

微生物ウィーク2019

講演要旨集

2019年7月22日(月)~27日(土)

東京大学農学部 弥生講堂

微生物ウィーク 2019

日時 2019年7月22日(月)～7月27日(土)

場所 東京大学農学部弥生講堂一条ホール・アネックス

主催 東京大学 微生物科学イノベーション連携研究機構 (CRIIM)
東京大学 大学院農学生命科学研究科

共催 一般財団法人バイオインダストリー協会 (JBA)

協賛学協会

環境バイオテクノロジー学会

極限環境生物学会

酵母遺伝学フォーラム

酵母細胞研究会

酢酸菌研究会

糸状菌遺伝子研究会

糸状菌分子生物学研究会

新産業酵母研究会

日本ゲノム微生物学会

日本ケミカルバイオロジー学会

日本細菌学会

日本生物工学会

日本土壌微生物学会

日本乳酸菌学会

日本農芸化学会

日本微生物資源学会

日本微生物生態学会

日本放線菌学会

後援 日本微生物学連盟 応用微生物学研究協議会

微生物ウィーク 2019 開催実行委員 (50音順)

青野 俊裕	穴澤 秀治	石井 正治	大西 康夫	大矢 禎一	尾仲 宏康
川崎 寿	古園 さおり	妹尾 啓史	辻田 文子	西山 真	野尻 秀昭
野田 陽一	福田 良一	伏信 進矢	堀内 裕之		

「微生物ウィーク 2019」から新たな連携と学知の創出を

東京大学微生物科学イノベーション連携研究機構 (CRIIM)

機構長 妹尾 啓史



近年、微生物研究は解析技術の向上により目覚ましい勢いで広がりを見せています。無限の可能性を秘めた微生物機能を解明し、人類に貢献する技術への応用展開を図るためには、様々な分野の英知を結集させ、多岐にわたる研究の横断的・包括的な連携を推し進めることが必要です。

東京大学微生物科学イノベーション連携研究機構はこの役割を担うべく、微生物に関する日本初の統合型研究拠点として 2018 年 4 月に発足しました。「微生物科学における既存の枠組みを超えた研究展開」、「産学官連携の強化による新産業の創出」、「微生物科学の学術的・産業的発展を担う国際的イノベーション人材の育成」をミッションに掲げ、活動を行っております。

このたび、微生物研究における新たな連携を生み出す場を皆様に提供するため、「微生物ウィーク 2019」を開催する運びとなりました。これは微生物関連の学協会・企業等の研究者が一堂に会して 6 日間にわたりシンポジウムや講演会を行う、微生物分野ではかつてない大型の催しです。微生物研究の最前線や今後の展望を様々な角度から紹介することによって、異分野研究者の交流や基盤研究と技術開発の橋渡し、産学官の協力などを促進し、分野を超えた新たな学知の創出をめざします。

当機構の演者らによるオープニングシンポジウムを皮切りに、連日、連携機構ならではの趣向を凝らした企画を催します。協賛の学会・研究会がタッグを組んで行うコラボレーションシ

ンポジウムでは、微生物研究の革新的展開につながるテーマが取り上げられます。微生物関連企業による最先端の研究開発についての紹介や展示会のほか、新時代を担う学生に向けた講演企画も行われます。また、関連省庁の専門家の方々から国内のバイオテクノロジー関連の政策や法律に関する最新の情報をご提供いただくプログラムも用意しております。さらに、大きな功績を残された先生方によるレジェンド講演会もございます。各方面から集まる研究者や技術者との出会いや交流の場として、初日の懇談会と中 4 日の情報交換会にもぜひご参加いただければと存じます。

6 日間におよぶ会期の間、微生物科学の最前線に触れていただくことにより、今後の研究に役立つ展望を見出していただけられるものと思います。「微生物ウィーク 2019」をきっかけに新たなアイデアや連携が生まれ、微生物科学のイノベーションが引き起こされることを大いに期待しております。この催しが新時代における人類の生存・生活の質の向上や地球環境の保全に資する革新的サイエンス創成の足がかりとなることを願ってやみません。

最後になりましたが、「微生物ウィーク 2019」は微生物研究に関連する計 25 の学協会・団体より共催のご協力や協賛・後援をいただくことができました。また、学生向けの講演・展示会や研究紹介等でご参加・ご支援いただく企業は 51 社にものぼります。ご協力いただきました皆様方にこの場をお借りして深く感謝申し上げます。

会場案内

**弥生講堂アネックス
セイホクギャラリー**
情報交換会
(23, 24, 25, 26日)

農学部2号館 (化1, 化2教室)
学生向け講演企画
～企業の研究・開発の現場を知ろう
(23, 24, 25日)



弥生講堂一条ホール
記念式典 (22日)
オープニングシンポジウム (22日)
レジェンド講演会 (23, 24, 25日)
JBAセッション (22, 26日)
学協会コラボシンポジウム (23, 24, 25, 26, 27日)
企業シンポジウム (23, 24日)
企業展示 (ロビー) (23, 24, 25, 26日)

山上会館
懇談会 (22日)



プログラム

7月22日(月)

- 13:00~13:30 記念式典
挨拶／妹尾 啓史
東京大学微生物科学イノベーション連携研究機構 (CRIIM) 機構長
挨拶／堤 伸浩
東京大学大学院農学生命科学研究科長
挨拶／塚本 芳昭
一般財団法人バイオインダストリー協会 (JBA) 専務理事
来賓祝辞／柳 雄介
日本微生物学連盟理事長・九州大学大学院医学研究院教授
来賓祝辞／五味 勝也
応用微生物学研究協議会会長・東北大学大学院農学研究科教授
来賓祝辞／高谷 直樹
筑波大学微生物サステイナビリティ研究センター長・筑波大学生命環境系教授
- 13:30~15:00 オープニングシンポジウム
微生物由来薬用天然物の生合成リデザイン
阿部 郁朗 (東京大学大学院薬学系研究科・CRIIM)
分裂酵母同士も「化合物」を使ってコミュニケーションする
吉田 稔 (東京大学大学院農学生命科学研究科・CRIIM／理化学研究所 CSRS)
Dysbiosis 関連疾患の制御法の開発
植松 智 (東京大学医科学研究所・CRIIM／大阪市立大学大学院医学研究科)
- 15:15~17:15 JBA セッション
「我が国のバイオ政策の新展開 ―世界競争を勝ち抜くために―」
【バイオインダストリー協会】
- 18:00~ 懇談会 (山上会館)

弥生講堂		農学部 2 号館
7 月 23 日 (火)		
10:00～12:00	土壌微生物が奏でる陸域生命ハーモニー： 「共に生きて躍進する」 【日本土壌微生物学会・日本微生物生態学会】	
13:00～13:45	レジェンド講演会 別府輝彦 [日本学士院会員・東京大学名誉教授]	13:00～17:30 学生向け講演企画～企業の開発・研究の現場を知ろう<第1日>
14:00～16:00	令和新時代における糸状菌・酵母研究の挑戦 【糸状菌遺伝子研究会・糸状菌分子生物学研究会・酵母遺伝学フォーラム・酵母細胞研究会】	
16:15～18:15	企業研究の最前線 1 【アサヒビール・味の素・天野エンザイム・花王・協和発酵バイオ・月桂冠】	
18:30～	情報交換会（弥生講堂アネックス）	
7 月 24 日 (水)		
10:00～12:00	微生物の連携—酵母と乳酸菌 【酵母遺伝学フォーラム・酵母細胞研究会・新産業酵母研究会・日本乳酸菌学会】	
13:00～13:45	レジェンド講演会 森謙治 (滝川浩郷) [日本学士院会員・東京大学名誉教授]	13:00～18:00 学生向け講演企画～企業の開発・研究の現場を知ろう<第2日>
14:00～16:00	放線菌が生産する構造多様性に富んだ化合物とその応用への展開 【日本ケミカルバイオロジー学会・日本放線菌学会】	
16:15～18:15	企業研究の最前線 2 【カネカ・キッコーマン・サントリー・ちとせ研究所・長瀬産業・森永乳業】	
18:30～	情報交換会（弥生講堂アネックス）	
7 月 25 日 (木)		
10:00～12:00	好熱菌研究最前線 【日本微生物生態学会・極限環境生物学会】	
13:00～13:45	レジェンド講演会 今中忠行 [京都大学名誉教授、立命館大学上席研究員]	13:00～18:00 学生向け講演企画～企業の開発・研究の現場を知ろう<第3日>
14:00～16:00	乳酸菌・酢酸菌が拓く食の世界 【酢酸菌研究会・日本生物工学会・日本乳酸菌学会】	
16:15～18:15	生物間相互作用研究の最前線—放線菌・糸状菌は自然界で他の生物とどのように関わっているのか？ 【日本放線菌学会・糸状菌遺伝子研究会・糸状菌分子生物学研究会】	
18:30～	情報交換会（弥生講堂アネックス）	

7月26日(金)

- 10:00~12:00 ゲノムからみる好酸菌・耐酸菌研究の展望
【極限環境生物学会・酢酸菌研究会・日本ゲノム微生物学会・日本微生物資源学会】
- 12:45~13:45 新育種技術(NBT)の社会展開—遺伝子組換え・ゲノム編集技術の産業利用に向けて—【バイオインダストリー協会】
- 14:00~16:00 人類の未来を左右する薬剤耐性菌—プラスミドを介した薬剤耐性の伝播—【日本細菌学会・環境バイオテクノロジー学会】
- 16:15~18:15 生体内小分子の検出と生物間コミュニケーション
【日本農芸化学会・日本ケミカルバイオロジー学会】
- 18:30~ 情報交換会(弥生講堂アネックス)

7月27日(土)

- 10:00~12:00 ゲノム微生物学と細菌学の研究最前線
【日本ゲノム微生物学会・日本細菌学会】
- 13:00~15:00 微生物細胞が示す振る舞いの統合的理解に向けた可視化技術
【環境バイオテクノロジー学会・日本土壌微生物学会】

学生向け講演企画～企業の研究・開発の現場を知ろう(農学部2号館 化1教室)

	7月23日(火)	7月24日(水)	7月25日(木)
13:00~	はじめに	はじめに	はじめに
13:05~	Meiji Seika ファルマ	アサヒビール	花王
13:35~	大成建設	栗田工業	日東薬品工業
14:05~	合同酒精	ノボザイムズジャパン	三井化学アグロ
14:35~	休憩	休憩	休憩
14:50~	協和発酵バイオ	カネカ	長瀬産業
15:20~	ライオン	日本農薬	ちとせ研究所
15:50~		三菱ケミカル	Mizkan Holdings
	パネルディスカッション (15:50~)	パネルディスカッション (16:20~)	パネルディスカッション (16:20~)
	交流会 (16:30~17:30@化2教室)	交流会 (17:00~18:00@化2教室)	交流会 (17:00~18:00@化2教室)

2019年7月22日 13:30～15:00

オープニングシンポジウム

オープニングシンポジウム

座長 西山 真（東京大学 生物生産工学研究センター・CRIIM）

13:30 ～ 14:00 微生物由来薬用天然物の生合成リデザイン
阿部 郁朗（東京大学 大学院薬学系研究科・CRIIM）

14:00 ～ 14:30 分裂酵母同士も「化合物」を使ってコミュニケーション
する
吉田 稔（東京大学 大学院農学生命科学研究科・CRIIM／
理化学研究所環境資源科学研究センター）

14:30 ～ 15:00 Dysbiosis 関連疾患の制御法の開発
植松 智（東京大学 医科学研究所・CRIIM／大阪市立大学大学院
医学研究科）

微生物由来薬用天然物の生合成リデザイン

阿部 郁朗

東京大学 大学院薬学系研究科・CRIIM

今後の医薬資源の開発について考えた場合、いかに効率的に、かつ、多様性をもった、創薬シードとなりうる化合物群を生産し、実際に利用できるかといったことが重要になる。薬用天然物の生合成に関わる二次代謝酵素の中には、微妙な構造の違いで基質特異性や生成物の構造が大きく変化するものがある、これが天然物の分子多様性を生み出す大きな要因となっている。筆者は、ポリケタイド、テルペノイド、ペプチド、アルカロイドなど、多様な構造と生理活性を示す二次代謝産物の骨格構築を担う生合成酵素の検討が、分子多様性を生み出すことの出来ることを予見し、酵素タンパクの立体構造を基盤とした機能改変により、非天然型新規有用化合物を創出し、セレンディピティに頼らない合理的な方法論を展開してきた。本研究は、その学術性のみならず、生合成研究が天然の秘められた新規化合物の発見を通して創薬研究へも応用可能なことを示しており、天然物化学の新しい方法論の可能性を実証しつつある。また、本研究は稀少有用天然物の大量供給系の開発や、代謝工学による多様なケミカルライブラリーの構築など、広く科学界全般に寄与するものとしてさらに発展している。

本講演では、微生物由来薬用天然物の生合成リデザインについて、最近の研究成果を紹介する。生合成マシナリーの合理的再構築により、狙ったものを正確に作る、天然物を凌ぐ新規希少有用物質の大量安定供給を実現する、次世代天然物化学について、最近の研究成果を紹介する。

分裂酵母同士も「化合物」を使ってコミュニケーションする

吉田 稔

東京大学 大学院農学生命科学研究科・CRIIM／理化学研究所

視覚や聴覚を持たない微生物は、主に化学コミュニケーションを介して同種・異種微生物の存在を感知し、共生物質や抗生物質を生産しているのではないかと推定される。細菌類では、オートインデューサーと呼ばれる自己制御物質がその集団活動を制御することが明らかになっているが、真菌類ではその実体はほとんどわかっていない。例えば、分裂酵母は均等分裂によって増殖し、染色体構造や転写制御機構が高等真核生物と類似性が高いため、動植物のモデル細胞として広く利用されているが、自身が生産する「化合物」による細胞間化学コミュニケーションについては、接合フェロモン以外には知られていなかった。

一般に生物は良好な栄養源から優先的に利用するシステムを有する。カタボライト抑制と呼ばれるこの機構は、競合する微生物間において良好な栄養源を優先的に利用して自己の増殖を有利にしようという進化的に重要なシステムである。例えば、培地中に分岐鎖アミノ酸が存在しても、より良好なN源であるアンモニアやグルタミン酸が存在すると、それらを優先的に利用し、分岐鎖アミノ酸を取り込まない。これを窒素カタボライト抑制（NCR）という。そのため、分岐鎖アミノ酸の要求性変異株は、培地中に分岐鎖アミノ酸が十分に存在しても生育できない。このようなカタボライト抑制がかえって生育に不利な条件下においては、微生物はカタボライト抑制を積極的に解除するシステムも併せ持っているらしい。演者らは、窒素カタボライト抑制を受けて生育不能になった分岐鎖アミノ酸要求性変異株であっても野生株コロニーの周辺ではNCRが解除され、生育可能になることを偶然見いだした。最終的にこの現象は、分裂酵母において自身が微量に分泌する酸素化脂肪酸代謝物（オキシリピン）が一定の濃度に達するとNCRを解除し、分岐鎖アミノ酸の取り込み能を回復するというものであることが明らかになった（Sun et al. *Sci Rep* 2016）。興味深いことに、この適応生育作用は細胞に記憶され、一度適応した細胞はNCRの解除が持続することから、エピジェネティックな制御を受けていると考えられる。実際、ヒストン修飾と転写伸長に関与するGcn5の欠損株では、恒常的にNCRが解除されていた。このような化学コミュニケーションは、真菌類において広く存在している可能性があるが、これまでそれを見いだす手法がなかったと考えられる。分裂酵母における新規の化学コミュニケーションを見いだそうという新たな試みについても紹介したい。

Dysbiosis 関連疾患に対する革新的な治療法の創出

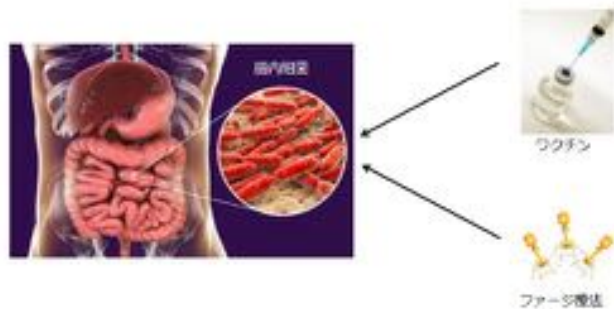
植松 智

東京大学医科学研究所国際粘膜ワクチン開発研究センター・CRIIM

私たちの腸管は、常在微生物として管腔内にたくさんの細菌を保有しています。従来、我々の腸内に存在する有益な常在菌は、我々の消化や蠕動を助け、腐敗菌は有害な物質を作り、老化や癌化を促進すると考えられてきました。しかしながら、最近の研究によると、感染症、炎症性腸疾患、肥満、糖尿病、さらには精神疾患に至るまで、様々な疾患において腸内細菌叢の構成異常である **dysbiosis** が認められ、私たちの健康状態に大きな影響を与えることが分かってきました。実際、腸内細菌は細胞数、遺伝子数において宿主である人をはるかに凌駕しており、健康状態や疾病状態を考える上で、宿主の遺伝子の影響だけでなく、常在細菌叢の影響を無視することは出来ない状況となっています。こういったこと背景には、次世代シーケンサーの開発が大きなターニングポイントになっており、腸内細菌叢の研究が劇的に変化したことに起因しています。古典的な解析では、各腸内細菌を一つ一つ培養し、シーケンスを確認するという作業でありました。これは、難しい嫌気性細菌の培養法を確立する必要があり、非常に時間と労力のかかるものであり、解析に限界がありました。しかしながら、次世代シーケンサーの開発によって、糞便から全ゲノムを抽出し網羅的にシーケンスを行うことにより、存在する菌をたちどころに検出できるようになりました。これらの解析により、疾患において腸内細菌の構成異常が認められるだけでなく、肥満や糖尿病、癌の発症等に直接関わる病原因子となる共生常在菌(**pathobiont**)の報告が多数なされるようになりました。疾患の新しい制御法として、**dysbiosis** を是正したり、**pathobiont** を特異的に制御、排除する方法が求められています。

東京大学医科学研究所では全ゲノムシーケンセスによるメタゲノム解析を実施しています。高速での解析を可能とする相同検索ソフトをスーパーコンピュータ上で駆動させ、超高速でメタゲノム解析を行うパイプラインを構築しました。本講演では、構築した超高速パイプラインの概要、それを用いた腸内細菌解析、さらに腸内ウイルス叢の解析を紹介します。さらに、**dysbiosis** の是正と **pathobiont** の特異的排除を目的とした粘膜ワクチンの開発及びファージ治療の基盤構築に関するご報告します。

Dysbiosis関連疾患に対する革新的な治療法の創出



2019年7月22日 15:15～17:15

JBA セッション

我が国のバイオ政策の新展開―世界競争を勝ち抜くために―

バイオテクノロジーは近年の飛躍的な技術発展により、全産業に浸透し、大きな市場拡大に貢献するとされる。欧米・中国では研究開発のみならず、規制や公共調達などの施策を総動員し、バイオを国家戦略として位置付けている。我が国も統合イノベーション戦略に基づき、新たなバイオ戦略を取りまとめようとしている。それぞれの産業分野における方向性について各担当省庁から、研究開発プログラムの企画・立案・公募・応募の流れについて科学技術振興機構から講演いただき、微生物ウィーク 2019 の嚆矢となるシンポジウムとして企画した。

はじめに

野尻 秀昭（東京大学 生物生産工学研究センター・CRIIM）

座長 穴澤 秀治（一般財団法人バイオインダストリー協会）

15:20 ～ 15:45 我が国の新たなバイオ戦略について

森 幸子（内閣府政策統括官（科学技術・イノベーション担当）付
企画官）

15:45 ～ 16:10 地域循環共生圏の創造とバイオ ―日本発の脱炭素化・
SDGs 構想―

中井 徳太郎（環境省 総合環境政策統括官）

16:10 ～ 16:35 バイオ産業に関わる最近の政策について

田中 哲也（経済産業省 商務情報政策局 商務・サービスグループ
生物化学産業課）

16:35 ～ 16:55 海外のバイオエコノミー戦略について

坂元 雄二（日本バイオ産業人会議 事務局）

16:55 ～ 17:15 科学技術振興機構（JST）の研究開発プログラムのご紹介

笹月 俊郎（科学技術振興機構 産学連携展開部）

終わりに

穴澤 秀治

2019年7月23日 10:00～12:00

コラボシンポジウム

日本土壌微生物学会・日本微生物生態学会

土壌微生物が奏でる陸域生命ハーモニー：「共に生きて躍進する」

- 10:00 ~ 10:02 はじめに
妹尾 啓史（東京大学 大学院農学生命科学研究科・CRIIM）
- 座長 妹尾 啓史
- 10:02 ~ 10:31 根粒菌の生活史をゲノムで読む：
植物が土壌微生物を育む？
南澤 究（東北大学 大学院生命科学研究科）
- 10:31 ~ 11:00 植物の菌根共生制御モジュールが語る真実：
支配は従属の始まり？
江沢 辰広（北海道大学 大学院農学研究院）
- 座長 青野 俊裕（東京大学 生物生産工学研究センター・CRIIM）
- 11:00 ~ 11:29 植物の中の菌類、そして菌類の中の細菌：
つながることで何かが出来る？
成澤 才彦（茨城大学 農学部食生命科学科）
- 11:29 ~ 11:58 動物をタフにする土壌微生物：土と動物のあいだには？
伊藤 英臣（産業技術総合研究所 生物プロセス研究部門）
- 11:58 ~ 12:00 終わりに
青野 俊裕

根粒菌の生活史をゲノムで読む：植物が土壌微生物を育む？

南澤 究

東北大学 大学院生命科学研究所

土壌微生物は植物生育・物質循環・有機物分解・土壌構造形成などの土壌機能維持に重要な役割を果たしている。また、植物の存在が森林および耕地土壌の微生物を形作ることは土壌生成の学問で唱えられている。したがって、土壌微生物研究の目的は、農作物栽培の基礎としてだけでなく、自然界における微生物の膨大な多様性や機能にたいする知的好奇心に他ならない。しかし、近年のゲノム解析技術の飛躍にも関わらず、土壌微生物やそれらの群集としての土壌微生物叢は依然としてベールに包まれている。

土壌細菌である根粒菌はマメ科植物根に感染し、共生窒素固定を行い、地球レベルの窒素循環の駆動力となっている。特に、ブラディリゾビウム(*Bradyrhizobium*)属根粒菌は、アジアの作物であるダイズの根粒菌であり、その類縁菌は森林・農耕地土壌にも普遍的に生息している低栄養環境に適応した土壌細菌である。

Bradyrhizobium 属根粒菌は有用細菌であったため、ゲノムデータが 2002 年から蓄積されてきた。ダイズ根粒菌ゲノム(9-10 Mb)上には、根粒形成や窒素固定の遺伝子が集中している共生アイランド(670-1000 kb)が存在するが特徴であるが、不思議なことに共生アイランド構造は菌株毎に異なる。近縁株間の共生アイランド比較により、多種・多コピーの挿入配列(IS)を境に共生アイランド構造が変化していた。根粒菌は植物との共生生活と土壌中における自由生活を繰り返しているが、その過程で、共生アイランド上の IS 拡散によるコアゲノム品質の低下(Lida *et al.* 2015)、*Rj2* 遺伝型ダイズとの共生不和合性による窒素固定遺伝子の欠失(Sugawara *et al.* 2018)が生じていることが明らかとなった。

植物と相利共生関係を結ぶ微生物は、一般に宿主との共生に最適となるよう自然選択を繰り返すことが通説である (Darwin 1859, Williams 1966)。しかし、上述の結果は、宿主に感染するが利益を与えない「cheating (宿主を騙す) 根粒菌」生成による相利共生バランスの不安定化や、土壌細菌のゲノムレベルの絶滅が起きていると考えられる。また、(i) N_2O 還元酵素活性のある地球環境に優しいダイズ根粒菌の圃場環境への適応実験過程で、共生アイランド獲得を示唆する結果や (ii) ソルガムの窒素固定エンドファイトのゲノム科学による探索過程(Hara *et al.* 2019)で、隠された *Bradyrhizobium* 属細菌の生態の一端が見え始めた。最後に、陸域生態系の鍵微生物である *Bradyrhizobium* 属細菌について、ゲノムで見た共生微生物と土壌微生物の進化と生活史について考察してみたい。

参考文献：

Lida *et al.* 2015. *Appl. Environ. Microbiol.* 81:4143-4154.

Sugawara *et al.* 2018. *Nature Communications* 9: 3139.

Hara *et al.* 2019. *Front. Microbiol.* 10: 407.

植物の菌根共生制御モジュールが語る真実：支配は従属の始まり？

江沢 辰広

北海道大学 大学院農学研究院

4億年前のデボン紀、これまで海に棲んでいた植物の陸上進出が始まった。この頃の植物は頑強な根を持っていなかったため、先に陸域環境に適応していた---乾燥に耐え土壌から養水分を吸収できる---菌類に養水分供給を頼る選択をした。この菌類の利用=共生に成功した植物こそ、現在の陸上植物の祖先であり、4億年後の今でも約75%の陸上植物がこの共生を維持している。この根と菌類との共生体を**菌根**といい、共生相手の菌類を**アーバスキュラー菌根菌**と呼んでいる。菌根菌はあらゆる陸域生態系に存在し、根が近づくと感染し、土壌中に展開した菌糸ネットワークを介して吸収した**リン酸**や水を宿主植物に供給する。宿主は見返りに炭素源（主に**脂質**）を供給すると共に、根というニッチを提供する。ただ、約4億年に及ぶ植物と菌根菌の共進化の末、菌根菌は**脂肪酸の生合成酵素遺伝子群**を失い、脂質供給を全面的に植物に依存するようになった。菌類を頼りに上陸した頃の植物と菌根菌の主従関係は、今や完全に逆転したかに見える。

トウモロコシは世界戦略作物であり、特に米国中西部のコーンベルトの生産量は世界一である。使用される肥料の量も莫大であることから、菌根共生を利用した肥料削減は重要な課題である。米国コーンベルトおよび北海道～広島に至る日本各地から251個体のトウモロコシの根を採取し、宿主と菌根菌双方の遺伝子発現動態と環境との関係を調べた。根で発現する約18,000個の遺伝子は、発現量が互いに相関関係（=同じ制御系）にある19個の「モジュール」に分類された。このうちのひとつに、菌根形成に関わる遺伝子の大部分が濃縮された**菌根モジュール**を見出した。そこに属する1,023個の遺伝子の多くは、脂肪酸生合成などの炭素供給や菌根菌を誘引するホルモン合成に関わるものであり、植物の献身的な姿が浮かび上がる。ただ、これらの遺伝子群は、葉のリン含量や土壌のリン酸濃度によって負の制御を受けることから、リンが豊富な土壌では炭素供給を絞って菌根の縮小に動く構図も伺える。一方、リン酸が欠乏した際に、その吸収効率を高めたり、体内で節約するために働く様々な遺伝子が集まった**リン欠応答モジュール**も見出されたが、これら遺伝子の発現は菌根モジュールのそれとは相関がない。つまり、植物はリンの困窮度合いにかかわらず、**菌根を別会計で維持している**のである。菌根が十分に形成されていてもリン酸供給が滞る場合---例えば菌糸の周囲のリン酸が少ないなど---もあることから、リン欠応答モジュールによるバックアップを独立制御することは理にかなっている。しかし、リンが過剰に存在する（施肥された）土壌では、菌根を維持する炭素コストがリン酸獲得の利益を上回り、植物自身の生長が抑制されることもよく知られている。植物に依存しなければ生きられない菌根菌と献身的に尽くす植物。そこにあるのは無上の愛か、合理的な打算か、単なる腐れ縁か。その本質を理解したい。

植物の中の菌類、そして菌類の中の細菌：つながることで何かが出来る？

成澤 才彦

茨城大学 農学部食生命科学科

生物間における共生関係は今までに多くの生物種で見出され、互いの生存・繁殖に不可欠である。菌類と細菌も相互に様々な影響を及ぼし合っていると考えられ、菌類-細菌を複合系として捉え、その生理、生態を理解することは極めて重要である。当研究グループでは、菌類体内あるいは体外には普遍的に細菌が存在しており、相互依存の関係にあるとの仮説を提唱している。

一般に、菌類では、菌株ごとに腐生性や共生能などが異なることは広く認識されている。この原因に関して、菌類エンドファイトを供試した実験で、その外生細菌が関与していることが示された。屋久島起源の *Veronaeopsis simplex* Y34 に植物への環境ストレス耐性効果があった (Khastini and Narisawa, 2011)。その後、同菌 IBAK45 を茨城県でも分離したが、同効果は認められず、環境ストレス耐性付与は細菌の存在が重要であることが示された。これら細菌の中で主要な *Rhizobium pusense* Y9 は、*V. simplex* Y34 との共接種時において同菌と共に再分離され、同細菌は、Y34 を介して、植物根部に内生する能力を得たことも示された(太田ら, 2016)。そこで、トマトを供試して *R. pusense* Y9 と近縁である *Rhizobium* sp. AR70D を *V. simplex* Y34 に共培養接種したところ、対照区よりも DSE の定着率が 20%増加した。一方、*Ensifer* sp. 1003 や *R. pusense* Y9 と系統的に離れている *Rhizobium* sp. G-R では定着率は増加しなかった。

