lipid droplet formation in adipocytes promotes sterol regulatory element-binding protein-1 processing and triacylglyceride accumulation. *PLoS One* 8: e64605. (2013)
- 5) Takahashi, Y., *et al.* Perilipin2 plays a positive role in adipocytes during lipolysis by escaping proteasomal degradation. *Sci Rep* 6: 20975. (2016)
- 6) Takahashi, Y., *et al.* 3D spheroid cultures improve the metabolic gene expression profiles of HepaRG cells. *Biosci Rep* 35: e00208. (2015)
- 7) Takahashi, Y., *et al.* A refined culture system for human induced pluripotent stem cell-derived intestinal epithelial organoids. *Stem Cell Rep* 10: 314–328. (2018)
- 8) Takahashi, Y., *et al.* Drug cytotoxicity screening using human intestinal organoids propagated with extensive cost-reduction strategies. *Sci Rep* 13: 5407. (2023)
- 9) Takahashi, Y., *et al.* Reciprocal inflammatory signaling between intestinal epithelial cells and adipocytes in the absence of immune cells. *EBioMedicine* 23: 34–45. (2017)
- 10) Takahashi, Y., *et al.* Comparison of gene expression and activation of transcription factors in organoid-derived monolayer intestinal epithelial cells and organoids. *Biosci Biotechnol Biochem* 85: 2137–2144. (2021)
- 11) Takahashi, Y., *et al.* Organoid-derived intestinal epithelial cells are a suitable model for preclinical toxicology and pharmacokinetic studies. *iScience* 25: 104542. (2022)
- 12) Kuboyama-Sasaki, A., *et al.* Establishment of a cell culture platform for human liver organoids and its application for lipid metabolism research. *Biotechnol J* 19: e2300365. (2024)

謝 辞 本研究は、主に東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命科学専攻食品生化学研究室、および東京大学医科学研究所炎症免疫学分野(当時)にて行われたものです。大学4年生の研究室配属時から博士課程修了時までの指導教員であり、私が企業研究員からアカデミア研究者として転身するための貴重な機会をいただき、また本賞へのご推薦をいただきました。東京大学名誉教授佐藤隆一郎先生に心から感謝申し上げます。佐藤隆一郎先生には、研究者としての基礎(いかに適切な比較対照を設定するかが重要、という教訓は今も肝に銘じています)を叩きこんでいただいただけではなく、現在も日々の研究のご指導、ご鞭撻をいただいております。また、私が企業からの出向研究員として受け入れていただき、オルガノイド研究を現在の専門分野の一つとして確立するための希有な機会をいただきました。東京大学名誉教授(現千葉大学卓越教授)清野宏先生に厚く御礼申し上げます。清野宏先生には、社会実装へと発展させる基礎研究の在り方、進め方を間近で学ばせていただいただけではなく、世界超一流研究者との交流の機会を何度もいただき、アカデミア研究の素晴らしさを肌で教えていただきました。和歌山県立医科大学教授佐藤慎太郎先生、千葉大学准教授倉島洋介先生には私が企業に所属していた頃より現在に至るまで様々なご助言をいただき、深く感謝致します。本研究は、その他にも、東京大学教授山内祥生先生、お茶の水大学准教授清水誠先生などの多くの先生方、日本たばこ産業株式会社をはじめ共同研究を賜った民間企業の方々、現在私が所属する食品生化学研究室内のメンバー、卒業生によってご支援、ご尽力をいただきました。この場を借りまして深謝申し上げます。



## 微生物が有する代謝酵素の分子および動力学的な多様性の解明

理化学研究所環境資源科学研究センター 千葉 洋子

### はじめに

ゲノム情報の蓄積により、遺伝子の比較解析を用いて各生物の有する代謝・酵素を予測することが可能となった。一方で、以下に具体例を示すように、ゲノム上でその生物の生理条件からあるはずの代謝経路・酵素が推定できないことがあることも示された。これは既知のそれとは遺伝的・進化系統的に異なる酵素を用いている、もしくは異なる経路を用いていることを示唆する。すなわち、ゲノム情報は既知の代謝経路・酵素の有無だけでなく、新規システムが存在する可能性も示してくれる。

我々は相同性検索により推定することのできない新規代謝酵素を生化学的に同定し、同じ機能を有する酵素に起源の異なる複数タイプがあること、すなわち遺伝的な多様性があることを明らかにしてきた。さらにその理由を探る過程で、分子的多様性に加えて動力学的な多様性も存在することに注目し、その理由を明らかにすることにも挑んできた。ここでは、これまでに得られた研究成果の中から代表的なものを紹介する。

### 1. セリン生合成酵素の遺伝的な多様性の発見

アミノ酸は細胞構成成分およびエネルギー源として重要である。タンパク質を合成する20種類のアミノ酸の中で、セリン生合成経路はゲノム情報から推定することが難しいことが知られている<sup>1)</sup>。すなわちセリン生合成能力を有しているハズなのに有さない(≡経路を推定できない)と誤判定されてしまう種が多く存在するのだ。その理由の一つとして、セリン生合成に関わる酵素の遺伝的多様性が高いことが挙げられる。

多くの生物において、セリンは糖代謝の中間代謝産物である3-P-glycerateから3つの反応を経て作られる。これらの反応を触媒する酵素はそれぞれ相同性を有する1種類ずつのみが知られていた。ところが微生物のゲノム情報を精査したところ、3ステップの内最初の2反応を担う酵素遺伝子を有しているものの、最後の反応を担う酵素phosphoserine phosphatase (PSP) 遺伝子を欠く種が多数存在することが示された<sup>2)</sup>。そこでそれら生物種の中から、増殖生理上セリン生合成能力を有することが明白で、かつゲノム情報から代替のセリン生合成経路が推定されない種を選定し、セリン生合成経路・酵素を実験的に特定した。

#### 1-1. Type 2 PSP の発見

Aquificota 門に属する好熱性水素細菌 *Hydrogenobacter thermophilus* は、CO<sub>2</sub> からすべての細胞構成成分を合成できる独立栄養性細菌であることから、セリン生合成経路を有することは自明である。しかし、本菌は既知のPSP (Type 1 と呼ぶ) 遺伝子ホモログを欠き、ゲノム情報からセリン生合成経路を推定することができなかった。一方で本菌の細胞破碎液からはPSP活性が検出されたので、type 1 PSP との相同性を欠く新規なPSPを有し、これを用いてセリンを生合成している可能性が示唆された。本仮説を検証するため、本菌の細胞破碎液から活

性を指標にPSP活性を有するタンパク質を精製し、同定した。本PSPはtype 1 PSPとはSuperfamilyレベルで異なるものだった<sup>2)</sup>ので、type 2 PSPと名付けた。さらに、本遺伝子の破壊株はセリン要求性を示した<sup>3)</sup>ことから、本新規PSPが実際にセリン生合成に必須であることが示された。Type 2 PSP ホモログは、type 1 PSPを欠くシアノバクテリア等にも存在し<sup>4)</sup>、これら生物でもセリン生合成に寄与していると推定される。

#### 1-2. Type 3 PSP の発見

好熱性細菌 *Thermus thermophilus* は従属生物であるが、合成培地での増殖生理からセリン生合成能を有することが明白である。本菌は3ステップのセリン生合成経路の最初の2酵素の候補遺伝子を有するが、type 1, 2 PSP 遺伝子候補を欠く。そこで *H. thermophilus* と同様にPSP遺伝子を同定し (Type 3 PSP)、セリン生合成に必須であることを証明した<sup>5)</sup>。

### 2. 触媒化学と酵素化学の融合による酵素・代謝進化原理の抽出

#### 2-1. PSP には動力学的な多様性もある

以上の研究から生物はPSPを少なくとも3回「発明」したことが示された。なぜPSPには遺伝的・分子的多様性があるのだろうか。本問いに答える方法を思慮する過程で、PSPのミカエリス・メンテン定数 ( $K_m$ ) には3桁もの多様性がある<sup>6)</sup>ことに気付いた。そこで  $K_m$  の多様性が何を意味するのか明らかにすることを目指し、以下の研究を行った。

#### 2-2. $K_m$ の多様性が意味すること：理論解析

酵素速度論の基本であるミカエリス・メンテン式によると、 $K_m$  が小さく、 $k_{cat}$  が大きいほど反応速度が大きくなる。 $K_m$  は基質と酵素の親和性を表し、その値が小さいほど両者が強く結合する。しかし、基質と酵素が強く結合すると、生成物が酵素から離れにくくなり、反応が進みにくくなると推定される。実際、人工触媒の分野では基質と触媒の吸着エネルギーが小さすぎず「ほどほど」の時に反応速度が最大となる経験則 (サバティエ則)<sup>7)</sup> が知られている。さらに近年、欧州のグループによってセルラーゼ活性がサバティエ則に従うことが報告された<sup>8)</sup>。もしPSPを含む他の酵素もサバティエ則に従うのであれば、 $K_m$  が基質濃度に対して最適化されている可能性があるのではないかと候補者らは推定し、以下の研究を行った。

まず、生化学および物理化学の知見を融合することで、活性

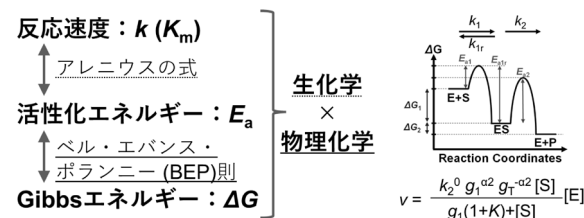


図1. 酵素反応速度とギブスエネルギー変化の関係式



化エネルギーを介して酵素反応速度とギブスエネルギー変化の関係を数式化した(図1)<sup>9)</sup>。その結果、いくつかの仮定のもとにおいて、 $K_m$ と $k_{cat}$ のトレードオフを理論的に記すことに成功し、 $K_m$ を限界まで小さくするのではなく、基質濃度と同じくした時に酵素活性が最大になることが示された。

さらに、既存のオミックス情報との照合によりほ乳類細胞、酵母、大腸菌の細胞内基質濃度と、各生物の有する酵素の $K_m$ の関係を調べたところ、多くの酵素が基質濃に近い $K_m$ を有することが明らかになった(図2)<sup>9)</sup>。本結果は、進化の過程で基質濃に近い $K_m$ を有する酵素が選択されてきた、さらには活性の高い酵素が選択されてきた可能性を示唆する。

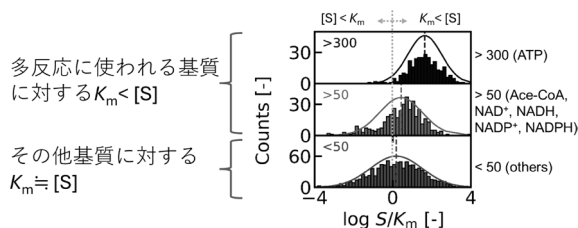


図2. 細胞内基質濃度とその基質に対する  $K_m$  の関係

### 2-3. $K_m$ の多様性が意味すること：PSP の解析

では、PSP の  $K_m$  の多様性はその酵素を有する生物における基質 (phosphoserine) 濃度に対する活性の最適化によるものなのだろうか？ 答えはおそらく否である。なぜなら、少なくとも我々が解析した10生物由来のPSPについて、基質濃度を変化させても最大活性を示す酵素 ( $K_m$ ) は変化しなかったからである(図3)<sup>6)</sup>。この理由を実験と理論により解析したところ、PSP ではセルラーゼと比較して酵素ごとの活性化エネルギーの違いが大きいことが一因であることが明らかとなった<sup>6)</sup>。

### 2-4. PSP の解析がもたらした高活性酵素設計のヒント

以上の研究成果は、高活性な酵素を作る指針、すなわち  $k_{cat}$  を大きくし  $K_m$  を小さくするという既存の概念に再考をもたらす。具体的には、 $K_m$  が「中間的な値」の時に活性は最大化し、対象酵素がサバティエ則に従う ( $\approx k_{cat}$  と  $K_m$  にトレードオフがある) 場合は  $K_m$  を反応環境における基質濃度に近づけることが好ましい。さらに、将来的に対象酵素の活性化エネルギーを制御することができるようになれば、 $K_m$  と  $k_{cat}$  のトレードオフを破るさらなる高活性酵素を設計できると期待される。

おわりに

紹介したPSPの分子(遺伝)的な多様性は、非モデル生物を含む系統的・生理的に多様な生物・酵素を対象としたことで初めて達成された。なぜならモデル生物であるヒト・植物・酵母・大腸菌はいずれもtype 1 PSPを有するので、他のタイプのPSPの存在は我々が水素細菌で研究するまで見逃されていたのだ。さらに、我々が発見した活性化エネルギーの多様性も、3ドメインすべての生物に分布し、機能する環境も常温～85℃と多様である酵素PSPを用いて解析したことが肝であったと考えられる。(なお、セルラーゼ活性は、カビ由来およびその変異体のみを用いて解析されている。)候補者がこれまで長年行ってきた酵素多様性の解明は、酵素工学等へ展開される可能性を秘めており、基礎と応用をシームレスにつなぐ農芸化

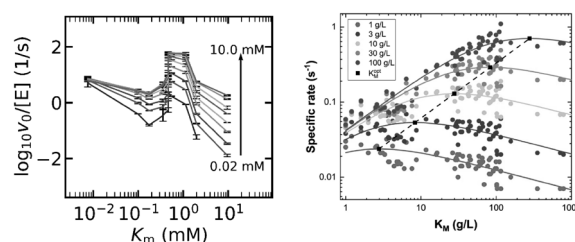


図3. PSP (左)<sup>6)</sup>とセルラーゼ (右)<sup>10)</sup>における基質濃度と  $K_m$  に対する活性変化の違い

学的な研究であると自負している。

### (引用文献)

- 1) Ramoneda, J. et al. Taxonomic and environmental distribution of bacterial amino acid auxotrophies. *Nat Commun*, 14, 7608 (2023).
- 2) Chiba, Y. et al. Discovery and analysis of cofactor-dependent phosphoglycerate mutase homologs as novel phosphoserine phosphatases in *Hydrogenobacter thermophilus*. *J Biol Chem*, 287, 11934–11941 (2012)
- 3) Kim, K.T. et al. Phosphoserine phosphatase is required for serine and one-carbon unit synthesis in *Hydrogenobacter thermophilus*. *J Bacteriol*, 199, e00409–e00417 (2017)
- 4) Chiba, Y. et al. Structural units important for activity of a Novel-type phosphoserine phosphatase from *Hydrogenobacter thermophilus* TK-6 revealed by crystal structure analysis. *J Biol Chem*, 288, 11448–11458 (2013)
- 5) Chiba, Y. et al. Discovery and analysis of a novel type of the serine biosynthetic enzyme phosphoserine phosphatase in *Thermus thermophilus*. *FEBS J*, 286, 726–736 (2019)
- 6) Chiba, Y. et al. Rationalizing the influence of the binding affinity on the activity of phosphoserine phosphatases. *Angew Chem*, 63, e202318635 (2024)
- 7) Sabatier, P. Hydrogénations et déshydrogénations par catalyse. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 44, 1984–2001 (1911)
- 8) Kari, J. et al. Sabatier principle for interfacial (heterogeneous) enzyme catalysis. *ACS Catal*, 8, 11966–11972 (2018)
- 9) Ooka, H. et al. Thermodynamic principle to enhance enzymatic activity using the substrate affinity. *Nat Commun*, 14, 4860 (2023)
- 10) Kari, J. et al. Physical constraints and functional plasticity of cellulases. *Nat Commun*, 12, 3847 (2021)

謝 辞 本研究は、東京大学大学院在学時に着手し、海洋研究開発機構および理化学研究所で発展させたものです。在学中に今に続く研究テーマに出会う機会を与え、ご指導くださった応用微生物学研究室の五十嵐泰夫先生、石井正治先生、新井博之先生、亀谷将史先生に深く感謝いたします。また、触媒化学・物理化学の視点から酵素や代謝を解析するという新たな研究展開のきっかけをくださった理化学研究所の中村龍平チームリーダーおよび大岡英史研究員に心より御礼申し上げます。なお、本研究を行うにあたりこちらには書ききれない多くの皆様のご協力やご支援をいただきました。共同研究者および理研・生体機能触媒研究チームの同僚を筆頭に、日々研究活動を支えてくださる皆さまに改めて感謝の意を示します。





## 環境細菌に潜在する新規代謝機構の発見と解明

筑波大学生命環境系 土 肥 裕 希

### はじめに

代謝 (metabolism) とは、生物が生命活動を維持するために必要な一連の化学反応である。我々ヒトの生活や健康は、環境浄化から食品・医薬品の生産まで、微生物の代謝の恩恵を多大に受けている。また、微生物は地球のあらゆる環境から検出されており、その潜在的な種数は他の生物を圧倒していることから、微生物は生物圏における物質循環の主役と考えられている。したがって、微生物の代謝を理解することは、我々の生活を豊かにするだけでなく、生物地球科学的循環を理解して将来に向けた持続可能社会を構築していくためにも非常に重要である。筆者らは、環境細菌に潜在する新規代謝や代謝応答を複数発見し、そのメカニズムを解明した。以下にこれらの研究成果の概要を紹介する。

### 1. 細菌の基礎代謝による酸化ストレス応答と耐性化

一酸化窒素 (nitric oxide, NO) は細胞膜を透過可能なラジカル性物質であり、細胞に強い酸化ストレスを引き起こす。筆者らは、高濃度の NO が含まれる浄化槽から NO 耐性菌を複数単離した。得られた NO 耐性菌はすべて脱窒菌であったことから、これらの細菌は NO を無毒な窒素ガスまで還元することによって生育の NO 耐性能を獲得していると考えた。一方で、筆者らはこれらの細菌の生育は脱窒活性を発現しない好気条件下においても高い NO 耐性を示すことを見出し、脱窒による NO の解毒とは異なる NO 耐性化機構が発現していることを明らかにした<sup>1)</sup>。

YD35 株は上記で単離された NO 耐性菌のひとつであり、日和見感染菌として知られる *Achromobacter* 属細菌に分類される。筆者らは、NO 存在下で強い酸化状態となった YD35 株は、ピルビン酸脱水素酵素複合体 (Pdh) と TCA 回路の酵素の遺伝子発現を上方制御し、回路内の還元酵素 (=NAD(P)<sup>+</sup> の再還元) の活性を亢進させることを見出した (図1)。また、同応答では Pdh 複合体の反応によるアセチル CoA の供給が重要 (律速) であること<sup>2)</sup>、そして高酸化耐性アコニターゼ AcnA3 が回路内のクエン酸からイソクエン酸への効率的な変換に重要であることを明らかにした (図1)<sup>3)</sup>。これら結果は、生命活動の維持に必要な一次代謝を担う TCA 回路が酸化ストレス応答と耐性化に寄与していることを明らかにした。また、AcnA3 の

高い酸化耐性は、鉄硫黄クラスターを活性中心に有することから酸化傷害を受けやすいとされてきたアコニターゼの既存の特性を覆した。

### 2. 乳酸菌の還元ストレスに対する代謝応答とその応用

乳酸菌の異化代謝は、主に解糖系とピルビン酸代謝で構成される。*Enterococcus faecalis* はグリセロール資化能を特徴とする乳酸菌であり、動物の消化器官の常在菌のひとつである。本菌のグリセロール代謝では、1分子のグリセロールをピルビン酸に変換する際に2分子の NADH を生成する。これは解糖系によるグルコース代謝の2倍である (図2)<sup>4)</sup>。嫌気条件下で培養された *E. faecalis* では、グルコースは乳酸発酵を経て乳酸に、グリセロールはアルコール発酵を経てエタノールに変換された。筆者らは、この違いが代謝に伴って生成される NADH の収支に起因することを同定した (図2)<sup>5)</sup>。

筆者らは、高濃度のグリセロールを代謝する *E. faecalis* が当該代謝で産生される過剰な NADH (=還元ストレス) のため、好気条件下にもかかわらず高い変換効率で乳酸を生産 (乳酸発酵) することを発見した。この「好気性乳酸発酵」を行っている細胞では、還元ストレスによってピルビン酸の好気代謝 (アセトインと酢酸の生産) が、そして酸素によってアルコール発酵 [ピルビン酸ギ酸リアーゼ (Pf), アルデヒド/アルコール脱水素酵素 (AdhE)] がそれぞれ阻害されることで、乳酸生産経路のみが機能していた (図2)<sup>6)</sup>。筆者らはこの好気性乳酸発酵を利用することで、ジャーファーメンターを用いた回分培養によって 150 g/L のグリセロールを 135 g/L の L-乳酸に変換することに成功した。さらに、本菌の遺伝子組換え株を用いて、同様に 171 g/L のグリセロールを 157 g/L の D-乳酸に変換することにも成功した。これらの変換量は、いずれも回分培養系での生産量における世界のトップデータを更新した。また、廃食油由来の廃グリセロールを原料とした L/D-乳酸の

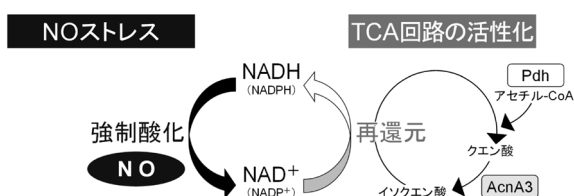


図1 YD35株の NO 起因性の酸化ストレス耐性化機

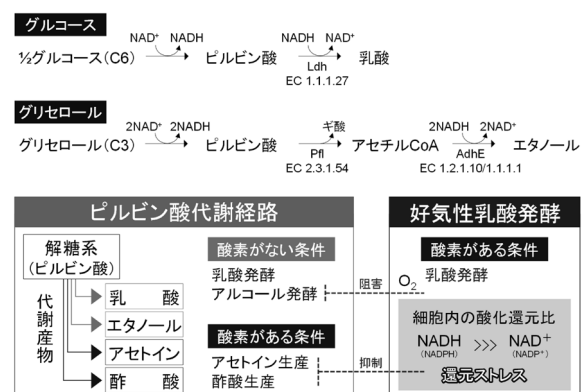


図2 *E. faecalis* のグルコースおよびグリセロール嫌気代謝経路と好気性乳酸発酵の発現メカニズム

生産も検証し、廃グリセロール中に残存する油成分を除去することによって、それに残存する過酸化脂質による代謝阻害（乳酸生産効率の低下）を低減できることを見出した<sup>7)</sup>。

