

野田産研・第2回 発酵化学シンポジウム

プログラム・要旨集 (オンライン参加者用)

令和8年2月9日（月）ハイブリッド開催

主催 公益財団法人 野田産業科学研究所
世話人 東北大学大学院 農学研究科 特任教授 五味 勝也
奈良先端科学技術大学院大学 研究・イノベーション推進機構
特任教授 高木 博史

野田産研・第2回 発酵化学シンポジウム プログラム

12:30

ウェビナー開場

13:00-13:05

開会の辞

公益財団法人 野田産業科学研究所 専務理事 今井 泰彦

13:05-16:40

講演の部 (演者紹介・PC 切替 2 分、講演 30 分、質疑応答 8 分)

----- 第1部 原核微生物研究 -----

13:05-13:45

「芳香環水酸化オキシゲナーゼの反応駆動の分子メカニズム」

東京大学大学院 農学生命科学研究科 野尻 秀昭

[野田産研研究助成 2016]

13:45-14:25

「古細菌型メバロン酸経路の酵素研究と応用」

名古屋大学大学院 生命農学研究科 邊見 久

[野田産研研究助成 2019]

14:25-15:05

「比較ゲノムによる微生物新規生合成経路の解明」

北海道大学大学院 工学研究院 大井 徹

[野田産研研究助成 2010]

座長：奈良先端科学技術大学院大学 研究・イノベーション推進機構

特任教授 高木 博史 (シンポジウム世話人)

15:05-15:20 休憩

----- 第2部 真核微生物研究 -----

15:20-16:00

「発酵醸造微生物の細胞表層機能の解析とその応用」

東北大学大学院 農学研究科 阿部 敬悦

[野田産研研究助成 2010]

16:00-16:40

「酵母のメチオニン代謝が関わる生理機能の解明」

～S-アデノシルメチオニン(SAM) 代謝変異株の取得から、ストレス耐性および
寿命延長機構、SAM トランスポーターの発見まで～

広島大学大学院 統合生命科学研究科 水沼 正樹

[野田産研研究助成 2025・2016] [野田産研奨励研究助成 2006]

座長：東北大学大学院 農学研究科 特任教授 五味 勝也

(シンポジウム世話人)

16:40-16:45

閉会の辞

東北大学大学院 農学研究科 特任教授 五味 勝也

(シンポジウム世話人)

16:45

ウェビナー配信終了

【シンポジウムのオンライン参加での質疑応答について】

オンライン参加の場合、チャット等でのリアルタイムでのご質問は受け付けず、質疑応答専用のメールアドレスに質問内容を送信していただき、後日、講演者からの回答を事務局よりご連絡する形とさせていただきます。

ご質問される場合、下記の事項をご記入の上シンポジウム質問受付専用メールアドレスにお送りください。

- 質問する講演者名 (必須)
- 質問内容 (必須)
- 回答連絡先メールアドレス (必須)
- 質問者のご氏名・ご所属 (任意)
- 質問内容とその回答の野田産研ホームページ上での公開の可否 (任意)
(可とした場合にも質問者のご氏名・ご所属については公開致しません。
また、特に記載がない場合にはホームページ上での公開は行いません)

シンポジウム受付質問専用メールアドレス

sympo-question@nistr.or.jp

野田産研・第2回 発酵化学シンポジウム開催にあたって

発酵化学シンポジウム世話人代表 東北大学農学研究科 五味勝也

公益財団法人野田産業科学研究所では、80周年記念事業の「発酵化学の将来に向けた取り組み」の一環として、発酵化学分野の技術や知識の共有、研究の深化、他分野との連携を促進し、研究者間のネットワークを構築することを目的とした、「発酵化学シンポジウム」を昨年度より開催しております。研究者間のネットワーク構築は、知識や技術の共有ならびに研究の深化にとどまらず、他分野との連携、ひいては若手研究者の支援などの機会にもなり、これらは発酵化学の各分野が持続的に発展し社会に貢献するための重要な要素となると考えられます。「発酵化学シンポジウム」はその一助となることを願っていますが、発酵化学に関わる領域は幅広く、私が昨年度の第一回目のシンポジウムの世話人を務めた際にも講演者としてどのような方をお願いするかは頭を悩ませることでした。そこで、当財団が2001年より発酵化学の分野で約300名の方々に研究助成を行っていることをもとに、最初の講演者にはこれまでその助成を受けられた方の中から、発酵化学の基ともなる応用微生物学に関わる研究を推進されている方々をお招きすることにしました。また、応用微生物学の研究対象は多岐にわたっていますので、一つの微生物種に偏ることなく、細菌、放線菌、好熱菌、酵母、糸状菌などを専門とする研究者の皆さんからご講演いただくこととしました。今回のシンポジウムも昨年度のシンポジウムに引き続き、当財団の研究助成を受けられた方から、細菌、放線菌、酵母、糸状菌などを対象に研究成果をあげられている方々にご講演をお願いいたしました。今回のシンポジウムがご参加される皆様にとって有意義なものになりますよう心から願っております。