一方、内生細菌は、今までに 3 門 4 亜門 7 綱 21 目 36 科 41 属約 73 種 148 系統の菌類より報告されており(高島ら, 2015)、その中でも、本研究で対象とする *Mortierella* 属菌を含むケカピ門菌類での報告が多い。そこで、*Mortierella* 属菌を対象とし、その内生する細菌を制御することで腐生菌を植物共生菌に変え、作物生産への利用を検討することを試みている。植物生育を促進する *Burkholderiaceae* 科に属する細菌が内生する *Mortierella humilis* S2 株を選抜した。次に、抗生物質処理により同細菌除去株(S2BF2)を作成し、トマトに接種した結果、生育不良や葉の褐変などを示すことが認められた。さらに、*M. humilis* S2 および S2BF2 を供試菌株とし、高温および栄養ストレス条件でトマトへの接種試験を行ったところ、高温ストレス条件において、*M. humilis* S2 接種区ではトマトの地上部乾燥重量は非接種区と比較して有意に増加し、約 2 倍となった。一方、*M. humilis* S2BF2 接種区では、褐変する個体が認められた。栄養ストレス条件において、*M. humilis* S2 および S2BF2 の両接種区で地上部乾燥重量の増加傾向が確認された。しかし、*M. humilis* S2BF2 接種区では枯死率が 40%であった。以上より、*M. humilis* S2 が、トマトの生育に悪影響を及ぼさないためには、内生細菌の存在が重要であることが確認された。

本シンポジウムでは、我々が菌類として認識していた生物が、いわば菌類と細菌の共生体であるという、今までの菌学の概念を覆し、新たな生物共生系の存在に関して議論する。

動物をタフにする土壤微生物：土と動物のあいだには？

伊藤 英臣

産業技術総合研究所 生物プロセス研究部門 環境生物機能開発研究グループ

土壤に住む微生物は炭素・窒素循環や汚染物質の浄化を行って環境保全に寄与し、また根粒菌や菌根菌などに代表されるように植物に共生して有益な効果をもたらす。こうした土壤微生物が環境の恒常性や植物の成長に果たす役割（生態系サービス）は100年以上前に発見され、今日もなお土壌学のポピュラーな研究分野として大きく発展している。そして、環境保全や農作物増産をねらった基礎から応用に至る数多の研究が生み出され、農学術の進歩に大いに貢献してきた。このように、これまで土壌学は環境科学や植物学と融合することで大きく発展を遂げ、今日では土壤微生物の「環境」や「植物」に対する生態系サービスは揺るぎない常識として広く認知されている。

この一方で、土壤微生物が陸域生態系の主要な構成員である「動物」へもたらす直接的に有益な効果はほとんど研究例がない(図1)。また動物の腸内細菌を扱った研究は無数にあるものの、宿主体外の腸内細菌の動態に着目した例はなく、動物生態に対する生息域の土壤微生物の直接的な関与はほとんど考慮されていない。「土壤微生物は環境や植物ばかりでなく、動物にも直接的に利益供与していないのか?」「土壤微生物と動物の関係解明により、動物の駆除や増産に利用できる新たな農学術シーズも得られるのではないか(環境保全や植物増産技術のように)?」という興味から、発表者は土壤微生物と動物の関係性の解明に取り組んでいる。

これまでに、土壤への殺虫剤散布試験と農業害虫の飼育実験を組み合わせた複合解析によって、わずか数回殺虫剤を使用しただけで土壤中の殺虫剤分解菌が増殖し、これを農業害虫が体内に取り込んで殺虫剤への抵抗性を獲得するという、従来考えられていたよりも急速に害虫の殺虫剤抵抗性が発達するメカニズムを明らかにした。さらに殺虫剤抵抗性どころでなく、ある種の農業害虫は土壤から特定の腸内細菌を獲得できないと交尾行動が著しく減衰して次世代がほとんど残せなくなること、そして農業害虫がその重要な腸内細菌を獲得できる土壤とできない土壤があることを発見した。これは土壤微生物が昆虫の成長・繁殖に必要な不可欠な影響を及ぼすことを示唆するとともに、土壤が昆虫の定着や分布を左右する制限要因になることを示唆する。

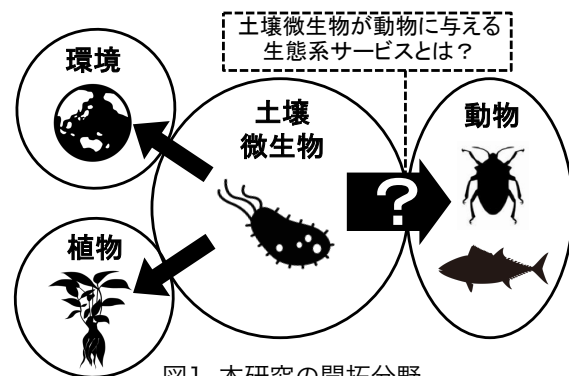


図1. 本研究の開拓分野

2019年7月23日 13:00~13:45

レジェンド講演会

微生物とはなにか? 「発酵の探求」再び

別府輝彦

日本学士院会員, 東京大学名誉教授



略歴

1961年	～	1969年	東京大学農学部 助手
1969年	～	1977年	東京大学農学部 助教授
1977年	～	1994年	東京大学農学部 教授
1990年	～	1993年	日本放線菌学会 会長
1994年	～	現在	東京大学名誉教授
1994年	～	2004年	日本大学農獣医学部 (現生物資源科学部) 教授
1995年	～	1997年	日本農芸化学会 会長
1997年	～	1999年	日本大学生物資源科学部次長(兼務)
1999年	～	2004年	日本大学生命科学研究所所長(兼務)
2003年	～	2007年	(財)バイオインダストリー協会 会長
2004年	～	2005年	日本大学総合科学研究所 教授
2005年	～	現在	日本学士院会員
2005年	～	2009年	日本大学大学院総合科学研究科 教授
2009年	～	2012年	文部科学省ターゲットタンパク研究プログラム プログラムディレクター

受賞歴

1972年	日本農芸化学会奨励賞; 「コリシンの作用機構に関する研究」
1986年	日本農芸化学会賞; 「微生物機能の解析と応用に関する研究」
1990年	Arima Award, International Union of Microbiological Societies
1991年	Fellow of International Institute of Biotechnology, London
1992年	通産省工業技術院次世代産業基盤技術開発制度 10周年記念功労表彰
1995年	日本放線菌学会特別功績功労賞
1995年	Charles Tom Award, Society for Industrial Microbiology, U.S.A.
1995年	Fellow of American Academy of Microbiology, The American Society for Microbiology
1996年	紫綬褒章
1998年	日本学士院賞「微生物機能の開発とその利用に関する基礎的研究」
1998年	日本生化学会名誉会員
1999年	日本農芸化学会名誉会員
2005年	日本放線菌学会名誉会員
2008年	瑞宝重光章
2012年	文化功労者

2019年7月23日 14:00～16:00

コラボシンポジウム

糸状菌遺伝子研究会・糸状菌分子生物学研究会・酵母遺伝学フォーラム・酵母細胞研究会

令和新時代における糸状菌・酵母研究の挑戦

- 14:00 ～ 14:02 はじめに
堀内 裕之（東京大学 大学院農学生命科学研究科・CRIIM）
- 座長 堀内 裕之
- 14:02 ～ 14:31 糸状菌と細菌の新しい相利共生
竹下 典男（筑波大学生命環境系・微生物サステナビリティ研究センター）
- 14:31 ～ 15:00 ゲノム編集が拓く糸状菌の世界
～麹菌の遺伝的多様性と自在な産業株育種の可能性～
丸山 潤一（東京大学 大学院農学生命科学研究科・CRIIM）
- 座長 野田 陽一（東京大学 大学院農学生命科学研究科・CRIIM）
- 15:00 ～ 15:29 酵母フェノーム研究からわかること
大矢 禎一（東京大学 大学院新領域創成科学研究科・CRIIM）
- 15:29 ～ 15:58 TAQing システムを用いた酵母ゲノムの人工進化
太田 邦史（東京大学 大学院総合文化研究科）
- 15:58 ～ 16:00 終わりに
大矢 禎一

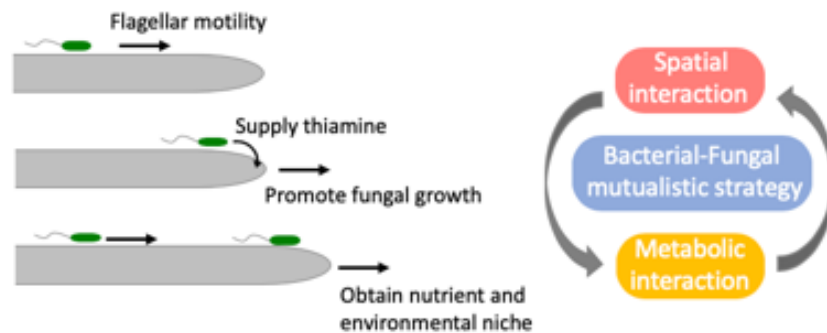
糸状菌と細菌の新しい相利共生

竹下 典男

筑波大学 生命環境系

微生物サステナビリティ研究センター (MiCS)

物理的空間と栄養は、生物の生存に必要不可欠である。微生物は環境中のいたるところに生存しており、異なる種がある空間に共存し、利用可能な代謝物を共有している。環境中の主要な微生物である細菌と糸状菌（真菌）は、相互に作用してそれぞれ特徴的な機能を発揮していることが明らかとなってきた。私達は、糸状菌と細菌のモデル生物である *Aspergillus nidulans* と *Bacillus subtilis* を共培養することで、新規な相利共生戦略を明らかにした。寒天培地上において、細菌が自身の鞭毛を使って糸状菌の菌糸上を $\sim 30 \mu\text{m s}^{-1}$ という速度で移動する様子を観察した。また、糸状菌の菌糸生長を利用して、細菌がその生存空間を拡大していることが示された。細菌が、菌糸を高速道路のように利用し、より早くより遠くへ移動することは、細菌にとっての利益である。一方、トランスクリプトーム解析により、ビタミン B1 であるチアミンの協調的な代謝が示唆された。チアミン要求性の糸状菌は、チアミンのない培地で著しい生育の遅れが見られる。細菌と共培養することで糸状菌の生育は回復するが、チアミンを合成出来ない細菌と共培養しても糸状菌の生育は回復しなかった。また、鞭毛を欠損した細菌と共培養しても糸状菌の生育は回復しなかった。細菌が菌糸上を移動し、糸状菌にチアミンを供給することで、菌糸生長を促進することが示唆された。空間的な相互作用と代謝的な相互作用の組み合わせにより、細菌・糸状菌複合体が、相利共生的戦略で生存空間を拡大していることを提唱する。現在、このモデルの生態学的な妥当性を検討している。



ゲノム編集が拓く糸状菌の世界 ～麹菌の遺伝的多様性と自在な産業株育種の可能性～

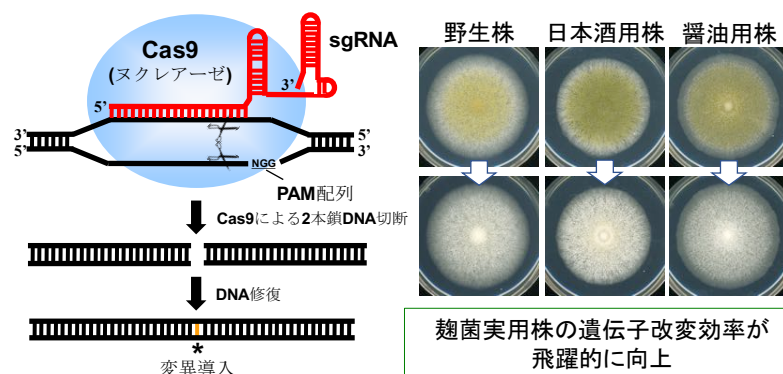
丸山 潤一

東京大学 大学院農学生命科学研究科・CRIIM

麹菌 *Aspergillus oryzae* は日本の伝統的醸造産業に使用されている糸状菌である。また、酵素や異種タンパク質の生産、さらに最近は天然物の異種生産にも利用されている。これまでに全ゲノム配列が解読された麹菌野生株 RIB40 で遺伝子改変が集中的に行われてきた一方で、麹菌には日本酒・醤油・味噌、酵素生産などそれぞれの用途に適した多種多様な実用株が存在する。しかし、これら実用株に対して遺伝子改変を行うのは極めて困難であり現実的ではなかった。

ゲノム編集は部位特異的 DNA 切断酵素を用いて標的遺伝子を改変する技術であり、なかでも CRISPR/Cas9 システムは、*Streptococcus* 属由来のヌクレアーゼ Cas9 と sgRNA (single-guide RNA) を利用して効率的な変異導入が可能な低コストで簡便な技術である。我々は CRISPR/Cas9 システムを用いたゲノム編集技術を利用し、麹菌実用株において 50~100% の高い変異導入効率を得ることに成功した。さらに、ドナー DNA の同時導入によって標的遺伝子を破壊するノックアウト、標的とする遺伝子座に DNA 断片を導入するノックインをほぼ 100% の効率で行うことに成功した。ここでは標的とする遺伝子座に形質転換マーカーを導入しないため、ゲノム編集プラスミドのリサイクリングをすることで遺伝子破壊や遺伝子導入を無限に繰り返すことが可能とした。

以上のように CRISPR/Cas9 システムを用いたゲノム編集技術は、麹菌実用株における遺伝子改変効率を飛躍的に向上したのみならず、多重遺伝子改変をも可能にした。そして、様々な麹菌実用株の特性の違いについて遺伝子レベルでの解析が可能となり、同じ遺伝子を破壊しても異なる表現型が現れるなど株の種類による遺伝的多様性が示されてきている。さらには、産業的に優れた性質をもつ実用株を対象にして、従来のランダム変異に頼らない効率的で自在な遺伝子改変を行うことで、真の意味での産業利用を志向した麹菌育種が可能になると期待される。



酵母フェノーム研究からわかること

大矢 禎一

東京大学 大学院新領域創成科学研究科・CRIIM

フェノームとは様々な遺伝子型を持つ生物（細胞）でフェノタイプ（表現型）を網羅的に調べる研究分野であり、遺伝子破壊株のセットの普及とともに、出芽酵母では活発に行われるようになってきた。

酵母の顕微鏡画像には非常に多くの表現型情報が含まれている。蛍光顕微鏡が普及し、顕微鏡が高性能になり、生きたままでも酵母を観察できるようになると、細胞生物学や遺伝学の多くの研究で酵母細胞の観察が行われるようになってきた。しかしそのほとんどは、ごく最近まで定性的な記述にとどまり、たとえ定量的な解析を行っている場合でも研究者が目で見て対象の識別を行っていた。2005年に筆者らは出芽酵母に最適化された CalMorph という画像解析システムを開発し、細胞のイメージ画像をまずデジタル画像として抽出し、数理形態学の力を借りて定量化することで、酵母の形態的特徴を 501 の観点から客観的、定量的に扱えられるようにした。このシステムを用いて、出芽酵母の形態表現型は多くの出芽酵母の株を用いて行われてきており（表 1）、現在様々なバージョンの CalMorph が世界 8 カ国、25 の研究機関で利用されている。

他の生物種の細胞の画像解析で良く使われる CellProfiler や ImageJ の画像解析システムと異なり、CalMorph がこれほどまでに酵母専用形態解析システムとして信頼され利用されているのは、パラメータの設計に秘密がある。合計 501 の形態パラメータのうち、平均値のパラメータが 220、分散のパラメータが 220、割合のパラメータが 61 あるが、細胞周期の各時期で形態パラメータを設定しており、ほとんどが単峰性の分布をしている。従って各パラメータでの野生型の細胞集団は、ガウス分布、ガンマ分布、ベータ二項分布、ベータ分布のいずれかの分布に従い、一般化線型モデルを使ったパラメトリックな精度の高い統計解析が可能になった。最近このシステムを使って形態表現型に基づくハプロ不全性の研究を行い、予想以上に高い頻度でハプロ不全性が見られることを発見した。一連の研究から、類似した機能を持つ遺伝子の欠損は似た形態表現型を示すこと、表現型を指標にして変異株を自動的にクラス分けできること、高次元形態表現型解析を清酒酵母の育種に応用できること、そして形態表現型データを使って薬剤標的が予想できることなどがわかってきた。そこで本講演では、出芽酵母のフェノーム研究、特に形態表現型からわかってきたことについて概説する。

表 1 出芽酵母における網羅的な形態表現型解析

解析した株(発表年)	解析した株の数	参考文献
非必須遺伝子破壊株	4718	Ohya et al. (2005)
ワイン酵母と実験室酵母の子孫	186	Nogami et al. (2007)
グルカン合成酵素のTs株	60	Okada et al. (2010)
野生酵母 <i>S. cerevisiae</i>	23	Skelly et al. (2013)
野生酵母 <i>S. cerevisiae</i>	185	Yvert et al. (2013)
必須遺伝子DAMP株	1112	Bauer et al. (2015)
プロトプロイド酵母 <i>L. kluyveri</i>	135	Jung et al. (2016)
出芽酵母の近縁種 <i>S. mikatae</i>	15	Ho et al. (2017)
清酒酵母株(2017)	135	Ohnuki et al. (2017)
Ca ²⁺ -感受性株(2017)	310	Ghanegolmohammadi et al. (2017)
必須遺伝子ヘテロ二倍体変異株	1112	Ohnuki and Ohya (2018)
薬剤感受性の非必須遺伝子破壊株	1946	(論文投稿中)
必須遺伝子温度感受性変異株	675	(論文投稿中)
細胞壁タンパク質欠損株	160	(投稿準備中)

赤字は網羅的な変異株セット、緑字は野生酵母株、黒字は研究室で作成した変異株

TAQing システムを用いた酵母ゲノムの人工進化

太田 邦史

東京大学 大学院総合文化研究科

微生物や動植物の生物進化、がん細胞の発生などにおいて、転座やコピー数変動などの大規模なゲノム再編成が重要な役割を果たしてきたことが示唆されている。また、ゲノム進化においては、大規模なゲノム再編成に先行して全ゲノム重複が生じることで、ゲノム変化が促進されてきたと考えられている。しかしながら、実際にゲノム再編成がどのように表現型変化をもたらすか、またゲノム倍加との関係はどのようなのかについて、システムティックな実験的解析はあまり行われていない。

そこで、我々は大規模ゲノム再編成を人工的に誘発する実験系として「TAQing システム」(Muramoto, Oda *et al.*, *Nautre Comm.*, 2018)を開発した。このシステムでは、4塩基認識などの制限酵素を誘導的に細胞内で活性化し、条件的に多数の部位でゲノム DNA を切断する。この方法では、比較的早期に修復可能なクリーンな DNA 切断を誘発することができるため、放射線照射や変異原処理に比べて致死的影响が少なく、また点変異の誘発頻度が低くなる。一方で、染色体転座やコピー数変動、欠失などが多数誘発できる。また、これらのゲノム再編成に伴い、さまざまな表現型の変化が生じる。酵母では形態や凝集性の変化に加え、温度耐性の変化などを比較的容易に生み出すことが可能である。さらに、TAQing システムを用いて大規模ゲノム再編成を引き起こす際に、ゲノムの倍数性が増大すると、より複雑な染色体再編成が生じることが示された。ゲノムの冗長性が高まることにより、致死的影响を回避しながら、より複雑なゲノム再編成が許容されるのではないかと考えられる。本シンポジウムでは、TAQing システムを用いた酵母ゲノムの再編成の事例を紹介し、ゲノム再編成とゲノム進化の関係について考察を行いたい。

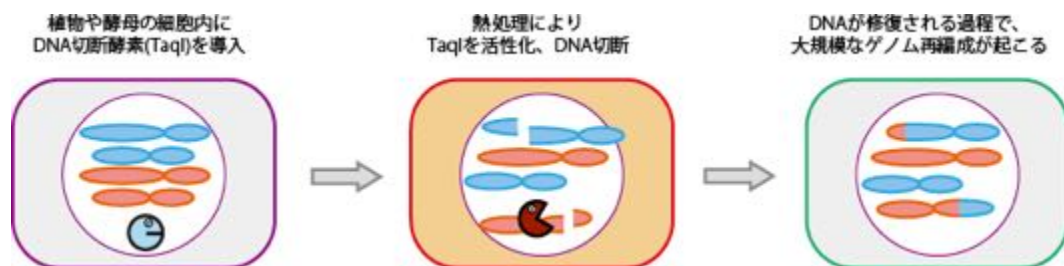


図1 TAQing システムの概要

2019年7月23日 16:15～18:15

企業シンポジウム

企業研究の最前線 1

はじめに

尾仲 宏康 (東京大学 大学院農学生命科学研究科・CRIIM)

座長 小川 哲弘 (東京大学 大学院農学生命科学研究科・CRIIM)
16:15 ~ 16:35 変異育種で作製した酵素生産株の異種タンパク発現ホストとしての開発
松原 寛敬 (天野エンザイム株式会社 MKT 本部フロンティア研究部)

座長 日高 真誠 (東京大学 大学院農学生命科学研究科・CRIIM)
16:35 ~ 16:55 微生物生産による地球環境と食糧生産への貢献
児島 宏之 (味の素株式会社)

座長 青野 俊裕 (東京大学 大学院農学生命科学研究科・CRIIM)
16:55 ~ 17:15 ビールをつくる小さな主役：その発酵力の鍵とは
大室 繭 (アサヒビール株式会社イノベーション本部酒類開発研究所)

座長 亀谷 将史 (東京大学 大学院農学生命科学研究科・CRIIM)
17:15 ~ 17:35 酒を科学して110年、月桂冠の醸造微生物研究
石田 博樹 (月桂冠株式会社 総合研究所)

座長 西村 慎一 (東京大学 大学院農学生命科学研究科・CRIIM)
17:35 ~ 17:55 花王における藻類開発～セルフクローニング技術を用いた株開発～
和田 真由美 (花王株式会社 生物科学研究所)

座長 新井 博之 (東京大学 大学院農学生命科学研究科・CRIIM)
17:55 ~ 18:15 油糧微生物ラビリンチュラの代謝改変による有用脂溶性物質の発酵生産
氏原 哲朗 (協和発酵バイオ株式会社)

変異育種で作製した酵素生産株の 異種タンパク発現ホストとしての開発

松原 寛敬

天野エンザイム株式会社 マーケティング本部 フロンティア研究部

生体触媒である酵素は、温和な条件下でさまざまな反応を高い特異性で促進する能力を持ち、食品、医薬分野をはじめとした多種多様な産業分野で実用化されている。近年では、国連設定の目標として世界的に注目されているSDGs達成の為の手段としても、酵素の応用開発が期待されている。酵素に対する多種多様なニーズは益々拡大しているが、微生物由来酵素はその供給源として十分な多様性と特異性を併せ持っており、実際、産業用酵素はほとんどが微生物由来となっている。

微生物由来酵素の商業生産には、目的酵素を生産する微生物から酵素生産性の高い微生物を育種することが必要となる。育種法としては、伝統的な技術であるランダム変異とスクリーニングによる変異育種技術が主に用いられてきた。遺伝子組み換え（GM）技術も強力なツールではあるが、GM技術により製造された製品に対する消費者の懸念が完全には払拭されていないことや、産業応用されている全ての微生物に対してGM技術が確立されているわけではないといった問題があった。以上から伝統的な変異育種技術は、現代においても酵素生産性増強のためには第一の選択肢ともいえる強力なツールである。一方で、変異育種技術は多大な労力と時間を要し、職人芸ともいえる経験が求められるため、その手法の効率化が求められてきた。

近年、次世代シーケンズの劇的なコストダウンによって、微生物ゲノム配列を安価に決定できるようになった。これにより、従来はブラックボックスであった「育種株ゲノムのどの位置に、どのような変異が入っているか」を網羅的に把握することが可能となった。この網羅的解析により、有用変異点の同定と、その変異効果の解明が進めば、意図的な変異設計による効率的な生産性改良が実現できると期待される。また、酵素の生産性改善のみならず、従来法である変異育種時の選択圧設定の効率化など、酵素生産株開発に新たな視点が得られることも期待される。

本研究ではアミラーゼ高生産育種株である、*Bacillus amyloliquefaciens* を題材にした。本菌は、ゲノム上のコーディング領域割合の高いバクテリアであり、工業用酵素生産株としては最小クラスのゲノムサイズ(約4Mbp)を持つ。また、のべ40年にわたる育種の結果、高い酵素生産性を獲得しており、酵素生産性に関わる多種多様な有用変異点が蓄積されたゲノムを有していると予想され、解析対象とした。発表では、本菌の歴代育種株ゲノム解析や酵素生産株としての開発について、現在までの取り組みとその成果について紹介する。

微生物生産による地球環境と食糧生産への貢献

児島 宏之

味の素株式会社

アミノ酸のアプリケーションは、呈味性に基づくもの、反応性に基づくもの、必須アミノ酸を中心とした栄養素に基づくものに分類される。様々なアプリケーションの開発は微生物を用いたアミノ酸の発酵生産技術の発展が原動力となっている。様々なアプリケーションのうち栄養素に基づくアプリケーションが食糧生産のみならず地球環境保全に貢献している例を紹介する。

ビールをつくる小さな主役：その発酵力の鍵とは

大室 繭

アサヒビール株式会社 酒類開発研究所

ビール醸造において、ビール酵母は麦汁と呼ばれる大麦やその他副原料を煮てつくられる液に含まれる糖を栄養源として、発酵によりアルコールと炭酸ガスを生成する。発酵はビール醸造における重要な工程の一つであり、その挙動はアルコール生産量や香味に関わる成分の生成等、ビールの品質に大きく影響する。ここでは、ビールをつくる上で欠かせないビール酵母の発酵特性について、その一端を明らかとしたので紹介する。

ビール酵母はその性質により、上面発酵ビール酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) と下面発酵ビール酵母 (*Saccharomyces pastorianus*) の 2 種類に分けられる。上面発酵ビール酵母は、比較的高温 (20℃前後)、短期間で発酵させるエールタイプのビール醸造に使用される。一方、下面発酵ビール酵母は、低温 (10℃前後) で比較的時間をかけて発酵させる。今日の日本のビールの多くは下面発酵ビール酵母によってつくられるラガータイプのビールであり、その特性に大きな関心が寄せられているが、下面発酵ビール酵母は *S. cerevisiae* と *S. eubayanus* が融合した異種高次倍数体でありその複雑な遺伝的背景から未だ分かっていないことも多くその解明が望まれている。

本研究では、下面発酵ビール酵母の発酵力に影響する因子の解明を目的として研究を行った。まず、当社が保有する高発酵力を有する株についてゲノム解析を行い、発酵性に寄与する遺伝子の一端を明らかとした。また近年では、高濃度醸造と呼ばれる通常よりも糖分等のエキス分含量の高い麦汁中でも発酵可能な、さらに高い発酵力を持つビール酵母が望まれている。高濃度醸造により高いアルコール濃度のビールを製造することが出来れば、それを希釈して使用することでコスト削減や製造効率向上が見込める他、高アルコールビールといった新価値を持つビールをつくることも可能となる。高濃度醸造における発酵寄与因子を抽出し、そこをターゲットに発酵力の向上した酵母の取得を目指した。ここでは、高い発酵力を示すことで知られる清酒酵母の特徴の一つである細胞周期休止期移行機能欠損を下面発酵ビール酵母に遺伝子組換え技術を用いて導入し、発酵力向上効果があることを確認した。また、発酵中に酵母菌体内に *S*-アデノシルメチオニン (SAM) が蓄積することに着目し、SAM がビール酵母の発酵性に寄与していることを明らかとした。さらに本知見を活用して SAM を高蓄積する株を遺伝子組換え技術を用いずに取得し、高発酵力を有する下面発酵ビール酵母を育種することに成功した。

本研究では、下面発酵ビール酵母の発酵性に寄与する遺伝子や代謝産物を明らかとした。本知見を新規酵母育種や発酵制御・管理へと展開することで、ビールづくりの小さな主役でもあるビール酵母の力を最大限に発揮させてビールづくりへの貢献を目指す。

酒を科学して 110 年、月桂冠の醸造微生物研究

石田 博樹

月桂冠株式会社 総合研究所

1637 年（寛永 14 年）創業の月桂冠は、品質第一で差別化することを目的に、1909 年（明治 42 年）清酒メーカー初となる大倉酒造研究所を設立した。研究所設立 2 年を経て、清酒業界初の防腐剤入らずの瓶詰清酒を商品化すると、1911 年（明治 44 年）第 1 回全国新酒鑑評会（大蔵省醸造試験所・主催）で月桂冠が「第 1 位」を受賞、四季醸造システム、融米造り、カプロン酸エチル高生産酵母の育種、常温流通可能な生酒、糖質ゼロの商品化など業界初の成果を上げた。また、海外進出の歴史は、米国・ハワイホノルルへ 1902 年（明治 35 年）1 月清酒を初めて輸出したことに始まり、1989 年米国月桂冠の設立に至った。研究所設立から 110 年を経るまでに、清酒麹菌、清酒酵母の醸造微生物研究を地道に継続し、国内外市場へ商品を提供してきた。

【清酒麹菌に関する研究】

固体培養は、清酒、味噌、醤油、納豆、チーズ、鰹節など、我々の身近な発酵食品に広く応用されている培養法だが、その物質生産の詳細なメカニズムは意外と明らかになっていなかった。これは基質と菌体が分離できないなど、固体培養を科学的に解析することが非常に困難であることに起因する。弊社は、清酒醸造で最も重要な酵素であるグルコアミラーゼの遺伝子のうち、1998 年、固体培養で特異的に発現する *glaB* 遺伝子を初めて報告した。*glaB* 遺伝子の高発現には高温培養・低水分・カビの菌糸成長阻害の 3 つの培養条件が必要であり、経験的に行ってきた製麹条件と重なることが興味深い。