### 3. 細菌による複素環式化合物の分解代謝

構造内に窒素原子を有する環式化合物には、核酸、アミノ酸、補酵素など、生体にとって必須な化合物が多数含まれる。ルミクロムは、リボフラビン（ビタミンB<sub>2</sub>）の糖鎖部位が微生物酵素<sup>8)</sup>や紫外線等で乖離した複素環式化合物であるが、その環境動態は不明である。筆者らは植物根からルミクロム分解菌 *Rhodococcus* sp. LC-2 株（LC-2 株）を単離し、その線状プラスミド上にルミクロム分解を担う遺伝子群がコードされていることを同定した。アミノ酸配列に基づいた系統分類では、これらのルミクロム分解酵素はいずれも機能既知の酵素グループには含まれない新規な酵素であった。また、LC-2 株のルミクロム代謝物、当該遺伝子群の遺伝子破壊株や遺伝子にコードされている酵素タンパク質の機能を解析することで、本菌株はルミクロムを水酸化、ピリミジン環の開裂、脱カルバモイル、脱アミノ、酸化を経て分解することを同定した（図3）。

プテリンはピラジン環とピリミジン環が結合の一辺を共有した複素環式化合物で、葉酸（ビタミンB<sub>9</sub>）、モリプトプテリンやビオプテリンなどの補因子の構成骨格である。さらに、ピラジン環部位の炭素に側鎖を有するプテリン化合物は昆虫色素として自然環境中に広く存在している。筆者らはいくつかの天然のプテリン化合物を用いて、それらを分解する土壌細菌を単離・解析した結果、ピラジン環部位の側鎖構造によって分解を担う細菌の属種が大きく異なることを見出した。その中で、モンシロチョウの翅やカイコ（幼虫）の外皮などに白色色素として含まれているイソキサントプテリン（IXP）を選択的に分解する土壌細菌 *Cupriavidus* sp. LA-1 株（LA-1 株）の IXP 分解機構を解析し、本菌株は IXP 誘導性の遺伝子群にコードされているプテリンデアミナーゼ（PDA）と3つの新規酵素によって IXP をキサンチンに変換した後、既知のキサンチン代謝経路でそれを分解・資化することを明らかにした（図4）。

### おわりに

本研究では、細菌の新規な代謝と代謝応答を複数発見し、そのメカニズムを解明した。筆者らが解析した細菌は、いずれもごくありふれた環境細菌である。しかしながら、モデル生物として広く利用されている大腸菌（K-12株）でさえ、そのゲノムDNAにコードされている遺伝子の約4割が未同定あるいは機能未知である<sup>9)</sup>。このことは、身近な細菌にもまだまだ未知の代謝や代謝応答機構が潜在していることを示唆しており、細菌の機能の多様性と重要性を示している。これらを明らかにしていくことで、生物圏の物質循環における細菌の役割だけでなく、それらの機能、具体的には代謝や酵素を利用した物質生産や環境浄化など、様々な応用への展開が期待される。

### （引用文献）

- Doi Y, Takaya N, Takizawa N. *Appl. Environ. Microbiol.*, 75, 5186-5194 (2009).
- Doi Y, Shimizu M, Fujita T, Nakamura A, Takizawa N, Takaya N. *Appl. Environ. Microbiol.*, 80, 1910-1918 (2014).

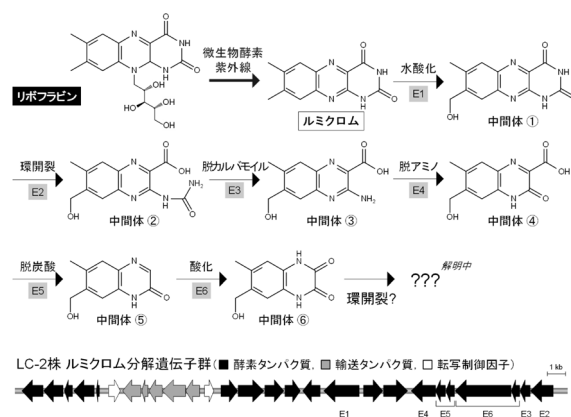


図3 LC-2株のルミクロム分解経路

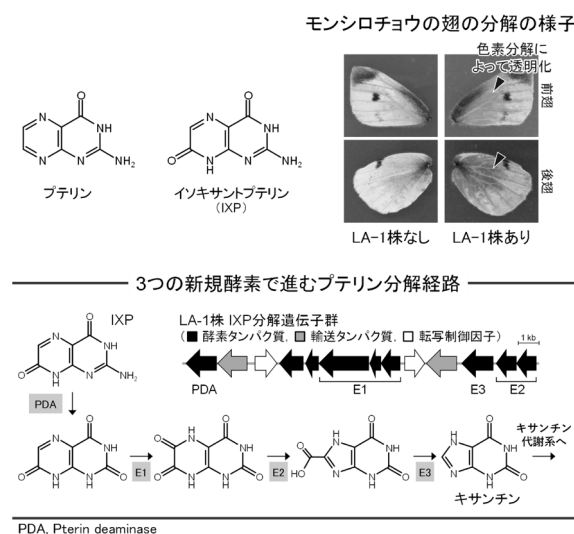


図4 LA-1株のイソキサントプテリン分解経路

- Doi Y, Takaya N. *J. Biol. Chem.*, 290, 1412-1421 (2015).
- Doi Y. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, review, 103, 5079-5093 (2019).
- Doi Y, Ikegami Y. *J. Bacteriol.*, 196, 2472-2480 (2014).
- Doi Y. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 102, 10183-10192 (2018).
- Doi Y. *Appl. Environ. Microbiol.*, 81, 2082-2089 (2015).
- Kanazawa H, Ozaki S, Doi Y, Masuo S, Takaya N. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 84, 1056-1061 (2020).
- 加藤潤一. 化学と生物, 54, 575-579 (2016).

謝 辞 本研究は、筑波大学大学院生命環境科学研究科、同大学生命環境系、および岡山理科大学工学部応用化学科で行われたものです。本賞への応募を後押しいただくとともにご推薦下さいました筑波大学生命環境系教授・小林達彦先生に厚く御礼を申し上げます。また、本研究をご支援いただきました筑波大学生命環境系教授・高谷直樹先生、本研究を開始する機会をいただきました岡山理科大学工学部応用化学科教授・滝澤昇先生に感謝申し上げます。さらに本研究成果の一部は、筑波大学および岡山理科大学の学生の皆様の努力の賜物であります。筑波大学生命環境系および岡山理科大学工学部応用化学科の教職員の方々には、本研究の実施にあたって多大なご理解とご協力を賜りました。皆様に深く感謝申し上げます。



帝京大学理工学部 宮 本 皓 司

## イネの抗菌性二次代謝産物の生合成とその制御機構に関する研究

## はじめに

植物は病原菌の感染に対して、抗菌性二次代謝産物ファイトアレキシンの生産を含む様々な病害抵抗性反応を示す。植物が病原菌の感染を認識すると、ジャスモン酸などを介したシグナル伝達によって、核へと情報が伝達される。その後、病害応答性転写因子の発現や活性化が誘導され、さらにファイトアレキシン生合成酵素遺伝子を含む防御関連遺伝子の発現が誘導されることで、様々な防御応答が誘導される。著者は、イネのファイトアレキシンの生合成とその制御機構の解明に取り組んだ。これまでに、イネにおける主要なジャスモン酸受容体の同定、ファイトアレキシン生合成の制御に関わる転写因子の機能の解明、イネ属植物におけるファイトアレキシン生合成の進化軌跡の解明を行ってきた。以下にその詳細を示す。

## 1. イネの主要なジャスモン酸受容体の同定

ジャスモン酸はストレス応答の誘導に関わるとともに、伸長成長の抑制、老化の促進、雄性生殖器官の発達などにも関わる植物ホルモンである。生体内における活性型分子はジャスモン酸イソロイシンであり、COI受容体によって認識される。モデル植物であるシロイヌナズナなどの双子葉植物では、COIをコードする遺伝子はゲノム中に1つが存在する。それに対して、イネを含む単子葉植物のCOIはゲノム中に複数コードされており、分子系統解析の結果からCOI1とCOI2に分類される。イネでは、COI受容体をコードする3つの遺伝子(*OsCOI1a*, *OsCOI1b*, *OsCOI2*)が存在する(図1)。まず、著者はゲノム編集を用いて、イネの3つのCOI遺伝子の変異体を作製した。その後、これらを用いてイネCOIの生理機能の解明に取り組んだ。*oscoi2*変異株においてジャスモン酸処理後のファイトアレキシンの生産が低下したことから、*OsCOI2*がファイトアレキシン生合成を制御する主要なジャスモン酸受容体であることを明らかにした。また、*oscoi2*変異株では、稔性の低下や老化の抑制も見られたことから、*OsCOI2*がイネのジャスモン酸応答を制御する主要な受容体であることを発見した(図1)。また、COIと受容体複合体を形成するJAZとの相互作用解析の結果から、*OsCOI2*と特異的に相互作用する

*OsJAZ2* および *OsJAZ5* を見出した<sup>1)</sup>。これらの発見は、イネのジャスモン酸シグナル伝達機構の解明に寄与するだけでなく、特定の受容体複合体をターゲットとして植物の成長に負の影響を与えずにストレス抵抗性を賦与する薬剤の開発するための基礎となる知見をもたらした。また、植物ホルモンが多様な生理作用を発揮する仕組みを解明する足掛かりとして植物生理学の発展にも貢献が期待できる。さらに、単子葉植物が複数のCOI受容体を持つ生理学的意義や植物ホルモンの受容体の進化を考える上でも学術的に重要な発見である。

また、著者は紫外線の暴露によって誘導されるファイトアレキシン生産におけるジャスモン酸の機能についても研究を行った。イネのファイトアレキシンはフラボノイド型とジテルペン型の二種に大別される。著者は、イネのジャスモン酸欠損変異体を用いて、フラボノイド型の生産誘導にジャスモン酸は必須であるがジテルペン型の生産誘導にはジャスモン酸は必須ではないことを示した<sup>2)</sup>。これらのことから、ストレス応答に対するファイトアレキシン生合成におけるジャスモン酸の機能の一端を明らかにした。

さらに、ジャスモン酸の簡便な光学分割法を開発し、数十mgのスケールで光学分割に成功した。調製した光学活性ジャスモン酸のイネにおける代謝と生物活性を異性体間で比較し、非天然型ジャスモン酸の活性が低い理由がジャスモン酸イソロイシンへの代謝効率が低いためであることを示した<sup>3)</sup>。この成果は、COI-JAZ受容体複合体とジャスモン酸イソロイシンとの相互作用解析に有用な分子プローブの原料となる天然型、非天然型ジャスモン酸の供給を可能にした。

## 2. イネのファイトアレキシン生合成を制御する転写因子の機能解析

著者が研究を開始した当初、イネのジテルペン型ファイトアレキシンの生合成を制御するbZIP型転写因子*OsTGAP1*が同定されていたが、*OsTGAP1*によるファイトアレキシン生合成酵素遺伝子の制御機構の詳細は明らかになっていなかった。まず、著者はクロマチン免疫沈降法と次世代シーケンズ解析によって、*OsTGAP1*のイネゲノム中における結合領域を網羅的に同定した。この結合領域には、ジテルペン型ファイトアレキシンの生合成に重要なメチルエリスリトールリン酸(MEP)経路の初発段階の酵素をコードする*OsDXS3*の転写開始点上流が含まれていた。この結合領域が下流遺伝子の転写に与える影響を解析し、*OsDXS3*が*OsTGAP1*により直接的に転写制御を受けていることを示した。また、ジテルペン型ファイトアレキシンであるファイトカサン類およびモミラクトン類の生合成酵素遺伝子は、イネゲノム中において遺伝子クラスターを形成している。著者は、*OsTGAP1*がクラスター中の遺伝子それぞれの近傍の上流域に結合するのではなく、クラスター内の遺伝

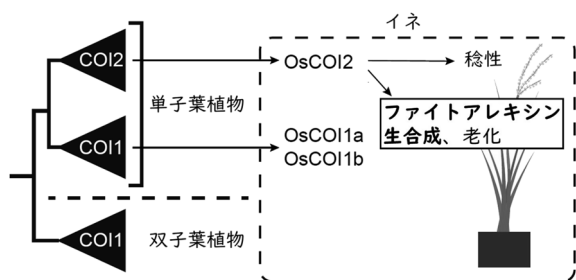


図1. ジャスモン酸受容体の進化とイネにおける機能



子間領域に結合することを発見した<sup>4)</sup>。これらのことから、OsTGAP1 がクラスター中の遺伝子を1対1で転写制御するのではなく、遺伝子間領域に結合した転写因子がクラスター全体の転写に影響を与えている可能性が考えられた(図2)。

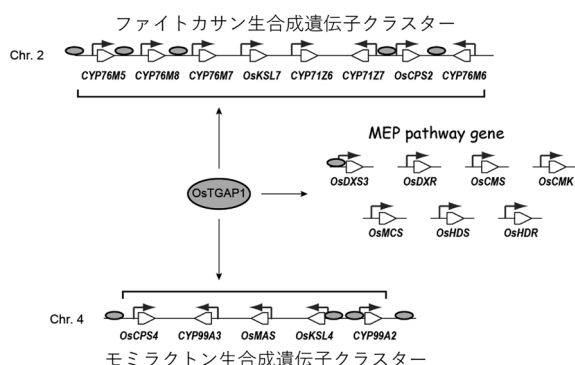


図2. OsTGAP1 によるファイトアレキシン生合成遺伝子の転写制御

次に、著者は OsTGAP1 と相互作用するタンパク質の探索を行い、bZIP 型転写因子 OsbZIP79 を同定した。OsbZIP79 の過剰発現株を作製したところ、培養細胞においてジテルペン型ファイトアレキシン生産が減少することを発見した。このことから、OsbZIP79 がジテルペン型ファイトアレキシンの生合成を負に制御することを明らかとなった<sup>5)</sup>。これらに加えて、bHLH 型転写因子 DPF や WRKY 型転写因子 OsWRKY53 もジテルペン型ファイトアレキシンの生合成制御に関わることを他の研究者との共同研究によって明らかにし、著者はこれらの転写因子の機能や下流遺伝子の解明に貢献した<sup>6,7)</sup>。

以上の成果は、イネの病害抵抗性反応の解明に貢献するだけでなく、転写因子の機能強化によるファイトアレキシン生産の増強といった応用も期待できる。特に、イネのファイトアレキシンは、病原抵抗性だけでなく、虫害抵抗性や周囲の雑草の生育抑制にも寄与しており、ファイトアレキシン生産の強化を介したストレス耐性イネの作出につながる事が期待できる。

### 3. イネ属植物におけるファイトアレキシン生合成の進化軌跡の解明

イネのジテルペン型ファイトアレキシンの生合成遺伝子は、イネゲノム中において遺伝子クラスターを形成している。この遺伝子クラスターの形成過程を解明するため、著者は野生イネやイネの近縁種を用いた比較ゲノム解析を行い、イネ属植物におけるファイトアレキシン生合成の進化軌跡の解析に取り組んだ。まず、イネ(栽培種)の野生原種である *Oryza rufipogon* が遺伝子クラスターを保持していることを明らかにした。このため、イネの栽培化以前に既に遺伝子クラスターが形成されていたことが示された。次に、イネ属の近縁種を用いて解析を行った。イネ属の植物は、染色体の構造から、AA, BB, FF ゲノムなどに分類される。モミラクトン類の生合成遺伝子クラスターは、栽培種と近縁な BB ゲノムの種においても保存され、モミラクトン類の生産能も有していた。このことから、AA および BB ゲノム種の共通祖先がモミラクトン類の生合成遺伝子クラスターを獲得したと考えられた。一方、ファイトカサン類の生合成遺伝子クラスターは、BB および FF ゲノムの種において見出されず、ファイトカサン類も検出されなかった。しかし、

イネ属と近縁のサヤヌカグサ (*Leersia*) 属の植物において、ファイトカサン類の生合成遺伝子が見出され、ファイトカサン類の生合成も検出された<sup>8)</sup>。このため、イネ属とサヤヌカグサ属の共通祖先において遺伝子クラスターが形成されており、種分化の過程でクラスターを脱落した種がいると考えられた(図3)。これらの成果は、植物の二次代謝や化学防御機構の進化を解明する上で基盤となる重要な知見である。

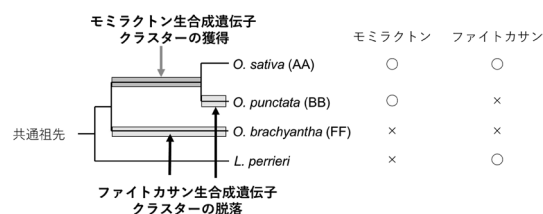


図3. イネのファイトアレキシン生合成遺伝子クラスターの進化軌跡

### おわりに

以上のように、著者は、分子遺伝学的手法や天然物化学的手法を用いて、イネのファイトアレキシンの生合成の制御機構についてジャスモン酸の受容および下流の転写因子によるシグナル伝達機構の解明を行うとともに、ファイトアレキシン生合成の進化軌跡を明らかにした。今後も植物のストレス防御機構について、遺伝子と化合物の両面から研究を行い、植物の生存戦略の解明を行っていききたい。そして、得られた成果の農業分野などへの応用も視野に入れ、農芸化学分野の研究を通して社会に貢献していきたい。

### (引用文献)

- 1) Inagaki et al., *Plant Cell Physiol*, **64**, 405–421 (2023)
- 2) Miyamoto et al., *Biosci Biotechnol Biochem*, **80**, 1934–1938 (2016)
- 3) Miyamoto et al., *Biosci Biotechnol Biochem*, **83**, 876–881 (2019)
- 4) Miyamoto et al., *PLoS One*, **9**, e105823 (2014)
- 5) Miyamoto et al., *J Plant Physiol*, **173**, 19–27 (2015)
- 6) Chujo et al., *PLoS One*, **9**, e98737 (2014)
- 7) Ishikawa et al., *Biosci Biotechnol Biochem*, **88**, 1344–1348 (2024)
- 8) Miyamoto et al., *Plant J*, **87**, 293–304 (2016)

謝 辞 本研究は、東京大学生物生産工学研究センター(現・アグロバイオテクノロジー研究センター)環境保全工学研究室および帝京大学理工学部バイオサイエンス学科植物化学研究室において行われたものです。両所属において、研究の機会をいただき、多大なご指導を賜りました山根久和先生(現東京大学名誉教授)に心から御礼申し上げます。東京大学在籍時に研究、実験のご指導をいただきました岡田憲典先生、研究の面白さと厳しさを教えていただいた野尻秀昭先生に深く感謝申し上げます。東京大学および帝京大学でお世話になった先生方、先輩方、スタッフ、学生の方々にもお礼申し上げます。また、本研究の実施においてご協力、ご支援をいただきました多くの共同研究者の皆様に感謝いたします。最後に、本奨励賞にご推薦いただきました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御礼申し上げます。



東京農業大学生命科学部 若 森 晋之介

## 立体構造に着目した分子設計に基づく含酸素有機化合物の化学研究

## はじめに

生物活性を有する有機化合物において、その立体構造や空間的な原子配置は、分子間の相互作用や反応性に直接影響する。例えば、標的物質との適切な相互作用を得るためには生物活性有機化合物の特定の立体構造が必須となる。また立体構造を調整することで、生物活性の強度や構造そのものの安定性を向上させることができる。そのため有機化合物に関する研究には、その三次元的な分子形状を考慮する必要がある。筆者は、立体構造に着目した独自の分子設計を取り入れ、含酸素有機化合物について有機化学的アプローチから研究を実施した。その中でも代表的な研究を取り上げ、以下にその概要を述べる。

## 1. エラジタンニン

エラジタンニンは、植物に含まれるポリフェノールの一種である<sup>1</sup>。古くから、野菜や果物の摂取が疾病の予防になると経験的に知られており、エラジタンニンには収れん作用や抗酸化作用のほか、抗ウイルス・抗菌・抗腫瘍・免疫調節活性が確認されている。その基本構造は、D-グルコースにエステル結合したヘキサヒドロキシジェノイル (HHDP) 基であり、1,000 を超える構造が知られている。エラジタンニンの実用化を目指すには、多彩な生物活性と多様な立体構造の関連性を解明することが重要である。本研究では、有機合成化学的手法を用いて特異な構造に焦点をあてた研究を実施した。

## 1-1. 2,4-O-HHDP 基

Phyllanemblinin B (1) は、*Phyllanthus emblica* L. から単離されたエラジタンニンである。D-グルコースの2,4位酸素上に HHDP 基を含み、11員環ビスラクトン構造の歪みによってピラノース環がねじれ舟型に変形している。2,4-O-HHDP 基を構築するために、自由度の高い鎖状グルコースを有する2を設計し、酸化的カップリングを検討した(図1)<sup>2</sup>。塩化銅・ブチルアミンを用いた従来法<sup>3</sup>では2,4-O-HHDP 基が構築されたものの、目的3

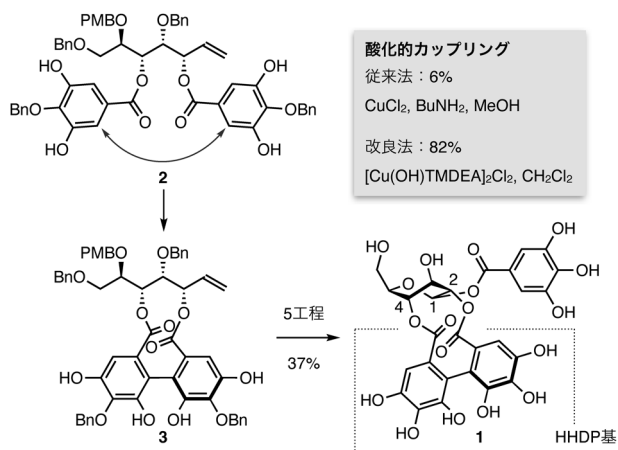


図1. 改良法による2,4-O-HHDP基の構築と天然物の全合成

の収率は6%にとどまった。改良法として[Cu(OH)TMDEA]<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を用いたところ、3の収率が82%と劇的に向上した。続いて、D-グルコースの閉環、1位酸素上へのガロイル基の導入、保護基の除去を経て、1の全合成を達成した。本研究によって、改良したHHDP基構築法の高い有用性が示された。