なお、本シンポジウムは、発酵化学分野の研究成果と今後の展望について貴重なお話を伺う機会を提供することにより、上に述べましたような研究者間の世代を超えたネットワークを構築し、新たな発想の創発と研究の融合を生む場となることを目指しております。そのためにも、ご参加された皆様から本シンポジウムに対するご感想やご希望など忌憚ないご意見をいただきますようお願いいたします。

芳香環水酸化オキシゲナーゼの反応駆動の分子メカニズム

東京大学大学院農学生命科学研究科 野尻秀昭

芳香族化合物には難分解性・毒性を有する物質が多く含まれ、環境汚染物質として問題になるものも多い。一方、芳香族化合物の多くは細菌によって好氣的に分解され得ることが知られており、その多くは芳香環への二水酸化を初発反応とした分解経路を経て TCA 回路に取り込まれ、炭素源・エネルギー源として利用される。初発水酸化反応は、分解の可否を決定する意味で重要であり、環境汚染物質分解能を利用した環境浄化への応用を目的として古くから詳細な研究がなされてきた。初発酸化反応を触媒する芳香環水酸化ジオキシゲナーゼは、芳香環に対して分子状酸素の酸素原子を 2 つの水酸基の形で *cis* 型に導入する反応を触媒する。反応の進行には NADH 由来の電子（還元力）が必要であり、酸化反応を触媒する最終酸素添加酵素コンポーネント（Oxy）と、Oxy の活性中心に電子を伝達する電子伝達タンパク質から構成される。Oxy には Rieske-type [2Fe-2S] クラスターと活性中心の非ヘム鉄が含まれるため、芳香環水酸化オキシゲナーゼを Rieske non-heme iron oxygenase (RO) と呼ぶ。RO は、芳香環に対して部位特異的・立体選択的な水酸化反応を触媒するという性質があるため、環境浄化のみならず、キラル化合物の生産への応用に向けた研究もなされている。基質・酵素の種類によっては水酸基 1 つの導入（一水酸化）、硫黄原子の酸化、水酸基導入に伴う脱窒素化や脱メチル化を触媒する例も報告されている。また、Oxy の同類酵素は微生物のみならず、植物や動物にも存在し、自然界に広く分布している。例えば、植物ではクロロフィルの分解、動物では細胞死、分化、コレステロール代謝などの生体活動に極めて重要な機能を果たすことが知られている。

1998 年に初めてナフタレンジオキシゲナーゼの最終酸素添加酵素コンポーネントの X 線結晶構造が報告されて以来、様々な基質を水酸化する酵素の解析が行われ、ユニークな水酸化反応を行うための基質認識のメカニズムを中心とした機能解明が行われてきた。一方で、効率的な酸化反応の進行のためには Oxy への電子伝達が円滑に進む必要があるが、電子伝達コンポーネントと Oxy の間の相互作用・電子伝達機構については解析が進んでいなかった。

演者らは、含窒素芳香族化合物カルバゾールの初発酸化酵素 carbazole 1,9a-dioxygenase (Oxy は α_3 ホモ三量体型) とクメン (isopropylbenzene) の初発酸化酵素 cumene 2,3-dioxygenase (Oxy は $\alpha_3\beta_3$ ヘテロ六量体型) を材料に、Oxy が NADH からの電子をフェレドキシン (Fd) から受け取り、二原子酸素添加反応を触媒するメカニズムの解明を行った。電子伝達のためには Oxy と Fd の結合が重要だが、どのような様式で結合するのかについては、演者らの研究開始当初は全く情報がなかった。演者らは、複合体の X 線結晶構造解析とアミノ酸置換を手がかりに、 α_3 型と $\alpha_3\beta_3$ 型の Oxy での電子受容の様子を明らかにした。さらに、次頁の図は CARDO が Fd から 2 電子を受容してカルバゾールに 2 つの水酸基を付加するサイクルを模式的に示したもののだが、演者らは、酸化還元状態を制御した状態での結晶生成・ソーキングを行うことで、図中のほぼ全ての構造を X 線結晶構造解析で明らかにすることに成功した。講演では、演者らの研究成果の詳細について紹介する。