「黒粕」の原因となる新規チロシナーゼ *me1B* 遺伝子を単離し、染毛料に使用するメラニン前駆体の生産研究に着手した。チロシンや DOPA に対してチロシナーゼ活性を高め、メラニン前駆体を生成する反応の速度だけを著しく高めることでメラニン前駆体を蓄積させることができた。メラニン前駆体 5,6-ジヒドロキシインドールの製造方法を確立し、メラニン前駆体を麹菌チロシナーゼを用いたバイオ生産によって、安定的に工業スケールで大量供給することに世界で初めて成功した。

【清酒酵母に関する研究】

平成元年、吟醸酒のフルーティな香り成分であるカプロン酸エチルを高生産する酵母を育種し、吟醸酒の技術革新に大きく貢献した。吟醸酒の香りは種々のエステル化合物が関与するが、一番注目される成分はカプロン酸エチルである。カプロン酸エチルの基質となるカプロン酸は、脂肪酸合成酵素 FAS によって生合成される。FAS の阻害剤であるセルレニンに耐性を示す酵母変異株を選抜したところ、カプロン酸の生産が増加し、その結果大量のカプロン酸エチルを生産することに成功した。

花王における藻類開発 ～セルフクローニング技術を用いた株開発～

和田 真由美*、尾崎 達郎、杉原 慎二、川原 彰人、斎藤 猛、瀧村 靖

花王株式会社 生物科学研究所第1研究室

花王（株）では ESG（環境・社会・ガバナンス）視点の「よきモノづくり」を岩盤にして取り組んでいる多くのテーマ・活動を通して、持続可能な社会の実現に向け国際社会で合意された「持続可能な開発目標（SDGs）」の達成を目指している。特に界面活性剤などに用いられている中鎖脂肪酸（炭素鎖数 12,14）の油脂原料であるパーム核やヤシは熱帯地域でプランテーションにより供給されており、産地が限定され、収穫量が天候に左右されるだけでなく、そこから得られる油脂は人口増加に伴う需要量の増加、食料との競合などの問題も抱えている。

そこで我々は油脂ケミカル原料の代替として藻類油脂に着目し、光合成を利用したサステイナブルな油脂生産技術の開発に取り組んでいる。これまでに 1000 株を超える藻類株のスクリーニングから、高い増殖能と油脂生産能を有する真正眼点藻 *Nannochloropsis* を見出し、遺伝子工学的な手法を用いて油脂生産性向上および脂肪酸組成の改変検討等を進めてきた。中鎖脂肪酸の油脂生産検討では、*Nannochloropsis* が有する中鎖脂肪酸に特異性の高い Acyl-ACP thioesterase や β -Ketoacyl ACP synthase の取得に成功した。また、*Nannochloropsis* は相同組換えが可能である点に着目し、一度も外来の薬剤耐性遺伝子を用いない、カウンターセクションによる株改変技術の構築にも成功した。

元々 *Nannochloropsis* は中鎖脂肪酸をほとんど産生しないが、これらの技術の統合することで C10、C12、C14 の割合が増加した改変株の取得に成功しており、現在はこの技術をさらに発展させ、中鎖脂肪酸に限らず幅広い鎖長を有する株の開発に着手している。

セルフクローニングは、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性確保に関する法律（通称カルタヘナ法）では「遺伝子組換え生物等」に該当しないと見なされており、早期の社会実装が可能であると考えられる。また、我々が構築した株改変技術は *Nannochloropsis* の窒素代謝を利用したものであり、自然環境下での割合が多い窒素源である硝酸態窒素を利用できないという特徴を有することから、屋外培養における生物学封じ込めの効果も期待される。

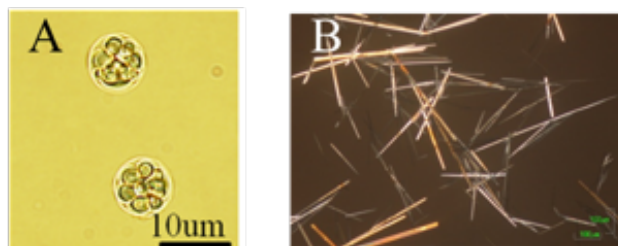
本発表では ESG 視点の「よきモノづくり」の考えのもと、社会の受け入れ性を考慮した、より安心できるサステイナブルな藻油生産技術開発の取り組みの一部として、*Nannochloropsis* の相同組換え能に着目した、セルフクローニングによる株開発の取り組みについて紹介する。

油糧微生物ラビリンチュラの代謝改変による有用脂溶性物質の発酵生産

氏原 哲朗

協和発酵バイオ株式会社

油糧微生物ラビリンチュラはストラメノパイルに属する真核生物で多価不飽和脂肪酸の一種であるドコサヘキサエン酸を生産し蓄積する生物として有名であるが、脂肪酸以外の脂溶性物質に関しては知見が十分ではない。そこで我々はラビリンチュラの生産する脂肪酸以外の脂溶性物質としてステロールに着目して検討を行った。ラビリンチュラの生産するステロールについては知見が少なかったが、動物と同じくコレステロールが主要なステロールであり、培養条件によって著量コレステロールが蓄積することを確認した。次にラビリンチュラのコレステロール生合成経路を推定し、7-デヒドロコレステロールレダクターゼをコードする遺伝子を特定した。7-デヒドロコレステロールレダクターゼ遺伝子を破壊することで、コレステロールの代わりにビタミン D3 の直接の前駆体である7-デヒドロコレステロールを蓄積するようになった。この代謝改変株から7-デヒドロコレステロールを単離し、紫外線照射することでビタミン D3 への変換が可能であることも確認し、非動物由来のビタミン D3 の生産可能性が示された。一方で高純度のビタミン D3 の生産のためには7-デヒドロコレステロール以外にラビリンチュラによって生産されるステロールが不純物として混入するため、その低減のためにラビリンチュラの生産するコレステロール以外に含有されるステロールについても解析を進めた。その結果植物ステロールに類似した側鎖構造を有するステロールを生産していることを確認し、その側鎖形成に必要なメチル化酵素遺伝子についても同定することができた。このメチル化酵素遺伝子をさらに破壊することで不純物の含有量は大幅に低減し、純度の高い7-デヒドロコレステロールの生産が可能になった。本研究によりラビリンチュラの代謝改変により有用ステロールの発酵生産が可能であることが示された。



ラビリンチュラの顕微鏡写真(A)と7-デヒドロコレステロールの結晶写真(B)

2019年7月24日 10:00～12:00

コラボシンポジウム

酵母遺伝学フォーラム・酵母細胞研究会・新産業酵母研究会・日本乳酸菌学会

微生物の連携—酵母と乳酸菌

- 10:00 ~ 10:02 はじめに
福田 良一（東京大学 大学院農学生命科学研究科・CRIIM）
- 座長 福田 良一
- 10:02 ~ 10:30 清酒醸造における酵母と乳酸菌の間に見出された新たな微生物間相互作用
渡辺 大輔（奈良先端科学技術大学院大学 先端生命科学研究科）
- 10:30 ~ 10:58 醤油造りににおける酵母と乳酸菌の連携プレー
渡部 潤（ヤマサ醤油株式会社 醸造部）
- 座長 舘川 宏之（東京大学 大学院農学生命科学研究科・CRIIM）
- 10:58 ~ 11:26 製パンにおける酵母と乳酸菌 -利用の実際-
古川 周平（オリエンタル酵母工業株式会社 食品事業本部）
- 11:26 ~ 11:54 乳酸菌と酵母の共培養と相互作用
片倉 啓雄（関西大学 化学生命工学部）
- 終わりに
舘川 宏之

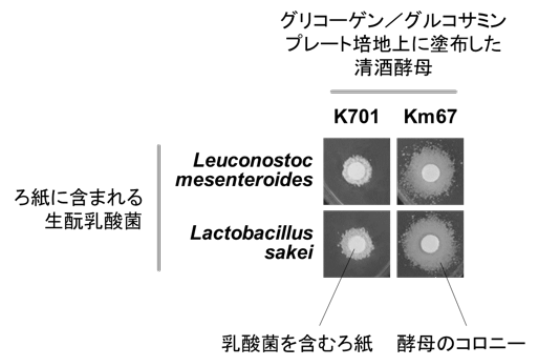
清酒醸造における酵母と乳酸菌に見出された新たな微生物間相互作用

渡辺 大輔

奈良先端科学技術大学院大学 先端生命科学研究所

伝統的な清酒醸造法として知られる生酛（きもと）造りでは、まず、乳酸菌による乳酸発酵によって酒母を酸性に整えることで、清酒酵母以外の微生物が混入しにくくなり、もろみでの健全なアルコール発酵が可能になる。乳酸菌は、D-アミノ酸などの生成により、清酒に独自の風味を付与することも報告されているが、生酛造りにおいて乳酸菌と酵母が共存する意義は完全には解明されていない。近年、ある特定の種類のバクテリアを酵母と共存させることにより、 $[GAR^+]$ と呼ばれる推定上の酵母プリオンの形成が促進され、酵母のグルコース抑制が解除されるという新たな知見が得られた。本研究では、生酛造りに用いられる乳酸菌として知られる *Leuconostoc mesenteroides* および *Lactobacillus sakei* を用いて、酵母における $[GAR^+]$ の形成とその炭素代謝への効果について調べることを目的とした。

代表的な清酒酵母として知られる K701 株と生酛に由来する Km67 株を比較した結果、いずれの酵母株も $[GAR^+]$ の形成能（グリコーゲン／グルコサミンプレート培地上でのコロニー出現）を示し、いずれの乳酸菌も $[GAR^+]$ の形成を促進することが明らかになった（右図）。特に、Km67 株において顕著な $[GAR^+]$ の形成の促進が認められたことから、K701 株と比べて Km67 株の方が乳酸菌に対する応答性が高いことが示唆された。酵母のグルコース抑制は、グルコースの優先的な消費によるアルコール発酵の効率化に貢献すると考えられている。この知見と矛盾することなく、 $[GAR^+]$ の形成はグルコース抑制の解除を引き起こし、アルコール発酵の抑制につながる事が判明した。アルコール発酵に伴うエタノール濃度の急激な上昇は酵母自身を死滅させるが、 $[GAR^+]$ の形成によって発酵中の酵母の生存率は高く維持されていた。以上の結果から、生酛造りの酒母における乳酸菌との共存により、酵母では $[GAR^+]$ の形成が促進されてアルコール発酵が抑制され、酵母の死滅を防ぐ、という新たな意義を見出すことができた。現在、 $[GAR^+]$ の実体であるタンパク質の同定を目指しており、乳酸菌が $[GAR^+]$ の形成を促進するメカニズムや、 $[GAR^+]$ がグルコース抑制を解除するメカニズムに迫りたいと考えている。



醤油造りにおける酵母と乳酸菌の連携プレー

渡部 潤

ヤマサ醤油株式会社

醤油は大豆、小麦、および食塩を原料に、麹菌、乳酸菌、および酵母による発酵によって造られる調味料である。これらの微生物は、製麹工程および発酵工程において醤油醸造に必須の役割を果たす。製麹工程では、蒸煮された大豆と焙炒された小麦との混合物に麹菌 *Aspergillus oryzae* (又は *A. sojae*) が植菌される。麹菌は自身の生育に必要な栄養分を確保するため、さまざまな加水分解酵素を生産する。完成した麹は食塩水と混合されることにより固液混合の諸味へと姿を変え、次の発酵工程へと移行する。諸味中では、麹菌が生産した加水分解酵素の作用で、原料からブドウ糖やアミノ酸が溶出する。このブドウ糖やアミノ酸を栄養源として、まず、醤油乳酸菌 *Tetragenococcus halophilus* (以下、乳酸菌) が生育し乳酸を生成する。乳酸の蓄積により、諸味 pH が 5 程度まで低下すると、次に醤油酵母 *Zygosaccharomyces rouxii* (以下、酵母) が生育し、エタノールやさまざまな香り成分を生産する。発酵により基本的な成分が生成した諸味は、熟成を経て醤油らしい風味となる。

現代の醤油醸造においては、発酵スターターとして乳酸菌と酵母が諸味に添加されるが、このような発酵スターターの利用がなかった時代においても、乳酸菌から酵母への交代が認められていたようである。何らかの原因で酵母が乳酸菌に先立ってエタノールを生産すると、乳酸発酵が微弱となり、酸味に欠けた（味にしまりのない）醤油になる。逆に、諸味中で乳酸菌が過剰に生育すると

酵母発酵が阻害され、香りに乏しい醤油になる。このような観察結果から、醤油諸味中で乳酸菌と酵母は拮抗的な関係にあると考えられている。おいしい醤油を造るためには、乳酸菌と酵母がバランス良く活躍し、適切にバトンをつないでもらう、つまり、乳酸菌と酵母の連携プレーが必要なのである。

本講演では、醤油醸造における乳酸菌と酵母の役割を解説すると共に、弊社が取り組んでいる、これらの微生物に関する研究について紹介したい。

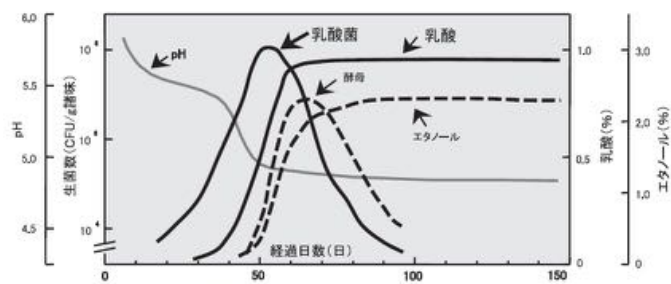


図1. 醤油諸味中での微生物の挙動

出典：田中 昭光, 生物工学 (2012)

製パンにおける酵母と乳酸菌 -利用の実際-

古川 周平

オリエンタル酵母工業株式会社 食品事業本部 研究開発部 食品研究所

パン作りの起源は諸説ありますが、6000 年前ごろの新石器時代というのが通説です。それまで、穀物を石で砕き粉にして水を混ぜて団子状にして焼いていたものを、古代エジプトでは発酵で生地を膨らませパンを焼いたといわれています。パン作りは、エジプトからヨーロッパへ伝来する過程で高度に発展して、現代の製パン法へと移り変わっていきます。

微生物に着目すると、現代のパンは、小麦粉・水・塩・パン酵母を主原料として、パン酵母がパンを膨らませる役割を担っています。一方、パン酵母が量産される前は、伝統的な製法として小麦をはじめとした穀物や果実などの原材料や空気中にある様々な微生物で発酵した「発酵種（たね）」を何度も植え継ぎ、パン作りをしていました。「発酵種」はサワー種、パン種などともよばれ、パン生地発酵のスタータとしての役割を持っていました。発酵を担っていたということもあり、パン酵母とおなじ *Saccharomyces cerevisiae* が検出することが多いようですが、それ以外に、*Kazachstania exigua* や *Candida humilis*、乳酸菌では、*Lactobacillus sanfranciscensis* や *Lb.brevis* をはじめとして多くの種類が検出されます。

パン酵母は 19 世紀にヨーロッパで量産が始まり、日本でも昭和初期に製造がはじまりました。パンの製造が手作りから機械製造、大量生産に移り変わるなかで、発酵が速く安定することが求められ、パン生地を膨らませる役割は発酵種からパン酵母へ移ることになりました。現在では、パン酵母が世界中のパン作りに使われており、年間数百万 t のパン酵母が培養され販売されるといわれています。また、発酵種はパンに豊かな発酵の香りや味を付与することができ、経験的にパンがおいしくなることが分かっています。近年、消費者にも認知度が上がり、パンや菓子を差別化できるものとして見直されています。本シンポジウムでは、製パン業界で使われるパン酵母や近年注目が高まっている発酵種についてご紹介いたします。

乳酸菌と酵母の共培養と相互作用

片倉 啓雄

関西大学 化学生命工学部

発酵食品は世界中にあり、その多くで乳酸菌と酵母が共存している。その共生関係には様々な機構があるが、典型的なものの一つに乳酸の授受がある。*Lactobacillus kefirano-faciens* JCM6985 は免疫賦活や保湿効果をもつ多糖であるケフィランを生産するが、乳酸の蓄積とともに生産性が低下する。そこで、乳糖を資化できない酵母 *Saccharomyces cerevisiae* IFO0216 と共に好氣的に共培養した。酵母による乳酸消費速度に合わせて乳糖を流加し、乳酸濃度を低く抑えることによって、2/3 の培養時間で 1.5 倍のケフィランを得ることができ、対糖収率も 1.5 倍に向上した¹⁾。

上述の研究の過程で、酵母との物理的な接触によって乳酸菌のケフィラン生産が促進されることが示唆された。また、酵母と乳酸菌が乳酸などの物質を授受する際、双方が接着・近接していれば物質の移動は効率化する。実際、酵母と乳酸菌を共培養すると、組み合わせにもよるが、酵母細胞に乳酸菌細胞が複数接着している様子が観察される。酵母の表層は主としてマンナンで覆われているので、乳酸菌の表層にこれを認識する分子があると考えられた。そこで、*Lactococcus lactis* IL1403 株表層のタンパク質を等張液中で溶菌酵素処理することによって可溶化し、ハイマンノース型の糖鎖をもつ酵母のインベルターゼを固定したカラムで精製した。回収したタンパク質を二次元電気泳動で分離したところ、DnaK、GroEL、GAPDH などの本来細胞質に局在するタンパク質が同定された²⁾。これらは moonlighting protein と呼ばれ、様々な微生物でも接着タンパク質として機能することが知られおり、実際に組換え DnaK は酵母と乳酸菌の接着を促進した。

乳酸菌が酵母に接着するとどのように応答するかを知るために、酵母に接着した *Lactobacillus casei* ATCC 334 の細胞を回収して DNA マイクロアレイで解析した。その結果、接着によって細胞外多糖の生産に関連する遺伝子などが upregulate されていた。特に polyprenyl glycosylphosphotransferase と推定される遺伝子の発現量は酵母との接触によって 11 倍に増加し、酵母を熱で不活性化した場合にも、マンナンを添加した場合にも増加が観察された。酵母（マンナン）との接触によって発現が誘導された遺伝子の多くは、そのホモログが乳酸菌に広く分布していた。このことは、酵母との接触によって誘導される本菌の応答は乳酸菌一般にも起こり得ることを示唆している。

- 1) S. Tada *et al.*, J. Biosci. Bioeng., **103**, 557-562 (2007).
- 2) Y. Katakura *et al.*, Appl. Microbiol. Biotechnol., **86**, 319-326 (2010).
- 3) S. Yamasaki-Yashiki *et al.*, Biosci. Microbiota Food Health, **36**, 17-25 (2017).

2019年7月24日 13:00~13:45

レジェンド講演会

Legend lecture

有機合成化学者からみる微生物

故森 謙治

日本学士院会員，東京大学名誉教授



略歴

1962年	～	1968年	東京大学農学部 助手
1968年	～	1978年	東京大学農学部 助教授
1978年	～	1995年	東京大学農学部 教授
1988年	～	1991年	日本学術会議会員
1992年	～	1993年	President, International Society of Chemical Ecology
1993年	～	1995年	日本有機合成化学協会 会長
1995年	～	2001年	東京理科大学教授
1995年	～		東京大学名誉教授
1997年	～	1999年	President, Asia-Pacific Association of Chemical Ecologists
2001年	～	2003年	日本農芸化学会 会長
2002年	～	2011年	富士フレイバー (株) 顧問
2003年	～		理化学研究所顧問・客員主管研究員
2006年	～	2019年	東洋合成工業 (株) 顧問
2015年	～		日本学士院会員

受賞歴

1965年	農芸化学賞；「ジベレリン関連諸物質の合成に関する研究」
1981年	日本学士院賞；「天然有機化合物の合成に関する研究」
1992年	日本農学賞
1992年	読売農学賞
1996年	Silver Medal, International Society of Chemical Ecology
1998年	藤原賞 (藤原科学財団)； 「フェロモンを中心とする微量生物活性天然物の合成研究」
1999年	Ernest Guenther Award for the Chemistry of Natural Products, American Chemical Society
2003年	Šorm Medal for Merits in Chemical Sciences, Academy of Sciences of the Czech Republic
2010年	Chirality Medal, Italian Chemical Society
2010年	瑞宝中綬章
2013年	Life-time Achievement Award in Chemical Ecology, Asia-Pacific Association of Chemical Ecologists

2019年7月24日 14:00～16:00

コラボシンポジウム

日本ケミカルバイオロジー学会・日本放線菌学会

放線菌が生産する構造多様性に富んだ化合物とその応用への展開

- 14:00 ～ 14:05 はじめに
西村 慎一（東京大学 大学院農学生命科学研究科・CRIIM）
- 座長 西村 慎一
- 14:05 ～ 14:30 放線菌二次代謝産物生合成遺伝子を応用した
天然物化合物生産
新家 一男（産業技術総合研究所 生命工学領域）
- 14:30 ～ 14:55 創薬を志向した放線菌由来天然化合物の
ケミカルバイオロジー
井本 正哉（慶應義塾大学 理工学部）
- 14:55 ～ 15:05 休憩
- 座長 勝山 陽平（東京大学 大学院農学生命科学研究科・CRIIM）
- 15:05 ～ 15:30 生合成再設計を指向した天然化合物骨格形成機構の解明
葛山 智久（東京大学 大学院農学生命科学研究科・CRIIM）
- 15:30 ～ 15:55 生合成拡張型合成プロセスの開発と機能性中分子群創薬
大栗 博毅（東京農工大学 大学院工学研究院）
- 15:55 ～ 16:00 終わりに
勝山 陽平

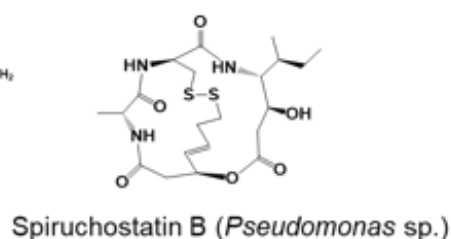
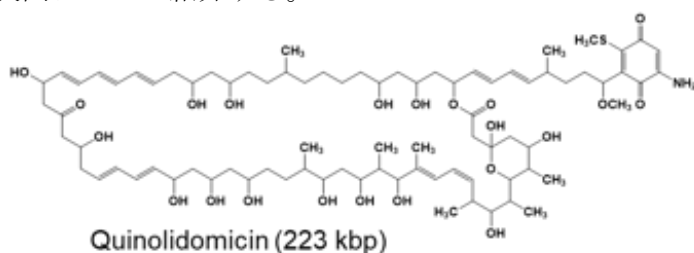
放線菌二次代謝産物生合成遺伝子を応用した天然物化合物生産

新家 一男

産業技術総合研究所

天然物は、合成化合物と比較して広いケミカルスペースを持ち、現在上市されている臨床医薬品の 6 割強を占めており、長い間薬剤開発のリード化合物のソースとして用いられてきた。特に、微生物は生物活性物質の宝庫と呼ばれており、我々が思い付かないような多種多様な構造を有する化合物を生産する。天然物化学は世界をリードする我が国の代表とする学問分野であり、多くの医薬・農薬が発見されている。しかしながら、世界を含めこれらの精力的な探索研究の成果の代償として、近年新規物質の発見が困難になってきている。そのため、天然物創薬再興のためには、新たな天然物化学技術の開発が望まれている。生合成遺伝子を用いた異種発現技術は、未利用生合成遺伝子等の活用を活用することを可能にするなど、この問題を解決する理想的な技術であると考えられる。現在上市されている微生物二次代謝産物由来の天然化合物のうち 7 割は放線菌由来の化合物であるが、その一方で放線菌を宿主に用いた異種発現技術は、大腸菌を対象にしたものと比較すると未熟であったのは否めなかった。さらに、放線菌由来の最も代表的な化合物であるマクロライドに関しては、それらの生合成遺伝子クラスターが巨大であるが故に、クローニング (cosmid ベクターではクローニング不可能) および形質転換が極めて難しく、数える程しか報告例は無かった。

我々は、100 kb あるいは 200 kb を超える生合成遺伝子クラスターのクローニング、宿主への形質転換が可能な技術の開発を行った結果、陸生微生物由来のマクロライドとしては最も大きな quinolidomicin の異種発現に成功した。また、放線菌での二次代謝産物異種発現の成功率向上を目的に、種々のツールおよび技術の開発を進めた結果、*Pseudomonas* 由来の化合物の生合成遺伝子に関して、放線菌型人工生合成遺伝子クラスターの構築、および *Pseudomonas* 由来の化合物の放線菌での異種発現を達成した。今回のシンポジウムでは、放線菌における二次代謝産物異種発現、および本技術の様々な応用展開について紹介する。



創薬を志向した放線菌由来天然化合物のケミカルバイオロジー

井本 正哉

慶應義塾大学 理工学部 生命情報学科

ケミカルバイオロジーは多様な構造と多彩な生理活性を有する化合物を用いて生体分子の機能を制御し、その生物学的解析から生命現象を解明する学問領域である。その魅力は主に細胞などの表現型を変化させる化合物をみだし、その標的タンパク質同定などの作用機構解析を通して細胞応答の制御メカニズムの解明に大きく貢献できるところにある。さらに、その化合物が疾患モデル細胞系でのスクリーニングでヒットした化合物の場合には、疾患治療薬の新たな標的の提唱につながるだけでなく、それ自身が分子標的治療薬のリード化合物になる可能性もある。このような化合物の探索においては歴史的に微生物代謝産物がスクリーニングソースとして利用されてきた。近年は、スクリーニングソースの主流が合成化合物へとシフトしてきたことで、天然物創薬が縮小傾向にあるとはいえ、構造の多様性と多彩な生理活性を示す微生物二次代謝産物からのスクリーニングは依然、大きな魅力がある。これまでに我々は「アポトーシス」「オートファジー」「細胞遊走」「上皮間葉転換」など疾患に関与する細胞応答変化を指標にして、ケミカルバイオロジー研究や創薬シードとなる小分子化合物を主に天然化合物、特に微生物培養液からスクリーニングしてきた。そのようにして見いだされた化合物の中には新規化合物を含め、興味ある活性を有する化合物が多い。

一方、前立腺がんは男性に特有のがんであり、2020年には国内の罹患率が第2位になることが予想されている。前立腺がんは精巣や副腎から供給される男性ホルモンに依存して増殖することから、内科的および外科的去勢が進行性前立腺がんに対する標準治療である。しかし、時間が経つにつれて、ほぼすべての男性が去勢抵抗性前立腺がん（CRPC）と呼ばれる病態へと進行する。このCRPCについて、その去勢抵抗性獲得メカニズムには未だ不明瞭な部分が多く、有効な治療法の確立が急務とされている。本講演では、CRPCの治療薬シードの開発を目的に行った微生物培養液からのスクリーニングと、得られた化合物についてのケミカルバイオロジー研究について概説したい。

生合成再設計を指向した天然化合物骨格形成機構の解明

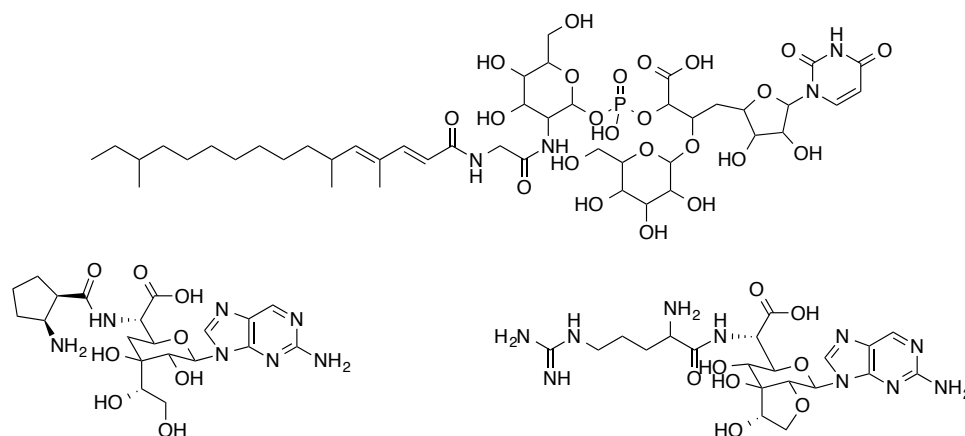
葛山 智久

東京大学 大学院農学生命科学研究科・CRIIM

天然化合物は、複数の不斉点を含む多様な骨格をもつことから様々な生体分子と相互作用する可能性があり、結果として多様な生物活性を示す。そのため、これまでに上市された医薬品の約 6 割は、天然化合物に由来している。また、天然化合物からは人知を越えた構造を有する化合物が多数発見されており、したがって、天然化合物は今後も医薬品リード化合物の重要な探索資源であり続けると考えられる。

一方、天然化合物の生合成機構を明らかにすることで、微生物などを用いた環境低負荷型の物質生産や改変酵素を利用した新規類縁体の合成が可能になると期待されている。また、特徴的な骨格を生合成する酵素には、ユニークな反応を触媒するものが多く存在するため、天然化合物の生合成経路の解明はその構造多様性を生み出す分子機構を理解するうえで重要であり、生合成研究から得られた知見を利用して新たな生物活性物質を創製することも期待されている。さらには、新奇な生合成反応を触媒する酵素遺伝子をプローブとしてゲノム配列を検索することで、新たな生物活性物質を発見することも可能になる。

本発表では、土壌から単離された放線菌が生産するヌクレオシド系抗生物質の生合成酵素の同定とその反応機構の解明を中心に、生合成再設計を指向した天然化合物骨格形成機構の解明に関する研究について紹介する。



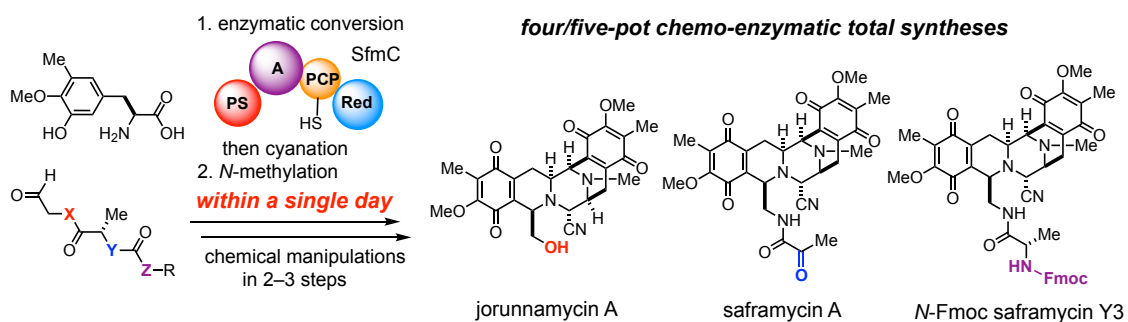
生合成拡張型合成プロセスの開発と機能性中分子群創製

大栗 博毅

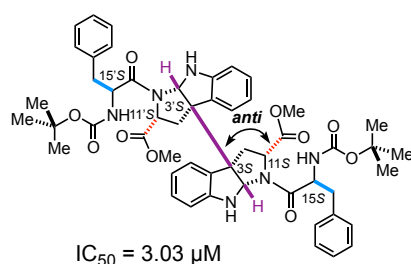
東京農工大学 大学院工学研究院 応用化学部門

放線菌 *Streptomyces lavendulae* から単離されたサフラマイシン類は、強力な制ガン作用を発現する。本研究では、生合成酵素 SfmC に非天然型基質群を適用し、五環性骨格をわずか1日で合成する手法を開発した。不安定な中間体を単離せずに官能基の化学変換を施し、三系統の天然物群の全合成に成功した¹⁾。この化学-酵素ハイブリッド合成を展開し、実際に天然物よりも優れたDNAアルキル化能を発揮するアナログを創製した²⁾。

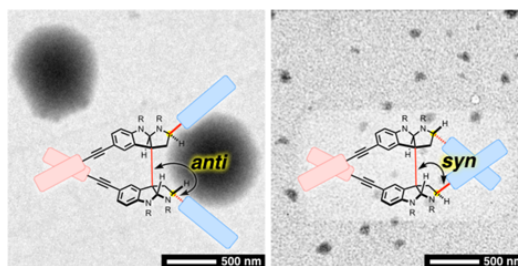
Aspergillus 属等の細菌が生産する二量体アルカロイド群は、立体化学の多様性に富んでいる。このC₂-対称型二量体型アルカロイド骨格の3箇所立体化学を系統的に多様化するアプローチで、興味深い制ガン活性を発現するリード化合物を創製した³⁾。更に、二量体型アルカロイド骨格に特有の動的配座特性に着目し、自己組織化⁴⁾やキロプティカル特性⁵⁾の制御を目指した最近の検討についても紹介する。



stereospecific anti-proliferative activity



stereochemical controls of self-assembly



1) *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10705. 2) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* accepted. 3) *ChemBioChem* **2019**, in press. **VIP article**. 4) *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 9305 **Front Cover**. 5) *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 15284.