## 1-2. 4,6-O-HHDP 基

HHDP基は軸不斉を有しており、D-グルコース上の位置によって優先される軸不斉が存在する。例えば、4,6位酸素上のHHDP基では、軸不斉がSであることがほとんどである。その一方で、軸不斉がRの4,6-O-HHDP基も4例のみ知られている。このようにD-グルコースの位置によって、“マッチ型”の軸不斉が大勢を占めるものの、“ミスマッチ型”も一部存在し、そもそも軸不斉がどのように発現しているのか、不明であった。なぜ優先する軸不斉が存在するのかを解明するため、開発した改良HHDP基構築法を用いて、軸不斉の形成機構の検証に取り組んだ(図2)<sup>4</sup>。4,6位酸素上にガロイル基を有する4を調製し反応機構を解析したところ、まず“ミスマッチ型”の(R)-HHDP基を有する(R)-5が生成していた。反応時間の経過に伴い、軸不斉がRからSへ異性化し、収率84%で(S)-5に変換されることが明らかとなった。本結果によって、エラジタンニンの“ミスマッチ型”から“マッチ型”へのアトロプ異性化が初めて示された。他の位置のHHDP基においても同様の過程によって軸不斉が制御されていると考えられ、HHDP基の生合成にも酸化のカップリング-異性化の過程が含まれることが想定される。

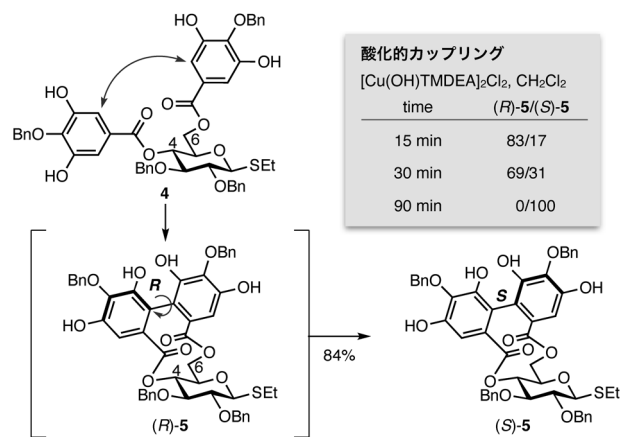


図2. 4,6-O-HHDP基における軸不斉発現の検証

## 1-3. 3,6-O-マカラノイル基

Macaranin B (6) は、オオバギの一種 *Macaranga sinensis* から単離されたエラジタンニンである。その構造上の特徴は、D-グルコースの3,6位酸素上に架橋したマカラノイル基である。マカラノイル基は、HHDP基とガロイル基の結合様式として最も混み合ったパターンであり、オルト四置換ビアリールエーテル構造を含む。この構造は、置換基の存在によってエーテル

結合の回転が阻害されてしまうほど高々、その構築は困難が予想される。そのため、反応性の高い共役オルトキノモノアセタールを設計し、マカラノイル基の構築を試みた(図3)<sup>5</sup>。すなわちD-グルコースの3,6位酸素上にHHDP基を導入した**7**と、**8**とのオキサマイケル付加・脱離および還元的芳香環化により、3,6-O-マカラノイル基を構築し、収率66%で**9**へと導いた。続いて、1位酸素上へのガロイル基の導入と保護基の除去によって、**6**の全合成を初めて達成した。本研究により、開発したマカラノイル基の構築法の実用性が実証された。

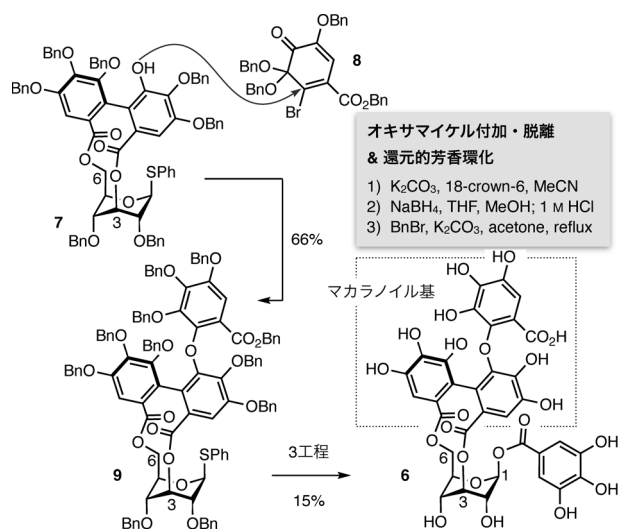


図3. 3,6-O-マカラノイル基の構築と天然物の全合成

#### 1.4. C-グリコシド結合

Stachyurin (**10**) および1位ヒドロキシ基の異性体である casuarinin (**11**) は、モクマオウから単離されたC-グリコシドエラジタンニンである。2,3位酸素上の電子豊富なHHDP基と結合した1位炭素が特有な構造で、このC-グリコシド結合の存在は、類縁体の生成や生物活性の発現に大いに影響する。本研究では、分子構造に特化したC-グリコシル化を開発した(図4)<sup>6,7</sup>。すなわち、オキシム**12**を利用した熱力学的支配によるC-グリコシル化によって、 $\alpha$ -選択的にC-グリコシド結合を形成し、収率93%で**13**を合成した。得られた**13**の全ての保護基を除去することで、casuarinin (**11**)を全合成した。一方で、**13**の立体構造に起因する $\beta$ -選択的ベンジルオキシ基の導入によって、**14**に変換できることを見出した。同様に保護基を除去し、stachyurin (**10**)の全合成を達成した。確立したC-グリコシドエラジタンニンの発散合成法は、他の類縁体の化学合成にも適用可能と考えられ、C-グリコシドエラジタンニンの新たな機能の開発や構造活性相関の解明への貢献が期待される。

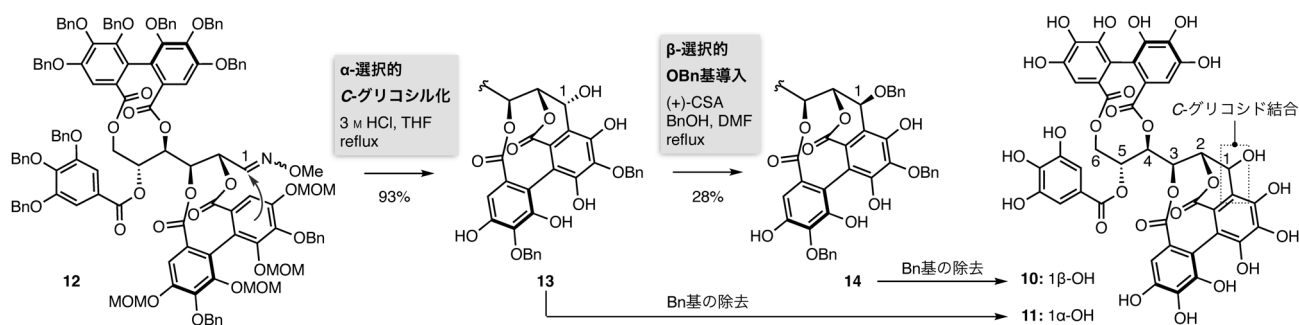


図4. オキシムを用いた立体選択的なC-グリコシル化とC-グリコシドエラジタンニンの発散合成

#### 2. ミニシクロデキストリン

ピラノース環の立体配座の迅速解析法を開発し、糖の柔軟化法を創出した<sup>8</sup>。すなわち、D-グルコースの3位酸素と6位酸素を架橋すると、最も安定な型から不安定なねじれ舟型など、糖の立体配座がさまざまな形に変形することを明らかにした。本現象を応用し、これまで存在し得ないと考えられてきた小さなシクロデキストリンの化学合成に成功した。

#### おわりに

著者は有機化合物の立体構造に着目し、独自の分子設計を施すことで有機化学的アプローチから研究を推進した。伝統的な生物有機化学の学問分野に、立体構造に基づく分子設計という概念を組み合わせることで、独自性の高い成果が得られたと考えられる。天然物の立体構造に由来する特異な化学反応の仕組みや化学的特性を、天然物合成の技術を基盤にして解明し、生命現象の理解につなげることで、今後の農芸化学分野の発展へ寄与したい。

#### (引用文献)

- 1) *Chemistry and biology of ellagitannins: An underestimated class of bioactive plant polyphenols*, ed. by S. Quideau, World Scientific, Singapore, **2009**.
- 2) S. Matsumoto, S. Wakamori, K. Nishii, T. Tanaka, H. Yamada, *Synlett* **2020**, 31, 1389–1393.
- 3) H. Yamada, K. Nagao, K. Dokei, Y. Kasai, N. Michihata, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 7566–7567.
- 4) S. Wakamori, R. Osada, S. Matsumoto, R. Kusuki, K. Murakami, *Org. Lett.* **2022**, 24, 8130–8135.
- 5) S. Matsumoto, A. Aoyama, S. Wakamori, H. Yamada, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2021**, 85, 1937–1944.
- 6) S. Wakamori, S. Matsumoto, R. Kusuki, K. Ikeuchi, H. Yamada, *Org. Lett.* **2020**, 22, 3392–3396.
- 7) R. Kusuki, K. Murakami, R. Katsuta, K. Ishigami, S. Wakamori, *Chem. Eur. J.* **2023**, 29, e202301096.
- 8) D. Ikuta, Y. Hirata, S. Wakamori, H. Shimada, Y. Tomabechi, Y. Kawasaki, K. Ikeuchi, T. Hagimori, S. Matsumoto, H. Yamada, *Science* **2019**, 364, 674–677.

謝 辞 以上に代表される研究は、関西学院大学および東京農業大学において実施しました。志半ばで急逝されました関西学院大学・故 山田英俊先生のご冥福をお祈りいたします。また、本研究をご支援いただきました関西学院大学・村上慧先生、東京農業大学・石神健先生ならびに勝田亮先生に厚く御礼申し上げます。学生時代に研究者としてのいろはをご教授いただきました早稲田大学・鹿又宣弘先生、東京大学・渡邊秀典先生に深謝いたします。本研究成果は、多くの共同研究者の皆様のご助力と、学生たちによる不断の努力の結晶です。心より敬意を表し、深く感謝いたします。最後になりましたが、本奨励賞にご推薦いただきました東京大学・伏信進矢先生に御礼申し上げます。





東京科学大学 永 鳶 鮎 美

## 動植物の低分子化合物認識や輸送機構の分子生物学的研究

## はじめに

生物は、様々な刺激を通じて外部環境および内部環境を認識し、適切な応答により体内の恒常性を保っている。筆者らは、外部環境を感知するセンサーの役割を担うタンパク質や、体内における物質輸送を担う輸送体タンパク質に着目して研究を行ってきた。動物が感知する外界の化学物質のうち、匂い物質と呼ばれるものは、分子量約300以下の揮発性有機化合物である。動物は嗅覚によってこれを受容し、適切な応答をする。筆者らは、この応答の最上流、すなわち受容体到達よりも前に匂い物質に作用する因子を明らかにした。また、植物が外界の揮発性化合物をどのように受容しているのかは不明であったため、植物における揮発性化合物受容因子の同定を行った。これらの成果から、筆者は環境応答の「最上流」に関わる因子の重要性や、生体内で局所的に基質濃度が高くなる状況に注意する必要性を認識した。そして、物質輸送を担う輸送体の分子系統解析や活性測定によりその性質を明らかにすることに取り組んでいる。このように、情報処理や物質の流れの上流に位置し、生体の反応を大きく変化させうる因子に関する研究について解説する。

## 1. 動植物の低分子化合物認識に関する研究

## 1-1. マウス嗅粘液中で起こる匂い物質変換反応は匂い知覚に影響を与える

鼻腔内に入った匂い物質は、嗅粘液に溶け込み、嗅覚受容体に結合し、嗅神経細胞を活性化することで匂いとして知覚される。いくつかの嗅覚受容体は、生体と培養細胞系で応答特性に違いがあるが、その理由は不明であった。そこで、嗅粘液中の酵素が匂い物質を変換し、その結果匂い知覚に影響を与えるという仮説を立てた。まず、マウス嗅粘液と匂い溶液を混合し、GC/MS分析によって嗅粘液には匂い物質を代謝する酵素活性があることを見出した。次に、酵素の阻害剤処理前後で、嗅覚一次中枢である嗅球における匂い応答を比較した結果、嗅粘液中の酵素反応は活性化する嗅神経細胞の組み合わせに影響を与えていることが示唆された。最後に、変換を受ける匂い物質に

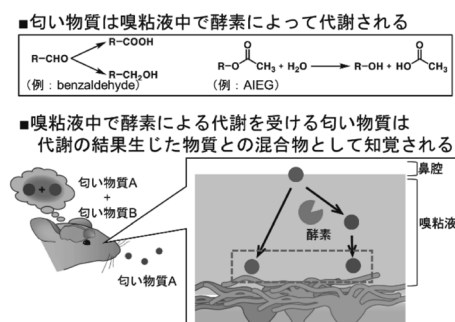


図1. 嗅粘液中の酵素は匂い知覚に影響を与える

対する知覚が阻害剤処理前後で変化するか行動実験により検証した。以上より、匂い物質が嗅粘液中で酵素によって代謝され、この反応が活性化される嗅覚受容体の組み合わせ、および匂い知覚に影響を与えることを明らかにした [1] (図1)。さらに、ヒトにおいても同様の現象が示された [2]。本研究は、匂い世界の少なくとも一部が嗅粘液というフィルターを通して作られているという新しい概念を提唱するものである。

## 1-2. 植物における揮発性化合物受容機構の解明

食害を受けた植物が放出する揮発性有機化合物によって周囲の無傷な植物の遺伝子発現が誘導され、抵抗性が上昇するといった植物における化学コミュニケーションの存在が明らかになってきた。しかし、その分子機構は明らかになっていない。そこで、分子の同定とその機能解析を目的とし、タバコ培養細胞および植物体を用いて、ストレス応答によって放出される揮発性化合物のうち (*E*)- $\beta$ -caryophyllene とその構造類似体の分子構造を認識する受容体様因子を同定した [3] (図2)。

caryophyllene 構造類似体と結合するタンパク質を同定するため、プルダウンアッセイを計画したが、(*E*)- $\beta$ -caryophyllene には反応性の高い官能基がなく、プローブ作製が困難であった。そこで反応性の高い官能基を導入した (*E*)- $\beta$ -caryophyllene 誘導体を2種類合成し、これを可能にした。プルダウンアッセイの結果が突破口となり、caryophyllene 化合物群が細胞に入り、TOPLESS と結合することで転写因子複合体の形成を阻害し、転写抑制を解除するというモデルを提唱できた。

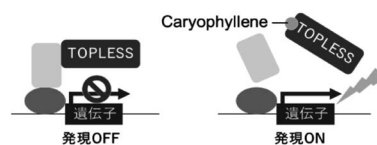


図2. 転写制御因子が揮発性化合物を受容する

## 2. 動物の低分子化合物輸送機構に関する研究

## 2-1. Aqp10 タンパク質の尿素・ホウ酸輸送活性の減弱が生じた進化上のタイミングを同定

アクアグリセロポリンは、水および電荷を持たない低分子化合物を通す輸送体であり、生体のグリセロールや尿素輸送において重要な役割を担う。これまでに、ヒト Aqp10 は水、グリセロール、尿素およびホウ酸を輸送するが、トラフグ Aqp10 パラログである Aqp10.2b は尿素およびホウ酸を輸送しないことが示された [4, 5]。しかし、どちらの活性が祖先型であるか、また進化の過程でいつ基質特異性が変化したのかは不明であった。そこで、肉鰭類、条鰭類の古代魚、真骨魚類の Aqp10 の輸送活性を解析した。その結果、水、グリセロール、尿素およびホウ酸を輸送する活性が共通した祖先型の性質であ

ること、また、水、グリセロールのみを輸送する活性が条鰭類のAqp10.2のみに限定された性質であることを明らかにした。これらの結果から、条鰭類Aqp10.2は進化の過程で尿素およびホウ酸の輸送活性を減弱させたことが示唆された [6] (図3)。

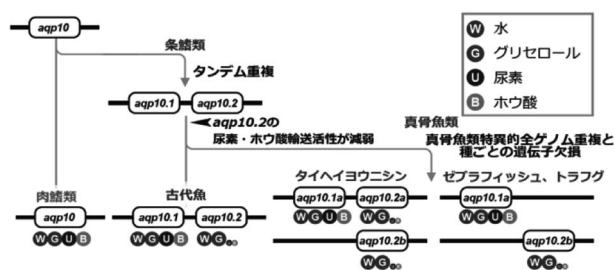


図3. *aqp10* 遺伝子の進化と輸送活性の変化

## 2.2. 脊椎動物における *slc12a10* 遺伝子の発現と偽遺伝子化および輸送活性の解析

進化の過程で海から淡水環境や陸に進出した脊椎動物は、低塩分環境において体液の塩濃度を保つため、 $\text{Na}^+$ - $\text{Cl}^-$  共輸送体である *Slc12a3* により尿中  $\text{NaCl}$  を再吸収する。真骨魚類はさらに *Slc12a10* により、淡水中の塩を能動的に取り込む。*slc12a10* 遺伝子は真骨魚類が四肢動物と分岐した後に獲得したと考えられてきた。四肢動物は *Slc12a10* を持たないのか検証するため、真骨魚類の *slc12a10* 遺伝子と相同な四肢動物の遺伝子座を解析し、*slc12a10* 候補遺伝子を同定した。また、分子系統解析や Dot plot 解析を行い、*slc12a10* 遺伝子は一部の哺乳類、非鳥類型爬虫類、両生類にも存在し、偽遺伝子化や欠失は進化的・地理的に広く分布する様々な系統において独立に生じたことを明らかにした [7]。*slc12a3* 遺伝子と *slc12a10* 遺伝子の配列の類似性が高いことから、BLAST による相同性検索だけで *slc12a10* 候補遺伝子が *slc12a10* 遺伝子であると結論付けず、ゲノム上で遺伝子の並びが保存されているか確認し、さらに分子系統解析を行うことで確認を得た。

輸送活性の確定には複数の報告が重要であるが、*Slc12a10* についてはこれまで1グループからのウナギの例しかなく、筆者らの報告により *Slc12a10* が  $\text{Na}^+$ - $\text{Cl}^-$  共輸送体であると確定した [8]。

### おわりに

動物の匂い知覚に関する研究は、受容体から行動に至るまでの情報カスケードの解明が進んでいるが、受容体結合以前の反応については未解明であった。また、食害を受けた植物が放出する揮発性有機化合物によって周囲の無傷な植物の遺伝子発現が誘導され、抵抗性が上昇するといった現象が報告されているが、受容メカニズムは不明であった。筆者らの成果により、今後、嗅粘液中の酵素量の多寡に由来する匂い認識の個人差に左右されない香料の合成が可能となる可能性がある。また、香りを利用して抵抗性遺伝子の発現を誘導し、食害や病害に強い植物や有用な二次代謝物の産生を促進させた植物など、付加価値のある植物の作出といった農業への応用も期待できる。

膜輸送体の研究に関しては、Aqp10の活性が変化したタイミングを同定することで、配列や構造の比較を適切に行い、輸送基質選択に影響を与えるアミノ酸を見出せる可能性がある。

アクアグリセロポリンにおける水以外の輸送基質選択性を生み出す分子機構については未だ明らかになっておらず、本成果は他のアクアグリセロポリンの基質選択性に関する理解も大きく前進させる。将来的には新規基質の発見や、薬剤による輸送制御への応用が見込まれる。現在、本成果を活用し、輸送基質選択性を決めるアミノ酸残基の一部を同定して配列から活性を予測する研究に取り組んでいる。

### (引用文献)

- 1) Nagashima, A. and Touhara, K., "Enzymatic Conversion of Odorants in Nasal Mucus Affects Olfactory Glomerular Activation Patterns and Odor Perception." *Journal of Neuroscience*, 30, pp16391-16398 (2010)
- 2) Ijichi, C., Wakabayashi, H., Sugiyama, S., Ihara, Y., Nogi, Y., Nagashima, A., Ihara, S., Niimura, Y., Shimizu, Y., Kondo, K., Touhara, K., "Metabolism of Odorant Molecules in Human Nasal/Oral Cavity Affects the Odorant Perception." *Chemical Senses*, XX, ppl-17 (2019)
- 3) Nagashima, A., Higaki, T., Koeduka, T., Ishigami, K., Hosokawa, S., Watanabe, H., Matsui, K., Hasezawa, S. and Touhara, K., "Transcriptional regulators involved in responses to volatile organic compounds in plants." *Journal of Biological Chemistry*, 294, 2256-2266. (2019)
- 4) Kumagai, S., Watanabe, E., Hayashi, N., Kimura, Y., Kamiya, T., Nagashima, A., Ushio, K., Imaizumi, G., Kim, J., Munakata, K., Umezawa, T., Hirose, S., Kasai, K., Fujiwara, T., Romero, M. F., Kato, A., "Boric acid transport activity of marine teleost aquaporins expressed in *Xenopus* oocytes." *Physiological Reports*, 11 (6), 15655 (2023)
- 5) Ushio, K., Watanabe, E., Kamiya, T., Nagashima, A., Furuta, T., Imaizumi, G., Fujiwara, T., Romero, M. F., Kato, A., "Boric acid transport activity of human aquaporins expressed in *Xenopus* oocytes." *Physiological Reports*, 10 (1), e15164 (2022)
- 6) Imaizumi, G., Ushio, K., Nishihara, H., Braasch, I., Watanabe, E., Kumagai, S., Furuta, T., Matsuzaki, K., Romero, M. F., Kato, A., Nagashima, A., "Functional divergence in solute permeability between ray-finned fish-specific paralogs of *aqp10*." *Genome Biology and Evolution*, 16 (1), evad221 (2024)
- 7) Motoshima, T., Nagashima, A., Ota, C., Oka, H., Hosono, K., Braasch, I., Nishihara, H., and Kato, A., " $\text{Na}^+$ / $\text{Cl}^-$  cotransporter 2 is not fish-specific and is widely found in amphibians, non-avian reptiles, and select mammals." *Physiological Genomics*, 55 (3), 113-131 (2023)
- 8) Ota, C., Nagashima, A., Kato, A., "Electroneutral  $\text{Na}^+$ / $\text{Cl}^-$  co-transport activity of zebrafish *Slc12a10.1* expressed in *Xenopus* oocytes." *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 327 (2), R152-R163 (2024)