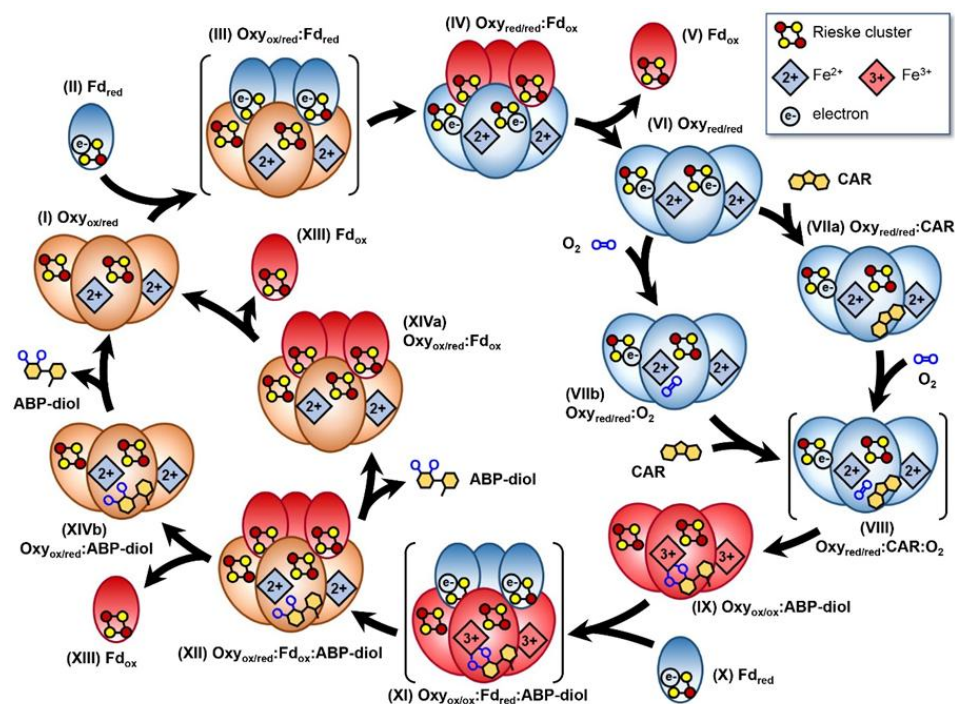


図 Carbazole (CAR) 1,9a-dioxygenase の反応サイクル

Oxy と Fd の酸化還元状態を下付（酸化型を ox, 還元型を red）で示す。Oxy については、先に Rieske-type [2Fe-2S] クラスターの酸化還元状態を、後ろに活性中心の非ヘム鉄の酸化還元状態を示している。括弧内の構造は一過的な構造で検出できない。1 サイクルで 2 つの電子が使われ、1 分子の基質（CAR）が生成物である ABP-diol へ変換される。

略歴

1987 年 4 月 東京大学 理科二類入学
 1991 年 3 月 東京大学 農学部 農芸化学科卒業
 1995 年 4 月 東京大学大学院 農学系研究科 農芸化学専攻第 1 種博士課程退学
 1995 年 5 月 東京大学 生物生産工学研究センター 助手
 1998 年 12 月 博士（農学）（東京大学）学位授与
 2002 年 2 月 東京大学 生物生産工学研究センター 助教授（2003 年より准教授）
 2013 年 1 月 東京大学 生物生産工学研究センター 教授
 2021 年 4 月 東京大学 農学生命科学研究科 教授
 （組織改編により所属先変更）

受賞歴

2013 年 第 9 回 日本学士院学術奨励賞
 2013 年 第 9 回 日本学術振興会賞
 2006 年 農芸化学奨励賞（日本農芸化学会）

古細菌型メバロン酸経路の酵素研究と応用 名古屋大学大学院生命農学研究科 邊見久

イソプレノイドはイソペンテニルリニン酸 (IPP)、もしくはその異性体であるジメチルアリルリニン酸 (DMAPP) を生合成前駆体とし、炭素数 5 個のイソプレン単位を構造中に含む天然化合物の総称である。イソプレノイドは最大の天然化合物群であり、ステロイド、脂溶性ビタミン、ユビキノンといったヒトの健康に不可欠なホルモンや栄養素、また、多くの医薬品や工業原料を含む。IPP と DMAPP を与える生合成経路にはメバロン酸経路とメチルエリスリトールリニン酸経路の 2 つが知られており、前者は真核生物と古細菌、および一部の真正細菌に、後者は大部分の真正細菌と植物の葉緑体に存在する。我々は古細菌におけるメバロン酸経路の多様性に着目して研究を実施し、大半の古細菌が有する変形メバロン酸経路、「古細菌型メバロン酸経路」を見出した¹⁾。同経路の特徴は、ホスホ-*trans*-アンヒドロメバロン酸 (tAHMP) とイソペンテニルリニン酸 (IP) という中間体を經由し、そのため一般的な真核生物型のメバロン酸経路に比べて消費する ATP が少ない点にある。これは真核生物型メバロン酸経路 (および古細菌型経路以外に複数存在する変形メバロン酸経路) に含まれる ATP 依存性脱水/脱炭酸酵素に相当する機能を、tAHMP を生成するホスホメバロン酸脱水酵素 (PMDh) と、tAHMP を IP に変換する tAHMP 脱炭酸酵素 (AMPD) という 2 つの ATP 非依存性酵素が担っているためである。したがって古細菌型メバロン酸経路は、低エネルギー消費型の代謝経路として、有用イソプレノイドの生物生産における代謝工学的な利用が期待されている。