企業研究の最前線 2

はじめに

伏信 進矢 (東京大学 大学院農学生命科学研究科・CRIIM)

座長 有岡 学 (東京大学 大学院農学生命科学研究科・CRIIM)
16:15 ~ 16:35 清酒酵母でビールは作れるのか? ~一塩基挿入による
マルトース資化能の回復
大舘 巧 (サントリーグローバルイノベーションセンター株式会社)

座長 葛山 智久 (東京大学大学院農学生命科学研究科・CRIIM)
16:35 ~ 16:55 ピキア酵母を用いたバイオ医薬品生産
西山 陶三 (株式会社カネカ)

座長 片山 琢也 (東京大学 大学院農学生命科学研究科・CRIIM)
16:55 ~ 17:15 しょうゆ醸造研究から糸状菌を使った新たなモノづくり
への挑戦
伊藤 考太郎 (キッコーマン株式会社)

座長 浅水 俊平 (東京大学 大学院農学生命科学研究科・CRIIM)
17:15 ~ 17:35 不均衡変異導入法から芽吹いた ちとせグループの多彩な
技術と事業
河合 哲志 (株式会社ちとせ研究所)

座長 勝山 陽平 (東京大学 大学院農学生命科学研究科・CRIIM)
17:35 ~ 17:55 放線菌を用いたバイオケミカル生産プラットフォームの
開発
仲谷 豪、野口 祐司、仲島 菜々実、嘉悦 佳子、佐古田 昭子、
曾田 匡洋 (長瀬産業株式会社)

座長 八村 敏志 (東京大学 食の安全研究センター・CRIIM)
17:55 ~ 18:15 ヒトに棲むビフィズス菌 (HRB) の可能性
小田巻 俊孝 (森永乳業株式会社)

清酒酵母でビールは作れるのか？

～一塩基挿入によるマルトース資化能の回復

大舘 巧

サントリーグローバルイノベーションセンター株式会社

出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae* のマルトース資化は、*MAL* 遺伝子群（マルトーストランスポーター *MALT*、マルターゼ *MALS*、マルトース応答性転写因子 *MALR*）が担っている。ビールやウイスキーの原料である麦汁には大量のマルトースが含まれており、マルトースを代謝するためにビール酵母やウイスキー酵母はマルトース資化能を有している。醸造用酵母の中で、清酒酵母は特徴的な香味を作り出すが、マルトース資化能が非常に弱い。そのため清酒酵母のみを使ってビールを醸造することは困難だとされてきた。今回、我々は変異処理によって清酒酵母がマルトース資化能を回復するかどうか検討した。

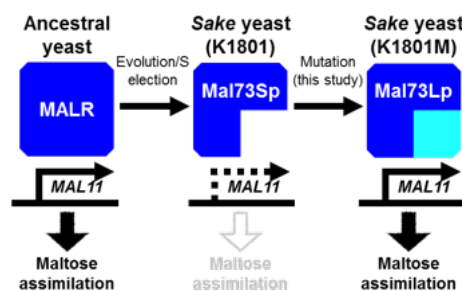
現在広く利用されているきょうかい7号グループに属する清酒酵母の中でも比較的弱いマルトース資化能を持つ協会1801号（以下K1801株）を対象とし、変異処理によりマルトース資化能が改善した株（K1801M株）を得た。K1801ではビールを醸造することはできないが、K1801Mを使うとビールが醸造できることも確認できた。

きょうかい7号酵母のゲノム配列を基に、K1801M株のマルトース資化能回復の原因変異を探索すると、*MALR* をコードする *MAL63* 遺伝子（1）と相同性の高い *YPR196W-2* 遺伝子に原因があることが明らかとなった。K1801株では *YPR196W-2* は一塩基欠失によりC末が欠失していた（*Ypr196w-2p*）が、K1801M株では一塩基挿入により *Mal63p* と同じ完全長（*Ypr196w-2Lp*）に戻っていることがわかり、解析の結果、*YPR196W-2L* 遺伝子がK1801株のマルトース資化能回復の原因遺伝子であることを突き止めた。清酒酵母が元々持つ *YPR196W-2* 遺伝子を *MAL73S*、機能の回復した *YPR196W-2L* 遺伝子を *MAL73L* と命名した（2）。*Mal73Lp* は、マルトーストランスポーターの一つである *MAL11* の遺伝子発現を誘導することも確認した。

なぜ、清酒酵母が現在も *Mal73Sp* による弱いマルトース資化能を保持しているかは不明だが、清酒醸造技術確立の過程で、清酒酵母が弱いマルトース資化能を保持しておくことは何かしらメリットがあったと考えられる。醸造技術の確立と酵母選抜は並行して進められたと考えられるため、そうした歴史の名残を *MAL73S* 遺伝子座に見ているのではないか、と推測している（図）。

（1）Gibson et al. (1997) *Genetics*, 146; 1287-1298.

（2）Ohdate et al. (2018) *PLoS ONE*, 13; e0198744.



図：清酒酵母 *MALR* の変遷

ピキア酵母を用いたバイオ医薬品生産

西山 陶三

株式会社カネカ Pharma & Supplemental Nutrition Solutions Vehicle

バイオテクノロジー研究所 バイオロジクス研究グループ

Pichia pastoris (*Komagataella phaffii*)は、メタノール資化性酵母の一種でメタノールの添加により強力に発現誘導されるプロモーター群を有しており、菌体増殖能と蛋白質分泌生産能も高いことから、蛋白質の生産用宿主として広く産業利用されている。バイオ医薬品とは、遺伝子組換え等のバイオテクノロジー技術を利用して生産される医薬品の総称であり、その市場は抗体医薬品を中心に成長を続けている。また、低分子化抗体の開発などモダリティの多様化も進んでいるため、その製造技術の高度化が課題となっており、ピキア酵母を宿主とするバイオ医薬品生産においては更なる高生産化および高品質化へのニーズがある。

弊社では高生産化への技術として、多重栄養要求性株に複数のベクターを導入することで目的遺伝子をマルチコピー化する高生産化技術を開発した。しかし、低分子化抗体のような複雑な構造をもつ蛋白質の場合は、ピキア酵母の野生株では十分な生産性が得られないことが多い。そのため、合成生物学的アプローチを用いて低分子化抗体の分泌生産量を飛躍的に向上させる技術の開発を進めた。その結果、低分子化抗体の分泌を促進させるヘルパー因子や、逆に分泌を阻害する因子等を複数見出した。これらの遺伝子の過剰発現や破壊を最適に組合せることにより、菌体あたりの低分子化抗体の分泌量を数倍以上に向上させることに成功した。また、真核生物であるピキア酵母では蛋白質に糖鎖修飾する機構を有しており、これが糖鎖修飾箇所や糖鎖構造の違いによる蛋白質の不均一性という品質低下を起こす要因となっている。そこで、目的蛋白質への糖鎖修飾に関わる遺伝子を破壊することで、糖鎖修飾体を低減する技術を開発した。

本発表では、これらの技術を用いた酵素類や低分子化抗体の生産例を紹介する。

しょうゆ醸造研究から糸状菌を使った新たなモノづくりへの挑戦

伊藤 考太郎

キッコーマン株式会社 研究開発本部

しょうゆは、大豆と小麦と食塩を原料に3種の微生物によって作られる日本伝統の発酵調味料である。昔から良質なしょうゆをつくる上で重要な技術要素を表した「一麴、二搾、三火入れ」という言葉がある。これは、製麴（麴づくり）の良否が製品しょうゆの品質に及ぼす影響が大きく、原料処理を含めた製麴工程が最も重要であることを意味する。製麴は、原料に麴菌を生育させて、様々な酵素を生産させることが主な目的である。しょうゆ醸造では、不溶性の原料タンパク質やでんぷん質が、麴菌の酵素によりアミノ酸やグルコースへと分解され可溶化する。それら分解物が直接的な味に関わるだけでなく、さらにしょうゆ乳酸菌やしょうゆ酵母によって有機酸や芳香成分へと代謝され、しょうゆの味や香りが作られる。それ故に、麴菌がしょうゆの基礎をつくるといっても過言ではない。麴菌が生産する酵素はしょうゆの品質だけでなく、歩留まりにも大きく影響するため、しょうゆ原料の分解に関わる麴菌酵素・遺伝子の研究や酵素生産能を変化させる麴菌の育種は古くから行われている。また、弊社では、このような酵素・遺伝子研究を端緒にして、大腸菌を宿主とした遺伝子組換え技術を磨き、診断薬分野に利用できる酵素の開発なども手がけている。

黄麴菌 *Aspergillus oryzae* はしょうゆだけでなく、日本酒、味噌さらには酵素生産の宿主としても利用される。*A. oryzae* は幅広い産業に利用されるため、ゲノム解析や分子生物学的な手法の開発が活発に行われている。一方、黄麴菌 *Aspergillus sojae* はしょうゆ麴菌とも呼ばれ、しょうゆ、味噌限定的に使用される。私達は、しょうゆ麴菌 *A. sojae* のゲノム解析を実施し、その遺伝子情報からしょうゆ麴菌の安全性やしょうゆ醸造において重要な役割を果たす酵素遺伝子の同定などに利用してきた。このような遺伝子情報は、しょうゆ醸造研究だけでなく、麴菌を宿主にしたタンパク質生産や有用物質生産にも展開している。さらに最近では、麴菌の遺伝子操作技術を別の糸状菌にも応用し、新たな有用物質生産にも取り組んでいる。本講演では、弊社が取り組んできたしょうゆ麴菌研究、麴菌のちからを活用した希少アミノ酸の生産、さらには、麴菌とは異なる糸状菌を活用した抗寄生虫薬原料生産など最近の研究開発を含めて紹介したい。

不均衡変異導入法から芽吹いたちとせグループの多彩な技術と事業

河合 哲志

株式会社ちとせ研究所

本講演では不均衡変異導入法による微生物育種とその応用事例、およびバイオ技術シーズの事業化を目指して設立された、ちとせグループの事業体について紹介する。

不均衡変異導入法は、ちとせ研究所の創業者であり最高科学顧問である古澤満の不均衡進化理論に基づく独自の育種技術である。DNA の複製はリーディング鎖での連続合成と、ラギング鎖での岡崎フラグメントの合成を経る不連続合成からなる。「ラギング鎖は複雑な複製過程を経るため、エラーが起こりやすいのではないか？」というシンプルなアイデアが基になり、複製時の変異率の不均衡が進化を加速させるという不均衡進化理論が生まれた¹⁾。本進化論に対する科学的なアプローチは現在でも進められており、近年では新たに不連続鎖に変異が生じる仕組みが報告されている²⁾。ちとせ研究所は本進化論を独自の育種技術「不均衡変異導入法」として事業化することに成功した。本法は従来技術 (UV・変異剤等) と比較して、高い変異率、広い変異スペクトル、変異体の高い生存率という特長を持つ。その対象も細菌や酵母、カビなどの従来の発酵分野で使用される微生物に加えて、藻類や動物細胞など応用範囲が広い。さらに、その変異個体は遺伝子組換え生物には該当しないため、食品業界も含めた多様な産業で利用されている。

育種事業から始まったちとせ研究所であったが、本事業を通じてバイオ業界全体と繋がりを持つことで、日本国内から広く有用な技術を見出し、大学や企業との共同開発を進めた。そこで生まれたバイオ技術シーズを社内プロジェクト (事業部) ではなく別会社 (事業体) を設置して運営し、グループ全体の経営・財務戦略等を担うホールディングカンパニーを設立することで、「ちとせグループ」を構築した。今や、ちとせ研究所は、ちとせグループにおける研究・事業開発を担う存在へと変化している。

現在、ちとせグループは、藻類スピルリナの生産によりタンパク質危機の解決に貢献する「株式会社タベルモ」や、世界最高レベルのバイオ医薬品生産用細胞の開発を通じてバイオ医薬品開発に貢献する「株式会社ちとせバイオリジクス」など、日本、シンガポール、マレーシア、ブルネイに合計9つの事業体を設立し、活動している。このちとせグループへの発展は、一見すると技術から事業へ繋がる流れに見えるが、全く逆である。ちとせグループの理念である「千年先まで人類が豊かに暮らせる地球を残す」ため、世界に新たな価値観を残すために必要な事業を先に定義し、そこで求められる技術を開発し、各事業体を通じてバイオ技術シーズを社会に実装することを目指している。

1) Furusawa M and Doi H, *J Theor Biol.* 7;157(1): 127-133 (1992)

2) Snedeker J et al, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 33: 291-318 (2017)

放線菌を用いたバイオケミカル生産プラットフォームの開発

仲谷 豪

長瀬産業株式会社 ナガセ R&D センター

長瀬産業株式会社では、ストレプトマイセス属放線菌を用いたバイオ生産プラットフォーム「N-STePP®」の開発を進めている。同細菌は、抗生物質のストレプトマイシン、抗寄生虫薬のエバメクチン等に代表される生理活性物質の生産菌であり、現在も新規な有用化合物の遺伝子リソースとして鋭意研究が進められている。しかし、一般的には新規な二次代謝産物を放線菌を用いて生産を行う場合、目的化合物の遺伝子クラスターの発現を増強するなどの検討を重ねても、数 mg/L～数 g/L と低い生産レベルとなることも多い。ターゲット化合物の性質上、医薬品等となる場合はこのように低い生産量でも事業が成立し得るが、化粧品や食品市場など、より低価格の市場で利用される化合物などはこの生産性の低さが課題となる。多くの場合、まずは二次代謝経路に注目して改変を進めるが、意外にも低生産性の原因として、目的の二次代謝産物の材料となるアミノ酸、アシル CoA、ATP、NADPH などの一次代謝経路上の基質、補酵素、エネルギーの供給不足が大きい要因であることが分かってきている。しかし、ストレプトマイセス属細菌の一次代謝に関する知見や、それら情報を収集する為の技術基盤が、大腸菌や酵母に比べて不足しており、これが放線菌由来化合物の事業化の大きな課題である。

当社ではこの課題を克服するために、副生物の生成経路の削除、基質・エネルギー・補酵素の供給強化、代謝制御系の解除、ゲノムの縮小化などの検討を重ねることで、生産ホストにおける一次代謝経路の最適化を進めてきた。これらの取り組みにより、二次代謝産物でも、10 g/L から、ターゲット化合物によっては 100 g/L を超える生産量を達成できるホストの開発に成功している。

近年では新たな取り組みとして、当社ホスト *Streptomyces lividans* TK64 のゲノム情報を基に代謝モデルを構築し、このモデルを用いてターゲット化合物の生産シミュレーションを行うことで、*in silico* で生産性の向上に寄与する代謝改変を予測することを目指してきた。本発表では、当社で近年注力している天然アミノ酸「エルゴチオネイン」の生産菌開発を事例に当社の取り組みを紹介する。

ヒトに棲むビフィズス菌(*Human Residential Bifidobacteria*)の可能性

小田巻 俊孝

森永乳業株式会社 基礎研究所

世界中で行われている数多くの研究から、腸内細菌叢は我々ヒトの健康と密接な関わりを持つことが明らかとなり、腸内細菌叢を介した健康維持に注目が集まっている。数百種類と言われている腸内細菌の中でも *Bifidobacterium* 属細菌、いわゆるビフィズス菌は類人猿と 1500 万年もの間共生関係にあることが示唆されており、長い進化の過程で淘汰されなかった歴史は、我々の健康にとって有益であることを示す証拠ではないかと考えている。加えて、この進化の過程で類人猿には類人猿に特徴的な（おそらく適した）ビフィズス菌が腸内に生息するようになり、現在 60 菌種以上に分類されるビフィズス菌は、ヒトやげっ歯類、鳥類、昆虫類など生息する宿主により菌種が異なることが知られている。

ビフィズス菌は乳幼児、特に母乳栄養児の腸内では最優勢の細菌群であり、その占有率が 90% を超えるケースも少なくない。この十数年の研究から、ヒト母乳に固有なオリゴ糖 (Human Milk Oligosaccharide, HMO) をビフィズス菌だけが栄養素として資化できることがその主な理由であることが明らかにされ、世界中で精力的な研究が継続されている。我々も独自の研究を通じて、これら HMO の資化性は乳幼児に生息する特定のビフィズス菌種 (Infant-type Human Residential Bifidobacteria, Infant HRB) のみが保有しているだけでなく、ヒト母乳中のみ高濃度に存在する抗菌活性物質 Lysozyme への耐性を示すことも明らかとなった。実際、ヒト母乳に Infant HRB を添加すると顕著な増殖を示す一方で、同属である他菌種のビフィズス菌は増殖しないどころか死滅してしまうことが確認されており、自然の摂理として選択された HRB だけがヒト腸内に生息することを許されていると考えられる。生理機能の観点から HRB と non-HRB を比較した場合、HRB に属する細菌株は葉酸を産生するのに対し、non-HRB の株はほとんど産生しない。また、近年の研究から母乳や食事由来のオピオイド用ペプチドが乳幼児の健全な脳の発達に悪影響を及ぼすと懸念されているが、HRB の 1 種である *Bifidobacterium bifidum* はこのオピオイド用ペプチドを分解する能力を有しており、乳幼児の健やかな成長に寄与することが示唆されている。

我々はこうした基礎研究を通じて、プロバイオティクスとして提供されるビフィズス菌が本当にヒトにとって有益であることを証明し、人々の健康長寿に寄与する製品開発へ繋げていくことが出来ればと考えている。

2019年7月25日 10:00 ~ 12:00

コラボシンポジウム

日本微生物生態学会・極限環境生物学会

好熱菌研究最前線

- 10:00 ~ 10:02 はじめに
西山 真 (東京大学生物生産工学研究センター・CRIIM)
- 座長 跡見 晴幸 (京都大学 工学研究科)
- 10:03 ~ 10:30 新規代謝解析手法を用いた始原的な可逆的 TCA 回路の
発見
布浦 拓郎 (海洋研究開発機構 生命理工学センター)
- 10:31 ~ 10:58 本日の温泉のウイルス模様は、レモン、ときどき月着陸船、
ところによって一時ブルゴーニュワインでしょう
望月 智弘 (東京工業大学 地球生命研究所(ELSI))
- 10:59 ~ 11:01 休憩
- 座長 布浦 拓郎 (海洋研究開発機構 生命理工学センター)
- 11:02 ~ 11:29 超好熱性アーキアに見出した「第4の」メバロン酸経路
邊見 久 (名古屋大学 生命農学研究科)
- 11:30 ~ 11:57 (超) 好熱性アーキアの RNA 修飾の研究
平田 章 (愛媛大学 理工学研究科)
- 11:58 ~ 12:00 終わりに
布浦 拓郎

新規代謝解析手法を用いた始原的な可逆的 TCA 回路の発見

布浦 拓郎

国立研究開発法人海洋研究開発機構 (JAMSTEC)

「典型的 TCA 回路 (tricarboxylic acid cycle)」としてミトコンドリアや好気性細菌に分布し、エネルギー生産において重要な役割を担う酸化 TCA 回路が知られる。一方、TCA 回路には多様性があり、中でも酸化回路とは真逆に回転する還元 TCA 回路は、従来知られていたような極限環境微生物に分布するだけでなく、水圏・陸圏に広く生息する亜硝酸酸化菌等も利用していることが近年の研究で明らかにされ、その重要性が改めて認識されている。この他、嫌気的な従属栄養細菌では分岐型の回路の存在が知られ、さらに、一部が欠失した不完全型も含む多様な TCA 回路が存在する。このような多様な TCA 回路において、あらゆる生命における共通機能はエネルギー生産ではなく「アミノ酸や核酸等の前駆体となる中間代謝物の生産」であり、その起源は生命の誕生以前の「化学進化の時代」にまで遡る可能性がある。演者らは好熱性水素酸化菌の生理生態を研究する中で、クエン酸合成酵素が、これまでの常識に反し還元方向にも機能するという、始原的な性質を有す新奇な可逆的 TCA 回路を発見した。そして、この増殖効率が非常に低い水素酸化細菌において TCA 回路の可逆を証明するには、共同研究者が開発した新たな代謝解析手法の適用が不可欠であった。本発表では始原的な可逆的 TCA 回路と併せ、培養効率が低いためポストゲノム研究が困難である環境微生物の代謝解析の有力な解析ツールとなると期待される新規な代謝解析手法についても紹介したい。

参考文献

Nunoura T, et al. (2018) A primordial and reversible TCA cycle in a facultatively chemolithoautotrophic thermophile. *Science*, 359, 559-563

本日の温泉のウイルス模様は、レモン、ときどき月着陸船、
ところによって一時ブルゴーニュワインでしょう

望月 智弘

東京工業大学 地球生命研究所(ELSI)

動植物や大腸菌などがウイルス（ファージ）に感染するのと同様に、熱水中の好熱菌もまた、ウイルスに感染する。*Thermus* 属をはじめとした好熱性細菌が続々と発見された1970年代以降、それらを宿主とするファージも多数単離されていた。しかしそのほとんどは、大腸菌などにおいて頻繁に見出され、月着陸船のような形状で *Myo-*, *Podo-*, *Siphoviridae* 科に分類される head-tail 型ファージがほとんどであった。そのため、異なる温度域でもウイルス叢(virosphere)には大きな違いはない、と思われていた。

その後、超好熱古細菌のウイルスが発見されると状況は大きく一変する。1980年代以降、*Sulfolobus* 属などの酸性・好気性超好熱古細菌(pH2, 78°C近辺)を主な宿主とする新規ウイルスが、ドイツの Wolfram Zillig らのグループにより続々と発見された。その中にはレモン型、オタマジャクシ型、ワインボトル型のような、これまで自然界ではみられることのなかった形状のウイルスが多く含まれていた。非常に興味深いことに、好熱性細菌(主に 70°C近辺)では大多数を占める月着陸船型ウイルスは、超好熱古細菌(主に 80°C以上)では全く見出されない一方、好塩性古細菌ではウイルス単離株の 8 割以上を占める。古細菌ウイルスは形状のみならずゲノム配列も細菌ウイルスとは大きく異なり、分類学上の多様性も非常に豊かである。数千株単離されている細菌ウイルスは 10 科に分類されているのに対し、僅か 100 株ほどの古細菌ウイルスは 20 科に達する。

このように細菌(Bacteria)と古細菌(Archaea)さらに真核生物(Eukarya)とでは virosphere が明確に異なる。このことは生命の起源や原始生命進化とも大いに関連していると考えられているものの、古細菌ドメインにおける異様なまでのウイルス多様性が何に起因しているのかはまだ明らかになっていない。一方で、3ドメインのウイルスの比較により、既にいくつかの現代のウイルス系統は生命最後の共通祖先(LUCA)時代にまで遡れるものも見つかっている。一般的に生命は熱水中の RNA ワールドで誕生したとされている反面、これまでのところいかなる好熱性 RNA ウイルスも発見されておらず、これは RNA ワールド仮説に疑問を投げかけるものともなっている。

今回の発表では、古細菌ウイルスの多様性を中心に、生命進化との関連、ならびに発表者自身が発見したレモン、バネ、レジスター型ウイルスなどを紹介する。

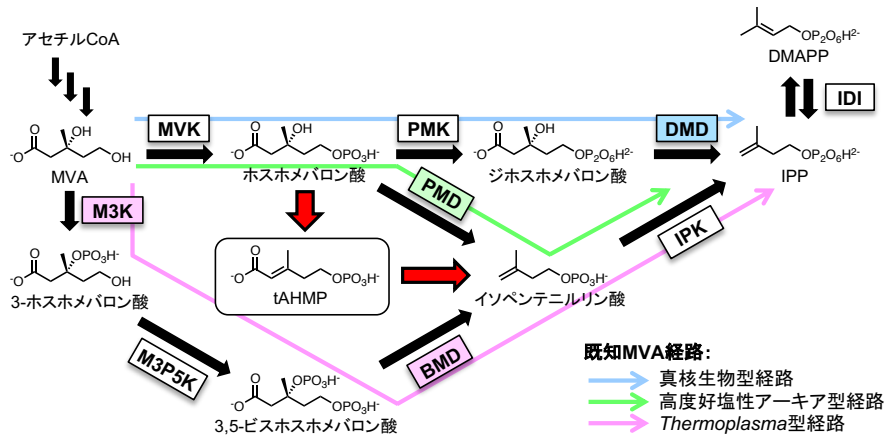
【参考文献：Prangishvili et al., 2017. Nat Rev Microbiol.】

超好熱性アーキアに見出した「第4の」メバロン酸経路

邊見久

名古屋大学 大学院生命農学研究科

イソプレノイドは脂溶性ビタミンやホルモンなど重要な生理活性物質を含む、自然界で最大の天然化合物群である。イソプレノイドは炭素数5の前駆体、イソペンテニルリン酸 (IPP) とジメチルアリルリン酸 (DMAPP) をビルディングブロックとして合成されるが、それらの供給経路としては、メバロン酸 (MVA) 経路とメチルエリスリトールリン酸 (MEP) 経路の2つが知られている。このうち MVA 経路は真核生物とアーキア、および一部のバクテリアに存在し、MEP 経路は大半のバクテリアと植物の葉緑体に存在する。ただしアーキアでは、遺伝子の保存状況をもとに、既知の MVA 経路とは一部異なる中間体を経由する変形経路の存在が提唱されていた。近年、高度好塩性アーキアと一部の好熱性アーキアからそれぞれ異なる種類の変形 MVA 経路が見出されている (下図)。しかし、それ以外の大多数のアーキアのゲノム中には、既知経路において脱炭酸反応を触媒する酵素およびそのホモログ (下図中色付けした四角で示す) の遺伝子が保存されておらず、新奇酵素が関与する MVA 経路の存在が示唆されていた。我々は、比較ゲノム解析を行い、超好熱性アーキア *Aeropyrum pernix* の MVA 経路に関わる遺伝子を探索した。その結果、全く新奇な2つの酵素、ホスホメバロン酸デヒドラターゼとホスホ-*trans*-アンヒドロメバロン酸 (tAHMP) デカルボキシラーゼの発見に至った (下図中赤矢印で示す)。これにより、*A. pernix* が新奇代謝中間体 tAHMP を経由する第4のメバロン酸経路を持つことが示された。同経路はおそらく大半のアーキアに保存されており、メバロン酸経路の分子進化におけるプロトタイプである可能性が高い。