**謝 辞** 本研究は、東京大学大学院農学生命科学研究科生物化学研究室および東京科学大学生理工学院加藤研究室で行われました。研究の遂行にあたり、多大なご指導ご鞭撻を頂きました東原和成先生、加藤明先生に心から感謝申し上げます。また、共同研究者の檜垣匠先生、肥塚崇男先生、石神健先生、渡邊秀典先生、松井健二先生、馳澤盛一郎先生、西原秀典先生、古田忠臣先生、Ingo Braasch先生、松崎浩二様、Michael F. Romero先生に心より御礼申し上げます。一緒に研究してくれた学生の皆様に心より感謝申し上げます。最後に、本賞にご推薦くださいました小林彰子先生ならびに、いつも励ましてくださった東京科学大学の方々に深く感謝申し上げます。





## 微生物や機能性食品素材を活用した食肉加工品に関する研究

帯広畜産大学グローバルアグロメディシン研究センター 三 上 奈 々

## はじめに

食肉は優れたタンパク質性食品であり、鉄をはじめとするミネラル、ビタミンなども多く含むことから、我々にとって重要な栄養供給源とされている。一方で、水分が多いため、きわめて腐敗や劣化のしやすい食品でもある。大昔の狩猟時代（安定的に食肉が手に入らない時代）から、ヒトは少しでも長く肉を保存する必要があり、古代メソポタミア人は肉を塩で処理することが長持ちするだけではなく、風味や食感もよくすることを知り得てきた。時代は流れ、近世でもヨーロッパや中国を中心に、その土地の気候や風土を生かし保蔵性に優れた伝統的な食肉加工品が数多く生み出されている。このように、食肉の加工技術は歴史とともに発達を遂げ、美味しさや保蔵性が高められてきた。しかし、その中には経験的に習得され結果として定着しているが、科学的根拠がまだ十分に蓄積されていない加工法も多い。演者らは、食肉を美味しくなるべく長い間安全に食べられるように加工することを目的とし、それに関わる微生物や食品由来の機能性素材の特徴や肉へのふるまいを研究してきた。上述のように、食肉には様々な栄養素が含まれることから、微生物や機能性素材との相互作用は非常に複雑である。その中で、美味しさや保蔵性の向上について体系的に語るにはまだまだ膨大な研究を要するが、食肉の研究を始めて6年間で得ることができたきっかけとなる知見をいくつか紹介したい。

## 1. 微生物を活用した発酵食肉製品の品質特性

## 1-1. ドライ熟成肉

ドライ熟成肉 (Dry-aged beef: DAB) は、温度・湿度を一定に保った低温熟成庫内で肉表面に風を当て数週間貯蔵した牛肉である。肉自身が持つ酵素に加え、乾燥した肉の表面（クラスト）に生育する真菌類の酵素もタンパク質や脂質を分解し、DABに独特の熟成香（ナッツ香）や旨味、軟らかさをもたらすと考えられている。一方で、このようなDABの特徴は外食産業を中心に一般的に言われていることであり、クラスト上の真菌類の菌種やそれらの作用を裏付けるデータはほとんどなかった。演者らは共同研究者である北一ミート(株)の熟成庫にて35日間のドライ熟成を行ったDABのクラストから、フワフワ

とした毛足の長い好冷性の接合菌 (*Mucor flavus*, *Helicostylum pulchrum*) や子囊菌 (*Penicillium* series *Camembertiorum*) を分離・同定した<sup>1)</sup>。 *M. flavus* は Hanagasaki & Asato (2018) によってDABに利用したと報告されているが<sup>2)</sup>、 *H. pulchrum* が見出されたのは本研究が初めてであった。また *M. flavus* と *H. pulchrum* がクラスト上に共に生育していることも新規の知見であった。これらのDABに総アフラトキシンやゼアラレノン等のマイコトキシンは検出されなかったため、分離した真菌類によるカビ毒産生の可能性は低く、安全性が高いことを示唆した。肉内部の細菌数に関して、真空包装して保存したウェット熟成肉 (WAB) と比べDABの一般生菌数は多かったものの、乳酸菌数や大腸菌群数は低かった<sup>1)</sup>。そのため、ドライ熟成処理は一部の細菌に対して増殖抑制作用を持つことが示唆された。

DABは従来、熟成庫内を浮遊する蔵付菌が自然と肉に付着するのを待つ方法で製造されていた。しかし、この方法では、菌の生育が不安定で製品の品質が不均一になりやすい、浮遊する菌がわずかと菌の生育や熟成完了に長期間を要する、といった課題がある。そこで、元々DABであった肉のクラストをランプブロック表面全体に擦過して強制的に菌叢を付着させ、26日間ドライ熟成を行った。同じ熟成庫内で従来法（擦過なし）によって製造したDABと比較すると、擦過ありのDABでは7日頃から切断面に白色の菌糸が出現し、20日にはほぼ全面が白く覆われた<sup>3)</sup>。一方、擦過なしではほとんど生育がみられなかった。そのため、クラスト菌叢の擦過処理は目的の真菌類を短期間に増殖させ優占種とし、他の菌の増殖を防ぐ可能性を示唆した。擦過あり・なしのDABの香気成分をGC-MSで分析したところ、擦過ありのDABの1-hexanolのシグナルが擦過なしよりも16倍以上強かった<sup>3)</sup>。1-Hexanolはアルコールに分類され、ナッツ様・ポップコーン様の香りと表現される<sup>4)</sup>。また、ベンズアルデヒドもアーモンド様、焦げた砂糖のような香りと言われるが、擦過ありのDABで擦過なしよりも有意に強かった<sup>5)</sup>。そのため、擦過による真菌類の生育がこれらの化合物の生成を著しく増加させることを示した。ナッツ香はDABを特徴付ける香りとしても知られており、クラスト菌叢で同定された優占種の真菌類がこれらの香りの増強に関わっている可能性を示唆した。

## 1-2. 発酵ソーセージ

発酵ソーセージは、ヨーロッパを中心に食される伝統的な食肉製品であり、乾燥工程で水分含量を下げることで保存性を高めたソーセージである。スターター細菌由来の酵素はタンパク質を分解し、ペプチドやアミノ酸等の呈味成分を増加させる。一方で、主要なスターターである乳酸産生菌はpHを低下させることで病原菌の増殖を抑制するが、酸味も強くすること



図1. ドライ熟成肉のブロック  
クラストに生育した真菌(左)とトリミングした可食部(右)



から一部の人には好まれない。そのため、コウジカビ・酵母等の微生物やそれらが産生する酵素・フルーティな風味を含む酒粕が、発酵ソーセージの旨味の増強や酸味のマスキングに作用するか検討した。塩漬した豚ひき肉に酒粕を添加し、35日間乾燥・熟成した結果、酒粕の添加は熟成中のソーセージのタンパク質分解を促進し、ペプチドや遊離アミノ酸量を増加させることが明らかになった<sup>6)</sup>。また、酒粕の添加は無添加と比べソーセージのpHを低下させるものの、酸味や香りに対する嗜好性は有意に向上することを示した<sup>6)</sup>。これらのデータより、酒粕に含まれる様々な微生物がつくる酵素や化合物が、発酵ソーセージの美味しさの改善に役立つことを示唆した。

## 2. 機能性食品素材を活用した食肉加工品の品質特性

食肉加工品は栄養価の高い優れた食品である一方、変質が起りやすいという弱点もある。演者はヒトに対して健康機能を有する食品素材を食品加工の品質保持や変質防止に活用することで、より受け入れられやすい食肉加工ができないかと考えた。特に脂溶性のカロテノイド色素を中心に、食肉加工品の脂質酸化抑制効果を評価した。

### 2-1. トマト調味料

トマトは世界中の人々に食される農産物であり、赤色を呈するカロテノイド色素のリコペンやビタミンCなど抗酸化物質を豊富に含む食品である。演者らは日本人にもなじみのある複数のトマト調味料（ペースト、パウダー、あらごし）が、保存中の加熱ソーセージに与える抗酸化作用を検討した。豚ひき肉にリコペン含量が等しくなるようにペースト、パウダー、あらごしのトマト調味料をそれぞれ添加して加熱ソーセージを製造した。その後、無添加ソーセージと合わせて計4種類のソーセージのチオバルビツール酸（TBA）価を測定した。37℃の照光下（0・1・3・5日間）、4℃の冷暗条件下（0・5・10・15・20日間）の保存中、両条件下で無添加群と比べトマト調味料添加群のTBAは低くなり、脂質酸化抑制効果が示された<sup>7)</sup>。トマト調味料間では効果に差がなかったため、リコペンが保存中の加熱ソーセージの酸化安定性を改善することが示唆された。

### 2-2. アスタキサンチン

アスタキサンチン（Ax）はエビ・カニ等の甲殻類やヘマトコッカス藻に含まれる強力な抗酸化物質である。上記同様、加熱ソーセージでのAxの抗酸化性を評価するために、Axを含む製剤（Axオイル（AO）又はAx水溶液（AW））をAx含量が0.01%になるように豚ひき肉に各々添加し、AO・AWソーセージを製造した。4℃条件下で0～8日間保存したソーセージの過酸化価（POV）及びTBA価を測定したところ、AO・AWソーセージともに無添加のものと比較して概ね低い値であり、Axが脂質酸化抑制効果をもたらすことを示した<sup>8)</sup>。特に、TBAの抑制効果は、AO群と比較してAW群で高い傾向が見られた<sup>8)</sup>。AO・AW群のAx含量は等量であることから、製剤中におけるAxの形態の違いが酸化抑制効果に影響する可能性が示唆された。

### おわりに

食肉加工品の品質は数多くの要因に影響を受けるため、それらを制御するためのアプローチも無数に存在する。本研究では、微生物や機能性食品素材が食肉の風味や脂質安定性にもたらす作用を評価し一定の効果が得られたが、他にも多くの指標に目を向け、さらには食肉成分と微生物・機能性食品素材の相

互作用も考慮しながら、食肉加工品の美味しさや保蔵性を総合的に明らかにしていく必要がある。

### （引用文献）

- 1) Mikami N., Toyotome T., Yamashiro Y., Sugo K., Yoshitomi K., Takaya M., Han K. H., Fukushima M., Shimada K. Dry-aged beef manufactured in Japan: Microbiota identification and their effects on product characteristics. *Food Res. Int.*, **140**, 110020, (2021)
- 2) Hanagasaki T., Asato N. Changes in free amino acid content and hardness of beef while dry-aging with *Mucor flavus*: Changes in the quality of beef while dry-aging with *Mucor flavus*. *J. Anim. Sci. Technol.*, **60**, 19, (2018)
- 3) Mikami N., Toyotome T., Takaya M., Tamura K. Direct rub inoculation of fungal flora changes fatty acid composition and volatile flavors in dry-aged beef: A preliminary study. *Animals*, **12**, 1391, (2022)
- 4) Migita K., Iiduka T., Tsukamoto K., Sugiura S., Tanaka G., Sakamaki G., Yamamoto Y., Takeshige Y., Miyazawa T., Kojima A., Nakatake T., Okitani A., Matsushita M. Retort beef aroma that gives preferable properties to canned beef products and its aroma components. *Anim. Sci. J.*, **88**, 2050–2056, (2017)
- 5) Yu H., Xie T., Xie J., Ai L., Tian H. Characterization of key aroma compounds in Chinese rice wine using gas chromatography mass spectrometry and gas chromatography-olfactometry. *Food Chem.*, **293**, 8–14, (2019)
- 6) Mikami N., Tsukada Y., Pelpolage S. W., Han K. H., Fukushima M., Shimada K. Effects of Sake lees (Sake-kasu) supplementation on the quality characteristics of fermented dry sausages. *Heliyon*, **6**, e03379, (2020)
- 7) Mikami N., Yamashiro Y., Nagaoka S., Akamatsu Y., Maeda H., Shimada K. Effects of different tomato products on the lipid oxidation, color, and texture of uncured cooked pork sausages. *Food Sci. Technol. Res.*, **29**, 433–440, (2023)
- 8) 渡嘉敷祐, 三上奈々, 島田謙一郎. アスタキサンチン製剤が加熱ソーセージの脂質酸化に与える影響. 日本農芸化学会2021年度大会講演要旨集, p 770, (2021)

**謝 辞** 本研究は、帯広畜産大学生命・食料科学研究部門にて実施されました。本賞に推薦下さいました帯広畜産大学福島道広先生にこの場を借りて厚く御礼申し上げます。また、ドライ熟成肉の研究開始時からいつも二人三脚で歩みを進め、真菌の世界を教えて下さった帯広畜産大学獣医学研究部門の豊留孝仁先生、そばで優しくサポートして下さいました研究補助員の小玉香澄さんに心より感謝いたします。さらに、発酵食肉製品や食肉加工品の肉質研究に多大なるご協力を下さいました北一ミート株式会社田村健一社長、とから財団高谷政宏研究主査、弘前大学農学生命科学部前多隼人先生、帯広畜産大学島田謙一郎先生、福田健二先生、富士フィルム株式会社に深く感謝いたします。今思えば、私のこれまでの歩みは、北海道大学大学院水産科学院機能性物質化学研究室で院生時代を過ごしたことに大きな影響を受けています。研究室を主宰する宮下和夫先生や細川雅史先生の背中を見て育ち、自分も同じ世界に身を置きたいと研究者を目指しました。ひょっこだった私を温かく応援して下さいました山口県立大学看護栄養学部栄養学科の先生方、厳しく鍛え研究者として生きる力を授けて下さった元札幌医科大学小海康夫先生、一緒に研究してくれた畜肉保蔵学研究室の卒業生・在学生諸氏のおかげで、今こうして研究者をすることができています。心より深く御礼申し上げます。最後に、私の進みたい道に進ませてくれた両親、いつも応援してくれる家族、そばで温かく見守ってくれる夫に心から感謝します。



## 植物脂質の食品機能性研究とそれらを活用した機能性食品素材の開発

株式会社ニッポン 嶋 津 京 子

## はじめに

植物には様々な生理活性物質が含まれており、食品や医薬品、化粧品などに広く利用されている。中でも脂質成分は、食品製造過程において未利用のまま副産物に残ることが多く、ニッポンでは、こうした副産物に残る機能性成分の素材化に注力し、主に食品用途の植物由来健康素材として上市することで人々のウェルビーイング（幸せ・健康・笑顔）、持続可能な社会の実現への貢献を目指してきた。

ここでは自身が携わってきた3つの素材の食品機能性研究を主として、その研究開発と実用化について紹介する。

## 1. オーラルケア素材「パミスエキス」

## 1-1. パミスエキス

パミス (pomace) とは、果実から果汁や油を搾った後の粕を指し、ワイン搾り粕は世界で年間2,000万トン、国内で数千トン発生する。大部分が堆肥として処理されるが、パミスにはポリフェノールの他、ワインに移行しない脂溶性成分としてオレオノール酸等の有用成分が含まれる。オレオノール酸 (Oleonic acid: OA) は自然界で最も一般的な五環性トリテルペンのひとつで、ブドウやリンゴ、オリーブなど植物表皮を覆うワックス中に含まれ、外部環境ストレスから植物を守る役割を果たす。幅広い生理活性が報告されており、当社では抗う蝕作用に着目し、口腔ケア素材として実用化を進めてきた。

## 1-2. オレオノール酸 (OA) のう蝕への効果

我々は、赤ワイン搾り粕を原料として OA を有効成分とするパミスエキスを得て、*in vitro* 試験にて、う蝕原細菌の増殖やプラーク形成を抑制すること、さらに健康な成人を対象として、パミスエキス (OA 27-36 mg/日) の摂取により口腔内のう蝕原細菌の増殖が抑制されることを報告してきた<sup>1)</sup>。

## 1-3. オレオノール酸 (OA) の歯周病への効果

一方、歯周病に対しては、*in vitro* や動物試験にてトリテルペンの有効性を示す報告があるものの、ヒトにて OA の歯周病原細菌への効果を検証した報告はなかった。そこで、我々は OA を 27 mg あるいは日常的に、より摂取しやすい量として 9 mg 含むタブレットを用いてヒトにおける歯周病原細菌への影響を検証し、う蝕に加えて歯周病に対しても有効である安全かつ簡便な口腔ケア食品素材の実現を目指した。

健康な成人84名（平均年齢45.1歳）をプラセボ群（29名）、低用量群（29名、OA 9 mg/日）、高用量群（26名、OA 27 mg/日）に分け、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を行った。被験者はタブレット1錠を1日摂取し、摂取前後に採取した唾液を用いて PCR-Invader 法により細菌数を定量し、口腔内総細菌数に占める歯周病原細菌の割合を算出した。すべての被験者が試験を完遂し、パミスエキスの摂取により用量反応的に唾液中の *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) の割

合の増加が有意に抑制されること ( $p=0.005$ ,  $p=0.003$ )、さらに、高用量の摂取により *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*) の割合の増加が抑制される傾向にあること ( $p=0.064$ ) を明らかにした<sup>2)</sup> (図1)。以上のことから、パミスエキスの経口摂取は、健康な成人の口腔内において歯周病原細菌の増加を抑制して口腔環境を良好に保ち、歯周組織の健康維持に役立つことが期待される。

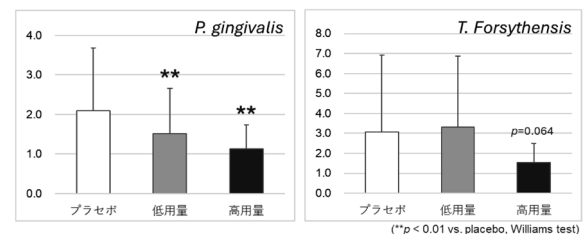


図1. 唾液中の歯周病原細菌の割合の変化率

## 2. ロコモ対応素材「オリーブ果実マスリン酸」

## 2-1. オリーブ果実マスリン酸

オリーブは地中海沿岸を中心に広く栽培され、地中海式食事は生活習慣病のリスクを下げるとされる。オリーブオイル搾り粕であるオリーブボマス (pomace) は、一部ボマスオイルの原料や動物飼料として利用されるが、大部分は堆肥となる。ヒドロキシチロソールやオレウロペインなど様々な有用成分が含まれる中、我々はトリテルペンの一種、マスリン酸 (Maslinic acid: MA) の抗炎症効果に着目し、ロコモティブシンドローム対応素材として実用化を進めてきた。

## 2-2. マスリン酸 (MA) の関節炎予防の作用メカニズム

これまでオリーブ果実に含まれる MA の経口摂取が、動物やヒトにおいて効果的に関節炎を緩和することを示してきたが<sup>3)</sup>、その作用メカニズムや機能の全容は不明であった。そこで、II型コラーゲン抗体の投与により関節炎を惹起させた関節炎 (CAIA) モデルマウスを用いて、MA を摂取したときの関節組織における遺伝子発現を、DNA マイクロアレイ法を用いて網羅的に解析し、滑膜における MA の働きを推察した。

5週齢の DBA/1J マウスを予備飼育の後、ランダムに3群 (CT群 (コントロール群)、CA群 (関節炎惹起群)、CA+MA群 (関節炎惹起+MA摂取群)) に分け、CA+MA群には、本飼育開始日から 200 mg/kg body weight の MA を毎日経口投与した。CA群および CA+MA群には、本飼育7日目にコラーゲン抗体、10日目に LPS を腹腔内投与し、関節炎を惹起させた。1日1回マウスの手脚の関節を観察し、関節炎スコアを評価した。CA+MA群にて関節炎スコアや手脚の腫れが改善し、関節炎の発症が抑えられていることを確認し、本飼育11日目に各個体の後肢の滑膜を採取して total RNA を抽出し、DNA



マイクロアレイ実験を行った。

その結果、CA+MA群では、関節炎に関わる関節の炎症や浮腫、リウマチに関連する遺伝子群や、炎症反応に関わる機能が不活性化されていた。また、炎症反応抑制のひとつとしてToll-like receptor シグナル伝達経路の不活性化を通して炎症性サイトカインの発現が抑制されていることが明らかとなった。さらに、CA群に対してCA+MA群で有意な発現変動を示す遺伝子を抽出したところ、細胞外マトリックスや細胞接着、骨格組織形成といった関節の結合組織成分や組織の修復に関わる遺伝子群の発現が上昇していた。これらのことから、MA摂取により炎症が抑制されると同時に、組織の再形成が盛んになり、その結果、関節炎が緩和されていることが示唆された<sup>4)</sup>(図2)。

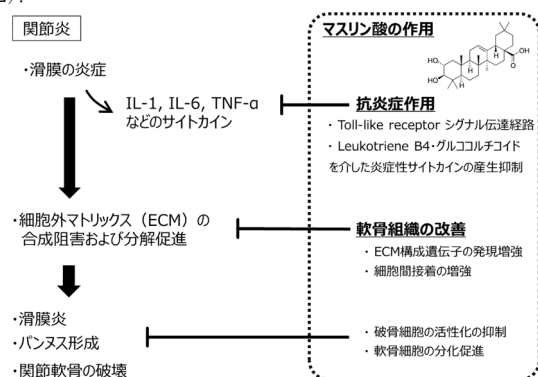


図2. マスリン酸の抗関節炎に関する作用メカニズム

### 3. 肌対応素材「セラミド」

#### 3-1. 植物由来グルコシルセラミド

セラミドは、長鎖アミノアルコール（スフィンゴイド塩基）と脂肪酸がアミド結合した特徴的なセラミド骨格を有し、表皮の最外層である角質層に豊富に含まれ、水分を保持して刺激から皮膚を守るバリア機能に寄与している。当社では、米ぬかやトウモロコシ胚芽から抽出した植物由来のグルコシルセラミドを有効成分とする素材を販売しており、経口摂取により皮膚バリア機能が向上することをヒト試験にて示してきた<sup>5)</sup>。