我々はまず、古細菌型メバロン酸経路の生物系統上の分布を明らかにすべく、PMDh と AMPD のホモログ遺伝子を有する生物を対象とし、酵素活性の確認を基盤とした解析を進めた。我々が同経路を発見した超好熱性古細菌 *Aeropyrum pernix* とは大きく離れた分類群に属するメタン生成古細菌 *Methanosarcina mazei* より、PMDh、AMPD を含む、メバロン酸経路後半を構成する酵素のホモログ遺伝子を単離した。これらを真正細菌のカロテノイド生合成遺伝子とともに、内在のメバロン酸経路を持たない生物である大腸菌に導入して生合成経路を再構成することにより、メバロン酸を培地に加えることでカロテノイド生産が向上する大腸菌株を構築した²⁾。これにより、古細菌型メバロン酸経路が *M. mazei* でも機能していることが証明された。さらに同株を改良することで、機能未知遺伝子の PMDh 活性、もしくは AMPD 活性をカロテノイド生産量の変化により確認できる系を構築した。最近ではこの系を使い、*Chloroflexota* 門に属する未培養真正細菌が古細菌型メバロン酸経路を有することを証明し、同経路の分布が古細菌に限定されるものではないことを明らかにしている³⁾。

また、PMDh と AMPD の酵素学的な研究を進めた。まずは、そのために必要な tAHMP を大阪公立大学の品田哲郎教授らとの共同研究により合成した⁴⁾。PMDh の酵素活性は、tAHMP を基質とした逆反応によるホスホメバロン酸の生成を、他の酵素反応とカップリングさせることで測定した。大腸菌に異種発現させ、精製した *A. pernix* 由来 PMDh は微弱な活性しか示さず、これを活性化するためには嫌気環境での鉄硫黄クラスターの再構成が必

要であった⁵⁾。活性化処理を施した同酵素を用い、PMDhの初の特性評価を行うとともに、鉄硫黄クラスターが4Fe-4S型であることをEPR解析により証明した。一方、*A. pernix*由来AMPDの酵素学的解析にも活性化操作が必要であった⁶⁾。触媒能に必須と予想された補酵素、プレニル化フラビンモノヌクレオチド(prFMN)は大腸菌に発現させた同酵素にはほぼ結合しておらず、したがって酵素活性は微弱であった。検討の結果、同酵素をprFMN合成酵素の反応に共存させることで、ほぼ完全なホロ化を達成した。ただし簡便なAMPDのアッセイ系の開発は困難であり、結局、tAHMPとの反応後にLC-MSによりIP生成量を測定することで、初めて同酵素の定量的な特性評価が可能になった。しかしながら、NMRによる生成物の解析では副生成物も検出され、prFMNとtAHMPの1,3-双極子付加により生成する反応中間体の不安定性が示唆された。

さらに我々は、古細菌型と真核生物型の2つのメバロン酸経路の機能比較にも取り組んだ。真核生物型経路の全遺伝子をコードしたプラスミドを出発材料とし、その一部遺伝子を古細菌型経路の遺伝子に置換することで、大腸菌中に古細菌型メバロン酸経路を再構成することができるプラスミドを構築した⁷⁾。それぞれのプラスミドを、揮発性テルペンであるファルネセンの合成遺伝子を有する大腸菌に導入し、各株が生産するファルネセンを培地に重層した有機溶媒に吸収させて測定した。その結果、古細菌型メバロン酸経路保有株のファルネセン生産量は真核生物型経路保有株と同程度であり、有用イソプレノイドの生物生産に古細菌型メバロン酸経路が利用可能であることが示された。今後さらに同経路の応用可能性を探る必要があるだろう。

文献：1) Hayakawa, H. *et al.* (2018) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **115**, 10034-10039. 2) Yoshida, R., Yoshimura, T., and Hemmi, H. (2020) *Appl. Environ. Microbiol.* **86**: e02889-19. 3) Kanno, K. *et al.* (2024) *Appl. Environ. Microbiol.* **90**: e01106-24. 4) Yasuno, Y. *et al.* (2021) *J. Nat. Prod.*, **84**, 2749–2754. 5) Komeyama, M. *et al.* (2023) *Front. Microbiol.*, **14**: 1150353. 6) Ishikawa, R. *et al.* (2026) *FEBS J.*, in press. 7) Takahashi, T. *et al.* (2025) *Biochem. Biophys. Rep.*, **44**: 102307

略歴

1993年3月	東北大学工学部分子化学工学科 卒業
1995年3月	東北大学大学院工学研究科生物工学専攻 博士前期課程 修了
1998年3月	同 博士後期課程 修了
	博士（工学）取得
1998年4月	東北大学大学院工学研究科 助手
2004年9月	米国ネブラスカ大学にて長期研修（～2005年6月）
2005年8月	名古屋大学大学院生命農学研究科 助教授
2007年4月	同 准教授
2022年5月	同 教授
2009年6月	酵素応用シンポジウム研究奨励賞
2010年6月	日本ビタミン学会奨励賞
2019年4月	長瀬研究振興賞