(超) 好熱性アーキアの RNA 修飾の研究

平田 章

愛媛大学 大学院理工学研究科 物質生命工学専攻

DNA 上にコードされた遺伝情報は、一旦、RNA に転写される。RNA には、様々な種類が存在し、その多くは転写後に修飾を受ける。中でも tRNA における修飾ヌクレオシドの種類は一際多く、現在、RNA 全体で発見されている 112 種類の修飾ヌクレオシドのうち 105 種類が tRNA に存在している。tRNA は、基本的に情報変換アダプター分子として、mRNA のコドンを読み取り特定の amino acid をタンパク質合成装置リボソームに運んでいる。tRNA 修飾の種類が多様化しているのは、効率よくタンパク質合成を行うためである。1 つの tRNA に複数の修飾ヌクレオシドが存在しているが、これらの修飾には、tRNA 自身の構造の安定化や tRNA の種類に対応した amino acid の結合、mRNA のコドンを読み取る際の正確な解読を行うなど様々な役割がある。また、tRNA の修飾ヌクレオシドは、3 つの生物ドメイン（真正細菌、アーキア、真核生物）に共通しているもの、2 つの生物ドメイン間にのみ共通しているもの、各ドメインにしか存在しないものがある。さらに、tRNA 修飾酵素も多様化し、単独で機能する場合と複数の酵素で多段階的に修飾ヌクレオシドを生合成するもの、同じ修飾でも部位によって異なる酵素が機能するため、tRNA 修飾酵素は 105 種類以上存在している。好熱菌は、高温環境下で絶え間なくタンパク質を合成する必要があるため、化学修飾による tRNA の構造安定化が必要不可欠である。事実、高度好熱性真正細菌 *Thermus thermophilus* は、tRNA の L 字型構造を形成するのに重要な部位が修飾を受け、tRNA 自身の融解温度を上昇させている。同様の tRNA 修飾が、好熱性アーキアにも存在し、tRNA の構造安定化に寄与している。しかしながら、80°C 以上で生育できる超好熱性アーキアの tRNA 修飾は、特定の tRNA 種にしか同定されておらず、その役割が不明な点が多い。そこで本研究では、超好熱性アーキア *Thermococcus kodakarensis* tRNA^{Trp} の修飾ヌクレチドを同定し、各生育温度 (70°C、85°C、95°C) における各 tRNA^{Trp} 修飾の存在割合も比較した。また、G10 位をジメチル化する酵素遺伝子 *trm11* に着目し、*trm11* 遺伝子破壊株 ($\Delta trm11$) を作成してその生育特性を調べたところ、 $\Delta trm11$ は、95°C の高温下で生育が阻害された。さらに最近の知見では、他の修飾酵素遺伝子が *T. kodakarensis* の高温環境下の生育に重要であることも報告されている。一方、*T. kodakarensis* の遺伝子操作実験系を利用することで、中度好熱好酸性アーキア *Thermoplasma acidophilum* の tRNA 修飾酵素の部位特異性を決定し、また、両アーキアで保存された新奇な tRNA 修飾酵素遺伝子を同定した。本発表では、化学修飾による *T. kodakarensis* tRNA の耐熱化機構を考察し、(超) 好熱性アーキア間の生育温度の互換性を利用した tRNA 修飾酵素の研究についても紹介したい。

2019年7月25日 13:00~13:45

レジェンド講演会

Legend lecture

生物のおよび化学的エネルギー生産

今中忠行

京都大学名誉教授, 立命館大学上席研究員



略歴

1970年	～	1981年	大阪大学工学部 助手
1981年	～	1989年	大阪大学工学部 助教授
1989年	～	1996年	大阪大学工学部 (大阪大学大学院工学研究科) 教授
1996年	～	2008年	京都大学大学院工学研究科 教授
2004年	～	2005年	第46次南極地域観測隊委員
2004年			しらせ大学 学長
2005年			南極大学 学長
2005年	～	2011年	日本学術会議 会員
2008年	～	2015年	立命館大学生命科学部 教授
2008年	～	現在	京都大学 名誉教授
2011年	～	2014年	立命館大学生命科学部長
2012年	～	2014年	立命館大学 理事
2015年	～	現在	立命館大学総合科学技術研究機構 上席研究員

受賞歴

1987年	日本醗酵工学会齊藤賞; 「微生物の酵素生産に関する基礎的研究」
2001年	日本生物工学会生物工学賞; 「極限環境微生物の探索と利用」
2001年	有馬啓記念バイオインダストリー協会賞受賞
2003年	アメリカ微生物学アカデミーフェロー
2005年	日本化学会賞; 「好熱菌の高温環境適応とその分子機構解明」
2008年	環境バイオテクノロジー学会賞
2009年	日本化学会フェロー
2010年	紫綬褒章
2014年	日本農芸化学会技術賞; 「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」
2018年	瑞宝中綬章

2019年7月25日 14:00 ~ 16:00

コラボシンポジウム

日本乳酸菌学会・酢酸菌研究会・日本生物工学会

乳酸菌・酢酸菌が拓く食の世界

- 14:00 ~ 14:05 はじめに
石井 正治 (東京大学 大学院農学生命科学研究科・CRIIM)
- 座長 安田 恵美 (株式会社ヤクルト本社 中央研究所)
- 14:05 ~ 14:35 伝統発酵食品福山酢に由来する乳酸菌と酵母の相互作用
平山 悟 (国立感染症研究所 細菌第一部)
- 14:35 ~ 15:05 地域伝統発酵食品と微生物のフードメタボロミクス
富田 理 (農研機構 食品研究部門)
- 座長 外山 博英 (琉球大学)
- 15:05 ~ 15:35 粕酢の変遷と今後について
岸 幹也 (株式会社 Mizkan Holdings 中央研究所)
- 15:35 ~ 16:00 黒酢醸造に関わる微生物
石井 正治
- 終わりに
石井 正治

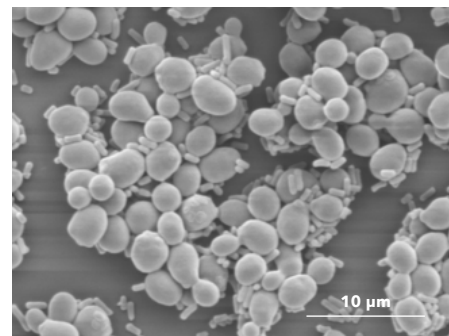
伝統発酵食品福山酢に由来する乳酸菌と酵母の相互作用

平山 悟

国立感染症研究所 細菌第一部

福山酢は鹿児島県霧島市で醸造されている米酢の一種である。約 200 年にもわたり、この地方に伝わる独特な伝統的製法により造られ続けており、一つの壺の中で糖化、アルコール発酵、酢酸発酵が並行しながら進行する。

福山酢の醸造過程には、麹カビ、乳酸菌、酵母、酢酸菌等が主要微生物として存在することが示されてきたが、中でも特徴的な乳酸菌 *Lactobacillus plantarum* ML11-11 がもろみから分離された。本株は酵母との接着能が高く、酵母と共培養することによって、両者の細胞が直接接触しながら複合バイオフィルムを形成する。そこで、乳酸菌 ML11-11 と酵母の接着因子の同定を通じて、両者の細胞接着や複合バイオフィルム形成メカニズムを究明することを目的とし、研究を進めてきた。



L. plantarum ML11-11 と酵母の複合バイオフィルム

複合バイオフィルムの詳細構造を観察するため、FISH (fluorescence *in situ* hybridization) 染色を行ったところ、複合バイオフィルムは二層構造をなしており、底面が乳酸菌 ML11-11 の層で構成され、上部は両者の細胞が入り混じっていることが明らかになった。また、細胞接着における酵母側の因子に着目し、酵母の細胞表層マンナンの分岐鎖が乳酸菌 ML11-11 との接着に重要であることを見出した。さらに、清酒酵母の細胞表層に存在する高泡形成タンパク質 Awalp^{たかあわ} が、乳酸菌 ML11-11 との接着を阻害することを明らかにした。一方で、細胞接着における乳酸菌 ML11-11 側の因子は、Ca²⁺等の金属イオンを要求し、細胞表層に強く結合したマンノース糖鎖認識型レクチン様タンパク質であることを強く示唆する結果を得た。

本複合バイオフィルムの形成メカニズムを詳らかにすることは、伝統発酵食品における乳酸菌と酵母の相互作用や、固定化菌体のようなバイオフィルムの産業利用を考える観点から重要である。また、原核・真核細胞間の相互作用モデルとしても興味深い。本シンポジウムでは、バイオフィルムがどのように発酵に寄与するのか、乳酸菌がなぜ酵母と相互作用するのかといった疑問についても推考したい。

地域伝統発酵食品と微生物のフードメタボロミクス

富田 理

(国研) 農研機構 食品研究部門 食品生物機能開発研究領域 微生物機能ユニット

温暖湿潤な我が国では多種多様な発酵食品/飲料が生まれ、受け継がれてきた。とりわけ、酒、しょうゆ、酢、みそなどは「和食文化」に欠かせない要素である。また今日ではパン、ヨーグルトなど海外の発酵食品も日本人の食を支えている。近年、発酵食品は伝統的食文化や健康増進などの観点から消費者の関心を集めているが、その製造現場では職人的な経験と勘を頼りに工程管理が行われていることが少なくない。そのため食品成分による客観的な指標(マーカー)を取り入れるなどして、発酵工程の管理や品質の向上に役立てることが望まれている。

発酵食品の製造には発酵微生物の代謝活動が密接に関わっており、発酵工程において様々な代謝物(メタボライト)が消費・生産されることで独特の味・香りが形成される。その際、発酵に寄与する微生物(群)の特性、原料の状態、温度や塩分濃度といった環境条件など、多数の要因が代謝物組成に複雑な影響を与えることになる。幅広い成分をノンターゲットで取り扱うメタボロミクスの手法は、このような複雑性をもつ発酵食品の解析に対してアドバンテージを有していると期待される。実際に、ヨーグルト、チーズ、ワイン、ワインビネガー、サワードゥなど、海外の代表的な発酵食品の解析に用いられており、日本においても、しょうゆ、みそ、日本酒などを対象とした解析例がみられる。

これまでに我々は NMR 法と SPME-GC/MS 法を用いて、発酵野菜ジュース、漬物、食酢、パン生地、甘酒などのメタボローム解析を行ってきた。これらは主に、試料間の特徴解析、発酵中の経時的変化の解明、スターター菌株の発酵特性評価などの目的にメタボロミクスの手法を用いている。特に、長野県木曾地方に伝わるユニークな無塩乳酸発酵漬物「すんき」に着目した研究に取り組み、その水溶性・揮発性成分組成を解明するとともに、自然発酵法に起因する製品間・年次間での成分多様性を明らかにしてきた。また、嗜好性や品質のデータを組み合わせた包括的解析を行い、それらに寄与するマーカー成分候補を多数の検出成分の中から絞り込むことも試みた。さらに最近では、16S rRNA メタゲノム解析によって取得した乳酸菌叢データを活用することにより、乳酸菌叢と成分組成とが絡む複雑系の中から多数の相関性を見出している。本シンポジウムでは発酵食品研究へのメタボロミクスの適用例としてこれらの研究成果について紹介したい。

参考文献 Tomita et al., *Food Chem.*, 258, 25-34 (2018)
Tomita et al., *PLoS ONE*, 12(7), e0182229 (2017)

粕酢の変遷と今後について

岸 幹也

株式会社 Mizkan Holdings 中央研究所

江戸時代に、江戸で「早ずし」というネタと酢飯を握った今の握りずしの原型が流行った。弊社の創業は、その時代に酒粕を原料として粕酢をつくったことにあり、その粕酢が早ずしに使われたことが事業の発展となった。早ずしに使われた理由には、白米ではなく酒粕という清酒の副産物を使ったことによる安価な原料価格だけでなく、その風味や旨みがずし飯に合ったことが大きな要因と言われている。酒粕由来であるためアミノ酸が豊富に含まれ、旨味が強かったことは容易に理解できるが、当時の酒粕の風味とはどういうものだったのだろうか。現在とは原料はもとより、道具や製法も異なることから、風味品質も現在とは異なることが考えられる。

弊社創業家である中埜家には、古文書が多く残されている。その中には、明治時代の記録で、羅越（らえつ）原簿という樽に詰めて出荷した記録や、越寛（えつげい）原簿という発酵桶ごとの作業結果記録がある。越寛原簿には仕込み日や引き卸日、その時の酸度などが記載されていたため、それらの値を参考にして現在の値との比較を行った。

一方、寿司の歴史は、鮒寿司をはじめとする発酵ずし系から、握り寿司などの早ずし系へと変遷してきた。しかし、時間を掛けずに簡便というだけで、発酵ずし系から早ずし系へと変わっていったのであろうか。人間の食の嗜好性は、それまでの食文化や風土などが関与しているため、発酵ずし系とは大きく異なる早ずしの風味が支持されたとは考えにくい。あくまで推測に過ぎないが、この疑問に答える1つの案が上記の記録にある値と現在の値との比較から考察したので述べる。

また、更なる嗜好の変化に対応すべく、粕酢の製法や品質への対応策についても、述べたい。



黒酢醸造に関わる微生物

石井 正治

東京大学 大学院農学生命科学研究科・CRIIM

鹿児島県霧島市福山町で200年以上にわたり行われている純米黒酢醸造は、糖化、アルコール発酵、酢酸発酵が一つの壺内で連続的に進行するという、世界でも極めて珍しい発酵様式を有している。純米黒酢醸造においては、酢酸発酵がほぼ終了した後、4つの壺の発酵液を3つの壺に合わせる、壺寄せ、が行われ、これに引き続く熟成も醸造における重要な過程となっている（図）。

本発表においては、これまでの演者らの解析により明らかになってきた、純米黒酢醸造過程における微生物叢の変遷並びに代謝的に重要な微生物の由来等を、酢酸発酵期までと熟成期とに分けて発表する。

酢酸発酵期に関しては、以下の事柄が明らかとなった。即ち、アルコール発酵を担う酵母と大部分の乳酸菌は麴由来であること、さらには、酢酸発酵を担う酢酸菌と酢酸発酵期に検出されるようになってくる *Lactobacillus acetotolerans* は壺内壁由来であること、である。

発表においては、熟成期の微生物叢を解析した結果もあわせて発表する。

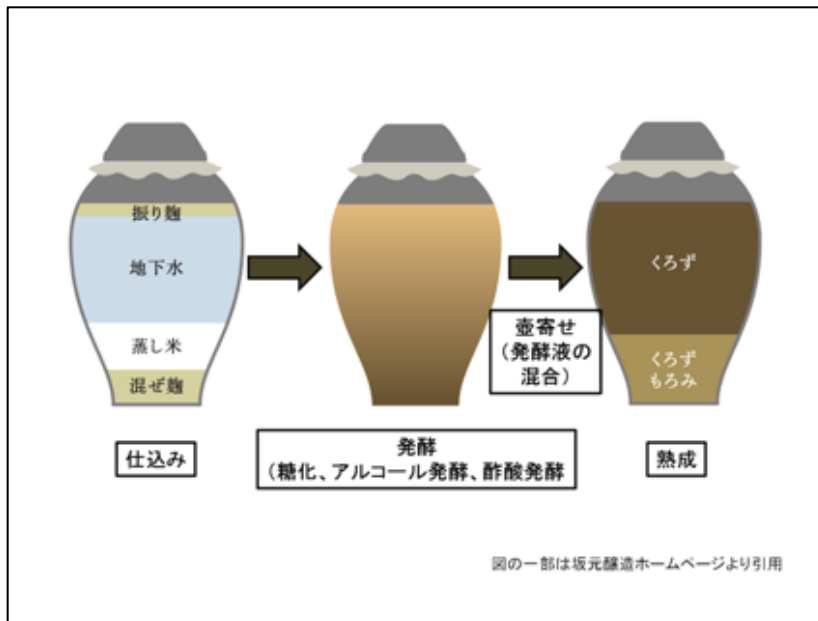


図 純米黒酢醸造過程の模式図

壺に混ぜ麴、蒸し米、地下水を順に入れ、振り麴を表面にまき静置することで、糖化、アルコール発酵、酢酸発酵が進行する。その後、熟成を経て、純米黒酢醸造は完了する。

2019年7月25日 16:15 ~ 18:15

コラボシンポジウム

日本放線菌学会・糸状菌遺伝子研究会・糸状菌分子生物学研究会

生物間相互作用研究の最前線

—放線菌・糸状菌は自然界で他の生物とどのように関わっているのか?—

- 16:15 ~ 16:20 はじめに
川崎 寿 (東京大学 生物生産工学研究センター・CRIIM)
- 座長 上田 賢志 (日本大学 生物資源科学部)
- 16:20 ~ 16:45 抗生物質の本質的理解とその応用
保坂 毅 (信州大学 先鋭領域融合研究群)
- 16:45 ~ 17:10 物理的接触が引き起こす放線菌抗生物質生産
尾仲 宏康 (東京大学 大学院農学生命科学研究科・CRIIM)
- 17:10 ~ 17:20 休憩
- 座長 有岡 学 (東京大学 大学院農学生命科学研究科・CRIIM)
- 17:20 ~ 17:45 *Fusarium oxysporum* のアクセサリー染色体は病原性獲得
と病原性分化に関わる
有江 力 (東京農工大学 大学院農学研究院)
- 17:45 ~ 18:10 生物間相互作用研究から糸状菌の真の生態に迫る
萩原 大祐 (筑波大学 生命環境系)
- 18:10 ~ 18:15 終わりに
有岡 学

抗生物質の本質的理解とその応用

保坂 毅

信州大学 先鋭領域融合研究群 バイオメディカル研究所 生体分子イノベーション部門

1940年代はじめに、放線菌の二次代謝産物から結核菌に効くストレプトマイシンが発見され、抗生物質という言葉が生まれた。抗生物質の元来の定義は、微生物が生産し、他の微生物の生育を抑制する効果があり、動物に対して毒性が低い化学物質とされている。抗生物質と聞けば、真っ先に思い浮かぶのはこのイメージである。一方で、抗生物質は、自然界の中ではどのような存在なのだろうかと疑問に思うことがある。多剤耐性菌が次々と発生する中で、新しい抗生物質の発見が求められている。しかし、放線菌をはじめ、微生物の二次代謝産物から得られることの多い抗生物質の発見数は減少の一途を辿っている。この窮地を乗り越えるには、新しい抗生物質の開発に尽力することに加え、抗生物質の本質を理解することも極めて重要と演者は考えている。

下図のように、低濃度のリボソーム攻撃性抗生物質の存在下で放線菌の二次代謝が活発になることがある^{1,2)}。この生理学的事実を踏まえた上で演者らは、抗生物質の濃度依存的な作用を分子レベルで解析し、「放線菌における二次代謝の仕組み」や「抗生物質が自然界ではどのような存在か?」といった謎の解明を目指している。本講演では、抗生物質を取り巻く様々な課題や疑問に触れながら、演者らの取り組みで得られた最新の知見を紹介する。

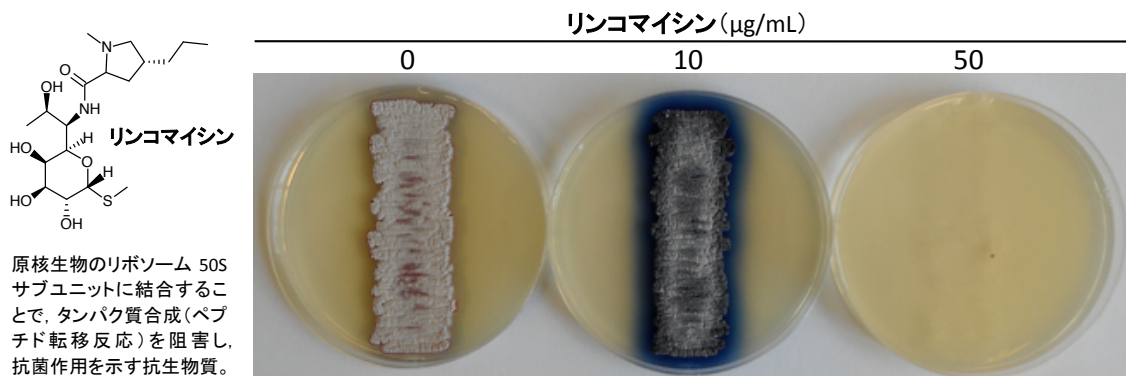


図 リンコマイシン(LIN)が *Streptomyces coelicolor* A3(2) の生育や二次代謝に及ぼす影響

各濃度の LIN を含む寒天培地に放線菌 *S. coelicolor* A3(2) を一定量接種し、30°C で 5 日間培養した。高濃度 (50 µg/mL) の LIN 存在下でこの放線菌の生育は完全に阻害される。一方、低濃度 (10 µg/mL) の LIN 存在下において同菌は、良好に生育し、二次代謝産物 (色素抗生物質) を高生産する。この色素抗生物質が LIN 非存在下ではほとんど生産されないことから、LIN は、単なる抗菌物質としてだけでなく、二次代謝活性化物質としても働くことが判る。

¹⁾ Imai Y. *et al.* Applied and Environmental Microbiology 81: 3869-3879 (2015).

²⁾ Ishizuka M. *et al.* Antonie van Leeuwenhoek 111: 705-716 (2018).

物理的接触が引き起こす放線菌抗生物質生産

尾仲 宏康

東京大学 大学院農学生命科学研究科 微生物潜在酵素寄付講座・CRIIM

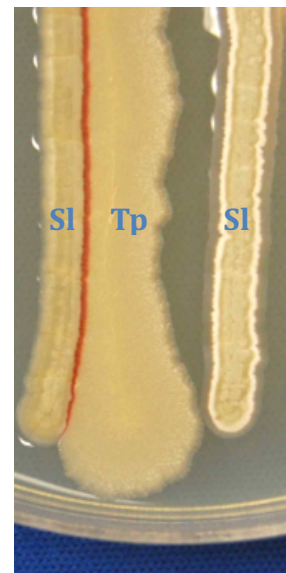
微生物コミュニケーションにおいて、物理的接触が介在する現象はほとんど知られていないが、放線菌の二次代謝誘導においては異属間の物理的接触が関与している¹。

放線菌は抗生物質などの医薬品をはじめとして、多様な二次代謝を行う細菌である。放線菌の主要な属である *Streptomyces* 属放線菌の全ゲノム情報から二次代謝産物の種類は一菌株あたり 30 種類以上と見積もられているにもかかわらず、実験室での純粋培養によって生産が確認された二次代謝産物の数は、1 菌株あたりせいぜい数種類にとどまっている。このことは、未発見のユニークな二次代謝産物は膨大な数存在していることを示唆しており、このような潜在的二次代謝産物の発見は新たな医薬品の開発へとつながることが期待できる。

私たちは、潜在的二次代謝を活性化するために、様々な土壌由来微生物と *Streptomyces lividans* との共培養を行い、*S. lividans* が潜在的に生産することが知られている赤色色素、undecylprodigiosin 及び actinorhodin の生産を指標に二次代謝生産誘導株を探索した。約 400 株からの探索の結果、*Tsukamurella pulmonis* が潜在的二次代謝を活性化する菌株として単離された。その後の研究により、*T. pulmonis* に限らず、細胞表層にミコール酸を含有する細菌(MACB: Mycolic Acid Containing Bacteria)と放線菌を共培養することによって放線菌の潜在的二次代謝が活性化されることが明らかとなり、このような放線菌の潜在的二次代謝を活性化するために MACB と共培養法する手法を「複合培養法」と命名し、その作用機構についてさらなる解析を行った。

その結果、本誘導機構は MACB の生産する特定の物質による信号伝達ではなく、MACB が放線菌に物理的に接触することによって刺激が伝達されることが明らかとなり、物理的接触、すなわち微生物コミュニケーションが介在したユニークな活性化機構であることが明らかとなった。

1. Onaka, H. Novel antibiotic screening methods to awaken silent or cryptic secondary metabolic pathways in actinomycetes. *J Antibiot* (Tokyo) 70, 865-870 (2017)



放線菌 *S. lividans* (Sl)と MACB である *T. pulmonis* (Tp)を接触させると赤色色素生産が誘導される

Fusarium oxysporum のアクセサリー染色体は 病原性獲得と病原性分化に関わる

有江 力

東京農工大学 大学院農学研究院

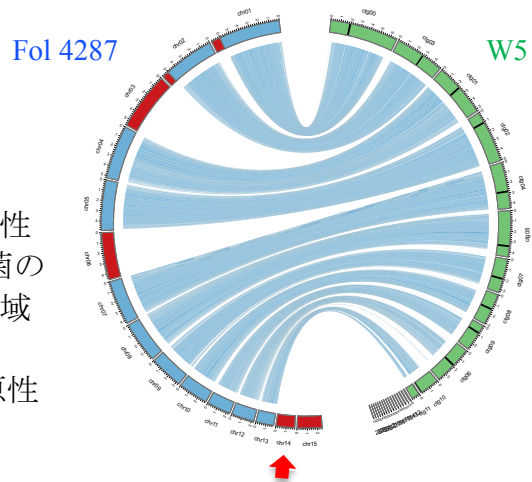
菌類は真核生物である。にもかかわらず、生育や生命活動に必須でなく、保持／不保持が二次的機能決定に関わる染色体あるいは染色体領域を菌類が持つ場合が見出されてきた。これを、「アクセサリー染色体」と呼ぶ。複数の植物病原性子囊菌から、病原性や宿主特異性に関わるアクセサリー染色体が見出されている。菌類のアクセサリー染色体はどのようにしてでき、どのような機能を持つのであろうか？

Fusarium oxysporum は、環境中に広く分布し、種内に、植物病原性株～非病原性株～生物農薬成分株（有用株）のような多様性をもつ。さらに、植物病原性 *F. oxysporum* は、菌株ごとに宿主にできる植物種の範囲が限定（分化型、*forma specialis*）される上、各分化型内にも、宿主にできる品種が異なるレースの分化が知られている。近年、この病原性、分化型、さらには、レースが、アクセサリー染色体上の遺伝子によって決定されることが報告されてきた。

近年の、SMRT シーケンシングは、菌株のゲノム解析、比較を可能にし、その結果、アクセサリー染色体の構造や機能にアプローチすることが可能になってきた。植物病原性、非病原性 *F. oxysporum* のこれまでの解析によって、その一端が明らかになってきた病原性獲得や病原性分化に関わるアクセサリー染色体やそこに座乗する遺伝子の役割などについて紹介する。

右図

トマト萎凋病菌（Fol 4287；データは GenBank データベースから）と、非病原性株（W5）のゲノム比較。トマト萎凋病菌のアクセサリー染色体、あるいは染色体領域を赤で示す。そのうち、14 番染色体（赤矢印）に病原性関連遺伝子が座乗する。



生物間相互作用研究から糸状菌の真の生態に迫る

萩原 大祐

筑波大学 生命環境系

土壌には難培養微生物を含む無数の微生物が生息している。糸状菌は土壌中、特に森林土壌表層では優勢に存在しており、他の微生物と共存、競争しながら生息域を維持、拡大していると考えられる。しかし土壌中で他の微生物とどのように関わり合いながら生存しているのか、糸状菌の真の生態に関して分子レベルの理解は限られている。そこで私たちのグループでは、複雑な培養系を実験室で再現することにより、物性的、化学的、そして生物的にも複雑な実環境において、糸状菌がどのように生存しているのかを知る手がかりを得ようと試みている。本講演では下記の内容を紹介する。

1) 土壌における糸状菌の生態とトランスクリプトームの解析

野外で採取した土壌を用いて、*Aspergillus nidulans* の滅菌土壌培養法を確立し、実環境での糸状菌の生理、生態の解析を試みた。この培養法において、孢子形成数および DNA 定量から、本菌の生育性状を推定した。土壌で生育した菌体を対象にトランスクリプトーム解析を行ったところ、土壌特異的な発現を示す多数の遺伝子が明らかになった。これらの遺伝子群には、二次代謝に関与するものが含まれており、汎用的な培地を用いた培養では見えてこない、糸状菌の生態を知る手がかりになると考えられた。さらに、非滅菌土壌における解析を進めており、土壌中の微生物叢に対して糸状菌の生育が及ぼす影響を評価したいと考えている。

2) 糸状菌-糸状菌の混合培養法により誘導される二次代謝の解析

近年、微生物同士の共培養により希少な二次代謝産物が得られるという報告が相次いでいる。ドイツの Brakhage らの先導的な研究^{1,2,3)}により、放線菌との共培養により、*A. nidulans* の orsellinic acid 生産が誘導される制御機構の一端が明らかになってきた。私たちのグループでは、*A. nidulans* と *A. fumigatus* による糸状菌間の共培養により、orsellinic acid の生合成遺伝子クラスターの発現が誘導されることを明らかにした。しかしこの培養では、violaceols および diorcinol が主に産生されており、相互作用のパートナーによって対応する「作り分け機構」が存在していることが示唆された。また、violaceols および diorcinol は抗生物質活性を示すことから、共培養により誘導される二次代謝の生態的な意義についても考えるヒントとなる。

Ref. 1) Schroeckh et al. PNAS (2009); 2) Nutzmam et al. PNAS (2011); 3) Fischer et al. eLife (2018)

2019年7月26日 10:00～12:00

コラボシンポジウム

極限環境生物学会・日本ゲノム微生物学会・酢酸菌研究会・日本微生物資源学会

ゲノムからみる好酸菌・耐酸菌研究の展望

- 10:00 ～ 10:05 はじめに
石井 正治 (東京大学 大学院農学生命科学研究科・CRIIM)
- 座長 伊藤 政博 (東洋大学)
- 10:05 ～ 10:40 好酸性好熱アーキアへのゲノム情報を越えたアプローチ
河原林 裕 (次世代バイオ医薬品製造技術研究組合)
- 座長 跡見 晴幸 (京都大学)
- 10:40 ～ 11:15 ゲノムから見た温泉微生物の多様性
伊藤 隆 (理化学研究所 バイオリソース研究センター)
- 座長 石井 正治
- 11:15 ～ 11:50 酢酸菌に固有の酢酸発酵・耐性能のゲノム進化
松谷 峰之介 (東京農業大学 生物資源ゲノム解析センター)
- 11:50 ～ 12:00 総合討論
石井 正治