#### 3-2. 皮膚バリア機能に関する作用メカニズム

セラミドは、皮膚においてセラミド合成酵素の発現を上げ、セラミド量を増加させることで皮膚のバリア機能を向上させるとされ、トクホや機能性表示食品に活用されている。しかし、日常の食事から摂取するセラミド量に対して、ごくわずかな摂取量で皮膚保湿効果がみられること、腸管での吸収率が極めて低いこと、その上、皮膚にて植物由来のスフィンゴイド塩基が検出されないことを考慮すると、経口摂取したセラミドが皮膚に到達して効果を発揮しているとは考えにくく、その作用メカニズムの全体像は未だ十分に解明されていない。

そこで、腸管にて植物由来グルコシルセラミドやその代謝物が、腸管から皮膚に至る間に皮膚や全身へと波及する何らかのシグナル伝達経路に作用すると想定し、HT-29細胞を腸管上皮細胞モデルとして用いて検証を行った。その結果、スフィンゴイド塩基が、あるシグナル伝達経路に作用してサイトカイン産生を調節する効果があること、また、免疫応答に偏りが生じないよう調節し、恒常性維持に貢献する可能性を見出した<sup>6)</sup>。どのようにシグナル伝達の活性化を調節しているのか、引き続き研究を進めている。

### おわりに

企業の役割のひとつは、研究の成果を人々が手に取れる形で社会に提供することだと考える。現状、食品にて健康効果を謳うためには、トクホや機能性表示食品制度に対応する必要がある。消費者にその効果を誤解させることのないよう、医薬品との区別を考慮し、取得するエビデンス、ヘルスクレームを工夫しなければならない。これまでパミスエキスは、口腔内の細菌叢に着目して研究開発を行ってきたが、現在は歯科検診による評価を進めている。また、オリーブ果実マスリン酸は、関節だけでなく、骨や筋肉、抗疲労に関する評価を進め、中高齢者やアスリート向けの素材として社会に提供できるよう、様々なエビデンスの取得に努めている。素材の信頼性を高めるためにしっかりとエビデンスの取得は欠かせないが、実用化における研究開発はそれだけではない。パミスエキスは素材価格が高く、普及しにくい側面があったため、国産から海外生産へと低コスト化を進めてきた。さらに、素材を幅広い食品へ利用できるように応用面の開発を進めている。今後も研究を積み重ね、その成果を着実に実用化してお客様に提供・普及できるように素材の研究開発を進め、食と健康を通じて人々のウェルビーイング、持続的な社会の実現に貢献していきたい。

### (引用文献)

- 1) 小西俊成, 嶋津京子, 大原紫, 間和彦, 光畑智恵子, 香西克之. ワイン圧搾粕(パミス)抽出物のヒトにおける齲蝕予防効果. 小児歯科学雑誌, 55(4), 427-434, (2017)
- 2) Kyoko Shimazu, Kouta Ookoshi, Satoshi Fukumitsu, Hiroyuki Kagami, Chieko Mitsuhashi, Ryota Nomura, Kazuhiko Aida. Effects of Oleanolic Acid Derived from Wine Pomace on Periodontopathic Bacterial Growth in Healthy Individuals: A Randomized Placebo-Controlled Study. *Dentistry Journal*, 12(5), 133, (2024)
- 3) Satoshi Fukumitsu, Myra O Villareal, Kazuhiko Aida, Akihiro Hino, Noriya Hori, Hiroko Isoda, Yuji Naito. Maslinic Acid in Olive Fruit Alleviates Mild Knee Joint Pain and Improves Quality of Life by Promoting Weight Loss in the Elderly. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 59(3), 220-225, (2016)
- 4) Kyoko Shimazu, Satoshi Fukumitsu, Tomoko Ishijima, Tsudoi Toyoda, Yuji Nakai, Keiko Abe, Kazuhiko Aida, Shinji Okada, Akihiro Hino. The Anti-Arthritis Effect of Olive-Derived Maslinic Acid in Mice is Due to its Promotion of Tissue Formation and its Anti-Inflammatory Effects. *Mol. Nutr. Food Res.*, 63(3), e1800543, (2019)
- 5) 平河聡, 佐藤綾, 服部祐子, 松本剛, 横山浩治, 金井周. 米胚芽エキス配合粉末顆粒の摂取による全身の皮膚バリア機能に対する改善効果. 薬理と治療, 41(11), 1051-1059, (2013)
- 6) 嶋津京子. グルコシルセラミドおよびその代謝物による腸管上皮サイトカイン産生制御機構の研究. 東京大学博士論文, (2022)

謝 辞 本研究は、株式会社ニッポン、中でも中央研究所イノベーションセンターをはじめとする関係者の方々にご助言、ご協力をいただきながら実施しました。本報告におけるパミスエキスに関する研究は、広島大学大学院香西克之名誉教授、野村良太教授、光畑智恵子准教授、加々見歯科加々見寛行医師、オリーブ果実マスリン酸とセラミドの作用メカニズム研究は、東京大学大学院阿部啓子名誉教授、東洋大学岡田晋治教授、聖徳大学石島智子准教授にご指導賜りました。お力添えをくださった全てのみなさまに心より感謝いたします。





## ペプチド制御による発泡酒のマウスフィール向上および糖質ゼロビールの技術開発

キリンホールディングス株式会社 飲料未来研究所 森 下 あい子

### はじめに

ビールでは、マウスフィールが香味設計で重要な項目となっている。このマウスフィールは、炭酸感、フルネス、後味によって構成され、中でも後味に含まれる渋味は香味へ大きく影響する<sup>1)</sup>。日本のビール類は、酒税法に基づき、麦芽比率によって税率が定められているため、税率が低くなる麦芽比率の低い発泡酒が商品化されてきた。しかし、発泡酒はビールと比べて好ましくない渋味が増加し、ビールらしいマウスフィールが損なわれる課題があった。通常、ビールでは麦芽に内在する酵素の働きによって、麦芽中のでんぷんや蛋白質を糖化工程にて分解するが、麦芽比率の低い発泡酒では、麦芽の代わりに大麦などの副原料を使用しており、外添酵素剤によって副原料の分解を補う必要があった。発泡酒の香味に関連する課題である好ましくない渋味の増加によるマウスフィールの低下について、鋭意検討を行った結果、外添酵素剤によって麦芽が過剰に分解され、それが香味の悪化に繋がっていると仮説を立てた。

そこで我々は、麦芽比率の低い発泡酒における高分子ペプチド、低分子ペプチドの制御によるマウスフィールへの影響を研究し、10-20 kDa高分子ペプチド画分によるスムーズさやマウスフィール向上、330-1040 Da低分子ペプチド画分における渋味制御によるマウスフィール向上の成果を報告してきた。それらの成果について紹介する。

### 1. ペプチド制御による発泡酒のマウスフィール向上

#### 1-1. ペプチドによるビール香味への影響<sup>2)</sup>

ビール由来のペプチドをサイズ排除クロマトグラフィーにて分画し、30-50 kDa、10-20 kDa、2-3 kDaの画分を発泡酒へ添加して試飲した。ソフトさ、スムーズさ、渋味について評価した結果、いずれの画分もソフトさ、スムーズさが向上し、渋味が低減した(図1)が、30-50 kDaでは丸み、10-20 kDaではスムーズさ、2-3 kDaでは旨味やボディが増強し、味質が異なっていた。

#### 1-2. 高分子ペプチドによるマウスフィールへの影響<sup>2)</sup>

酵素剤を使用しないサンプルとプロテアーゼ・アミラーゼ酵素剤を仕込工程で使用し過剰に分解促進させたサンプルを作製した。その結果、スムーズさ、ソフトさ、渋味を総合的に評価

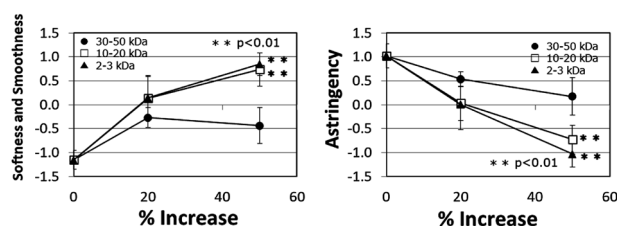


図1. ソフトさ、スムーズさ、渋味におけるペプチドの濃度依存効果

したトータルマウスフィールは、過剰分解したサンプルにて有意に減少した。これらのサンプルをサイズ排除クロマトグラフィーにより蛋白の分子量分布を確認すると分解促進したサンプルでは、10-20 kDaの高分子ペプチドが分解され低減していることが確認された。サイズ排除クロマトグラフィーにて各サンプルから分画した10-20 kDa高分子ペプチドを発泡酒へ添加して官能評価した結果、酵素剤で過剰に分解促進していない10-20 kDaの高分子ペプチドを添加すると、トータルマウスフィールが向上した(図2)。

この高分子画分中の蛋白をLC-MS/MSにて同定したところ、BDAL-1、LTP1等、ビールの泡持ちに寄与するとされる蛋白分子が含まれていた。

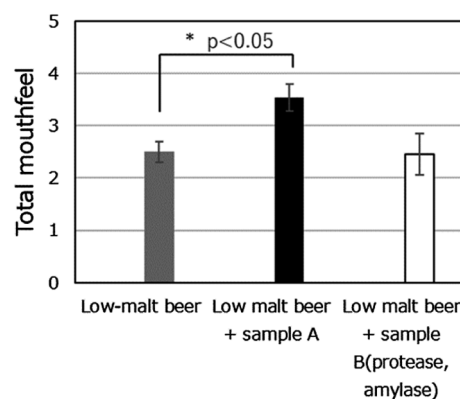


図2. 高分子ペプチド画分を発泡酒へ添加した際のトータルマウスフィール

#### 1-3. 低分子ペプチドによるマウスフィールへの影響

低分子ペプチドの影響を検証するため、2-3 kDaの低分子ペプチド画分を発泡酒へ添加し、トータルマウスフィールを評価した。低分子ペプチドの増加により、発泡酒の旨味やボディを増加させたものの、プロテアーゼ酵素剤にて蛋白質を過剰に分解して生じた低分子ペプチドは渋味を増加し、結果マウスフィールを損なう傾向が得られた。

そこで我々は、蛋白分解酵素を用いた発泡酒の渋味制御によりビールらしいマウスフィールを向上する方法を開発し、渋味の原因となるペプチドの性質を解明することを目的として取り組んだ。

末端の疎水性アミノ酸を低減するため、発泡酒にペプチダーゼ酵素剤を用いることで渋味を有意に低減する方法を開発した。次に、ペプチダーゼ有(改善品)とペプチダーゼ無(対照品)サンプルをサイズ排除クロマトグラフィーにて分画し官能評価した結果、330-1040Da画分にて特異的に渋味を感じ、我々はこの画分を「低分子渋味ペプチド画分」と名付けた。改

善品は対照品と比較して有意に渋味が減少している(図3) ことを見出した。この低分子渋味ペプチド画分での渋味の原因となるペプチドの性質を調べるため、酸加水分解し、ペプチド中のアミノ酸組成を比較した。渋味が低減した改善品の低分子渋味ペプチドでは、Val, Leu, Ileといった疎水性アミノ酸比率が対照品よりも減少傾向となった。

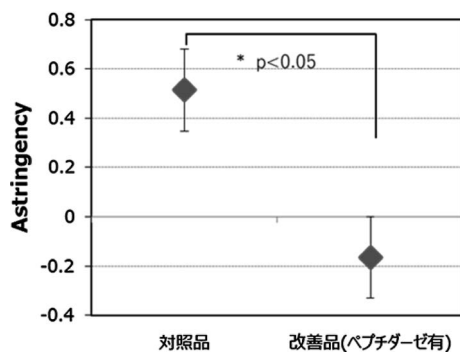


図3. 低分子渋味ペプチド画分における渋味評価

#### 1-4. まとめ

ペプチド制御技術により、発泡酒のマウスフィールが向上する効果が得られた。本制御技術は、麦芽比率の低い発泡酒のみならず、ビール類全般における醸造の香味設計における基礎技術として、さらなる品質向上に繋がった。

## 2. 糖質ゼロビールの技術開発

### 2-1. キリン一番搾り糖質ゼロの発売

キリンビール株式会社は、日本初(※1)のビール、おいしいビール一番搾りから「糖質ゼロ(※2)」「キリン一番搾り 糖質ゼロ」を2020年10月6日に発売した。本商品は、新発売時から2022年8月下旬までの販売数量が累計3.5億本(※3)を突破し、キリンビール過去10年のビール新商品で最速を記録した(2022年実績)。

### 2-2. 市場背景

ビールカテゴリーを取り巻く環境は、2020年10月の酒税改正にて、お客様がよりビールを買い求めやすくなった。また、「健康志向」の高まりが、2020年新型コロナウイルス拡大にてさらに加速し、これまで堅調に推移してきた当社の糖質オフ・ゼロ系ビール類の販売数量が2020年1-7月で前年比約5%増と伸長した。当社調べでは、酒類飲用者の約8割が「健康」を気にしており、中でも5割を超える方が「糖質」を気にしており、ビールユーザーの糖質オフ・ゼロニーズも高まると考えた。本商品「キリン一番搾り 糖質ゼロ」は、「一番搾り製法(※4)」による「雑味のない澄んだ麦のうまみ」と、約5年の歳月をかけてキリンビールの技術力を結集させた「新・糖質カット製法(※5)」により、ビールで糖質ゼロでありながら、雑味のない澄んだ麦のうまみが感じられ、飲みやすく、飲み飽きない味わいを実現し、国内で初めてビールカテゴリーで「糖質ゼロ」を実現した。

### 2-3. 開発きっかけと取組み概要

「キリン一番搾り糖質ゼロ」の開発は、著者が育児休業中の友人との会話にて「ビールが好きなんだけど、体型も気になるから(ビールは)最初一杯だけ」という言葉がきっかけである。その言葉を聞き、ビール好きな方がもっと気兼ねなく飲めるおいしいビールをつくりたいと考えた。育児休業が明けた2015年春、難題であることは重々承知していたがお客様のニーズの高さからビール会社としてその難題に取り組むべきと考え、「ビールの原材料だけで、糖質を限りなくゼロにする技術開発に取り組みたい」と社内プレゼンし、プロジェクトがスタートした。かつてない「ビールで糖質ゼロ」に取り組むため、キリンビールで培った技術を一から見直し、さまざまな角度から「おいしさ」「糖質ゼロ」を両立するビールへのアプローチを重ね、350回以上におよぶ試験醸造の結果、「一番搾り糖質ゼロ」が誕生した。

- ※1 ビールで糖質ゼロを実現した国内で初めての缶商品(Mintel GNPDを用いた当社調べ)
- ※2 100 ml当たり糖質0.5 g未満のものに表示可能(食品表示基準による)
- ※3 350 ml換算
- ※4 麦汁ろ過工程において最初に流れ出る一番搾り麦汁を使う製法
- ※5 ①糖質低減に適した「麦芽の選定」、②麦芽由来のでんぷんを独自の仕込技術を進化させ、麦芽の特性と相まってこれまで以上に効率よくでんぷん(糖質)を分解する「仕込技術の進化」、③通常ビールに比べ、厳しい管理をされた元気な酵母を使用して糖質を食べきる「発酵技術の進化」によって、糖質ゼロビールを実現した。

## 3. おわりに

研究開発にて得られたビール類の基盤となる香味制御技術と原理解明の考え方を技術開発へ応用して取り組むことで、難題と言われたビールで糖質ゼロと美味しさを両立させ、より確かなお客様価値につながる商品となるべく必要な技術をお客様の望むタイミングに実現することができた。

### (引用文献)

- 1) Langstaff SA, Lewis M. The mouthfeel of beer—A review. J Inst Brew 99: 31-37. (1993)
- 2) Masaru K, Toshihiro K, Mayura M, Toshinori Sasaki, Yuko Fukushima, Takumi Sugiyama, Aiko Hiromasa, Takashi Suda, Takeo Imai. Influence of high molecular weight polypeptides on the mouthfeel of commercial beer. J Inst Brew 127: 27-40. (2021)

**謝 辞** 本研究・技術開発に関しましては、多くの貴重なご助言・ご指導を承りました方々に厚く御礼申し上げます。また本研究成果はキリンホールディングス株式会社ならびにキリンビール株式会社の多くの関係者の尽力によるものであり、関わっていただいた皆様に深く感謝申し上げます。

## 植物の力で拓く一女性社会、高齢社会に貢献する植物由来機能性原料の研究開発

(株) 常磐植物化学研究所 楊 金 緯

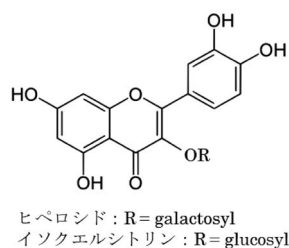
## はじめに

現在、地球上には約391,000種の植物が存在する中で、ゲノム配列が公表されている植物種は全体の0.03~0.4%程度にとどまり、まだ多くの未開拓の資源が存在し、未知の可能性を秘めた領域である。その一方、28,000種を超える植物が医薬品として利用されており、人類にとって重要な資源であることも伺える。植物は古くからハーブや生薬、漢方を通じて人々の健康や疾病治療に用いられてきたが、ポリフェノールなど植物の二次代謝物が、単に外部のストレスから身を守るために産生する物質に留まらず、ダイバーシティに富む機能性を持つことでも注目されている。植物二次代謝物の機能性を探求し、より利用しやすい植物由来健康素材を開発して産業化することは、企業研究者の重要な役割であると考えている。本講演では、特に女性社会や高齢社会に焦点を当て、植物由来の機能性原料の研究開発に関する成果を紹介する。

## 1. 女性社会に向けたラフマ葉抽出物の機能性開発

月経に伴う不定愁訴は、多くの女性にとって職場での課題となっており、女性の社会進出に影響を与えている。調査によると、80%の女性が月経に関して仕事で困った経験があり、月経による身体的・精神的な不調は、女性の働く意欲や効率に大きな影響を及ぼす。

ラフマ(羅布麻, *Apocynum venetum*)は中国を原産とし、ヨーロッパやアジアの温帯地域に自生するキョウチクトウ科の植物で、古くから葉をお茶にして飲用され、また、生薬として高血圧や不眠にも利用されている。2種のフラボノイド配糖体ヒペロシドとイソクエルシトリンがそれぞれ2%以上の含有量で規格したラフマ葉の抽出物は、ベンゾジアゼピン結合部位に作用することによってGABAの受容体に対する親和性を高め、抗不安作用、リラックス効果を示すことに加え、睡眠ホルモンであるメラトニンの原料セロトニンの分解を抑制することを介して、睡眠の質を改善する効果もヒト試験において明らかにした<sup>1,2)</sup>。



一方、セロトニンは幸せホルモンとも呼ばれ、人の気分や情緒と密接に関連する。月経周期の黄体期にはセロトニン受容体5-HT<sub>1A</sub>の感受性が上昇し、ネガティブフィードバックによっ

てセロトニン分泌が減少し、その結果、月経に伴う精神的な不調が引き起こされると考えられる。そこで、ラフマ葉抽出物がセロトニンを介して月経に伴う不定愁訴を改善する効果を検証するため、ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験を実施した。月経に伴う不定愁訴を感じる健康成人女性を対象に、MDQ (Menstrual Distress Questionnaire: 月経に伴う精神的・身体的不調に関する質問票)を用い、MDQ総得点および痛み、水分貯留、自律神経、負の感情、集中力、行動変化、気分の高揚、コントロールといった下位尺度に対する効果を評価した。ラフマ葉抽出物を50 mg/日、月経1周期摂取させた結果、月経前と月経中のMDQ総得点および一部の下位尺度に対する改善効果を見出した(表1)<sup>3,4)</sup>。

表1. 摂取後の月経前および月経中のMDQ得点(群間有意差のある項目のみを表示)

月経前 (摂取後)	ラフマ (n=21)	プラセボ (n=21)	群間有意差
MDQ 総得点	38.9 ± 16.3	50.0 ± 24.7	0.049
自律神経	1.3 ± 2.1	2.5 ± 2.6	0.04
負の感情	6.9 ± 4.8	9.1 ± 6.9	0.03
集中力	8.0 ± 4.4	10.0 ± 6.6	0.049
行動変化	5.4 ± 2.8	7.1 ± 3.8	0.02
月経中 (摂取後)	ラフマ (n=21)	プラセボ (n=21)	群間有意差
MDQ 総得点	42.9 ± 24.5	44.0 ± 22.7	0.048
痛み	7.2 ± 4.2	8.2 ± 4.8	0.049
集中力	5.5 ± 1.1	8.0 ± 1.0	0.04
コントロール	1.1 ± 1.6	1.9 ± 2.7	0.04

また、2002年の上市以来、ラフマ葉抽出物は20年以上の喫食実績を有することに加え、動物やヒトにおける安全性試験を実施し、安全性が確認されている。

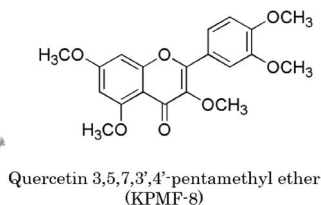
現在、ラフマ葉抽出物を配合した月経に伴う不定愁訴の改善を訴求する商品開発が進んでおり、女性の社会進出を支援するとともに、より身近で入手しやすい商品を届けることを目指して、今後も引き続き研究を深め、女性の健康と生活の質を向上させる製品の実現に取り組んでいく。また、ラフマ葉抽出物の今後のさらなる応用も期待される。



## 2. 高齢社会に向けた黒ウコン根茎抽出物の機能性開発

近年、長寿遺伝子 sirtuin は老化や寿命と深く関与し、特に SIRT1 は糖尿病、高血圧、動脈硬化やアルツハイマーなど様々な加齢疾患を制御する司令塔として重要な役割を果たしていることが明らかにされている。

黒ウコン (*Kaempferia parviflora*) は東南アジアに原産するショウガ科バンウコン属の植物であり、滋養強壮、体力回復、疲労回復などに伝統的に利用されている。In vitro 試験で、黒ウコン根茎の抽出物およびその特徴成分であるポリメトキシフラボノイドが、レスベラトロールよりも強い SIRT1 活性化作用を持つことを初めて見出し、日米で用途特許を取得した<sup>5,6,7)</sup>。さらに、抗糖化試験において、アミノグアニジンよりもはるかに高い抗糖化作用を有することを証明し、SIRT1 活性化作用と抗糖化作用の両方を持つユニークな素材として開発に至った。