比較ゲノムによる微生物新規生合成経路の解明

北海道大学大学院工学研究院 大和徹

筆者は 40 年あまりの生合成研究を通して、微生物が持つ一次代謝経路と二次代謝経路に
関与する新規生合成経路・酵素を見出してきた。特に、ゲノム情報を比較することにより、
ピロリ菌が利用するメナキノン新規生合成経路（図 1、フタロシン経路）¹と植物病原菌な
どが持つペプチドグリカン新規生合成機構を見出した²。二次代謝に関しても、シチジンの
5 位炭素が窒素に置き換わった 1,3,5-トリアジン骨格を有する 5-アザシチジン（図 2）の生
合成機構を解明した³。5-アザシチジンは、60 年ほど前に、放線菌の培養液から単離され、
現在も抗がん剤として使用されている。しかし構造の単純さから生合成に関する知見は皆
無であった。そこで比較ゲノム手法により生合成遺伝子を同定し、さらに組換え酵素を用い
て生合成の詳細を明らかにしたので紹介したい。

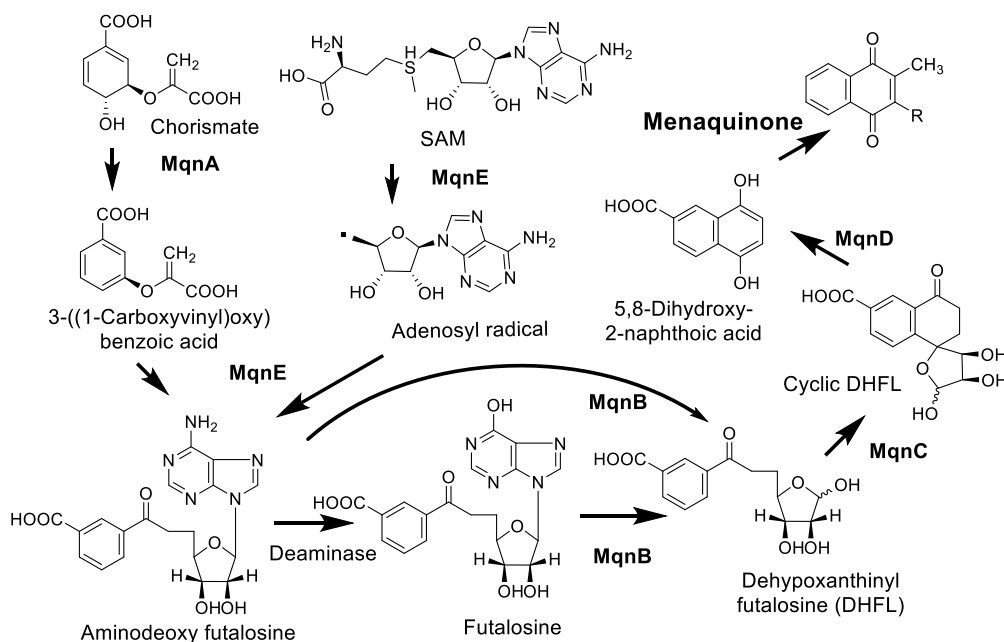


図 1 フタロシン経路

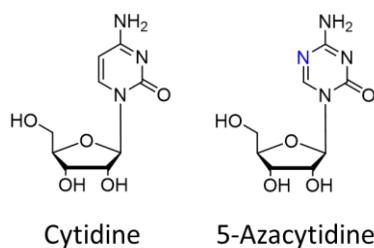


図 2 5-アザシチジンの構造

参考文献

- 1, *Science*, **321**, 1670 (2008); *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 5614 (2008).
- 2, *J. Am. Chem. Soc.*, **139**, 4243 (2017); *ACS Chem. Biol.*, **14**, 975 (2019).
- 3, *Nature Catalysis*, Under revision

略歴

1979 年 4 月 名古屋大学農学部農芸化学科
1983 年 4 月 名古屋大学農学研究科修士課程
1985 年 4 月 協和発酵工業株式会社入社 東京研究所勤務
1994 年 4 月 富山県立大学工学部生物工学研究センター 助手
1995 年 10 月 富山県立大学工学部生物工学研究センター 助教授
2007 年 4 月 富山県立大学工学部生物工学研究センター 准教授
2010 年 4 月 北海道大学大学院工学研究院 教授、現在に至る

受賞歴

- ・ 1998 年度 日本放線菌学会 浜田賞（奨励賞）
- ・ 2000 年度 日本農芸化学会 奨励賞
- ・ 2004 年度 住木・梅澤記念賞
- ・ 2010 年度 日本放線菌学会 学会賞
- ・ 2023 年度 日本農芸化学会 学会賞