好酸性好熱アーキアへのゲノム情報を越えたアプローチ

河原林 裕

次世代バイオ医薬品製造技術研究組合

超好熱アーキア *Sulfolobus tokodaii* は九州別府温泉から単離されたクレンアーキオータに属する好酸性好熱アーキアである。*Sulfolobus* 属の好熱アーキアでは、グルコースをリン酸化しない非リン酸化 Entner-Doudoroff 経路という特別な代謝経路を用いるなど、特徴的な性質がこれまでに見出されてきていた。この *S. tokodaii* の全塩基配列は我が国において約 20 年前に決定された。このゲノム情報中では、全遺伝子の約 20%がその機能を推定出来ない Hypothetical 遺伝子であった。また、モデル生物の代謝経路、特に糖代謝経路では、これを構成する酵素をコードする遺伝子の幾つかが見出されてこなかった。

そこで、ゲノム情報からだけでは得られない情報の獲得を目指して実験的な解析に取り組んだ。まず初めに糖ヌクレオチド合成活性を有すると推定される蛋白質の中で、最も長い ST0452 蛋白質の機能解析に取り組んだ。その結果、相同性から予測されたグルコース 1 リン酸と TTP を結合して UDP-グルコースを合成する活性以外にガラクトサミン 1 リン酸をアセチル化しアセチルガラクトサミン 1 リン酸を合成する活性が全ての生物の中で初めて見出された。また、アセチルガラクトサミン 1 リン酸と UTP を結合して UDP-アセチルガラクトサミンを合成する活性も同じ ST0452 蛋白質から見出されてきた。これまで、微生物から哺乳類まで全ての生物において UDP-アセチルガラクトサミンは UDP-アセチルグルコサミンが UDP-アセチルグルコサミン 4 エピメラーゼによって変換されて合成される代謝経路だけが知られていた。しかし、*S. tokodaii* のゲノム情報からこの酵素は見出されなかったことから、このアーキアには新奇な UDP-アセチルガラクトサミン生合成経路が存在するのではないかと推定した。

更なる情報解析の結果、この *S. tokodaii* には、グルコサミン 1 リン酸をガラクトサミン 1 リン酸に変換する酵素かグルコサミン 6 リン酸をガラクトサミン 6 リン酸に変換する酵素が存在するのではないかと推測された。これらの酵素活性はどの生物からも見出されていないもので、ゲノム情報の解析だけでは見出す事は出来なかった。そこで、*S. tokodaii* の培養菌体を用いて無細胞抽出液を作成し、グルコサミンリン酸と反応させたところ、グルコサミン 6 リン酸をガラクトサミン 6 リン酸に変換する反応を触媒する酵素の存在が実験的に確認されその遺伝子も同定された。これらの実験結果は、好酸性好熱アーキア *S. tokodaii* には新奇 UDP-アセチルガラクトサミン生合成経路が存在している事を示している。新たに見出された 3 種の新規酵素活性には EC 番号が付与された。

以上の結果は、ゲノム解析の結果は有効な情報を提供してくれるが、実験的解析結果と代謝経路等の情報を有機的に利用する事が、新規活性や酵素の発見に結びつく道筋で、ゲノム情報を越える為に必要なアプローチだという事を示している。

ゲノムから見た温泉微生物の多様性

伊藤 隆

理研バイオリソース研究センター 微生物材料開発室

日本は世界有数の火山国であり、各地に種々の温泉が湧き出ている。特に火山活動の活発な地域には高温の酸性温泉が湧出していることが多い。演者はこれまでに新規リソース開発の一環としてこうした火山性の酸性温泉から数多くの好熱好酸性アーキア・細菌を分離し、それらの系統分類学的研究を行ってきた。そこで本講演では火山性の酸性温泉に生息するアーキア・細菌の多様性と、いくつかの分離株のゲノム情報から見た温泉微生物のユニークさについて紹介したい。

一口に「火山性酸性温泉の微生物群集」といっても、その温泉の所在（サンプリング地点）や状況によっても微生物群集は大きく変動するが、頻繁に検出・分離されるものとして *Crenarchaeota* 門（代表的な属として *Sulfolobus* 属、以下同様）、*Euryarchaeota* 門（*Thermoplasma* 属）のアーキア、*Actinobacteria* 門（*Acidimicrobium* 属）、*Aquificae* 門（*Hydrogenobaculum* 属）、*Nitrospira* 門（*Leptospirillum* 属）、*Proteobacteria* 門（*Acidiphilium* 属、*Thiomonas* 属、*Acidithiobacillus* 属）などのバクテリアなどがあげられる。これらには従属栄養性を示すものも多いが、一方で温泉に含まれる硫黄・鉄化合物等をエネルギー源として独立栄養的に生育する種も多く存在している。さらには、これまで検出例が少ないが他の種に共生（寄生）するアーキア・細菌も一定以上に生息しているものと思われる。

演者らがこれまでに数多く分離してきたアーキアとして *Crenarchaeota* 門の *Thermoproteaceae* 科アーキアがある。本科のアーキアの属・種数はまだ少ないが、世界各地の高温酸性温泉に幅広く分布していると思われる。これらは桿菌状の形態を示す好熱好酸性菌で、その生育温度や代謝様式、酸素要求性、電子受容体や電子供与体の種類も様々である。一方、本科のアーキアには rRNA や tRNA にイントロンを含むものが多いのも特徴である。これらの培養株のゲノムが明らかになるにつれて、その多様化や生態学的分布のプロセスが議論できるようになってきた。本講演ではゲノム情報から見た *Thermoproteaceae* 科アーキアの多様性にも着目してみたい。

酢酸菌に固有の酢酸発酵・耐性能のゲノム進化

松谷 峰之介

東京農業大学 生物資源ゲノム解析センター

酢酸菌は、 α -プロテオバクテリアに属する絶対好気性細菌で自然界においてはフルーツや花など栄養豊富な環境に好んで生息することが知られている。酢酸菌の中心的な属を形成している *Acetobacter* 属、*Komagataeibacter* 属および *Gluconobacter* 属が古くから産業利用されている。これらの属は、その生理学的な機能の違いが顕著であり、*Gluconobacter* 属菌はその高い糖酸化能から、ソルボース発酵やジヒドロキシアセトン発酵に利用されている。一方で、*Acetobacter* 属と *Komagataeibacter* 属菌は、その高い酢酸発酵能力（エタノール酸化能と酢酸耐性能）のために、食酢醸造に利用されている。これらの菌は、特徴的な3つのフェーズ、エタノールを酸化して酢酸を培地中に蓄積するエタノール酸化期、蓄積した酢酸に対する耐性を示す酢酸耐性期、蓄積した酢酸を資化して生育する酢酸過酸化期、をとることが知られている（図1参照）¹⁾。酢酸の生成、耐性および過酸化に関連する遺伝子については、まだまだ未解明な部分があるもののある程度の知見が得られており、エタノール酸化能、酢酸の浸透抑制能、酢酸の排出機構、ストレス耐性能、および酢酸資化能などに関連する遺伝子群が、これらの表現型に関わっていると考えられている。最初に、これまでの研究で明らかになった酢酸菌の酢酸発酵、酢酸耐性および過酸化に関連する現象と遺伝子群について紹介する²⁾。

ゲノム科学の進展により、多くの生物種のゲノム情報が公開されている。酢酸菌についても同様で、最初の酢酸菌ゲノム *Gluconobacter oxydans* 621H 株の完全長ゲノムの情報が2005年に公開されて以来、さまざまな属、種のゲノム情報がすでに報告されており、その数は爆発的に増加している。最近、報告された新規の属、種を含む多くのゲノム情報が公開済みであり、ゲノム中に保存された遺伝子情報を用いることで酢酸菌属の系統関係を推定することができる。ここでは、この系統関係に基づいて、先に述べた酢酸菌の特異的な表現型にかかわる遺伝子群の分布（ゲノム進化）について議論する。

1) Kanchanarach et al. *Biosci Biotechnol Biochem.* 74:1591-1597 (2010)

2) Nakano S and Ebisuya H, *Acetic Acid Bacteria*, Springer, 223-234 (2016)

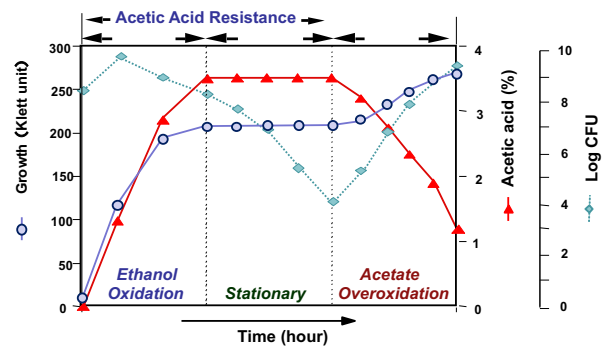


図1. 酢酸発酵における3つの生育段階

新育種技術（NBT）の社会展開

— 遺伝子組換え・ゲノム編集技術の産業利用に向けて —

組換え頻度、正確性の面から使い勝手の良い技術としてのゲノム編集技術が登場し、それを用いて育種した細胞を従来の遺伝子組換えの取り扱いルール（カルタヘナ法）の中でどう位置付けるかについて、論議された結果が公表されている。その後、応用分野ごとに異なる取り扱いルールについても各担当省庁で論議された。これらの結果、並び実際に組換え育種を行った事例について紹介するシンポジウムを企画した。

はじめに

穴澤 秀治（一般財団法人バイオインダストリー協会）

座長 野尻 秀昭（東京大学 生物生産工学研究センター・CRIIM）

12:45 ～ 13:05 バイオ技術の環境分野への応用や環境省の取組

相澤 寛史

（環境省地球環境局地球温暖化対策課 地球温暖化対策事業室
室長）

13:05 ～ 13:25 ゲノム編集技術の整理と情報提供案

小出 純（長崎 太祐）

（経済産業省 商務・サービスグループ 生物化学産業課 生物多様性・生物兵器対策室 室長）

13:25 ～ 13:45 ゲノム編集応用作物等の開発状況と社会実装に向けて

高原 学

（農業・食品産業技術総合研究機構 企画戦略本部新技術対策室）

終わりに

穴澤 秀治

バイオ技術の環境分野への応用や環境省の取組

相澤 寛史

環境省 地球環境局地球温暖化対策事業室

環境分野へのバイオ技術の適用は水処理技術など歴史が古く、親和性のある分野であるが、近年は、バイオマスプラスチック・セルロースナノファイバーといったマテリアル分野、バイオマス発電といったエネルギー分野、毒性評価、環境中に生息している生物の特定、二酸化炭素の有効利用など適用分野が広がってきている。これに伴い環境省の取組も、規制的な取組のみならず、当該分野の技術開発の促進・普及などの取組も増加してきている。

2019年、日本がはじめて議長を務めるG20が開催され、また、はじめてG20として環境大臣が一堂に会するG20持続可能な成長のためのエネルギー転換と地球環境に関する関係閣僚会合が開催される。持続可能な成長のためには非連続なイノベーションが求められ、バイオ関連技術の益々の発展が期待される。

本発表では、いくつかの具体事例を基に、環境省の取組や環境分野へのバイオ技術の適用を紹介する。

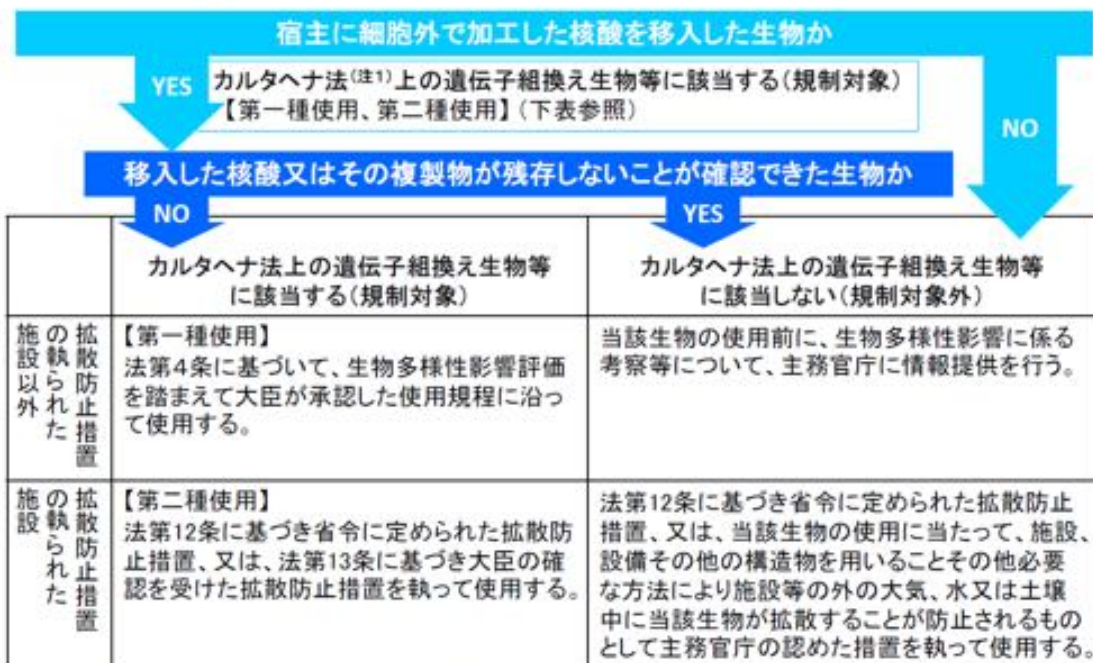
ゲノム編集技術の整理と情報提供案

小出 純（長崎 太祐）

経済産業省商務 サービスグループ生物化学産業課生物多様性 生物兵器対策室

ゲノム編集技術を用いて作出された生物をカルタヘナ法上どのように位置づけるかが中央環境審議会において整理された（下記図参照）。この整理において、細胞外で加工された核酸を含まないゲノム編集技術を用いて作出された生物を開放系で使用する場合、事業者は所定の情報を所管省庁に提出するよう、協力が求められている。

ゲノム編集技術の利用により得られた生物のカルタヘナ法上の整理 及び取扱方針



(注1) 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律(平成15年法律第97号)

(注2) 宿主と同一の分類学上の種に属する生物の核酸のみを用いた場合(いわゆるセルフクローニング)、自然条件において宿主の属する分類学上の種との間で核酸を交換する種に属する生物(ウイルス及びウイルスを宿主)の核酸のみを用いた場合(いわゆるナチュラルカレンス)については、施行規則第2条第1号(イ、ロ)及び第2号に該当するため、「遺伝子組換え生物等」に該当しない(本取扱方針の対象外)。

現在、事業者に提出を求める情報の内容については、所管物資の性質等に基づき各省において検討が進められている。今回、経済産業省において検討されている案(工業用品の生産過程で使用する生物等を対象)について、案を検討するに当たっての考え方、また提供を依頼する情報の内容例を紹介する。

ゲノム編集応用作物等の開発状況と社会実装に向けて

高原 学

農業・食品産業技術総合研究機構企画戦略本部新技術対策室

ゲノム編集技術は、TALEN から CRISPR/Cas9 の開発により、その利用が基礎研究から遺伝子治療、そして品種改良などの多様な分野に急速に広がりつつある。日本政府はゲノム編集技術の重要性に鑑み、2014～2019 年にかけて実施された第 1 期 SIP（戦略的イノベーション創造プログラム）において、ゲノム編集を活用した新たな育種技術の開発を推進した。このプロジェクトでは、（海外に対して強みのある）ゲノム編集ツールの開発・改良、ターゲットとなる遺伝子情報の整備、有用形質を備えたゲノム編集農水産物の開発とともに、社会実装に向けた社会科学系も含む諸課題の検討も実施された点が 1 つの特徴である。

第 1 期 SIP では、GABA 高含量トマトが開発され、ベンチャー企業が設立されて商品化を目指している他、収量増に向けてシンク能を改変したイネが開発されて野外栽培試験を行っている。また、ソラニンやチャコニンなどの天然毒素を大幅に低減したバレイショも開発されている。さらに、穂発芽しにくいコムギ、果皮色を緑色から紫色へ改変したシャインマスカット、養殖適性を向上させたマグロなどの研究開発も進められてきた。一方で海外では、高度ウドンコ病抵抗性コムギや高収量性のワキシコーンなどの開発が進んでいるが、TALEN を用いて開発されたオレイン酸高含量ダイズについては、今年度に入って米国内で商業利用が開始されたと報告されている。

ゲノム編集技術応用作物等の社会実装には、規制対応、知財問題の解決と国民的な理解の醸成が必要となる。規制については 2019 年年度内に、環境省と厚生労働省のそれぞれが、カルタヘナ法及び食品衛生法上の取扱いに関するルールを示している。そこでは、外来遺伝子が含まれていないことを前提に、SDN-1 に該当するものは規制対象外になる可能性が示された。なお、カルタヘナ法では SDN-2 と SDN-3 は原則規制対象となる一方、食品衛生法では自然界で生じる程度の変異であれば SDN-2 であっても規制対象外になる可能性があるが、SDN-3 は規制対象となる。

植物細胞には細胞壁があるため、タンパク質や RNA・タンパク質複合体（CRISPR/Cas9 等）を細胞内へ直接導入することが難しく、これまで植物では CRISPR/Cas9 等の遺伝子を導入してゲノム編集が行われてきた。外来遺伝子をゲノム上に導入せずにゲノム編集を行えるようにするため、遺伝子組換えを経ずにゲノム編集を行う手法（iPB 法やウイルスベクター法など）が開発されている。

今後、これまで以上にゲノム編集技術を応用し農林水産物の開発が進むものと推察される。今後、適切な管理の下に、有用な作物などが広く利用されることを期待する。

2019年7月26日 14:00～16:00

コラボシンポジウム

日本細菌学会・環境バイオテクノロジー学会

人類の未来を左右する薬剤耐性菌－プラスミドを介した薬剤耐性の伝播－

- 14:00 ～ 14:05 はじめに
野尻 秀昭 (東京大学 生物生産工学研究センター・CRIIM)
- 座長 新谷 政己 (静岡大学 学術院工学領域/グリーン科学研究所)
- 14:05 ～ 14:30 ワンヘルス・アプローチによる国際的薬剤耐性菌対策
渡邊 治雄 (国際医療福祉大学)
- 14:30 ～ 14:50 細菌の薬剤耐性メカニズムとその制御
鈴木 仁人 (国立感染症研究所 薬剤耐性研究センター)
- 14:50 ～ 15:15 バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) とその薬剤耐性
プラスミドの伝播
富田 治芳 (群馬大学 大学院医学系研究科)
- 座長 鈴木 仁人 (国立感染症研究所)
- 15:15 ～ 15:40 水環境における腸球菌の薬剤耐性獲得・伝播ポテンシャル
の評価
鈴木 祥広 (宮崎大学 工学部)
- 15:40 ～ 16:00 環境中の微生物群集内におけるプラスミド伝播の実態の
解明に向けて
新谷 政己
- 終わりに

ワンヘルス・アプローチによる国際的薬剤耐性菌対策

渡邊 治雄

国際医療福祉大学

2014年に英国のオニール博士は、今後耐性菌問題に特別な対策がとらえなければ耐性菌（AMR; Antimicrobial Resistance）による感染症の死亡者が2050年には1000万人を超え、癌よりも大きな社会問題になるであろうとの報告書を英国議会に提出し、警鐘を鳴らした。その後、耐性菌の問題は医学の分野を超え政治課題としても取り上げられるようになった。その結果、WHOは2015年にAMR Global Action Plan(GAP)を作成し、加盟国に対してGAPに基づき、各国は2017年までにAMR National Action Plan (NAP)を作成することを求めた。先ずは、WHOは特にヒトの分野における耐性菌の世界的発生動向を正確に把握することを開始し、グローバル薬剤耐性サーベイランス（GLASS; Global Antimicrobial Resistance Surveillance System）を構築した。2019年には69か国が各国のAMR状況(程度の差があるが)をWHO・GLASSに報告している。また、FAO, OIEの世界機関もWHOと歩調を合わせ、①ヒト、家畜動物、食品等から分離される細菌における薬剤耐性菌の動向を明らかにする、②標準的手法で収集された耐性菌の情報を世界各国で共有する、③そのデータに基づいて、耐性菌を減らす科学的対策を施行する、ことを行っている。我が国も2016年にNAPを作成すると同時に、2016年のG7伊勢志摩サミットにおいて、多分野による“ワン・ヘルス・アプローチ”と各国の協力の強化：ヒト、動物、食品、環境におけるAMR及び抗菌剤使用のサーベイランス能力構築と強化などを掲げ、世界においてAMR対応におけるリーダーシップをとっていくことを宣言した。国内においては、薬剤耐性”ワンヘルス”動向調査委員会を結成し、各省庁の壁を取り払い、ヒト・動物・食品・環境に関する各サーベイランスのデータに基づいた、抗菌薬の使用量と耐性率の関連性の把握を開始し、2017年度からNippon AMR One Health Report (NAOR)を世界に向けて発信し始めた。今後“ワン・ヘルス・アプローチ”によるAMR対応の強化が更に進むことになる。NAOR ; (<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000184084.pdf>)

細菌の薬剤耐性メカニズムとその制御

鈴木 仁人

国立感染症研究所 薬剤耐性研究センター

近年、薬剤耐性 (AMR) 菌による難治性感染症が世界の公衆衛生上の問題となっており、特に抗菌治療が困難な腸球菌、黄色ブドウ球菌、肺炎桿菌、アシネトバクター属菌、緑膿菌、大腸菌は、ESKAPE 病原細菌と称されている。2000 年代に急激に進化を遂げたカルバペネム系抗菌薬耐性を含む多剤耐性グラム陰性菌は、抗菌治療に有効な薬剤がほとんど存在しない。日本では、2014 年 9 月の感染症改正において「カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) 感染症」が 5 類感染症の全数把握疾患として新たに加えられ、多剤耐性グラム陰性菌の監視体制が強化された。大腸菌を含む腸内細菌科細菌は、ヒトや動物において腸内細菌叢を形成する常在細菌であり、宿主や環境において高い定着性と拡散性を示すことから、重要な AMR 遺伝子を伝達性プラスミドなどで伝播可能な菌株は問題である。コリスチンを含むポリミキシン系抗菌薬は CRE にも比較的有効であり、抗菌治療の“last resort (最後の手段)”として重要な役割を有しているが、コリスチンは国内外で家畜に対して治療や成長促進を目的として長く用いられてきた。2015 年 11 月に中国でプラスミド性のポリミキシン耐性遺伝子 *mcr-1* がヒトおよび家畜分離大腸菌株から発見され、現在までに同遺伝子は 9 種類の亜型が報告されている。国際的な状況を顧みて、日本では 2018 年 7 月から家畜の成長促進剤としてのコリスチンの使用が禁止された。

MCR 酵素はグラム陰性菌の外膜を構成する LPS の lipid A にホスホエタノールアミンを修飾し、菌体表層の陰性荷電を減少させ、コリスチンを含むポリミキシン系抗菌薬耐性に寄与する。*mcr* 遺伝子は伝達性プラスミドなどを介して細菌間で伝播し、同遺伝子の保有菌株は野鳥やハエなどの媒介生物を介して世界中の環境に拡散していることが明らかとなってきた。コリスチンを含む保険適用された全ての抗菌薬に耐性を示す pandrug-resistant (汎耐性) の菌株による感染事例も国内外で報告されてきており、抗菌薬が効かない時代“post-antibiotic era”に突入しつつある。このような国際的な AMR 問題の状況下においても、グラム陽性菌と異なり外膜を有するグラム陰性菌に対する新たな創薬は長く停滞しており、人類は危機的な状況に置かれている。本演題では、国内外におけるコリスチン耐性菌のゲノム疫学研究に関する現状を我々の解析結果を交えて紹介し、既存の承認薬を利用し、MCR 産生大腸菌を含むコリスチン耐性菌による感染症への新たな治療法を開発することを目的に行っている我々の試みについても併せて紹介したい。

バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）とその薬剤耐性プラスミドの伝播

富田 治芳

群馬大学 大学院医学系研究科 細菌学・薬剤耐性菌実験施設

腸球菌は短い連鎖を形成するグラム陽性のレンサ球菌属細菌で、ヒトや家畜など（動物）の腸管内の常在菌である。時に尿路感染症や胆道感染症、心内膜炎、血流感染症などの原因となる、いわゆる典型的な日和見感染菌である。近年は抗菌薬の使用によって腸球菌の耐性化が進み、特に多剤耐性菌であるバンコマイシン耐性腸球菌（VRE: vancomycin-resistant enterococci）は先進諸国において、主要な院内感染症起因菌として深刻な問題となっている。2013年の米国においてVRE感染症は年間患者数が20,000人、死者数は1,300人にもものぼり、これは現在話題の多剤耐性緑膿菌MDRPやカルバペネム耐性腸内細菌科細菌CREによる感染症の2～3倍の規模である。中国や韓国を含めた近隣諸国においてもVRE感染患者の急増を認めている。日本国内では年間100人前後の感染症例のみだが、VREの検出数自体は増加しており、今後の感染症の増加が危惧されている。

VREのバンコマイシン耐性は突然変異による耐性獲得ではなく、特異的な耐性遺伝子を外来性に得ることによる獲得耐性であり、安定した耐性形質、高濃度薬剤に対する耐性（高度耐性）である。これまでに数種類のバンコマイシン耐性遺伝子が報告されているが、その多くは伝達性プラスミドや伝達性トランスポゾン上に存在し、腸球菌間あるいは菌種を越えて伝播する。それらバンコマイシン耐性遺伝子の起源は、抗菌薬を産生する放線菌自身が元来保持する抗菌薬耐性（免疫能）遺伝子であると考えられている。

腸球菌には複数種類の伝達性プラスミドが知られているが、グラム陽性菌としては極めて稀な高頻度接合伝達性プラスミドが存在する。すなわち液体培地中でも安定した接合凝集塊を形成することで比較的高頻度での接合伝達が可能なプラスミドがこれまでに二種類、見つかっている。一つは *Enterococcus faecalis* に特異的なフェロモン反応性プラスミド、他は *Enterococcus faecium* から発見された pMG1 型プラスミドである。前者は受容菌の *E. faecalis* が分泌する低分子ペプチドがプラスミドを保持する供与菌の接合凝集塊形成とプラスミド伝達性を誘導するもので、細菌に関する性フェロモンの最初の発見となった。VREによる国内で初めての病院内集団感染症の原因となった菌にはフェロモン反応性プラスミドが存在し、バンコマイシン耐性がプラスミドの高頻度伝達によって獲得されたことが示されている。また隣国の台湾でヒトと家畜環境から分離されたVREには共通する耐性フェロモン反応性プラスミドが存在しており、家畜からヒトへの耐性遺伝子の伝播と拡散に寄与していることが示された。一方、pMG1型プラスミドは、私たちが国内の臨床分離腸球菌から発見したプラスミドであり、フェロモン反応性プラスミドとは異なり、複数の腸球菌種間を伝達可能なプラスミドである。国内のVREだけでなく、米国をはじめ他国で分離されるVREにおいても類似のプラスミドがバンコマイシン耐性などの薬剤耐性遺伝子の伝播と拡散に寄与していることが明らかとなっている。

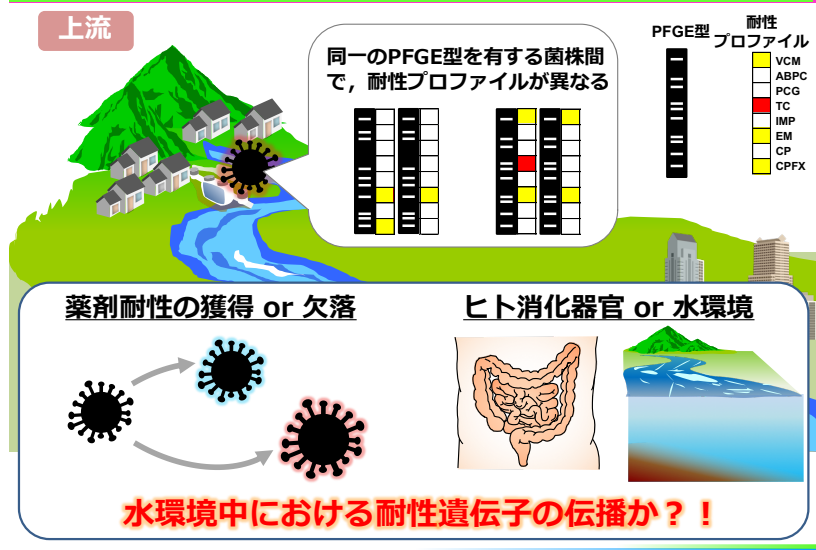
水環境における腸球菌の薬剤耐性獲得・伝播ポテンシャルの評価

鈴木 祥広

宮崎大学 工学部

(グラム陽性菌の特効薬であるバンコマイシンに耐性を獲得した腸球菌 (vancomycin-resistant enterococci, VRE) による院内感染は国内外で拡大しており、最重要な薬剤耐性菌の一つである。一方で、腸球菌は水環境におけるふん便汚染の指標細菌であり、水環境に普遍的に存在する。しかしながら、水環境における腸球菌の薬剤耐性を調査した事例は少なく、拡大する薬剤耐性菌に関する正確な情報の蓄積とその情報に基づいた対策の考案は、極めて重要な課題である。そこで本研究では、水環境における VRE ならびに薬剤耐性腸球菌の分布状況と拡散実態を把握し、環境中に存在する VRE から耐性遺伝子の伝播の可能性を検討した。都市河川 (宮崎市八重川) 流域の全調査地点において、バンコマイシン耐性遺伝子の一つである *vanC2/C3* を保有する VRE が検出され、広範囲に拡散していることがわかった。さらに、*vanC2/C3* 型 VRE 株は、同一の遺伝子型(PFGE 型)を有する菌株においても、薬剤耐性プロファイルが異なることが確認された。これは、水環境中における薬剤耐性遺伝子の伝播を示唆するものである。次に、想定されうる環境を模擬した *in vitro* 実験によって、*vanA* 保有 VRE の耐性遺伝子の伝播ポテンシャルについて定量的な評価を試みた。その結果、河川底質と活性汚泥の条件において、*vanA* 遺伝子の伝播が確認され、伝播率はそれぞれ 10^{-7} と 10^{-8} と見積もられた。活性汚泥中の腸球菌数から推察すると、実際の下水処理施設の活性汚泥中において *vanA* 遺伝子が伝播される可能性がある。本研究で得られた知見・情報をさらに集積し、専門家と共有することによって薬剤耐性菌の拡散防止に寄与していきたい。