また、黒ウコンに含まれるポリメトキシフラボノイドの1種である Quercetin 3,5,7,3',4'-pentamethyl ether (KPMF-8) の SIRT1 活性化作用に注目し、FRET 分析の結果、KPMF-8 が酵素 SIRT1 と基質 Ac-p53 ペプチドとの親和性を高めることにより SIRT1 の酵素活性を促進することを明らかにした。さらに SIRT1 と Ac-p53 ペプチドとの親和性に関しては、等温滴定カロリメトリー (ITC) 法により SIRT1 と基質の平衡解離定数を測定した結果、レスベラトロール存在下では1.4倍増強したことに対して、KPMF-8 では8.2倍増強された(表2)。なお、MCF-7細胞を用いて培地に添加した KPMF-8 がレスベラトロールよりも効果的に細胞内の SIRT1 活性を促進させることも示唆された<sup>8)</sup>。

表2. ITC法による SIRT1 と基質の平衡解離定数

K <sub>d</sub> (μM)	コントロール	KPMF-8	レスベラトロール
	55.0±20.5	6.67±2.26	38.8±17.0

ヒト試験においては、黒ウコン根茎抽出物の摂取により、血中 SIRT1 mRNA の発現量が増加し、さらに涙液分泌量、肌質、および空腹時血糖値の改善効果が確認されている<sup>9)</sup>。

本製品は海外市場、特にアジア市場においてそのポテンシャルが高く評価されており、日本発の抗老化素材として、高齢化が進む世界各国に向けてさらに研究開発を深めていく。

## おわりに

今回紹介したラフマや黒ウコンに加え、歯周病菌への抗菌作用を活用したゲッケイジュ (月桂樹, *Laurus nobilis*) 葉抽出物のオーラルケア素材への開発や、独自の製法によりカフェインを除去したマテ (*Ilex paraguariensis*) 葉抽出物の抗肥満素材へ

の開発など、様々な植物とそのファイトケミカルを利用した製品開発に取り組んでいる。企業研究者として、植物の価値や魅力、植物特有の機能を製品や情報として社会に届ける一方で、植物から学び、植物に感謝する姿勢を大切にしながら、引き続き植物由来機能性原料の研究開発に努めていきたい。

## (引用文献)

- 1) A. Nakata, S. Yamashita, N. Suzuki, T. Liang, T. Kuniyoshi, J. Yang\* Effect of an *Apocynum venetum* leaf extract (VENETRON®) on sleep quality and psychological stress improvement. Japanese Pharmacology & Therapeutics, Vol. 46, p 117-125, (2018)
- 2) 陽東 藍, 石原 茂正, 楊 金緯, Veronica BUTTERWECK, 横越 英彦 唾液クロモグラニン A 濃度測定による γ-アミノ酪酸とラフマエキスのストレス低減効果の検証. 日本生理人類学会誌, Vol. 14, p 151-155, (2009)
- 3) T. Kuniyoshi, Y. Kobayashi, J. Yang\*, N. Suzuki, T. Takara Effect of *Apocynum venetum* Leaf Extract (VENETRON®) on Unidentified Complaints Relating Menstruation in Healthy Female Subjects. Japanese Pharmacology & Therapeutics, Vol. 51, p 1685-1696, (2023)
- 4) 日本特許第7498993号 「月経に伴う不定愁訴、気分の落ち込み、集中力の低下、社交と日常活動への意欲の低下、自律神経の乱れ、痛み、コントロール、睡眠の質の低下を改善する組成物」 発明者：楊 金緯、國吉智子
- 5) A. Nakata, Y. Koike, H. Matsui, T. Shimada, M. Aburada, J. Yang\* Potent SIRT1 Enzyme-stimulating and Anti-glycation Activities of Polymethoxyflavonoids from *Kaempferia parviflora*. Natural Product Communications, Vol. 9, p 1291-1294, (2014)
- 6) 日本特許第6417630号 「サーチュイン活性化剤」 発明者：嶋田 努, 楊 金緯, 小池佑果
- 7) 米国特許US 9745279 「SIRTUIN ACTIVATOR」 発明者：Tsutomu Shimada, Jinwei Yang, Yuka Koike
- 8) M. Zhang, P. Lu, T. Terada, M. Sui, H. Furuta, K. Iida, Y. Katayama, Y. Lu, K. Okamoto, M. Suzuki, T. Asakura, K. Shimizu, F. Hakuno, S. Takahashi, N. Shimada, J. Yang, T. Ishikawa, J. Tatsuzaki, K. Nagata\* Quercetin 3,5,7,3',4'-pentamethyl ether from *Kaempferia parviflora* directly and effectively activates human SIRT1. Communications Biology, Vol. 209, (2021)
- 9) T. Kuniyoshi, Y. Kobayashi, N. Shimada, J. Yang\*, S. Yamashita, N. Suzuki, T. Takara Effect of Continuous Ingestion of *Kaempferia parviflora* Extract (SIRTMAX®)-containing Diet on Glycemic Control and Safety Evaluation of Excessive Intake. Japanese Pharmacology & Therapeutics, Vol. 47, p 1841-1850, (2019)

謝 辞 本研究を進めるにあたり、株式会社常磐植物化学研究所の立崎仁社長をはじめ、研究開発部の國吉智子様、小林夕希子様、そして社内の皆様から多大なるご協力を賜りました。本研究の成果は、チーム一丸となって取り組んだ努力の結晶であり、ここに深く感謝を申し上げます。また、「1」の研究においては北海道医療大学名誉教授西部三省先生、「2」の研究においては東京大学大学院農学生命科学研究科教授永田宏次先生、武蔵野大学客員教授油田正樹先生、金沢大学医薬保健研究域薬学系教授嶋田努先生方に共同研究として多大なご指導を賜りました。本研究に携わっていただいたすべての関係者の皆様へ、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
78	令和6年	(2024)	食と健康に関連した生命現象の化学反応	内田 浩二	東大院農生科
79	令和6年	(2024)	微生物における細胞制御の統合的理解	田中 寛	東工大化生研

## 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	福山工大
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	北大院農生科
43	平成19年	(2007) 酵母の糖鎖生物学および糖鎖工学に関する研究	地神 芳文	産総研
44	平成19年	(2007) 枯草菌代謝ネットワークのカタボライト制御の分子機作	藤田泰太郎	福山大生命工
45	平成20年	(2008) 微生物による合成高分子の分解・代謝に関する生化学的・分子生物学的研究	河合富佐子	岡山大資生研
46	平成20年	(2008) 食品機能分子と腸管系の相互作用の解析	清水 誠	東大院農生科
47	平成21年	(2009) 枯草菌の遺伝・育種に関する先導的研究	河村富士夫	立教大理
48	平成21年	(2009) 菌類の生理活性二次代謝産物に関する生物有機化学的研究	佐々 武史	山形大名誉教授
49	平成22年	(2010) 食品成分に関する脂質栄養学的研究	今泉 勝己	九大院農
50	平成22年	(2010) 好熱菌由来の極限酵素の機能開発	大島 敏久	九大院農
51	平成23年	(2011) 麹菌の細胞生物学の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・分子生物学の解明	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30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 光泰	高機能遺伝子デザイン技研組合
69	令和2年	(2020) バクテリアによる $\gamma$ -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> 生合成の研究	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
76	令和6年	(2024)	脂質代謝制御に関する食品機能学的研究	長岡 裕	岐阜大応用生物
77	令和6年	(2024)	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	堀内 裕之	東大院農生科

## 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	一鳥 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)	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
			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	花王石鹼
			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 穰	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

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
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	藤田 泰宏	三井石油化学工業
32 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	昭和61年 (1986)	酵素法によるヒト・インシュリンの半合成	菅 忠三	三井石油化学工業
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	原 康弘	三井石油化学工業
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	松原 浩一	三井石油化学工業
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	森原 和之	東宝薬品工業
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	岡 達	塩野義製薬
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	続木 博茂	塩野義製薬
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	木村 良臣	キリンビール
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	橋本 直樹	キリンビール
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	長島 義明	キリンビール
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	吉岡 和夫	キリンビール
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	日高 秀昌	明治製菓
43 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	平成4年 (1992)	性フェロモンによる害虫防除	栄田 利章	明治製菓
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	足立 堯	明治製菓
45 (イ) (ロ) (ハ) (ニ)	平成5年 (1993)	アサヒスーパードライの開発	斉藤 安弘	明治製菓
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®の開発	中井 公忠	日東化学工業
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	渡辺 一郎	日東化学工業
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	佐藤 好昭	日東化学工業
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	榎本 兼彦	三菱レイヨン
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	三好 歳雄	藤沢薬品工業
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	青木 初夫	藤沢薬品工業
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	向阪 正信	藤沢薬品工業
53 (イ)	平成9年 (1997)	耐熱性酵素の工業的生産と利用	許斐 聡雄	藤沢薬品工業
			都築 勝昭	旭化成工業
			渋谷 友三	東洋醸造
			小松 謙一	旭化成工業
			市川 茂彰	旭化成工業
			奈良 高	協和発酵工業
			岡地 諒	協和発酵工業
			手柴 貞夫	協和発酵工業
			倉都 祥行	協和発酵工業
			塚田 陽二	マルキン醤油
			太田 泰弘	マルキン醤油
			杉森 恒武	マルキン醤油
			伊藤 進	花王
			川合 修次	花王
			岡本 暉公彦	花王
			堀江 雄	明治屋
			木村 邦男	明治屋
			堀 恵一	三菱重工業
			中野 衛一	キッコーマン
			小山 泰二	キッコーマン
			鈴木 勝	キッコーマン
			増田 力	野田産研
			小川 欽也	信越化学工業
			山本 昭	信越化学工業
			手塚 晴也	信越化学工業
			福本 毅彦	信越化学工業
			藤尾 達郎	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



No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
(ロ)			永田 和彦	ユニチカ
(ハ)			影山 雅夫	ユニチカ
(ニ)			近藤 仁司	ユニチカ
54 (イ)	平成9年 (1997)	Coryneform bacteria MJ-233株の分子育種法の確立とその菌学的特徴を利用した新規バイオプロセスの開発	湯川 英明	三菱化学
(ロ)			寺沢 真人	三菱化学
(ハ)			小林 幹	三菱化学
(ニ)			内田 康一	三菱化学
55 (イ)	平成10年 (1998)	新規酵素による澱粉からのトレハロース製造法の開発	杉本 利行	林原
(ロ)			久保田倫夫	林原生物化学研究所
(ハ)			仲田 哲也	林原生物化学研究所
(ニ)			津崎 桂二	林原生物化学研究所
56 (イ)	平成10年 (1998)	バクテリアセルロースの生産、物性の特徴とその利用	山中 茂	味の素
(ロ)			渡部乙比古	味の素
(ハ)			井口 正俊	物質工学研
(ニ)			西 美緒	ソニー
57 (イ)	平成11年 (1999)	プロアントシアニジンの機能性解明と開発	有賀 敏明	キッコーマン
(ロ)			細山 浩	キッコーマン
(ハ)			徳武 昌一	キッコーマン
(ニ)			山越 純	キッコーマン
58 (イ)	平成11年 (1999)	<i>Bacillus brevis</i> による上皮細胞増殖因子の工業的製造法の確立	高木 広明	ヒゲタ醤油
(ロ)			東條 敬	ヒゲタ醤油
(ハ)			恵比須省吾	ヒゲタ醤油
(ニ)			宮内 明	ヒゲタ醤油
59 (イ)	平成12年 (2000)	抗酸化製造法の展開—ビール品質劣化の理論的解明からその応用まで—	山岸 信久	サッポロビール
(ロ)			篠塚 健	サッポロビール
(ハ)			高塩 仁愛	サッポロビール
(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

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
(二)			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
(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	ミツカンフレスシア
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 かごしま
(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)				

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
100 (イ)	平成30年 (2018)	GABA の生産技術の確立と高機能食品の市場開発	堀江 健二	ファーマフーズ
100 (ロ)			渡部 和哉	ファーマフーズ
100 (ハ)			山津 敦史	ファーマフーズ
100 (ニ)			坂下 真耶	ファーマフーズ
101 (イ)	平成30年 (2018)	地域資源を活かした速醸新魚醤類の開発と商品化	宇多川 隆	福井県食品加工研
101 (ロ)			白崎 裕嗣	室次
101 (ハ)			森山外志夫	もりやま
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)	
116	令和6年 (2024)	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 (賛助会員)	
117	令和6年 (2024)	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 (賛助会員)	

農芸化学賞および農芸化学奨励賞

農芸化学賞（日本農学会報）

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

農芸化学賞（本会報）

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
1	昭和27年 (1952)	結晶性カタラーゼに関する研究	白川 正治	福岡女大
2 (イ)	昭和27年 (1952)	イソアミラーゼに関する研究	丸尾 文治	東大農
2 (ロ)			小林 恒夫	東大農
3	昭和28年 (1953)	酵母のグルタチオンに関する研究	黒岩 芳朗	キリン麦酒
4	昭和28年 (1953)	鎖状高分子分裂の動力学及びその関連研究	千手 諒一	九大農
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-バイロン誘導体の生成に関する研究	池田庸之助	東大応微研
12 (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ピレトリン類の絶対配置の決定	井上 雄三	京大化研



No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
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
27	昭和36年 (1961)	抗滲透圧性酵母の研究	大西 博	野田産研
28	昭和36年 (1961)	結晶 Phosphoglyceric acid mutase に関する研究	千葉 英雄	京大農
29	昭和36年 (1961)	<i>Streptomyces griseus</i> の生産する新プロテアーゼに関する研究	野本 正雄	理研
30	昭和36年 (1961)	fungisporin に関する研究	宮尾 興平	エーザイ
31	昭和36年 (1961)	植物過酸化酵素に関する研究	森田 雄平	京大食研
32	昭和36年 (1961)	細菌アミラーゼの酵素化学的性質に関する研究	山本 武彦	阪市大理工
33	昭和37年 (1962)	テルペン類代謝を中心とした罹病甘藷の生化学的研究	赤沢 堯	名大農
34 (イ)	昭和37年 (1962)	『はなひりのき』の有効成分“Grayanotoxin”の構造に関する研究	岩佐 順吉	岡山大農
(ロ)			熊沢善三郎	京大農
35	昭和37年 (1962)	微生物のケト酸代謝に関する研究	桒倉辰六郎	京大農
36	昭和37年 (1962)	フラボノイド色素の化学的研究	中林 敏郎	静岡大農
37	昭和37年 (1962)	醗酵菌類によるペントザン並びにペントース代謝の研究	福井 作蔵	東大応微研
38	昭和37年 (1962)	ロテノンおよび関連化合物の完全合成	宮野 眞光	東大農
39	昭和38年 (1963)	サリゲニン環状燐酸エステルの研究	江藤 守總	九大農
40	昭和38年 (1963)	微生物法による絹糸蛋白質の化学的特性と合成ポリアラニン繊維に関する研究	桐村 二郎	味の素中研
41	昭和38年 (1963)	ババインの酵素作用に関する研究	副島 正美	東北大農
42	昭和38年 (1963)	有機燐殺虫剤の研究	西沢 吉彦	住友化学工業
43	昭和38年 (1963)	X線ディフラクトメーターによる澱粉の研究	檜山 進	阪大産研
44	昭和38年 (1963)	乳酸菌のイソメラーゼに関する研究	山中 啓	香川大農
45	昭和39年 (1964)	植物による硫酸からの含硫アミノ酸合成の生化学的研究	旭 正	名大農
46	昭和39年 (1964)	アントシアニンとその褪色酵素に関する研究	坂村 貞雄	北大農
47	昭和39年 (1964)	放線菌の生産する殺虫成分 Piericidin A に関する研究	高橋 信孝	東大農
48	昭和39年 (1964)	グルタミン酸醗酵におけるビオチンの作用に関する研究	田中 勝彦	協和発酵
49	昭和39年 (1964)	麦類赤黴病菌の色素 Rubrofusarin の化学構造	田中 博	名大農
50	昭和39年 (1964)	糸状菌の耐酸性 $\alpha$ -アミラーゼに関する研究	養田 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	舩引 龍平	岩手大農
64	昭和41年 (1966)	糸状菌溶解酵素及び糸状菌細胞表層の研究	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)	食品の非酵素的褐変に関する研究	加藤 博通	東大農
70	昭和42年 (1967)	タバコアルカロイドの立体特異的分解および生合成機構に関する研究	木佐木卓郎	専売中研
71	昭和42年 (1967)	コムギ斑点病菌の生産する新植物生長調整物質ヘルミントスポロールとその関連物質に関する研究	桜井 成	東大農
72	昭和42年 (1967)	微生物による炭化水素の利用に関する研究	高橋 穰二	東京教育大農
73	昭和42年 (1967)	生理活性と化学構造との相関性の解析に関する研究	藤田 稔夫	京大農
74	昭和42年 (1967)	タバコモザイクウイルス蛋白質の化学構造に関する研究	船津 軍喜	九大農
75	昭和42年 (1967)	家蚕幼虫の核酸消化酵素に関する研究	向井純一郎	九大農

## 農芸化学奨励賞

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
76	昭和43年 (1968)	ルービン未熟種子に含まれる植物生長調整物質に関する研究	小清水弘一	京大農
77	昭和43年 (1968)	枯草菌プロテアーゼに関する研究	鶴 大典	阪市大理
78	昭和43年 (1968)	シリル法によるスクレオシンドの合成	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

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
94	昭和45年 (1970)	血漿コレステロールエステル代謝に関する研究	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) (ロ)	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
99	昭和45年 (1970)	Protoplast bursting factor に関する研究	横田 孝雄	東大農
100 (イ) (ロ)	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
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	長澤道太郎	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	渋川 満	旭化成工業
122 (イ) (ロ)	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
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) (ロ)	昭和49年 (1974)	アジド糖を用いる生理活性物質の合成化学的研究 (ポリオキシンJ の全合成など)	渡辺 乾二	名大農
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)	エポキシドン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)	イソントリル化合物を用いたアミノ酸ならびに関連化合物の合成的研究	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)	多糖類ポリドキサール酵素の反応機構とアミノ酸合成への応用に関する研究	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)	C <sub>3</sub> および C <sub>4</sub> 光合成炭酸固定の酵素化学的研究	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 B <sub>6</sub> の生合成に関する研究	内尾 良輔	味の素
			江尻慎一郎	岩手大農
			岡地 諒	協和発酵工業
			川内 浩司	北里大水産
			谷 吉樹	京大農