発酵醸造微生物の細胞表層機能の解析とその応用

東北大学大学院農学研究科 阿部敬悦

日本の伝統的発酵産業である日本酒や醤油、味噌の醸造は、米・麦・大豆などの穀類基質に対して麹菌、乳酸菌、酵母と多様な微生物を巧みに組み合わせて働かせることで香味豊かな醸造物を製造してきた。醸造微生物が穀類固体基質に作用する際には、微生物細胞表層が固体基質との相互作用の場となり、基質が加水分解されて供給される糖やアミノ酸の低分子栄養を利用する場合にも細胞表層を通して行われる。演者は、醸造微生物細胞表層に存在する輸送体、細胞壁、界面活性分子に着目し、それらが有する生物学的機能の解明と応用技術開発を行ってきた。¹⁾本講演ではそれらに関して概説する。

- 1) **輸送体の機能解析とその応用技術開発**～微生物の発酵生産では目的産物生産のための代謝制御によりエネルギー生成に制約がある場合が多い。そこで基質輸送・産物排出過程でエネルギーを消費せずにエネルギーを生成しつつ物質生産を高効率に行う代謝系の探索を行った。その結果、醤油乳酸菌にアスパラギン酸(Asp):アラニン(Ala)交換輸送体(AspT)を発見し、Asp:Ala 変換として醤油の呈味性改善に利用している。演者は AspT の生化学的解析を通じて、AspT が菌体外の Asp を取り込み、Asp の脱炭酸反応によって生じた Ala をプロトン勾配形成的に菌体外に排出することを証明した。最近になって AspT の立体構造の解明にも成功した。²⁾
- 2) **産業糸状菌の産生する界面活性蛋白質の界面機能とその応用技術開発**～糸状菌は陸圏における主要な固体基質分解者として生態系に寄与している。麹菌を用いる固体発酵法はその応用例である。演者は、生分解性のポリブチレンコハク酸コアジペート(PBSA)を固体基質として麹菌を生育させた時、PBSA 分解酵素と共に複数の界面活性蛋白質（ハイドロフォビン RolA 及び新規蛋白質 HsbA）が産生されることを見出した。それら界面活性蛋白質が菌体より分泌され、疎水固体表面に吸着した後に PBSA 分解酵素クチナーゼ CutL1 を特異的にリクルートし、PBSA 固体表面に分解酵素を濃縮して PBSA の分解を促進する機構を発見した。精製蛋白質を用いた解析より、RolA -CutL1 相互作用がイオンの相互作用であることを明らかにした。CutL1-RolA 高発現麹菌を用いた PBSA 固体発酵では、80%以上の PBSA 分解率を達成した。我々の発見は、糸状菌界面活性蛋白質が固体基質に応じて界面活性蛋白質-酵素の組み合わせで多様な固体を分解する機能を有し、感染や高分子分解過程の重要な分子機構であることを示す共に、固体麹法の新たな可能性も示している。近年、演者は RolA の界面機能を可視化するために、平滑 SiO₂ 基板上での RolA 薄膜の作製法を確立し、原子間力顕微鏡による RolA 自己組織化過程の観察に成功した。³⁾本講演では RolA 自己組織化可視化解析の最近の成果も紹介する。
- 3) **糸状菌のシグナル伝達研究から細胞表層菌糸接着因子の発見と培養技術への応用**～真菌の細胞壁構築では、出芽酵母の cell wall integrity (CWI) 経路が細胞壁多糖の β -1,3-グルカン(BG)・キチンの生合成遺伝子の転写を制御する。演者は糸状菌の CWI 経路の解析から、糸状菌 CWI 経路は出芽酵母が有しない多糖 α -1,3-グルカン(AG)の合成酵素遺伝子の転写を制御すること、BG とキチンの合成関連遺伝子の転写は未知経路で制御さ

れることを解明し、糸状菌と出芽酵母の CWI 経路の機能が異なることを示した。多くの真菌が AG を有するが、その生物学的機能は不明であった。我々が糸状菌 CWI 経路による AG 生合成の制御を報告した後に、動植物感染性真菌で細胞壁表層の AG が下層の BG を被覆して、動物免疫系や植物抵抗性機構による BG 認識を回避することが報告され、AG の宿主認識回避機能が示された。我々はモデル糸状菌 *Aspergillus nidulans* の AG 合成酵素遺伝子欠損株が菌糸塊を作らず菌糸分散することを見出し、AG を菌糸接着因子と同定した。*A. nidulans* は AgsA, AgsB の 2 種の AG 合成酵素を有する。AG の生化学解析から、AgsB が合成する AG は分子量 30-50 万で細胞壁表層に局在して菌糸接着に寄与し、AgsA の合成する AG は分子量 150 万で BG 下層に分布して菌糸接着への寄与が低いことを明らかにした。麹菌の AG 欠損株は野生型株より小さな菌糸塊を作り、液体培養では菌体が高密度化して酵素生産性に優れることを見出した。AG 欠損に加えて、細胞外マトリックス多糖ガラクトサミノガラクトン(GAG)合成能を欠損した麹菌 AG-GAG 二重欠損株(AGΔ-GAGΔ)の菌糸が完全分散したことから、GAG を第 2 の菌糸接着因子と同定した。バイオリアクターでの培養とその数値流体解析から、AGΔ-GAGΔ 株はその菌糸分散性と培養液の低粘度性により液相での酸素利用効率が改善されて、野生型株に比較して高い酵素生産性を示した。⁴⁾最近、界面活性蛋白質 RolA の追加欠損が粘度低下に有効であることも明らかとなった。菌糸接着による菌糸塊形成と培養液粘度は液体培養における大きな課題であり、細胞表層の改変による菌形および培養液粘度制御は、糸状菌発酵生産における新技術として期待されている。⁴⁾