宮崎市八重川流域におけるVREの拡散実態



環境中の微生物群集内におけるプラスミド伝播の実態の解明に向けて

新谷 政己

静岡大学 学術院工学領域／静岡大学グリーン科学研究所

プラスミドは、接合伝達という現象によって、それを保有する供与菌から、保有しない受容菌へと移動する。これまでに、既存の薬剤が効かない患者由来の薬剤耐性菌から、様々な薬剤耐性遺伝子を搭載した種々のプラスミド（薬剤耐性プラスミド）が発見されてきた。このことから、こうしたプラスミドの伝播が多剤耐性菌の出現・蔓延の原因の一つであると考えられている。多剤耐性菌の問題を考える上では、ヒト・動物・環境を一つにしたワンヘルスアプローチが重要である。しかし、こうしたプラスミドが、いつ、どこで、どの微生物に接合伝達するのかという情報は驚くほど少ない。従って、自然界、特に我々の身の周りの環境では、どのプラスミドが薬剤耐性遺伝子の伝播を真に担うのか、その種類も伝播経路も不明のままである。近年、演者らは、プラスミドが宿主に与える生理的機能（薬剤耐性など）を指標とするのではなく、その接合伝達能自体を指標にしたプラスミドの収集を行ってきた。その結果、下水処理場の嫌気処理槽や牛糞堆肥、土壌や湖沼底泥など、ヒトを取り巻く動物や環境由来の微生物群集で実際に伝播する自己伝達性プラスミドを多数取得した。現在までに15本のプラスミドの全塩基配列を明らかにしている¹⁾。4本はIncP-1群プラスミド、1本はIncP-9群、2本はプラスミド群が同定されていない新規なプラスミドであった。また、7本は報告例の少ないPromA群というプラスミド群に属するプラスミドであった（全15本のうち演者らが7本を決定）。次に演者らは、薬剤耐性遺伝子を運搬することが既に知られているプラスミド（IncP-1群等）とともに、新たに発見した接合伝達性のプラスミドについて、どのような微生物に伝播するのか、その宿主域を比較した。接合完了体の分離には、演者らが以前確立した、GFPとセルソーターを利用した一細胞レベルの手法を用いた²⁾。その結果、IncP-1群プラスミドと同様に、環境由来のPromA群プラスミドも、広範な微生物種に伝播することが示された。従って、演者らが見出したプラスミドは、自然界で広く遺伝子を伝播しうることが示唆された。また自然界には、酸素濃度の低い環境が広く分布することを考慮して、酸素濃度を低くした際のIncP-1群プラスミドの接合伝達性についても比較した。その結果、酸素濃度の違いによって、得られる接合完了体の種類が変化した。従って、好気条件と嫌気条件下では、プラスミドの見かけの宿主域が変化すると示唆された。

以上のことは、環境中における薬剤耐性遺伝子の伝播の実態を理解するのに重要な知見を含むと考えている。

1. Yanagiya et al., 2018, *Front. Microbiol.* 9: 2602.

2. Shintani et al., 2014, *Appl. Environ. Microbiol.* 80:138-145.

2019年7月26日 16:15 ~ 18:15

コラボシンポジウム

日本農芸化学会・日本ケミカルバイオロジー学会

生体内小分子の検出と生物間コミュニケーション

- 16:15 ~ 16:20 はじめに
古園 さおり (東京大学 生物生産工学研究センター・CRIIM)
- 座長 白井 健郎 (筑波大学 生命環境系)
- 16:20 ~ 16:45 アルキン標識分子のラマンイメージング
袖岡 幹子 (理化学研究所)
- 16:45 ~ 17:10 未知・難培養微生物資源の利活用への挑戦
竹山 春子 (早稲田大学 先進理工学部 生命医科学科)
- 座長 古園さおり
- 17:10 ~ 17:35 微生物-植物間コミュニケーションの天然物ケミカル
バイオロジー
上田 実 (東北大学 大学院理学研究科・生命科学研究科)
- 17:35 ~ 18:00 生体内小分子はどのように細胞間を移動しているの
だろうか? ~微生物間コミュニケーションの新たな展開~
野村 暢彦 (筑波大学 生命環境系・微生物サステナビリティ
研究センター)
- 18:00 ~ 18:05 終わりに
白井 健郎

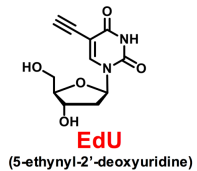
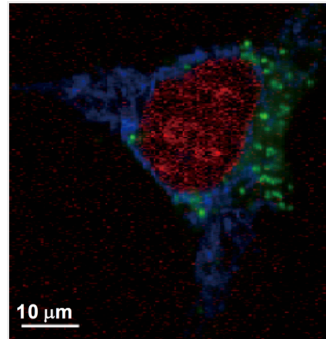
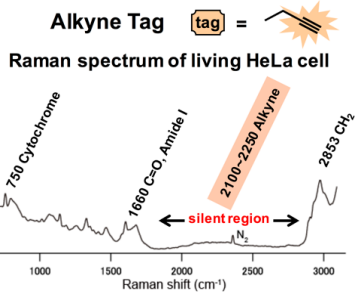
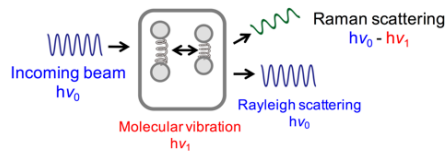
アルキン標識分子のラマンイメージング

袖岡 幹子

理化学研究所

低分子化合物の細胞内局在を調べるには、通常は化合物に蛍光タグをつけたものを合成し、蛍光顕微鏡を用いて局在を観察する。しかし大きな蛍光団の導入により、生物活性の低下や局在が変わってしまう事をしばしば経験する。我々はこの問題を解決するため、蛍光団を使わず、生細胞内の低分子化合物を小さなアルキンをタグとして直接可視化する新しい方法、alkyne-tag Raman imaging (ATRI) を開発した。分子振動をスペクトルとして検出可能なラマン顕微鏡は、チトクロームや脂質などに特徴的なピークを検出する事により、生細胞中のこれらの生体分子を直接イメージングする事が可能である。一方アルキンは、生体成分による強いピークが現れないサイレント領域 ($1800-2800\text{ cm}^{-1}$) にピークを示す事から、アルキンをタグとして用いる事により生体分子と区別して目的とする低分子化合物のラマンイメージを得る事ができる。まず概念実証実験として、細胞増殖プローブとして開発された EdU が核 DNA に取り込まれる様子のイメージングを行う事に成功した。さらに異なる振動数をもつアルキンをそれぞれのタグとして用いる事により、ふたつの化合物の異なる局在をイメージングする事も可能であった。また、植物細胞中の標的未知化合物のイメージングなど ATRI の応用例についても紹介する。

Raman spectroscopy



HeLa 細胞のラマンイメージ
赤: EdU, 青: チトクローム, 緑: 脂質

未知・難培養微生物資源の利活用への挑戦

竹山 春子

早稲田大学 先進理工学部 生命医科学科

水圏、土壌、大気さらには動植物の体内外など微生物が生息する場は多様である。それぞれの環境に適応した微生物が生息しその役割にも特徴がある。それらの微生物を利活用する研究が長く進められている。しかしながら、それら微生物の大半は難培養性でもあり、私たちが利活用できていない多くの微生物が眠っている。それらを解析するための技術開発が行われているが、その一つとして近年のゲノム解析時代の進展に伴い微生物単離を経ずに DNA を直接調べるメタゲノム解析手法が盛んに用いられるようになってきた。しかしながら、メタゲノム解析は、多量の遺伝子断片情報から微生物叢の全体組成を明らかにし特定の遺伝子配列を探索することができるが、断片化した遺伝子情報から微生物個々のゲノムを再構築し「どの微生物がどの遺伝子を保有していたのか」を理解することは困難であった。

個々のゲノム情報を単一細胞レベルで詳細に解読する「シングルセルゲノム解析」は、この課題を解決するカギとなるアプローチである。その実現には技術的な課題として、次世代シーケンサーで解析するに足りる増幅 DNA の確保、特にどれだけ純度の高い DNA を調整するかがポイントとなる。具体的には、細胞分取の精度、ゲノム DNA 抽出時のロス、増幅時に生じるバイアス、コンタミネーションなどが解析結果に非常に大きな影響を与える。私たちは、これらの課題を解決するためのマイクロ流体デバイスにより調整したドロップレットを用いたシングルセルゲノム解析法を開発してきた。本法は、高速・ハイスループットで解析が可能であり、さらに情報解析を駆使することで土壌・水圏細菌・腸内細菌等から新規微生物のドラフトゲノム情報を数多く得ることが可能となることを示してきた。さらに、同一種の未培養細菌において、特定遺伝子に SNP が蓄積していることや遺伝子欠損が存在することも、シングルセルレベルでのゲノム解析を行うことで見出せることも示した。

一方、このように 1 細胞のゲノムを効率的に解析するだけでなく、その細胞内に含まれている有用物質のスクリーニング技術の開発も行っている。特に、ゲノム解析の前に、その細菌が有用菌であるかどうかを非破壊的に解析する方法として、顕微ラマン分光法の活用を進めている。現在、顕微ラマン顕微鏡とマイクロドロップレット法を用いた、新たなシングルセル解析プラットフォームを構築中であり、様々な細菌のポテンシャルを最大限活用する新たな研究分野の展開を進めている。

微生物-植物間コミュニケーションの天然物ケミカルバイオロジー

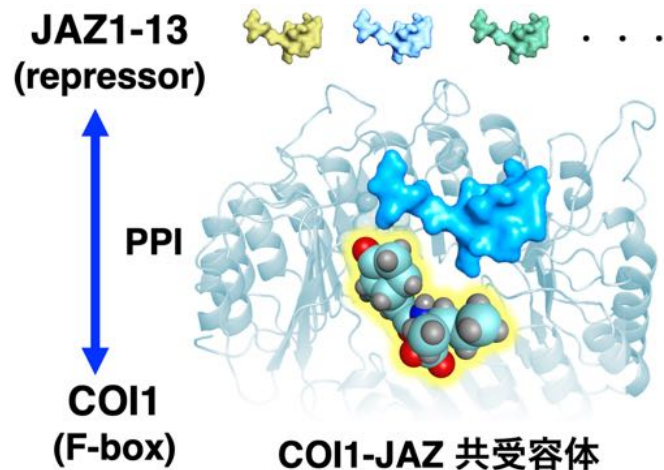
上田 実

東北大学 大学院理学研究科・生命科学研究科

植物への病原菌の感染は、深刻な農業被害をもたらす。病原菌の感染に対して、植物は様々な防御応答を行い、また細菌はそれを抑制しようとする。このようなミクロの戦いには、植物・微生物が生産する多くの天然有機化合物が関わっている。今回は、これらのうち、植物病原菌の生産する感染因子と、感染に対抗するために植物が生産する植物ホルモンについてお話する。

ジャスモン酸イソロイシン (JA-Ile) は、植物の食害および病害に対する防御応答を誘導する植物ホルモンである。しかし、JA-Ile が誘導する防御応答反応は、必ず副作用として生長抑制を伴う。「成長と防御のトレードオフ関係 (Growth-defense tradeoff)」として知られるこの関係の分離は、応用面の重要性からもその実現が強く望まれていた。JA-Ile は、植物体内で COI1-JAZ 共受容体に結合する。シロイヌナズナゲノム中には、13 種の JAZ がコードされており、いずれの JAZ と COI1 とが共受容体を形成するかによって、異なる生物活性が誘導される (下図)。我々は、JA-Ile 構造ミミック天然物の化学構造を、*in silico* ドッキングスタディに基づく論理的分子設計より改変することで、生長抑制を誘導することなく、病原菌耐性を選択的に活性化する分子を開発した。この分子は、COI1-JAZ9 共受容体へ高選択的に結合することから、13 種の JAZ のうち、JAZ9 が病原菌耐性応答に主として寄与する JAZ サブタイプであることも分かった。またある種の植物病原菌は、植物の気孔から体内に侵入する。これに対して植物は、気孔を閉鎖して感染を防ごうとするが、病原菌は感染因子天然物を分泌して再び気孔を開かせて侵入に成功する。この巧みな戦略に関与する分子機構の解明は、感染防御のためには重要である。我々は、感染因子天然物を分子ツールとして用い、この現象に未知の機構が関与する可能性を示した。

微生物-植物間コミュニケーションに関与する天然物のケミカルバイオロジー研究は、植物への病原菌感染防除への新たな戦略を与えるかも知れない。



生体内小分子はどのように細胞間を移動しているのだろうか？

～微生物間コミュニケーションの新たな展開～

野村 暢彦

筑波大学 生命環境系・微生物サステイナビリティ研究センター

近年、地球上のほとんどの細菌は集団つまりバイオフィルムの状態で存在することが明らかになってきた。そして、細菌は自ら産生するシグナル物質（小分子）を介してお互いにコミュニケーション(Cell-cell communication)を行うことも明らかになってきた。シグナル物質は徐々に拡散して周辺の細胞の遺伝子発現を連続的（アナログ）に調節する。つまり、拡散にともないシグナル濃度が低下することから、これまで細胞密度の高い範囲つまりシグナル濃度が高い範囲のみでの細胞間コミュニケーションとして細胞機能の同調に寄与していると考えられる。一方、近年、細菌はグラム陰性・陽性細菌を問わず、膜粒子であるメンブレンベシクル(MV)を産生することが明らかになってきた(1)。興味深いことに、我々は 1MV には 1 細胞が応答出来る細菌シグナルが含まれていることを明らかにした(2)。それは、MV により細菌シグナルが運ばれることで、細胞間の距離あるいは細胞密度にかかわらず細胞の遺伝子発現制御を行うことが可能となることを示している。つまり、これまでとは異なる新たな微生物間コミュニケーションを示唆している。

MV の質・特性を理解するためには、MV の生成機構の理解が重要になる。そこで、それらについて調べたところ、グラム陰性細菌では、集団の中の一部の細胞が破裂して（細胞死）、放出された膜断片が再会合することによって MV が形成されること(explosive cell lysis)が明らかとなった(3)。一方、グラム陽性菌では、同様に細胞は死ぬが細胞の形は保ったまま、細胞膜の一部が丸くなり MV が細胞の内部・外部に形成されることが明らかになった(bubbling cell death)(4)。これらのシステムの巧妙かつ興味深いところは、集団中の一部の細菌でのみ細胞死とそれにともない MV 形成が誘導される点である。つまり、集団全体としては、生き残った細菌が死んだ細菌から放出された MV の恩恵（シグナル伝達等）にあずかるようである(1)。細菌における細胞死の意義はあまり研究されてこなかったが、細菌が集団生活を送っていることを考慮していくと、細菌集団中の一部の細胞死も多細胞生物の様に興味深い事かも知れない。

- 1) Toyofuku M., Nomura N., Eberl, L. (2019) Nature Reviews Microbiology.
- 2) Toyofuku, M., *et al.* (2017) The ISME J.
- 3) Turnbull L., Toyofuku M., *et al.* (2016) Nature Communications.
- 4) Toyofuku M., *et al.* (2017) Nature Communications.

2019年7月27日 10:00～12:00

コラボシンポジウム

日本ゲノム微生物学会・日本細菌学会

ゲノム微生物学と細菌学の研究最前線

- 10:00 ～ 10:05 はじめに
大西 康夫（東京大学 大学院農学生命科学研究科・CRIIM）
- 座長 仁木 宏典（国立遺伝学研究所）
- 10:05 ～ 10:33 微生物集団のゲノムデータ解析の最前線
－ ヘリコバクター属菌と薬剤耐性菌を例に －
矢原 耕史（国立感染症研究所 薬剤耐性研究センター）
- 10:33 ～ 11:01 転写後プロセッシングによる tRNA の発現と機能の制御
相馬 亜希子（千葉大学 園芸学研究科）
- 座長 林 哲也（九州大学 大学院医学研究院）
- 11:01 ～ 11:29 乳児腸内フローラの形成に影響を与えるビフィズス菌の
遺伝特性
松木 隆広（ヤクルト本社 中央研究所基盤研究所）
- 11:29 ～ 11:57 マダニ媒介性細菌の進化をゲノムから探る：節足動物と
動物の間を行き来する細菌
高野 愛（山口大学 共同獣医学部）
- 11:57 ～ 12:00 終わりに
林 哲也（九州大学 大学院医学研究院）

微生物集団のゲノムデータ解析の最前線

—ヘリコバクター属菌と薬剤耐性菌を例に—

矢原 耕史

国立感染症研究所 薬剤耐性研究センター

私の主な研究領域は、集団レベルの多数のゲノムデータの比較に基づいて生物学・医学の問題にアプローチする、集団ゲノミクス (population genomics) です。特に、ゲノムの組換えと、系統関係・集団構造を、微生物学にとって本質的でかつ互いに関係するキーワードだという問題意識を持って、研究を進めてきました。ゲノムの組換えは進化の原動力であり、系統関係・集団構造を明らかにすることは様々な研究 (例えば集団の歴史、分化、自然選択と適応、表現型と遺伝多型の関連解析など) の重要な基盤です。本日は、その中から、ヘリコバクター属菌と薬剤耐性菌 (具体的には淋菌。ゲノムの組換えに関してヘリコバクター属菌と興味深い共通点を有します) を対象に行った最近の研究を紹介させていただきます。

まず、人類の約半数の胃に住み着いているヘリコバクター・ピロリ菌について、大きく未開拓だったアメリカの菌に注目しました。従来 of 定説によれば、アメリカ大陸のピロリ菌は、基本的にはヨーロッパ型だと考えられてきました。これは自然な考えです。なぜなら、もともとはヨーロッパからアメリカ大陸へと、人類は移住してきたためです。しかし、ゲノムレベルで、アメリカのピロリ菌が、その他の旧世界のピロリ菌と比べてどれだけ分化しているのかは、未解明でした。そこで私は、世界各地で分離されたピロリ菌合計 400 株以上のゲノムデータを解析しました。その結果、新たな分集団構造と、それが形成されるに至る適応進化の過程で鍵となった外膜タンパク質のアミノ酸置換などが明らかになりました (Thorell*, Yahara* et al (2017), *PLoS Gen.*)。次に、ヘリコバクター属のピロリ菌以外の種 (ヒト以外の様々動物に感染します) を対象とした研究により、その詳細な系統関係を初めて明らかにすると同時に、動物の体内でも、重複感染した異なる種間でのゲノムの組換えが広く生じていることが明らかになりました (Smet*, Yahara* et al (2018), *ISME*)。

一方、薬剤耐性菌は、今日の人類が直面する、最も深刻な問題の1つになってきています。地球全体では、薬剤耐性菌による年間死者数は、2050年には1000万人を超え、ガンによる死者数を超える可能性があるかと予測されています。そのうち薬剤耐性淋菌は、CDC および WHO の警戒リストの中で **urgent** および **high priority** に位置付けられています。日本は、第一選択薬への耐性株が初めて分離され、新型も最近分離された国です。その日本で、耐性遺伝子・系統はどれだけ広まり、どのように進化しているのでしょうか? サーベイランスによる各地からの菌株収集とゲノム解読に基づく研究が、その問いに答えを与えます (Yahara et al (2018), *Microbial Genomics*)

転写後プロセッシングによる tRNA の発現と機能の制御

相馬 亜希子

千葉大学 園芸学研究科

Transfer RNA の高次構造の形成と維持に関わる塩基配列はアミノ酸種や生物種の違いを超えて高度に保存されており、したがってゲノム解析における tRNA 遺伝子の予測やアサインは、DNA 上での tRNA らしい構造を取りうる配列の検索に基づいて行われてきた。また、主にモデル生物を用いたアンチコドンのコドン認識機構に関する知見も、tRNA レパートリーの予測に大きな役割を果たしている。一方で、ゲノムリソースの数・質の加速度的な向上に伴い、tRNA を含めた Non-coding RNA の遺伝子およびその発現機構に関する情報は飛躍的に増加した。極限環境微生物のゲノム解析や環境サンプルのメタゲノム解析は *Trans-splicing tRNA (Split tRNA)* や *Circularly permuted tRNA*、および非典型的 *Cis-splicing tRNA* など高度に分断化された tRNA 遺伝子群の発見をもたらした。これによって tRNA 遺伝子構造の多様性や様々な概念に基づく RNA プロセッシング機構の存在が明らかになった。上述の分断化 tRNA 遺伝子群の成立については複数のモデルが報告されており、その過程には共通のプロセッシング装置の基質特異性やプロセッシング経路が関係していると考えられている。*Cyanidioschyzon merolae* は小さなゲノムを持つ単細胞微細藻類であり、核コード tRNA 遺伝子の 80% が *Permuted* または *Cis-splicing* 型に分断されていることから、当該生物のプロセッシング装置もまた多様な分断化 tRNA に対応可能な特性を備えていると予想される。実際に、*C. merolae* は本来 *Split tRNA* を持たないにも関わらず、*Split tRNA* 遺伝子を細胞に導入すると転写され、トランススプライシングされることが分かっている。しかし、*Permuted tRNA* 遺伝子と *Split tRNA* 遺伝子の両方を有する生物種は見つかっていないことから、それらの成立には生物の生育環境やゲノムの特性も深く関与すると予想され、我々はその具体的な背景の解明を目指している。

tRNA は多くのステップのプロセッシングを受ける分子であり、分断化 tRNA に見られるようなスプライシング反応に加えて末端配列の切除や付加、ヌクレオチド修飾などを経て機能性を発揮する。特にヌクレオチド修飾については、130 種類ともいわれる既知の RNA 修飾のうち約 8 割が tRNA に存在し、立体構造の安定性やコドン - アンチコドン対合、タンパク質との結合、および細胞内局在などに重要な役割を果たす。*C. merolae* の tRNA も様々な修飾を受け、特にアンチコドン修飾は、限られた tRNA レパートリーでの翻訳反応を可能にしていると考えられる。

本発表では、多様な tRNA プロセッシング機構を持つ *C. merolae* を主な材料として我々が行った研究結果を紹介し、tRNA 遺伝子の構造およびその発現システムの多様性と生物学的機能について考察したい。

乳児腸内フローラの形成に影響を与えるビフィズス菌の遺伝特性

松木 隆広

ヤクルト本社 中央研究所基盤研究所

ヒトの腸管内には多種多様な細菌が在住し、複雑な微生物生態系(腸内菌叢)が形成されている。この腸内菌叢は様々な生理活性を有し、それゆえに宿主の健康と密接な関係がある。近年の研究により、乳児期の腸内菌叢の形成は、乳児の健康だけではなく、成長後の宿主の生理にも影響していることが明らかになってきた。しかし、腸内菌叢形成の法則性や個人差の程度、腸内の代謝産物との関連性は、ほとんどわかっていない。本研究では、乳児期の腸内菌叢の形成過程および誕生直後に最優勢となるビフィズス菌に注目した検討を行い、ビフィズス菌の定着機構と宿主に与える影響について考察した。

誕生後1か月間の乳児腸内菌叢の形成過程を12名について経時的に調べたところ(合計202検体)、乳児の腸内菌叢は、Enterobacteriaceae、Staphylococcaceae、Bifidobacteriaceaeのいずれかが最優勢であることを特徴とする3つの群にクラスター分けできること、徐々にビフィズス菌優勢の菌叢に移行すること、その移行時期は乳児により異なることがわかった。

さらに最優勢のビフィズス菌の表現型と遺伝特性に注目した検討を行ったところ、母乳に含まれるオリゴ糖(HMO)の利用性は、ビフィズス菌の菌株間で異なることがわかった。ゲノム解析の結果、この表現型の違いはHMOの主成分のフコシルラクトース(FL)を菌体内に輸送するABC輸送体の有無により説明できることを見出した。このABC輸送体遺伝子を欠損させたビフィズス菌株を作製したところ、FLを利用できなくなり、このABC輸送体がFL利用の中心的な働きを担っていることが確認された。さらにFLを効率よく利用できる菌が定着した乳児では、利用できない菌が定着した乳児に比べ、有機酸濃度が高く、便中のpH、Enterobacteriaceaeの占有率が低いことが分かった(Matsuki et al. 2016 Nat. Commun. 11919)。

FL利用ビフィズス菌の定着による腸内環境の変化は、宿主にとって有益な作用が多く報告されている。すなわち、本研究で見出したビフィズス菌のFL用のABC輸送体は、腸内菌と乳児の共生関係の鍵となる因子であると意義付けることができる。

マダニ媒介性細菌の進化をゲノムから探る：節足動物と動物の間を 行き来する細菌

高野 愛

山口大学共同獣医学部

ボレリア属細菌は節足動物であるマダニ等によって伝播されるスピロヘータの一種で、人獣共通感染症の起因菌となっている。本菌は遺伝学的に3群に分類され、その内2群（ライム病群ボレリアと回帰熱群ボレリア）に、ヒト病原性のボレリア種が含まれる。ライム病は、欧米を中心に年間10万人以上の患者が報告され、公衆衛生上重要な問題となっている。回帰熱は、ヒマラヤ山脈、南欧、南アフリカを結ぶ大きな三角地帯から砂漠地帯を除いた地域、ならびに北米大陸の西部で患者が報告される疾患で死亡例も報告されることから、アフリカ諸国では節足動物媒介性感染症のなかでも重要な疾患として位置付けられている。さらに近年新しく分類された、爬虫類に寄生するマダニより分離されるのが、第3のグループである爬虫類関連ボレリア群である。

これらボレリア属細菌のゲノム解析は、1997年に初めてライム病群ボレリアで報告され、2008年には回帰熱群ボレリアのゲノムも初報告されている。近年、第3群の爬虫類関連ボレリア群のゲノムも報告され、その全体像が明らかになってきた。ボレリア属菌のゲノム構造は非常に特徴的であり、1本の線状 chromosomal DNA と複数の線状と環状 plasmid DNA から構成されている。plasmid の個数は菌株により異なり、少ないものでは7個程度、多いものでは40個近くの plasmid を保有する株もある。このように多様な plasmid を保有する一方、chromosomal DNA は高度に保存されており、一部の菌種では表現型の異なる菌株間でもほとんど差が見られないことが近年の我々の研究を含め、複数の研究で明らかになってきた。

この chromosomal DNA における高い保存性には複数の理由が考えられるが、我々が解析を行い、chromosomal DNA 上における差異がほとんど見られなかった菌種は、マダニ体内で菌が卵を介して次世代に感染する経卵感染が成立していたことから、媒介マダニに高度に適応し、マダニ体内での感染効率を高めることを生存戦略として進化してきた可能性が考えられた。このことは、同じマダニ媒介性細菌であり経卵感染が成立する紅斑熱群リケッチアにおいても同様のことが報告されている。

その一方で経卵感染が成立せず、感染環に鳥類や哺乳類などの動物の関与が必須である一部のボレリア菌では、菌株間で chromosomal DNA にも変異が蓄積していることが MLST 解析の結果から推察された。

本発表では、近年の我々のゲノム解析結果から見えてきたこれらマダニ媒介性細菌感染症であるボレリア菌の進化の歴史を考察してみたい。

2019年7月27日 13:00～15:00

コラボシンポジウム

環境バイオテクノロジー学会・日本土壌微生物学会

微生物細胞が示す振る舞いの統合的理解に向けた可視化技術

- 13:00 ～ 13:05 はじめに
野尻 秀昭 (東京大学 生物生産工学研究センター・CRIIM)
- 座長 中根 大介 (学習院大学 理学部)
- 13:05 ～ 13:28 CRIF: 一細胞自家蛍光解析の新展開
八幡 穰 (筑波大学 生命環境系・微生物サステナビリティ研究センター)
- 13:28 ～ 13:51 微生物のラマン分光で見えるもの: 細胞内代謝物から細胞外微粒子まで
重藤 真介 (関西学院大学 理工学部化学科)
- 座長 豊福 雅典 (筑波大学 生命環境系)
- 13:51 ～ 14:14 ダイナミック SIMS による安定同位体トレーサーの微細構造レベルの可視化: 菌根における元素交換共生の解析
久我 ゆかり (広島大学 大学院統合生命科学研究科)
- 14:14 ～ 14:37 光電子相関顕微法(CLEM)による構造解析
須賀 三雄 (日本電子 アプリケーション統括室)
- 14:37 ～ 15:00 こいつ…動くぞ! ～スマホで顕微鏡から最先端まで～
中根 大介、西坂 崇之 (学習院大学 理学部)
- 終わりに