No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
170 (イ) (ロ)	昭和54年 (1979)	パーレー葉たばこ香氣成分の化学的研究	藤森 嶺 金子 肇	専売中研 専売中研
171	昭和54年 (1979)	大豆グリシニンの生合成に関する研究	森 友彦	京大食研
172	昭和55年 (1980)	複雑な生物活性天然物の立体特異的全合成	磯部 稔	名大農
173	昭和55年 (1980)	微生物のメタノール代謝に関する酵素化学的研究	加藤 暢夫	鳥取大工
174 (イ) (ロ)	昭和55年 (1980)	異担子菌酵母における接合管形成誘導物質に関する化学的研究	神谷 勇治 坂神 洋次	理研 東大農
175	昭和55年 (1980)	生体膜の構造と機能における脂質の役割	塚越 規弘	名大農
176	昭和55年 (1980)	昆虫に対してフェロモン作用を持つ物質に関する研究	西野 親生	三菱化成生命研
177	昭和55年 (1980)	種子に含まれる植物生理活性成分に関する研究	福井 宏至	京大薬
178	昭和55年 (1980)	枯草菌菌体外酵素特に $\alpha$ -アミラーゼの生産制御とそのクローニング	山根 國男	東大応微研
179	昭和55年 (1980)	電子伝達系阻害物質ピエリシジン類に関する生物有機化学的研究	吉田 茂男	東大農
180	昭和56年 (1981)	罹病植物におけるファイトアレキシン生成・蓄積機構の酵素学的研究	大羽 和子	名大農
181	昭和56年 (1981)	物理化学的方法論による微生物有機化学の新展開	柿沼 勝己	東工大理
182	昭和56年 (1981)	偏性嫌気性細菌 <i>Selenomonas ruminantium</i> の表層膜の構造に関する研究	神尾 好是	信州大医
183	昭和56年 (1981)	生物活性を有する脂環式化合物の合成研究	北原 武	東大農
184	昭和56年 (1981)	固定化酵素の利用に関する理論的ならびに実験的研究	小林 猛	名大農
185	昭和56年 (1981)	食品の脂質系におけるアミノ・カルボニル反応に関する研究	須山 享三	東北大農
186	昭和56年 (1981)	ポリオーマウイルスの全遺伝子構造の決定と発癌遺伝子の同定	添田 栄一	国立遺伝研
187	昭和56年 (1981)	米のタンパク質顆粒およびアリューロン顆粒に関する研究	田中 國介	京大食研
188	昭和56年 (1981)	微生物の生産する糸状細胞壁溶解酵素に関する研究	富永 嘉男	阪市工研
189 (イ) (ロ)	昭和56年 (1981)	植物の成長制御に関与する内生生理活性物質の生物有機化学的研究	山口五十磨 山根 久和	東大農 東大農
190	昭和57年 (1982)	鱗翅目昆虫性フェロモンに関する生物有機化学的研究	安藤 哲	カリフォルニア大
191	昭和57年 (1982)	サガミシンおよび関連アミノ配糖体抗生物質の生合成と発酵	加瀬 広	協和発酵工業
192	昭和57年 (1982)	植物防御反応に関する細胞内高、低分子性物質の生物化学的研究	小島 峯雄	名大農
193	昭和57年 (1982)	DNA 関連酵素の特性とその応用に関する研究	穴戸 和夫	理研
194	昭和57年 (1982)	枯草菌プラスミドを使った枯草菌遺伝子操作系の開発	田中 暉夫	三菱化成生命研
195	昭和57年 (1982)	真菌細胞壁多糖の構造と生合成に関する研究	中島 佑	東北大農
196	昭和57年 (1982)	特異な環構造を有する生理活性天然物の合成研究	中原 義昭	理研
197	昭和57年 (1982)	タンパク食品の開発に対するペプチド化学的研究	的場 輝佳	京大食研
198	昭和57年 (1982)	レダクトン類による細胞内DNA鎖の切断に関する研究	村上 浩紀	九大農
199	昭和57年 (1982)	細菌の新しい酵素合成調節機構の解明と <i>in vivo</i> 遺伝子操作系の開発	室岡 義勝	広島大工
200	昭和58年 (1983)	免疫調節活性を有する細菌細胞表層複合糖質成分の有機合成化学的研究	木曾 真	岐阜大農
201	昭和58年 (1983)	生体高分子の水和現象に関する物理化学的研究	月向 邦彦	名大農
202	昭和58年 (1983)	DNA に働く酵素およびタンパク質の遺伝生化学的研究	柴田 武彦	理研
203	昭和58年 (1983)	細菌におけるグルタミン-グルタミン酸生合成系の機能解析と応用	立木 隆	京大農
204	昭和58年 (1983)	大腸菌における抗生物質高感受性変異の機構	玉城 成夫	東大応微研
205	昭和58年 (1983)	カイコ脳ホルモンの精製と単離	長澤 寛道	東大農
206	昭和58年 (1983)	酸化型アスコルビン酸とアミノ酸の反応による新しい遊離基化合物の生成と褐変変化反応	林 建樹	名大農
207	昭和58年 (1983)	<i>Bacillus subtilis</i> の変異株によるグアノシンの生産に関する研究	松井 裕	味の素中研
208	昭和58年 (1983)	メチオニン、スレオニンによる体タンパク質節約作用に関する研究	横越 英彦	名大農
209	昭和58年 (1983)	カゼインの特殊構造と特性に関する解析とその応用	吉川 正明	京大農
210	昭和59年 (1984)	微生物におけるビオチンの代謝機構とその制御に関する研究	和泉 好計	京大農
211	昭和59年 (1984)	DNA 傷害突然変異に関する生化学的研究	井上 正	国立遺伝研
212 (イ) (ロ)	昭和59年 (1984)	トウモロコシ病害における宿主特異性の化学	河野 芳樹 鈴木 義勝	理研 理研
213	昭和59年 (1984)	生物活性を有する複素環天然有機化合物の合成研究	榊原 和征	東大農
214	昭和59年 (1984)	植物性抗菌物質および関連化合物の生物有機化学的研究	田原 哲士	北大農
215	昭和59年 (1984)	タバコシバナムシの性フェロモン・セリコルニンの化学的研究	中馬 達二	専売中研
216	昭和59年 (1984)	ニカメイチュウ幼虫表皮の組織培養系を用いた昆虫成育制御物質の作用機構の研究	西岡 孝明	京大農
217	昭和59年 (1984)	植物オルガネラに関する細胞生化学的研究	西村 幹夫	名大農
218	昭和59年 (1984)	機能的な高分子物質特に核酸の菌代外生産とその遺伝情報に関する研究	原 敏夫	九大農
219	昭和59年 (1984)	プロリン特異性ペプチダーゼとそのインヒビターに関する研究	芳本 忠	長崎大薬
220	昭和60年 (1985)	数種の酵素・タンパク質のX線結晶構造解析に関する研究	相原 茂夫	京大食研
221	昭和60年 (1985)	肝臓ミトコンドリアに存在するアミノ酸代謝酵素の生合成と局在化の制御機構	北川 泰雄	名大農
222	昭和60年 (1985)	大豆タンパク質の生化学的並びに遺伝生化学的研究	喜多村啓介	岩手大農
223	昭和60年 (1985)	微生物酵素を用いる補酵素類の合成とその利用	清水 昌	京大農
224	昭和60年 (1985)	高等植物の茎葉器官分化と緑葉における香氣成分生成に関する研究	関谷 次郎	山口大農
225	昭和60年 (1985)	RuBP カルボキシラーゼ/オキシゲナーゼの分子進化に関する研究	高倍 鉄子	名大農
226	昭和60年 (1985)	植物フレバー成分の化学並びに生物活性に関する研究	西村 弘行	北大農
227	昭和60年 (1985)	ウシプロキモシン遺伝子のクローン化と微生物における形質発現に関する研究	西森 克彦	東大応微研
228	昭和60年 (1985)	アワヨトウ幼虫の体色黒化ホルモン (MRCH) の単離と構造解析	松本 正吾	東大農
229 (イ) (ロ)	昭和60年 (1985)	異担子菌酵母の性分化とその引き金反応	宮川 都吉 阿部 恵子	広島大工 東大応微研
230	昭和61年 (1986)	水素ガス資化性微生物に関する研究	五十嵐泰夫	東大農
231	昭和61年 (1986)	「食品の健全性」に関する生物有機化学的研究	大澤 俊彦	名大農
232	昭和61年 (1986)	生体膜リン脂質の生合成と機能に関する分子生物学的研究	太田 明徳	埼玉大理
233	昭和61年 (1986)	スエヒロタケの子実体形成誘導物質に関する研究	川合源四郎	野田産研
234	昭和61年 (1986)	ウニ胚の初期発生解析に基づく細胞分裂阻害物質の検索と化学的研究	小林 昭雄	岡山大農
235	昭和61年 (1986)	デキストランの生合成および分解に関する酵素化学的研究	小林 幹彦	東北大農
236	昭和61年 (1986)	好塩細菌におけるNa <sup>+</sup> 駆動型呼吸鎖の発見ならびにその生化学的研究	徳田 元	千葉大生物活性研
237	昭和61年 (1986)	微生物の新しいアミノ酸代謝酵素の特性とその応用	長沢 透	京大農
238	昭和61年 (1986)	有用物質生産のためのバイオリクターに関する基礎的研究とその応用	中西 一弘	京大農
239	昭和61年 (1986)	A-ファクターによる放線菌の二次代謝及び分化調節機構の分子遺伝学的研究	堀之内末治	東大農
240	昭和62年 (1987)	生体膜リン脂質に対する環境因子の影響に関する研究	石永 正隆	広島女大家政
241	昭和62年 (1987)	枯草菌ファージベクター系の開発とその利用	河村富士夫	東大応微研
242	昭和62年 (1987)	植物病原菌の毒素の化学	菅原二三男	理研
243	昭和62年 (1987)	特異な生物活性を有する光学活性天然物の有機化学的研究	杉山 長美	東北大農
244	昭和62年 (1987)	プロテアーゼ阻害剤を用いた枯草菌胞子形成機構に関する研究	西野 豊和	倉敷紡績



No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
245 (イ)	昭和62年	(1987) 新規補酵素PQQの機能に関する生化学的研究	松下 一信	山口大農
(ロ)			品川恵美子	山口大農
246	昭和62年	(1987) 酵素電極—フローインジェクション分析法の開発に関する研究	松本 清	九大農
247	昭和62年	(1987) グラム陰性細菌外膜の構造、機能及び生合成に関する研究	水野 猛	名大農
248	昭和62年	(1987) 動物培養細胞の増殖及び分化機能発現の調節に関する研究	山田 耕路	九大農
249	昭和62年	(1987) 微生物による複合糖質代謝関連物質の生産と応用	山本 憲二	京大農
250	昭和63年	(1988) タンパク質修飾酵素トランスグルタミナーゼの活用に関する研究	伊倉 宏司	京大農
251	昭和63年	(1988) 新規抗生物質の化学的研究	生方 信	理研
252	昭和63年	(1988) 好アルカリ性細菌遺伝子による大腸菌からの蛋白質の菌体外分泌に関する研究	工藤 俊章	理研
253	昭和63年	(1988) イモの形成と貯蔵タンパク質遺伝子の発現制御	中村 研三	名大農
254	昭和63年	(1988) 新しい視点にもとづく抗腫瘍抗生物質の探索と構造および活性の研究	早川 洋一	キリンビール
255	昭和63年	(1988) 生体内脂質の過酸化により生じる極微弱化学発光の解析と応用に関する研究	宮澤 陽夫	東北大農
256	昭和63年	(1988) 微生物細胞機能の遺伝子工学的改変と有用物質の生産	村田 幸作	京大食研
257	昭和63年	(1988) 活性酸素による遺伝子核酸損傷機構	森田 潤司	同志社女大家政
258	昭和63年	(1988) 分泌酵素遺伝子の導入による酵母 <i>Saccharomyces cerevisiae</i> の育種	山下 一郎	広島大工
259	昭和63年	(1988) 大腸菌 <i>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シログルカンに関する研究	加藤 陽治	弘前大教育
264	平成元年	(1989) 植物培養細胞における炭酸固定機能に関する研究	佐藤 文彦	京大農
265	平成元年	(1989) 昆虫-植物間相互作用に関与する化学因子	西田 律夫	京大農
266	平成元年	(1989) 特異な生理活性を有する微生物生産物の検索とその化学的研究	林 英雄	阪府大農
267	平成元年	(1989) 微生物が生産するカルモデュリン依存性ホスホジエステラーゼの阻害剤に関する研究	松田 譲	協和発酵工業
268	平成元年	(1989) 対称性構造を有する化合物の不斉分子変換に関する研究	山本 行男	京大教養
269	平成元年	(1989) 光合成CO <sub>2</sub> 固定酵素、RuBisCO、の <i>in vivo</i> 機能形態と光呼吸の機構	横田 明穂	阪府大農
270	平成2年	(1990) cAMPによる大腸菌細胞増殖制御機構	内海龍太郎	近畿大農
271	平成2年	(1990) 昆虫の脱皮、変態に関与する神経ペプチド類の単離、構造解析	片岡 宏誌	東大農
272	平成2年	(1990) 食品タンパク質の変性と機能特性の発現	北畠 直文	京大食研
273	平成2年	(1990) 新しい蛋白質修飾酵素、Peptidylarginine deiminaseの機能と応用に関する研究	高原 英成	茨城大農
274	平成2年	(1990) 酵母菌における増殖・分化の調節機構に関する研究	土屋 英子	広島大工
275	平成2年	(1990) 食品・生体における脂質過酸化物の生成と作用機構に関する研究	寺尾 純二	食総研
276	平成2年	(1990) サイトカニン活性物質の構造—活性相関に関する研究	西川 司朗	三重大生資
277	平成2年	(1990) 食品に内在する酵素分泌情報の解明と動物消化管における情報認識機構	伏木 亨	京大農
278	平成2年	(1990) 酸性 $\alpha$ -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パニアルカロイド生合成の解析	橋本 隆	京大農
287	平成3年	(1991) 魚介類食中毒の原因となるポリエーテル化合物の化学構造	村田 道隆	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) 枯草菌の胞子形成と蛋白質分泌遺伝子の機能に関する研究	吉川 博文	東大応微研
300	平成5年	(1993) 複合糖質糖鎖の合成化学的および酵素化学的研究	伊藤 幸成	理研
301	平成5年	(1993) 動物細胞オルガネラに特異的なタンパク質および脂質代謝に関する研究	裏出 令子	京大食研
302	平成5年	(1993) 阻害剤を活用した Diels-Alder 型微生物代謝産物の生合成研究	及川 英秋	北大農
303	平成5年	(1993) ヒトセントロメア蛋白質機能の分子機構	杉本 憲治	阪府大農
304	平成5年	(1993) レニン・アンジオテンシン系の生物化学的研究	鈴木 文昭	岐阜大農
305	平成5年	(1993) 部位特異的変異による有用酵素・蛋白の改良と構造—機能相関の解析	西山 真	東大農
306	平成5年	(1993) 炭素—リン共有結合の生成機構に関する研究	日高 智美	東大応微研
307	平成5年	(1993) 昆虫神経活性物質と生育・挙動制御に関する研究	平島 明法	九大農
308	平成5年	(1993) 高等植物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) ハロゲン化パ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

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
324	平成7年	(1995) 有機分析化学的アプローチによる糖の立体配座、立体配置解析法の開発研究	西田 芳弘	東北大農
325	平成7年	(1995) 種子成熟過程におけるアブシジン酸応答性転写制御機構に関する研究	服部 東穂	三重大遺伝実施
326	平成7年	(1995) ジャガイモ Y ウイルスの増殖過程の解析とその阻害剤の開発	日高 真誠	東大院農生科
327	平成7年	(1995) 遺伝子レベルでのカロチノイド生合成経路の解明並びにその代謝工学的研究	三沢 典彦	キリンビール
328	平成7年	(1995) 花色発現における分子会合機構の解明に関する研究	吉田 久美	相山女大生科
329	平成7年	(1995) 細胞の D-アミノ酸代謝関連酵素の構造と機能の特性	吉村 徹	北大化研
330	平成8年	(1996) 微生物の環境応答におけるタンパク質リソ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	小藤 達彦	京大農
342	平成9年	(1997) グルタチオン代謝の細胞生理の酵素分子生物学的解明と代謝酵素の構造と機能に関する研究	鈴木 秀之	京大農
343	平成9年	(1997) 蛋白質工学的手法による枯草菌プロテアーゼ・サチライシンの機能変換に関する研究	高木 博史	福井県大生資
344	平成9年	(1997) 生物発光・化学発光の励起分子形成機構に関する有機化学的研究	寺西 克倫	三重大生資
345	平成9年	(1997) N-アシルアミノ酸ラセマーゼの機能と応用に関する研究	徳山 真治	静岡大農
346	平成9年	(1997) 酸素による遺伝子発現制御現象の解明とその動物細胞工学への応用に関する研究	永尾 雅哉	京大農
347	平成9年	(1997) 放線菌の気菌糸誘導に関する生物有機化学的研究	夏目 雅裕	東農工大農
348	平成9年	(1997) 海産無脊椎動物レクチンの構造と機能に関する研究	畠山 智充	長崎大工
349	平成9年	(1997) 消化酵素分泌細胞における開口分泌機構の研究	福岡 伸一	京大食研
350	平成10年	(1998) 好熱好気性・絶対独立栄養性水素細菌 <i>Hydrogenobacter thermophilus</i> TK-6 株の CO <sub>2</sub> ・エネルギー代謝に関する研究	石井 正治	東大院農生科
351	平成10年	(1998) セレクションブロッカーを中心とする生理活性複合糖質の分子設計と合成に関する研究	石田 秀治	岐阜大農
352	平成10年	(1998) 植物糖蛋白質糖鎖の構造と機能及び植物細胞由来の N-グリカン遊離酵素に関する研究	木村 吉伸	岡山大農
353	平成10年	(1998) メタノール資化性酵母における細胞機能制御の分子機構と応用開発に関する研究	阪井 康能	京大院農
354	平成10年	(1998) ヒト抗体の機能発現とその多面的制御に関する研究	立花 宏文	九大農
355	平成10年	(1998) ブドウ球菌ロイコシジン及びγヘモリジンの構造と血球崩壊機構に関する研究	成谷 宏文	東北大農
356	平成10年	(1998) 軸性キラル試薬を用いる NMR 構造解析法の開発とその応用	福士 幸治	北大農
357	平成10年	(1998) 呼吸鎖電子伝達系キノン・コネクションの生物有機化学的研究	三芳 秀人	京大院農
358	平成10年	(1998) 細菌胞子における発芽の分子論的解明	森山 龍一	名大農
359	平成10年	(1998) 植物病害虫に関わる生物活性物質の合成研究	渡邊 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要な機能分子に関する研究	平田 大	広島大院先端
366	平成11年	(1999) 有機合成化学的手法を用いた生体触媒の機能解析と応用に関する研究	平竹 潤	北大化研
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	大利 徹	富山県大工
373	平成12年	(2000) 糖質をキラルプールとして用いた酵素阻害活性天然物の合成化学的研究	高橋 俊哉	理研
374	平成12年	(2000) 糖タンパク質糖鎖の機能解析とそのリモデリングに関する基礎及び応用研究	竹川 薫	香川大農
375	平成12年	(2000) 植物の病害および生理機能に関与する生理活性物質の合成研究	戸嶋 浩明	北大院農
376	平成12年	(2000) 環境を汚染する有機塩素系農薬γ-HCH の微生物代謝系の解明	永田 裕二	東大院農生科
377	平成12年	(2000) 植物生理活性短鎖アルデヒド生合成系の生理・生化学的研究	松井 健二	山口大農
378	平成12年	(2000) テトロドトキシンに関する生物化学的研究	山下 まり	東北大院農
379	平成12年	(2000) 大腸菌の新規 RNA 分解酵素 RNase G の発見とその機能解析	和地 正明	東工大生命理工
380	平成13年	(2001) 微生物由来脱窒遺伝子群の発現調節に関する研究	新井 博之	東大院農生科
381	平成13年	(2001) 培養肝細胞の機能維持に関する細胞生物学的・分子栄養学的研究	小田 裕昭	名大院生農
382	平成13年	(2001) 黄色ブドウ球菌の2成分性細胞崩壊毒素のファージ変換及び標的細胞との作用に関する研究	金子 淳	東北大院農
383	平成13年	(2001) 新規イソペンテニル 2 リン酸生合成経路、「非メバロン酸経路」に関する研究	葛山 智久	東大分生研
384	平成13年	(2001) プロテインキナーゼ C 結合タンパク質を介する新しい細胞内シグナル伝達機構	黒田 俊一	阪大産研
385	平成13年	(2001) 海洋生物毒の精密構造解析と起源生物の追求に関する研究	佐竹 真幸	東北大院農
386	平成13年	(2001) プロトン情報の生物学的エネルギー変換に関する研究	三本木至宏	阪大産研
387	平成13年	(2001) エリスロポエチンの組織特異的発現調節の発見と応用生化学的研究	増田 誠司	京大院生命
388	平成13年	(2001) ペプチド性植物細胞増殖因子に関する研究	松林 嘉克	名大院生農
389	平成13年	(2001) 食品成分による発がん予防に関する基盤的研究	村上 明	近畿大生物理工
390	平成14年	(2002) かびの生産する抗酸化物質 Bisorbicillinoid 類に関する生物有機化学的研究	阿部 尚樹	静岡県大食采
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 玄雪	理研
395	平成14年	(2002) 耐塩性酵母 <i>Pichia farinosa</i> のキレートキシン SMKT の構造と作用機構に関する研究	鈴木 チセ	食総研
396	平成14年	(2002) 真正細菌における主要シグマ因子の多型性に関する研究	田中 寛	東大分生研
397	平成14年	(2002) 真正細菌 SRP RNA の蛋白質分泌・翻訳過程における多機能性についての研究	中村 幸治	筑波大生科
398	平成14年	(2002) 皮膚表皮に存在するカルシウム依存性蛋白質架橋酵素の発現と活性調節機構に関する研究	人見 清隆	名大院生農
399	平成14年	(2002) ゲノム情報に基づく枯草菌の逆遺伝学的研究	吉田 健一	福山大工



No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
400	平成15年 (2003)	シロアリー微生物共生系の分子生態学的研究	大熊 盛也	理研
401	平成15年 (2003)	放線菌の二次代謝・形態分化に関する分子遺伝学的研究	大西 康夫	東大院農生科
402	平成15年 (2003)	麹菌CCAAT-box結合複合体のアセンブリと転写促進能に関する研究	加藤 雅士	名大院生農
403	平成15年 (2003)	細胞増殖シグナルの足場依存性に関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	京北大院農
405	平成15年 (2003)	硫酸転移酵素の多様な機能に関する研究	榊原 陽一	宮崎大農
406	平成15年 (2003)	新たな分子標的機序を有する特異的な生体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 涉	京大院農
409	平成15年 (2003)	アリゾグ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	新潟薬大応生科
419	平成16年 (2004)	蛋白質分解シグナルとしての糖鎖機能の発見	吉田 雪子	東京都医学研究機構
421	平成17年 (2005)	微生物の増殖と分化に関わる共生的相互作用と環境因子群との応答に関する分子生物学的研究	上田 賢志	日大生資料
422	平成17年 (2005)	細胞骨格を標的とした低分子化合物の作用機構解析	臼井 健郎	理研
423	平成17年 (2005)	ハナショウガ主成分等を利用した高選択的反応の開発と有用生体活性物質合成に関する研究	北山 隆	近畿大農
424	平成17年 (2005)	重要穀類に感染する多犯性病原糸状菌に関する研究	木村 真	理研
425	平成17年 (2005)	カビの嫌気的エネルギー獲得機構の多様性	高谷 直樹	筑波大院生環
426	平成17年 (2005)	アレルギー初期応答の分子機構と免疫担当細胞の分化に関する研究	西山 千春	順天堂大院医
427	平成17年 (2005)	バクテリアによるリグニン由来化合物代謝系の解明	政井 英司	長岡技科大工
428	平成17年 (2005)	糖鎖ライブラリーを活用した分子認識プローブの構築に関する研究	村田 健臣	静岡大農
429	平成17年 (2005)	動物の新規酵素の探索とホスホジエステラーゼ類に関する基盤的研究	矢中 規之	広島大院生園
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	島根大生資料
441	平成19年 (2007)	X線結晶構造解析による酵素反応の分子機構に関する研究	角田 佳充	九大院農
442	平成19年 (2007)	微生物NADキナーゼの構造と機能に関する研究	河井 重幸	京大院農
443	平成19年 (2007)	有用糖質関連酵素遺伝子の構造と機能に関する研究	高島 晶	理研
444	平成19年 (2007)	ゲノム安定化維持に必要なDNA複製チェックポイント機構に関する研究	田中 克典	関西学院大理工
445	平成19年 (2007)	高等植物と糸状菌におけるジテルペン生合成・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体活性天然環状化合物の合成研究	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)	油桐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	東大生物学セ
472	平成22年 (2010)	枯草菌のクオラムセンシングフェロモンに見られる新規翻訳後修飾の解明	岡田 正弘	東北大院理
473	平成22年 (2010)	$\alpha$ グリコシダーゼの機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