引用文献

- 1: Abe K., (2025) *Biosci. Biotech. Biochem.* **89**:649
- 2: Nanatani K. et al. (2025) *Communications Biol.* <https://doi.org/10.1038/s42003-025-08676-7>
- 3: Takahashi N. et al. (2026) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* in press
- 4: Susukida S. et al. (2025) *Biotech. Bioeng.* **122**:2389

略歴：

- 1981. 3 東北大学農学部農芸化学科卒業
- 1981. 4 キッコーマン（株）入社 中央研究所 研究員
- 1999. 6 東北大学大学院農学研究科 助教授
- 2009. 7 東北大学大学院農学研究科 教授
(2024年 3 月定年)
- 2019. 4 東北大学大学院農学研究科長・農学部長 (2022年3月迄)
- 2020.10 JST創発的研究支援事業パネルオフィサー (現在に至る)
- 2024. 4 東北大学大学院農学研究科 発酵微生物学寄附講座 教授 (現在に至る)
- 2024.10 東北大学 副理事 (人事戦略担当) (現在に至る)

受賞： 日本農芸化学会功績賞 (2022年)
糸状菌遺伝子研究会技術賞 (2024年)

酵母のメチオニン代謝に関わる生理機能の解明

広島大学大学院統合生命科学研究科 水沼正樹

出芽酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)は、人類にとって身近で様々な恩恵を受けてきた有用微生物である。一方、基礎研究においても酵母を使った研究が世界中で活発に行われている。酵母は、いまや、もの作りのためのツールにとどまらず、ヒトの病気や老化・寿命などの分子機構を学ぶための、重要なモデル生物になっている。本シンポジウムでは、酵母変異株の単離およびそれらの特徴的な表現型の解析を通して明らかにされた、メチオニン代謝物が細胞周期、ストレス耐性、寿命延長を制御するメカニズムと今後の展開について紹介したい。

S-アデノシルメチオニン(SAM)による細胞周期制御機構

これまでに、酵母を使った研究から Ca^{2+} によって活性化された Ca^{2+} /カルモジュリン依存性脱リン酸化酵素“カルシニューリン(CN)”が細胞周期エンジンの活性を阻害し、G2 期遅延を誘導する機構を発見した。この生理意義は、CN が細胞膜の生理変化を監視して、有糸分裂の開始を遅延させるチェックポイント機構として働くことを提唱した。 Ca^{2+} シグナル伝達による細胞周期制御機構の全体像を解明すべく、本機構に欠陥を有する変異株を多数分離し(変異を *scz* と命名)、遺伝学的手法で解析した結果、この機構には少なくとも 14 種類の遺伝子が関わるということがわかった。

scz 変異の一つ *scz7/sah1* は、メチオニン(Met)代謝経路の S-アデノシルホモシステイン(SAH)加水分解酵素の *SAH1*(必須遺伝子)における変異として世界で最初に同定した(図 1)。SAH 加水分解酵素(*Sah1*)は、酵母からヒトまでよく保存されている酵素で、メチル基供与体・S-アデノシルメチオニン(SAM)のメチル基供与後に生じた SAH を速やかに代謝する。 Ca^{2+} による G2 期遅延を解除する変異株として *scz7/sah1* 変異株を取得したことから、細胞周期における役割を調べた。その結果、*sah1* 変異株では G2 期進行阻害因子 *SWE1* の転写が著しく抑制されていた。*sah1* 変異株では、*Sah1* の基質である SAH のみならず SAM も高蓄積した。そこで、SAM/SAH の細胞周期進行への影響を調べた。その結果、SAM を添加すると Ca^{2+} による G2 期遅延が解除された。一方、SAH の細胞周期特異的な作用は認められなかった。以上の結果から、SAM が細胞周期進行の制御に関わるという代謝物の新たな機能を明らかにした。