No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
475	平成22年	(2010) グラム陰性細菌の細胞表層形成に關与する ABC トランスポーターの研究	成田新一郎	東大分生研
476	平成22年	(2010) ホモポリアミノ酸の生合成に関する研究	濱野 吉十	福井県大生資
477	平成22年	(2010) 植物多糖に作用する糖質分解酵素の構造生物学的研究	藤本 瑞	生物研
478	平成22年	(2010) 味覚受容・応答の分子生物学的解析とヒト甘味感覚計測細胞系の開発	三坂 巧	東大院農生科
479	平成22年	(2010) 立体化学の解明を指向した天然有機化合物の合成とその生物有機化学への展開	矢島 新	東農大応生
480	平成23年	(2011) 免疫系における T細胞抗原認識および免疫制御機構の分子生物学的解明	伊勢 渉	ワシントン大医
481	平成23年	(2011) 光合成電子伝達鎖を制御する葉緑体酸素発生系タンパク質の分子機能に関する研究	伊福健太郎	京大院生命
482	平成23年	(2011) 腸内細菌における新規な代謝機能の発見と解析およびその高度利用	片山 高嶺	石川県大資源研
483	平成23年	(2011) 天然物を範とした疾患関連蛋白質阻害剤の創成研究	今野 博行	山形大院理工
484	平成23年	(2011) 細胞内物流システムを制御するカルシウム結合タンパク質に関する研究	柴田 秀樹	名大院生農
485	平成23年	(2011) 化学生態学と免疫学に関連する生体機能分子の合成	田代 卓哉	理研
486	平成23年	(2011) 光合成炭素代謝の制御機構に関する研究	田茂井政宏	近畿大農
487	平成23年	(2011) 天然発がんプロモーター研究の新展開	中川 優	理研基幹研
488	平成23年	(2011) 昆虫の摂食行動に関する生物有機化学的研究	永田 晋治	東大院農生科
489	平成23年	(2011) 時間軸に注目した昆虫と線虫の発育調節機構の解明	丹羽 隆介	筑波大院生環
490	平成24年	(2012) 構造が複雑なシアル酸含有糖鎖および糖脂質の合成化学的研究	安藤 弘宗	岐阜大応生科・京大iCeMS
491	平成24年	(2012) 酸味受容体の発見とその味覚伝達機構の解明	石丸 喜朗	東大院農生科
492	平成24年	(2012) 生物活性の探索と解明を指向した有用化合物の合成研究と化学生物学的研究	倉持 善司	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) セクアテルペン(C <sub>30</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) 緑茶の機能性を捉える低分子ケミカルセンシングに関する研究	藤村 由紀	九大先端融合医療
517	平成26年	(2014) 食品関連微生物が形成するバイオフィルムの制御と利用に関する研究	古川 壮一	日大生資科
518	平成26年	(2014) 構造生物学を基盤とした糖質の認識・輸送・分解機構に関する研究	丸山 如江	京大院農
519	平成26年	(2014) 植物 Nudix hydrolase ファミリーの生理機能に関する研究	吉村 和也	中部大応生
520	平成27年	(2015) 光合成 CO <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	日大生資科
526	平成27年	(2015) 植物のストレス応答・生長制御に関する構造生物学的研究	宮川 拓也	東大院農生科
527	平成27年	(2015) 食品成分と内因性分子による生活習慣病の促進メカニズムと予防に関する生物化学分析	三好 規之	静岡県大食栄
528	平成27年	(2015) 植物における光酸化的ストレス応答のシグナル伝達に関する研究	藪田 行哲	鳥取大農
529	平成27年	(2015) 昆虫の脂肪酸-アミノ酸縮合物 (FACs) の生理・生態学的機能解析	吉永 直子	京大院農
530	平成28年	(2016) 放線菌由来窒素含有天然生物活性物質の生合成に関する研究	浅水 俊平	東大院農生科
531	平成28年	(2016) 食品・栄養成分と生体概日リズムの相互作用に関する研究	大池 秀明	農研機構食総研
532	平成28年	(2016) 嫌気性細菌における特異な脂肪酸代謝の解明と応用	岸野 重信	京大院農
533	平成28年	(2016) 植物ペプチドホルモンに関する生物有機化学的研究	近藤 竜彦	名大院生農
534	平成28年	(2016) 糸状菌のユニークな代謝系を支える新規酵素の発見と多様な代謝を制御する細胞内レドックス恒常性維持機構の解明	志水 元亨	名城大農
535	平成28年	(2016) 環境細菌間における可動性遺伝因子の挙動に関する研究	新谷 政己	静岡大学学術院工学領域
536	平成28年	(2016) アミノ酸代謝に関わる酵素に関する構造生物学的研究	富田 武郎	東大生物学セ
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) 芳香族ポリケチ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關与する諸酵素に関する研究	岡 拓二	崇城大生物生命
542	平成29年	(2017) グラム陰性細菌の寄生・共生現象を制御するクオラムセンシング機構に関する生物有機化学的研究	甲斐 建次	阪府大院生命環境
543	平成29年	(2017) 植物香気成分の生合成酵素の機能進化と反応制御機構に関する研究	肥塚 崇男	山口大院創成科学
544	平成29年	(2017) 糸状菌の先端生長における極性制御機構の解析	竹下 典男	筑波大生命環境
545	平成29年	(2017) 菌類が産生する機能性物質に関する研究	崔 宰熏	静大院農
546	平成29年	(2017) 機能性食品成分の味覚シグナルが中枢を介して発動する生理作用の解析	成川 真隆	東大院農生科
547	平成29年	(2017) ポリケチ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	高正 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

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
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物合成機構の解析	勝山 陽平	東大院農
554	平成30年	(2018) 食用植物の抗肥満、抗糖尿病効果を分子レベルで理解するための生物活性成分の探索と機能解析	加藤 英介	北大院農
555	平成30年	(2018) エネルギー代謝を制御する食品成分とその作用機構に関する研究	後藤 剛	京大院農
556	平成30年	(2018) バイオエレクトロカタリシスの基礎と応用の新展開	辻村 清也	筑波大数理物質系
557	平成30年	(2018) 低分子化合物及び膜小胞を介した細菌間相互作用に関する研究	豊福 雅典	筑波大生命環境系
558	平成30年	(2018) 生体制御におけるアンドロゲンシグナリングと食の相互作用に関する研究	原田 直樹	阪府大院生命環境
559	平成30年	(2018) 腸内細菌のエネルギー変換に関する生化学および熱力学的解析	若井 暁	神戸大院イノベ
560	平成31年	(2019) 植物の膜輸送体に導かれる生命現象の解明	石丸 泰寛	東北大院理
561	平成31年	(2019) 細菌の酸素添加酵素が関わる代謝系の解析と物質変換技術への応用	笠井 大輔	長岡技科大
562	平成31年	(2019) 正常な細胞機能を保証する細胞構造の制御機構に関する研究	久米 一規	広島大院先端物質
563	平成31年	(2019) 腸内細菌のポリアミン代謝・輸送機構の解明	栗原 新	石川県大生物資源
564	平成31年	(2019) 電気活性細菌のエネルギー代謝と電流生成を制御する分子機構の解明	高妻 篤史	東薬大生命科学
565	平成31年	(2019) 超微細生化学反応系とバイオインフォマティクスを用いた機能性生体高分子の探索技術の開発	兒島 孝明	名大院生命農
566	平成31年	(2019) バイオミネラリーゼーションを制御する有機基質の構造と機能に関する研究	鈴木 道生	東大院農生科
567	平成31年	(2019) 特異な翻訳後修飾アミノ酸を有する金属酵素の機能解析および新規創製	藤枝 伸宇	阪府大院生命環境
568	平成31年	(2019) ミトコンドリア呼吸鎖複合体-Iの機能解明を目指した生物有機化学的研究	村井 正俊	京大院農
569	平成31年	(2019) シアノバクテリアから見出された増殖機構・環境適応機構の可塑性と有用物質生産への展開	渡辺 智	東農大生命科学
570	令和2年	(2020) 枯草菌リボソームの新たな機能に関する研究	赤沼 元気	学習院大理
571	令和2年	(2020) 固体材料表面と生体分子の相互作用の解析とバイオ融合マテリアル開発への応用	池田 丈	広大院統合生命
572	令和2年	(2020) 特異な複素環構造と有用な生物活性を示す天然有機化合物の合成研究	榎本 賢	東北大院農
573	令和2年	(2020) 酵素法を基盤とした糖質複合分子の機能設計に関する研究	尾形 慎	福島高専
574	令和2年	(2020) 食品タンパク質の新機能の発見とその多面的利用への構造論的展開	落合 秋人	新潟大工
575	令和2年	(2020) 植物根圏での代謝物の動態及び機能に関する研究	杉山 暁史	京大生存圏研
576	令和2年	(2020) きこの類が産生する生物活性物質に関する天然物化学的・遺伝情報学的研究	鈴木 智大	宇都宮大バイオサイエンス
577	令和2年	(2020) 味覚の脳内伝達とその調節を担う神経機構の解析	中島健一朗	生理学研究所
578	令和2年	(2020) 真菌における膜交通に関する分子細胞生理学研究	樋口裕次郎	九大院農
579	令和2年	(2020) 天然由来ペプチドの活性発現に係わる三次元構造の解明と応用	増田 裕一	三重大院生物資源
580	令和3年	(2021) 新規脂質代謝酵素および制御因子に関する生物横断的研究	石橋 洋平	九大院農
581	令和3年	(2021) 作物根寄生生物による宿主植物認識機構の制御	伊藤 晋作	東農大生命科学
582	令和3年	(2021) 高度に保存されたビタミン B6 結合タンパク質の機能解析と応用展開	伊藤 智和	名大院生命農
583	令和3年	(2021) 顕著な生物活性を有する芳香族および含酸素環式天然有機化合物に関する合成化学的研究	小倉 由資	東大院農生科
584	令和3年	(2021) ヒスチジン含有機能性ペプチドの探索、および応用研究	Thanutchaporn Kumrunsee	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) 麹菌による有用タンパク質高生産を目指した転写および転写後発現制御機構の解析	田中 瑞己	農工大院農
597	令和4年	(2022) L-アミノ酸代謝関連酵素の産業利用技術に関する研究	松井 大亮	立命館大生命科学
598	令和4年	(2022) 難吸収性食品成分の組織間ネットワークを介した生理機能に関する研究	山下 陽子	神戸大院農
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ム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	香川大農
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
609	令和6年	(2024) 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	大橋 一登	群馬大生調研
610	令和6年	(2024) 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	加藤 晃代	名大院生命農
611	令和6年	(2024) 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	北岡 直樹	北大院農
612	令和6年	(2024) 高等菌類由来の生物活性物質に関する化学的研究	呉 静	静岡大農
613	令和6年	(2024) 健康機能評価に寄与する質量分析データの応用展開	高橋 春弥	京大院農
614	令和6年	(2024) 糸状菌 <i>Talaromyces cellulolyticus</i> による植物バイオマス糖化技術の研究	藤井 達也	産総研機能化学
615	令和6年	(2024) 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	三谷 塁一	信州大農
616	令和6年	(2024) 植物における新たな生活環境制御に関わるテルペノイドの生合成研究	宮崎 翔	東農工大GIR
617	令和6年	(2024) 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	宗正 晋太郎	岡山大院環境生命科学
618	令和6年	(2024) 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	村井 勇太	北大院農



## 農芸化学女性研究者賞

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
1	平成29年(2017)	バイオセンサー表層におけるセンシング分子のナノレベル精密整列化に関する研究	飯嶋 益巳	阪大産業科学研
2	平成29年(2017)	植物性機能性成分による病態発症改善機能に関する研究	井上 奈穂	山形大農
3	平成29年(2017)	酸性糖鎖ポリシアル酸の新機能の発見とその応用展開	佐藤ちひろ	名大生物機能セ
4	平成30年(2018)	海洋微生物からの有用機能の探索とその応用	大田ゆかり	JAMSTEC
5	平成30年(2018)	細菌の環境応答と適応に関する分子生物学的研究	古園さおり	東大生物工学セ
6	平成30年(2018)	有機合成を基軸としたフラバン-3-オール誘導体の機能性解明研究と栽培現場への貢献を目指した研究展開	齊藤安貴子	大電通大工
7	平成31年(2019)	植物性食品の香りを主とする質的特性に対するその因子探索とフードメタボロミクスによる展開	飯島 陽子	神奈川工大応用バイオ
8	平成31年(2019)	抗生物質ストレプトスリシンおよびその類縁化合物の生合成研究で見出した新規ペプチド合成酵素	丸山千登勢	福井県大生物資源
9	平成31年(2019)	食品由来フラボノイドの生体利用性に関わる化学構造の特徴と生体内代謝物の同定	室田佳恵子	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質蓄積機構に関する研究	豊島 由香	お茶大ヒューマンライフ
14	令和3年(2021)	イネの澱粉生合成メカニズムの解明から機能性や異なる食感を付与した米品種の開発	藤田 直子	秋田県立大生物資源
15	令和3年(2021)	発酵茶製造時におけるカテキン類の酸化重合反応に関する研究	柳瀬 笑子	岐阜大応用生物
16	令和4年(2022)	乳酸菌の産生する機能性菌体外多糖の医薬・食品産業への応用に向けた基盤構築	松崎 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
20	令和6年(2024)	ポリフェノールの体内動態と機能性研究	小林 彰子	東大院農生科
21	令和6年(2024)	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	山田 美和	岩手大農

## 農芸化学若手女性研究者賞

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
1	平成29年(2017)	有用タンパク質の微生物生産とその産業利用に関する研究	加藤 晃代	名大院生農／名城大総合研
2	平成29年(2017)	食品由来機能性成分による免疫調節作用メカニズムに関する研究	田中 沙智	信州大農
3	平成29年(2017)	微生物による生分解性プラスチック合成および微生物由来有用酵素に関する研究	山田 美和	岩手大農
4	平成30年(2018)	微生物を活用したN型糖鎖代謝酵素の機能解明とその応用	梅川 碧里	京大院生命
5	平成30年(2018)	味覚受容体の新しい機能解析技術の開発と味覚受容の分子機構の解明	戸田 安香	明大農
6	平成30年(2018)	プロシアニジンの高血糖・肥満予防効果に関する研究	山下 陽子	神戸大院農
7	平成31年(2019)	生理活性ペプチドの機能解明に向けた生物有機化学的研究	岡谷(永井)千晶	産総研
8	平成31年(2019)	キノコ由来の生物活性2次代謝産物に関する化学的研究	呉 静	静岡大農
9	平成31年(2019)	アミノ酸代謝酵素を中心とした機能と調節に関する研究	吉田 彩子	東大生物工学セ
10	令和2年(2020)	糸状菌におけるリグノセルロース分解酵素遺伝子の発現制御機構に関する分子生物学的研究	國武 絵美	三重大院生物資源
11	令和2年(2020)	シアル酸含有糖鎖の合成研究および細胞膜ドメイン解析のための糖脂質プローブの開発	河村奈緒子	岐阜大・G-CHAIN
12	令和2年(2020)	未知の中心的代謝酵素の探索と性状解析 ―生命の多様性および進化の理解を目指して	千葉 洋子	理研
13	令和3年(2021)	神経変性疾患の予防法開発に向けたプラズマローゲンの機能解明	乙木百合香	東北大院農
14	令和3年(2021)	植物バイオマス分解利用に関する基礎研究	堀 千明	北大院工学研究院
15	令和3年(2021)	ヒト・動物の腸内に生息する嫌気性細菌の代謝機能に関する研究	山田 千早	東大院農生科
16	令和4年(2022)	天然物の健康に及ぼす影響とその分子機構の解明	周 英鈺	東大院農生科
17	令和4年(2022)	生体鉱物形成に関わるタンパク質に関する研究	根本 理子	岡山大院環境生命
18	令和4年(2022)	メイラード反応機構解明に向けた反応生成物の一斉分析法の開発と構造決定およびその機能解析	能見 祐理	新潟薬大応用生命科学
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	大阪大院農
21	令和6年(2024)	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	奥田 綾	京大複合研
22	令和6年(2024)	産業用酵素群の実用化を指向した酵素科学・工学的研究	DAMNJANOVIC Jasmina	名大院生命農

## 農芸化学女性企業研究者賞

No.	受賞年度	業績論文表題	氏名	所属(当時)
1	平成29年(2017)	ポリフェノールの機能解明に関する研究とその応用開発	小野 佳子	サントリーウエルネス
2	平成29年(2017)	きのこ由来レクチンのがん診断への応用	小林(袴田) 夕香	J-オイルミルズ
3	平成29年(2017)	カカオポリフェノールに関する包括的研究	夏目みどり	明治
4	平成30年(2018)	血管成熟化促進作用を持つ新規天然物 vestaine の同定	石本 容子	第一三共
5	平成30年(2018)	清酒副産物の機能性ペプチドに関する研究	堤 浩子	月桂冠
6	平成30年(2018)	タンパク質工学を利用した産業用酵素の開発	松井 知子	ノボザイムズ ジャパン
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 蘭	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チ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
18	令和6年	(2024)	乳タンパク質の健康機能に関する研究	柳樂 明佳	明治

## 2025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）

小川 順（おがわ じゅん）

1967年生まれ／1995年京都大学大学院農学研究科農芸化学専攻  
博士後期課程修了，博士（農学）／現在，京都大学大学院農学研究  
科・教授

黒田 俊一（くろだ しゅんいち）

1961年生まれ／1986年京都大学大学院農学研究科農芸化学専攻  
修士課程修了，博士（農学）／現在，大阪大学産業科学研究所・  
教授，所長

### ○日本農芸化学会功績賞（2件，50音順）

上原 万里子（うえはら まりこ）

1960年生まれ／1988年東京農業大学大学院農学研究科農学専攻  
博士後期課程修了，農学博士／現在，東京農業大学応用生物科学  
部・教授

熊谷 日登美（くまがい ひとみ）

東京大学大学院農学研究科農芸化学専攻博士課程修了，農学博  
士／現在，日本大生生物資源科学部・教授

### ○農芸化学技術賞（3件，会社名 50音順）

佐藤 俊輔（さとう しゅんすけ）

1979年生まれ／2004年広島大学大学院先端物質科学研究科 修  
士課程修了，博士（工学）／現在，株式会社カネカ CO<sub>2</sub> Innovation  
Laboratory・所長

有川 尚志（ありかわ ひさし）

1986年生まれ／2010年名古屋大学農学部応用生命科学科卒業，  
博士（農学）／現在，（株）カネカ CO<sub>2</sub> Innovation Laboratory・  
幹部職

出雲 貴幸（いづも たかゆき）

1972年生まれ／1997年岡山大学大学院薬学研究科医療薬学専攻  
修士課程修了，博士（薬学）／現在，サントリーウエルネス（株）  
生命科学研究所・部長

永井 研迅（ながい あきとし）

1994年生まれ／2019年京都大学大学院農学研究科食品生物科学専  
攻修士課程修了／現在，サントリーウエルネス（株）生命科学研究所

大塚 祐多（おおつか ゆうた）

1989年生まれ／2013年東北大学薬学部薬学科卒業／現在，サン  
トリーウエルネス（株）生命科学研究所

長谷部 杏子（はせべ きょうこ）

1984年生まれ／2007年神戸大学農学部植物資源学科卒業／現  
在，サントリーウエルネス（株）生命科学研究所

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（9件，50音順）

伊藤 隼哉（いとう じゅんや）

1988年生まれ／2016年東北大学大学院農学研究科生物産業創生  
科学専攻博士課程修了，博士（農学）／現在，東北大学大学院農  
学研究科農芸化学専攻・助教

千葉 洋子（ちば ようこ）

1984年生まれ／2012年東京大学大学院農学生命科学研究科応用  
生命工学先行博士課程修了，農学博士／現在，理化学研究所 環  
境資源科学研究センター・上級研究員

小倉 康平（おぐら こうへい）

1982年生まれ／2010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・准教授

土肥 裕希（どい ゆうき）

1982年生まれ／2011年筑波大学大学院生命環境科学研究科博士  
後期課程生物機能科学専攻修了，博士（農学）／現在，筑波大学  
生命環境系・客員研究員

加藤 俊治（かとう しゅんじ）

1987年生まれ／2014年東北大学大学院農学研究科生物産業創成科  
学専攻博士課程修了／現在 東北大学大学院農学研究科・准教授

宮本 皓司（みやもと こうじ）

1984年生まれ／2012年東京大学大学院農学生命科学研究科応用  
生命工学専攻博士課程修了，博士（農学）／現在，帝京大学理工  
学部バイオサイエンス学科・准教授

高田 啓（たかだ ひらく）

1986年生まれ／2014年東京農業大学大学院農学研究科バイオサ  
イエンス専攻博士後期課程修了，博士（バイオサイエンス）／現  
在，富山県立大学工学部生物工学科・講師，JST ACT-X研究者

若森 晋之介（わかもり しんのすけ）

1985年生まれ／2014年東京大学大学院農学生命科学研究科応用  
生命化学専攻博士課程修了，博士（農学）／現在，東京農業大学  
生命科学部分子生命化学科・助教

高橋 裕（たかはし ゆう）

1982年生まれ／2010年東京大学大学院農学生命科学研究科応用  
生命化学専攻博士課程修了，博士（農学）／現在，東京大学大  
学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻・助教

---

2025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）

○農芸化学若手女性研究者賞（2件，50音順）

永畠 鮎美（ながしま あゆみ）

1985年生まれ／2013年東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻博士課程修了，博士（農学）／現在，東京科学大学生命理工学院・助教

三上 奈々（みかみ なな）

1983年生まれ，2011年北海道大学大学院水産科学院海洋応用生命科学専攻博士後期課程修了，博士（水産科学）／現在，帯広畜産大学グローバルアグロメディシン研究センター（兼）生命・食料科学研究部門・准教授

---

○農芸化学女性企業研究者賞（3件，50音順）

嶋津 京子（しまづ きょうこ）

1987年生まれ／2011年広島大学大学院生物圏科学研究科生物機能開発学専攻修士課程修了，博士（農学）／現在，（株）ニッポン中央研究所・チームマネジャー

楊 金緯（よう きんい）

1972年生まれ／2003年東京大学大学院薬学系研究科博士後期課程修了／現在，（株）常磐植物化学研究所研究開発部・部長

森下 あい子（もりした あいこ）

1981年生まれ／2005年東京理科大学理工学研究科応用生物科学専攻修士課程修了／現在，キリンホールディングス（株）飲料未来研究所・主査



## 【2025 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。

©2025 Japan Society For Bioscience, Biotechnology, and Agrochemistry Printed in Japan

---

日本農芸化学会 2025 年度受賞講演要旨集  
2025 年 3 月 3 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  
<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

---