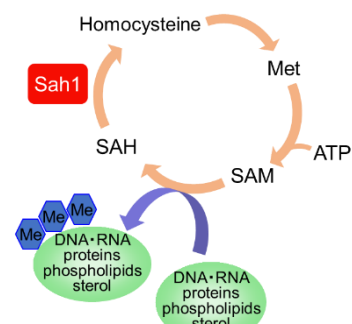


図1 酵母のメチオニン代謝経路

S-アデノシルホモシステイン(SAH)によるストレス耐性および寿命延長機構

sah1 変異株は短寿命でテロメア長が短縮していることを見出した。そこで、この老化の表現型を利用して長寿命変異株のスクリーニングを実施したところ、*SSG1* 長寿変異株の取得に成功した。*SSG1* 長寿変異株の解析から、「SAM 合成の促進が寿命を延長する」ことを見出した。具体的には、SAM は Met と ATP から生合成されるため、SAM 高生産による Met 消費が Met 制限をもたらすことと、ATP 消費がエネルギーセンサー・AMPK(長寿遺伝子・AMP 依存性キナーゼ)を活性化する 2 つの作用により、寿命延長を導くものである(図 2)。

さらに、SAM の拮抗阻害物質として知られる SAH を酵母に作用させるだけで、SAM 合成促進による寿命が延長した(図 2)。近年、Met 制限はカロリー制限同様、モデル生物の寿命を延長し、加齢に伴う各種疾患を予防する有効な介入方法として有望視されている。

興味深いことに、清酒酵母などの実用酵母は *SSG1* 変異を野生型として元々持っていることから、先祖返りしたような変異が実験室酵母で生じたことが分かった。さらに *SSG1* 変異は、清酒酵母の特徴の一つ SAM 高蓄積の主要因であった。*SSG1* 変異株はエタノールやヒートショックなどのストレスに耐性を示したことから(未発表)、清酒酵母は代謝を巧みに利用して醸造中の過酷なストレス環境に適応しているのかもしれない。一方、最適な栄養・環境条件下で家畜化された実験室酵母は異化作用よりも同化作用が優位となり、育種や進化の過程などで *SSG1* の機能が消失したものが選抜されてきたと予想している。

Ssg1 にはヒト多剤排出トランスポーターである MATE(multidrug and toxic compound extrusion)と高い相同性が認められており、*Ssg1* は液胞膜に局在し、SAM/SAH を液胞へと輸送することを示唆するデータを得ている。現在、*Ssg1* の役割を液胞やミトコンドリアとの機能関連を含め、解析している。

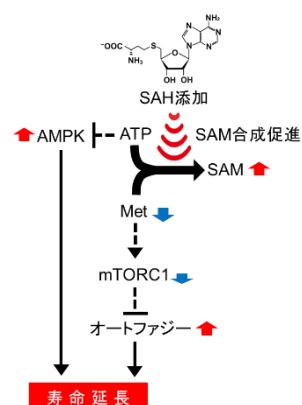


図2 SAM合成促進による寿命延長メカニズム

SAM トランスポーターの発見

実験室酵母の野生株に SAH を作用させると、増加した SAM の殆どが液胞に高蓄積することを見出した(未発表)。この結果から、「SAH によって液胞膜局在トランスポーターを介する SAM の液胞輸送が活性化される」という仮説を立てて、トランスポーターの探索を実施したところ、有力な SAM トランスポーターを見出した。SAH による SAM 合成促進機構の全容解明を目的とし、*Ssg1* との機能関連や SAM 輸送の生理意義解明に取り組んでいる。

今後の展開

Met代謝経路は生物間で高く保存されていることから、酵母で明らかとなった代謝物の機能は高等生物でも同様に作動していることが予想される。また、本成果は生物の内外環境への応答・適応に関する生物学の基礎研究にとどまらず、創薬、機能性食品など食品製造分野、アルコール発酵などの醸造分野、進化論的視点からのメカニズム解明・考察など様々な分野へ波及効果を及ぼすと思われる。

略歴

1996 年 広島大学工学部第三類(化学系)卒業, 1998 年 日本学術振興会特別研究員 (DC1), 2001 年 同上 大学院工学研究科 博士後期課程修了 博士 (工学), 2001 年 日本学術振興会特別研究員 (PD), 2001 年 同上 大学院先端物質科学研究科 助手/助教, 2009 年 米国・ハーバード大学医学部 客員研究員, 2011 年 同上 准教授, 2020 年～現在 同上 大学院統合生命科学研究科 教授

主な受賞歴

2007 年 平成 18 年度 農芸化学奨励賞 (日本農芸化学会)
2019 年 酵母コンソーシアムフェロー (大隅基礎科学創成財団)
2019 年 第 15 回 日本学術振興会賞 (日本学術振興会)

シンポジウム終了後の web アンケートご協力をお願い

本日は、野田産研・第2回 発酵化学シンポジウムにご参加いただきまして、誠にありがとうございました。

今後のシンポジウム開催の参考とさせていただくため、下記の QR コードより web アンケートのご記入にご協力下さい。

次回以降のシンポジウムのご案内をご希望される方は、このアンケートより案内先のメールアドレスのご登録が可能です。

終了後アンケート入力フォーム

受付開始 2/9 月曜日シンポジウム終了後、〆切 2/16 月曜日