CRIF: 一細胞自家蛍光解析の新展開

八幡 穰

筑波大学 生命環境系・微生物サステナビリティ研究センター

ほぼ全ての細胞は自家蛍光を持っており、後天的な蛍光標識を施さなくても励起光を当てることで蛍光を放つ。こうした自家蛍光は、細胞内の多様なコンポーネントや代謝産物が放つそれぞれ特徴的な特性をもった蛍光の集合体であり、そのため細胞自家蛍光の特徴（自家蛍光シグネチャー）は細胞の種類や生理状態を敏感に反映する。こうした特徴から、細胞の自家蛍光シグネチャー解析は細胞の分析を非破壊、非侵襲、無処理で行える手段として広い分野で注目を集めつつある。今回のシンポジウムでは、我々のグループが開発した自家蛍光シグネチャー解析を一細胞レベルで行う為のテクノロジー-CRIF(confocal reflection microscopy-assisted single-cell innate fluorescence analysis)と、ここから得られた知見と応用への展開について紹介する。

これまでの自家蛍光シグネチャー解析では、コロニーや培養液などの蛍光を蛍光分光器などで測定する形で行われており、多数の細胞からなる細胞集団の平均値のみに着目した解析が行われてきた。これに対して CRIF は共焦点レーザー顕微鏡をベースとした技術であり、一細胞ごとの自家蛍光シグネチャーを調べることができる。これは形態と位置情報を認識する共焦点反射顕微鏡技術 COCMR と、超高感度蛍光スペクトル共焦点顕微鏡技術を組み合わせることで可能となった。

これまでの CRIF を用いた研究から、一見均一に見える細胞集団内にも想像以上の不均一性（細胞毎の個性）が存在することや、一細胞レベル解析から得られるビッグデータを生かして効率的な機械学習を行い、高性能な細胞タイプ判別モデルが構築できることが分かってきた。今回の発表では、CRIF を誰にでも使えるテクノロジーとするための取り組みや、スクリーニングや細胞品質管理といった応用課題への展開、また最先端の一光子分光検出技術との融合についても展望する。

微生物のラマン分光で見えるもの：細胞内代謝物から細胞外微粒子まで

重藤 真介

関西学院大学 理工学部化学科

ラマン分光は 1928 年にインド人物理学者 C. V. Raman と K. S. Krishnan が発見したラマン散乱を利用した実験手法である。分子の種類や構造、分子周辺の微視的環境に関する詳細な情報を与える唯一無二の計測技術として、物理・化学分野で盛んに用いられてきた。近年、ラマン分光が持つ非破壊・低侵襲・ラベルフリーといった特徴を活かして、ラマン分光に基づいた新たな生体可視化技術が開発され、様々な種類の生物に応用されている。我々はこの顕微ラマン分光イメージングを駆使して、微生物細胞とその集団が示す振る舞いを分子レベルで解明する研究を進めてきた。本講演では、我々のグループが最近取り組んでいる(i)多変量データ解析を用いた糸状菌菌糸のラマンイメージング、および(ii)チップ増強ラマン散乱 (tip-enhanced Raman scattering, TERS) による細菌由来のメンブレンベシクルのナノスケール化学分析について紹介し、ラマン分光がいまどのようなものを可視化できるのかを議論する。

(i) MCR-ALS ラマンイメージングによる糸状菌菌糸内の物質分布の可視化

微生物細胞のラマンスペクトルは、タンパク質や核酸など多様な生体分子からの寄与が重畳した複雑なパターンを示す。これらの寄与を主要な成分ごとに分離し、各成分の空間分布をイメージングするため、我々は多変量データ解析の一種 multivariate curve resolution-alternating least-squares (MCR-ALS) 法を用いたラマンスペクトルデータ解析法を開発した[1]。本研究では、その手法をモデル糸状菌 *Aspergillus nidulans* の菌糸の異なる部位 (菌糸先端、基部、分岐部) に応用し、菌糸成長機構に関係する新たな知見を得ることを目的とした。シトクロムの菌糸内分布を何の標識も用いずに可視化することに成功し、さらにシトクロムの酸化還元状態を明らかにすることができた。

(ii) TERS を用いた単一メンブレンベシクルの表面化学分析

一般的なラマン分光の空間分解能は、用いる可視レーザー光の回折限界で決まり、200~300 nm 程度である。これがラマン分光で見えるものの大きさの下限となっている。この空間分解能は糸状菌や酵母のような大きな微生物細胞の内部の観察には十分であるが、細菌が生産する細胞外微粒子であるメンブレンベシクルを見るためには不十分である。我々は、ラマン分光と走査プローブ顕微鏡技術を融合した TERS を用いることでこの問題点を克服し、*Paracoccus denitrificans* 由来の単一メンブレンベシクルの分光計測を行うことに成功した。ベシクル表面の化学的多様性を反映した様々な TERS スペクトルが得られ、ベシクルの一粒解析に TERS が非常に有用であることが示された。

[1] C.-K. Huang, M. Ando, H. Hamaguchi, S. Shigeto, *Anal. Chem.* **84**, 5661 (2012).

ダイナミック SIMS による安定同位体トレーサーの微細構造レベルの可視化：
菌根における元素交換共生の解析

久我 ゆかり

広島大学 大学院統合生命科学研究科

菌根は植物の根と糸状菌が形成する相利共生器官である。菌根の起源は古く、最古の陸上植物化石にすでにアーバスキュラー菌根 (AM) 様構造が認められている。続く植物と真菌それぞれの進化のなかで菌根型も多様化し、現生主要植物群 (コケ・シダ・裸子・被子植物) の多くの種がいずれかの菌根共生を維持していることは、陸上一次生産における役割の重要性を示唆している。菌根では、菌糸が集めた土壌起源の窒素、リン等と、植物が固定した炭素が交換される。生体内外の物質輸送は、一般に、輸送に関わるタンパク質の遺伝子・局在・活性など、あるいは組織内の物質を定量する研究手法が用いられる。菌根は二種類の真核生物が入り組んだ複雑な構造であること、さらに菌根菌の根への定着から衰退の過程が非同調的に進行することを念頭に解析する必要がある。本研究は安定同位体トレーサーと二次イオン質量分析イメージング法を用い、輸送される物質そのものを超微細構造レベルで可視化し、菌根の共生現場での元素交換のしくみを理解することを目的としている。

ラン科植物は腐生性真菌と特徴的なラン型菌根を形成する。さらに、種子は胚乳を欠くため、炭素を含むすべての元素を共生菌に依存して発芽する (共生発芽)。ラン科共生における養分輸送の機作は長い間議論されてきたが、本研究により、菌毯 (コイル状菌糸) の生育期と衰退期のいずれでも起こるが、後者がより重要であることが示された。さらに、菌由来の炭素と窒素が宿主細胞の異なる領域に集積する現象、隣接細胞であっても菌毯の有無により炭素集積部位に明瞭な差があることなどが可視化された。

AM は主要植物群に広がる普遍的な菌根型であるが、関わる菌はすべて *Glomeromycota* に属する。本菌は植物との共生を介してのみ個体増殖し、超多核体であることなどから、AM は研究材料として多くの制約がある。AM 菌のゲノム解析や菌根植物側の変異体を用いた研究により、AM 菌へ渡される炭素化合物のひとつとして脂肪酸の重要性が近年注目されている。本研究では同一試料を用いた超微細構造観察と SIMS 分析を行い、樹枝状体侵入菌糸周囲の宿主細胞壁および樹枝状体界面で ^{13}C が顕著に上昇することなどが明らかになった。さらに、菌糸に与えた ^{15}N の局在を組み合わせることにより、菌と宿主の間の炭素、窒素、さらにリンの流れについて、仮説が立てられた。

生体内・間そして環境との間の元素循環の理解は生物圏機能における主要課題である。これらの現象に関わる細胞構造や微生物はナノメートルサイズであり、対象の多くは軽元素である。ダイナミック SIMS と生体元素の安定同位体トレーサーを用いた解剖学的アプローチにより、微細構造における新規生体现象が可視化された。

光電子相関顕微法(CLEM)による構造解析

須賀 三雄

日本電子 アプリケーション統括室

光学顕微鏡と電子顕微鏡を組み合わせた光電子相関顕微法(CLEM: Correlative Light & Electron Microscopy)を中心に、関連する最新の顕微技術についてお話いたします。

光学顕微鏡は、生きたままの細胞を観察すること、広い範囲を観察すること、および、タンパク質等の局在情報を得ることが得意です。一方、電子顕微鏡は、超解像光学顕微鏡よりもさらに1桁以上小さな構造を観察することができます。近年、2つの顕微鏡で同じ場所を観察する CLEM が大きな注目を集めており、海外を中心に論文が急増しております。例えば、マーカーを用いて光学的に特定の細胞やオルガネラを特定し、その超微細構造を電子顕微鏡で観察することなどができます。

また、広域電子顕微鏡と3次元の電子顕微鏡についてもお話をさせていただきます。近年、電子顕微鏡の自動撮像技術が高度化し、広域や3次元の自動撮像をできるようになりました。広域の自動撮像により、形態の分布を調べることが可能になるとともに、出現頻度の低い現象を発見できると期待されています。また、試料を薄膜化した連続切片を形成し、その同一部位を自動で撮像をすることにより、3次元情報を得ることもできるようになりました。広域撮像や3次元撮像は、CLEM との併用が可能であり、それぞれ広域 CLEM や3次元 CLEM となります。

これらの技術は、これまで主に培養細胞（動物細胞）や組織などに適用されてきました。今後、微生物分野にどのように適用できるかについても議論させていただければと思います。

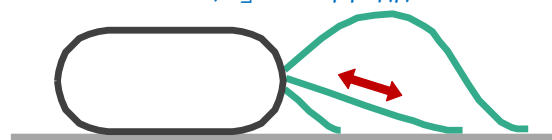
こいつ...動くぞ！ ～スマホで顕微鏡から最先端まで～

中根 大介

学習院大学 理学部

多くのバクテリアは、べん毛という細く長い繊維構造を使って水中を自由自在に「泳ぐ」ことができます。一方、このような優雅な運動様式を持たずに動き回るものも存在することが知られています。この不思議な生体運動は、多種多様なバクテリアから観察されており、たくさんの研究者を魅了してきましたが、そのメカニズムの理解はべん毛のそれには遠く及んでいませんでした。ところが、この10-20年の間にこれらの運動メカニズムの理解は飛躍的に進展しました。この理由の1つは、顕微鏡の可視化技術が発達することで、バクテリア个体や、そこに含まれる運動装置の動きや構造を詳細に観察できるようになったからだと考えられます。これらの進展は、生体運動という視点だけでなく、バクテリアの病原因子分泌機構や、宿主との直接的な相互作用という視点からも非常に重要と言えます。本研究では、「スパイダーマン」のように「糸」の伸縮による動きまわる仕組み、細胞体のらせん対掌性を変えながら高粘性の中を泳ぐ仕組み、膜表面をキャタピラのように動かして這う仕組みなど、バクテリアという小さな生命体が独自に発達させた多様な生体運動様式について、我々が得た最新の知見について紹介します（図参照）。

「糸」の伸縮



らせんの戦車



「あし」で歩く



Sankei 株式会社 サンキ精機

〒555-0012 大阪市西淀川区御幣島2丁目8-32
TEL 06(6472)8346 FAX 06(6475)3207
ホームページ: <http://sankiseiki.jp>

東京出張所 〒113-0023 東京都文京区向丘1-8-13
TEL 03(5684)2190 携帯 090(6758)8563
e-mail: info@sankiseiki.jp

● 大型回転式オープン振とう培養機

振とう架台を支えるエキセントリックシャフトは充分な負荷能力を持った軸受けで保持されています。ユニットベアリングも重荷用のベアリングを用い、耐久性、耐騒音性に優れ、多くの実績と高い評価を得ています。

- ・500mlのフラスコを50本〜300本振とうできる機種がございます。
- ・回転数: 35〜250rpm ・振幅: 70mm
- ・定価: 150〜450万円
- ※恒温槽付きにすることも可能です。



RGS-98N



MAT-15

● ミニジャーファメンター-MATシリーズ (マグネットドライブ方式)

強力なマグネットによる間接駆動方式です。ベッセルの取外しや交換が容易で、洗浄・ベッセル容量の変更などが気軽に行えます。温水循環方式により菌体にマイルドな温度循環を提供いたします。植物培養および動物培養にも向いています。

- ・全容量: 2L〜15Lの機種がございます。
- ・回転数: 80〜1000rpm ・温度範囲: 水温+2℃〜60℃
- ・定価: 220〜400万円
- ・※各種オプションもご用意しています。

嫌気性微生物培養用

無酸素ガス供給装置

SSC-9910
SSC-9920

SSC-9920

SSC-9910



装置構成 脱酸素ユニットSSC-9910/供給ユニットSSC-9920/
オプション…真空ポンプ

- ・培養容器内の気相、培地を素早く・簡単に無酸素ガスで置換します。
- ・ガス出口先端はルアーロックタイプで注射針や滅菌フィルター取付可能。
- ・脱酸素ユニット内にある還元剤反応管は、高温でコントロールされガス内に含まれる酸素を効率良く除去します。

還元剤の酸化度合いが目視で確認できます



反応管内部の還元剤は還元能力が低下すると黒変します。
このような場合は水素ガスを通気する事で再生出来ます。

別途特注品も承ります。依頼分析、仕様詳細、価格などお気軽に下記へお問い合わせ下さい。

一歩進んだ仕事したい

SSC 株式会社センシュエ科学

<http://www.ssc-jp.com/>

本社 〒167-0021
東京都杉並区井草3-31-10 大和ビル
TEL(03)3395-3251 FAX(03)3395-3268
E-mail: tokyo@ssc-jp.com
埼玉工場 TEL(049)297-9800 FAX(049)297-9803

TOMY**微量高速冷却遠心機 MDX-310**

さらなる革新!

安全性と操作性の向上を追求した『MDX-310』

シンプルなデザインと見やすく使いやすさをプラスしたニューモデル登場!



新発売

クラス初!

タッチパネル機能付4.3インチフルカラー液晶ディスプレイ



販売元

株式会社 トミー精工<http://bio.tomys.co.jp>

本社 東京都練馬区田柄 3-14-17 TEL.03-5987-3111 事業所 札幌・仙台・つくば・神奈川・名古屋・大阪・福岡

himac

Simple but Elaborate!

小形卓上遠心機

himac CT18R

最高回転速度 18,000rpm / 最大遠心加速度 31,100×g /
 最大呼称容量 250mL×4 本 / 冷凍機付き / 国際安全規格 CE
 マーキング適合 / 省電力 ECO 設定機能付き / 駆動部3年保証 /
 本体寸法 634(W)×550(D)×340(H)mm / 質量 80kg / 電源
 AC100V±10V, 15A, 50/60Hz / 標準価格 ¥950,000(税別)

**himac NEW デザインコンセプト 第1弾!**

シンプルでありながらこだわりを感じさせる新しい himac デザインの登場です。
 操作パネルは当社初採用の静電式タッチパネル。
 使っていないときは周りに溶け込む静謐な存在。
 しかし、一旦電源 ON するや深黒のパネルに LED の光が輝き始め、頼もしい
 ほどの存在感を発揮します。



ローター

- シールドカバー付き新型ローター 3 種類同時発売!
- 既発売中 CF-RN シリーズ 27 種類のローター
(TBH31 を除く) もお使いいただけます。

ローターは全て載せるだけ!
のクイックセッティング方式

himac WEBサイト YouTube@himac Channel
にてCT18Rの動画をご覧いただけます。

【製造・販売・保守】

工機ホールディングス株式会社 C&P 事業本部

東日本地区 03-6738-0860 西日本地区 0798-23-4125

株式会社工機ホールディングスは、2018年6月「工機ホールディングス株式会社」に社名変更いたしました。

URL <https://www.himac-science.jp>

himac 遠心機 お客様相談センター

0120-024125

受付時間 9:00~12:00 / 13:00~17:00 (土・日・祝日 受付休業中)





NEW 次世代共焦点レーザー顕微鏡システム

A1 HD25 A1 R HD25

株式会社 **ニコン**
108-6290 東京都港区港南2-15-3 (品川インターシティ C棟)

株式会社 **ニコンインステック**

www.nikon-instruments.jp/

140-0015 東京都品川区西大井1-6-3 (株) ニコン大井ウエストビル43階) 電話 (03) 6433-3982
製品お問い合わせ (フリーダイヤル) 電話 0120-586-617



Adding the Multiplex Factor to Your Confocal Imaging

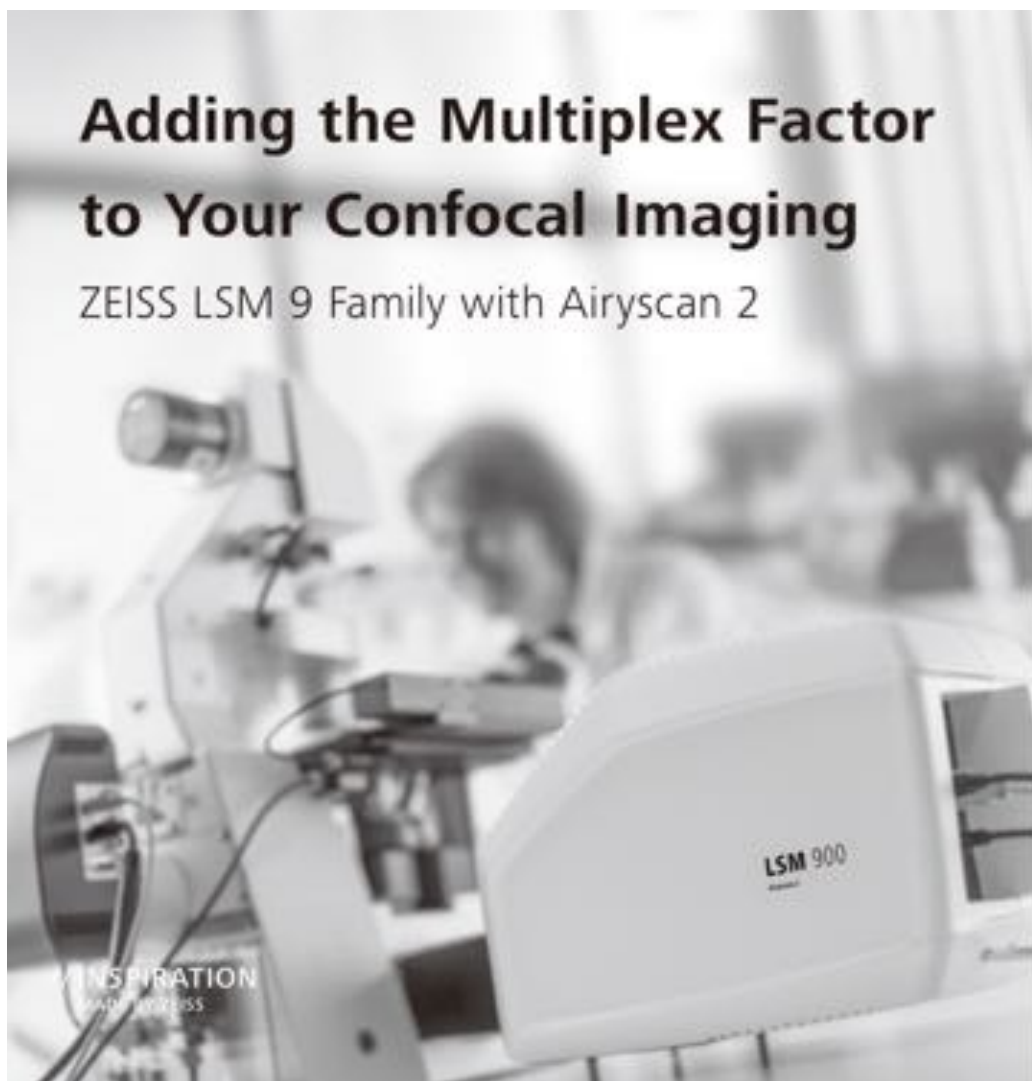
ZEISS LSM 9 Family with Airyscan 2



高速マルチプレックス搭載
マルチスペクトル共焦点顕微鏡

理想的な4Dイメージング共焦点顕微鏡プラットフォームであるLSM 9シリーズは、高速かつ試料に優しい共焦点イメージングを実現。Airyscan 2で複数のピクセルを並列に同時取得することが可能な新開発マルチプレックス機構を搭載できます。

www.zeiss.co.jp/microscopy



INSPIRATION
BY ZEISS

LSM 900

ペルチェでフロンフリー！ +15℃～+55℃ 消費電力は従来機の 1/5 で省エネにも貢献

恒温振とう培養機

BR-53FP

NEW

本体価格 ¥980,000



- 煩わしいフロンガス漏れ点検や回収手続き不要
- 使用温度範囲 +15℃～+55℃ (室温-10℃～室温+30℃)
一般的な培養に必要な温度範囲をカバー
- 往復/旋回切換式、20～300r/min

タイテック株式会社 販売サービス部 <http://TAITEC.net/>

〒343-0822 埼玉県越谷市西方2693-1 TEL: 048-988-8359 FAX: 048-988-8362 Email: senden@taitec.org

MALDI バイオタイパー 微生物迅速同定システム



食品、医薬品、農業、基礎研究など幅広い分野で活躍

- 従来法より短時間で低ランニングコスト
 - ユーザー独自のライブラリを作成でき、ユーザー間で交換や共有が可能
 - 16S rRNAシーケンス解析と高い一致率
- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ● 食品 <ul style="list-style-type: none"> ・コンタミネーションのトレース ・製品管理 ・ビール製造 ・サルモネラの迅速同定 ・魚と肉の動物種 | <ul style="list-style-type: none"> ● 農業・獣医/環境 <ul style="list-style-type: none"> ・バラスト水の解析 ・Taxonomy ・菌相解析 ・同定困難な微生物種 ・病原性ある・なしの差を確認するサブタイピング ・ある家禽のグループに特異的な微生物種のトラッキング |
|---|--|



MALDI-TOF MS

Innovation with Integrity

ブルカージャパン株式会社 ダルトニクス事業部

● 横浜営業所

〒221-0022 横浜市神奈川区守屋町 3-9
TEL: 045-440-0471 FAX: 045-452-1827

● 大阪営業所

〒532-0004 大阪市淀川区西宮原 1-8-201594 第 2c/A2F
TEL: 06-6398-8211 FAX: 06-6398-1118

本製品は研究用です。臨床での診断には使用できません。

1300シリーズ 安全キャビネット

エアロゾル曝露を防止し、クリーンな作業環境を提供!

Thermo Scientific™ 1300シリーズ クラスII 安全キャビネット

- 微生物や遺伝子組換え生物を封じ込める安定したパフォーマンス
- 人間工学に基づいた使いやすいデザイン
- エアフローバランスを自動調整する優れた安全性
- SmartPort を装備し真空チューブやケーブルを引き込み可能
- HEPAフィルターの交換目安を表示するインジケーター装備

※HEPAフィルターの保証は5年



国際規格NSF/ANSI 49適合

For general laboratory use only. Not for use in diagnostic procedures. © 2019 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved. All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified.

©2019 Thermo Fisher Scientific Inc. 無断複写・転載を禁じます。
ここに記載されている会社名および製品名は、各社の商標または登録商標です。
ここに記載されている内容は、2019年6月現在の内容です。予告なく変更することがあります。
研究目的以外には使用しないでください。

サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社

お問い合わせ ☎ TEL: 0120-763-670

info.LPG.jp@thermofisher.com www.thermofisher.com

ThermoFisher
SCIENTIFIC

微生物のライブセルイメージングのための 顕微鏡設置型培養装置

CellASIC® ONIX2

- 還流・温度・ガス環境の3つの環境制御が可能
- バクテリアや酵母を長期間培養しながら
単一焦点面での観察が可能
- 自由度の高い実験系の設計が可能



ONIX2の詳細はこちらから

ONIX2

検索

メルク株式会社

ライフサイエンス リサーチ事業部
〒153-8527 東京都目黒区下目黒1-4-1 アムコタワー5F
製品の最新情報は こちら www.merckmillipore.com/ja
E-mail: grs@merckgroup.com
Tel: 03-4531-1140 Fax: 03-5434-6839



Millipore.

Preparation, Separation,
Filtration & Testing Products

TECHNOPRO
R&D

バイオ・医薬分野の受託研究サービス

テクノプロ・R&D社
リサーチセンター

セカンドラボの活用で研究が加速する

民間企業、公的研究機関、大学をはじめ 200 社以上のクライアントからの受託実績を持つテクノプロ・R&D 社のリサーチセンターは、バイオ・医薬分野の研究・実験をお客様に代わり行うセカンドラボとして研究開発活動の効率化とスピードアップを実現します。



受託研究サービスの詳細についてはホームページをご覧ください。

<https://researchcenter-technopro.com/>



主な受託ラインアップ

- 微生物培養試験
- 天然物の精製 / 製薬プロセスの最適化
- 修飾ペプチドの合成や生理活性評価
- 組換えタンパク質の発現・精製
- 細胞機能および被験物質の効果評価
- 遺伝子安定導入細胞の樹立
- 創薬スクリーニング系の設計と構築



株式会社テクノプロ テクノプロ・R&D社 神戸リサーチセンター
〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町 5-5-2 神戸国際ビジネスセンター 4F
TEL 078-304-7581

当社はテクノプロ・ホールディングス株式会社（東証一部：8020）のグループ企業です。

テクノプロR&D

高機能遺伝子デザイン技術研究組合 (TRAHED)

Technology Research Association of Highly Efficient Gene Design

<http://www.trahed.or.jp/>



since 2012

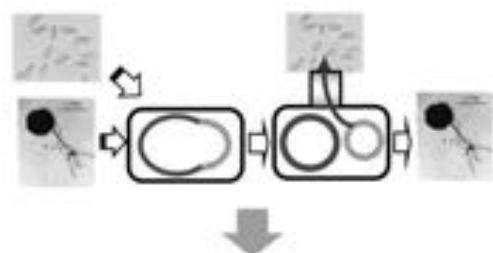
遺伝子の設計及び合成による機能性物質生産に関する試験研究、委託研究

TRAHEDゲノム合成研究センター

ゲノム設計、完全合成から細胞への導入法の開発

研究開発項目

- ・対象ゲノムは微生物、動物、植物
- ・独自技術にもとづく、ゲノム合成
- ・独自技術にもとづく、DNAの細胞導入
- ・共同研究、委託研究にも対応



アカデミア、ヘルスケア、ものづくり etc.

AMED委託事業

バイオ医薬品の高度製造技術の開発

研究開発項目

- ・低分子抗体大量生産
- ・高生産ピキア酵母の独自育種
- ・遺伝子構造、配列の最適化
- ・長鎖DNAの自動合成システム
- ・Genome Design Cycleの活用



「次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業」

品種改良を加速する 新規GRAS-Di®技術による ゲノム解析サービス

- 豊富な解析事例と丁寧なコンサルテーション
- ゲノム育種プロジェクトをサポートします

詳細はこちらから www.eurofinsgenomics.jp/jp/service/ngs/gras-di.aspx

ユーロフィンジェノミクス株式会社 次世代シーケンスサービス
〒143-0003 東京都大田区京浜島 3-5-5 日通京浜島センター新棟2F
Tel: 03-5492-7214 E-mail: ngs-jp@eurofins.com

 eurofins | Genomics

次世代シーケンス

メタゲノム解析

de novoゲノム解析

をご検討の研究者の皆様

**High Speed
High Throughput
High Quality Data** が提供できる受託解析

このようなお客様にオススメの
受託サービスの企業です。

- ・ 価格をなるべく安く解析したい。
- ・ 多様なプラットフォームで解析したい。
- ・ テータ解析もやって欲しい。
- ・ 研究目的にあったゲノム解析から提案して欲しい。

 Humanizing Genomics
macrogen
JAPAN

E-mail : ngs@macrogen-japan.co.jp

微生物の
分離・濃縮・計測システム



微生物汚染リスクモニタリングシステム

ELESTA™
エレスタ

培養不要で
菌数を簡単カウント



バクテリア迅速検出装置

rapisco
ラピスコ

専用の濁度測定モードで、
簡単チェック



吸光度計

PICOEXPLORER
ピコエクスプローラー



科学技術の進歩・発展のために

ヤマト科学株式会社

本社 〒104-6130 東京都中央区越前1-8-1 越前トリトンスクエア Y棟 30階

お客様総合サービスセンター

☎ **0120-405-525**

携帯電話からは **0570-064-525**

【受付時間】9:00～17:30 ※土・日・祝日・振替休日を除く



www.yamato-net.co.jp

COMFORTABLE

CLEAN

showa
Where Science Lives



安全・快適・清浄な実験環境を
トータルでサポートする
昭和科学株式会社

Human, Mouse, Ratの遺伝子をノックダウン！！ siRNA設計システム

I. siDirect®

商用版siDirect®は、東京大学西郷薫教授、程久美子助教授、森下真一教授等のウェット・ドライ研究成果および高性能siRNA配列・設計に関する基本特許等を基盤に、創薬研究に必須の機能を強化したRNAi配列設計システムです。

ライブラリの詳細は、添付のリストをご参照ください。

カイネース、イオンチャンネル、膜トランスポーター、トランスポーター、転写制御因子、核酸結合遺伝子のライブラリにつきましては、RNAi社ホームページ

<http://www.rnai.co.jp/products/index.html>

で、遺伝子名、アクセッションナンバー、遺伝子IDなどから検索することができます。
その他のライブラリについては、弊社担当者または、RNAiまでお問い合わせください。

II siPerfect® オーダーメイドsiRNA、オーダーメイドキメラ

siDirectより配列を検索していただき合成するサービスになります。

10 nmolからmg、gオーダーの規模で合成致します。

仕様（10nmol規模）

価格	非営利目的アカデミア、ライセンサー向け 1種類 ¥15,000（税別）
ご注文単位	1回当たり4種類以上のご注文より承ります。
提供形態	アニーリング済み2本鎖、カラム精製、水溶液（50μM）です。 （ご要望により、ドライアップもいたします。）
保証量	10 nmol ※10cmシャーレを用いて1mlでご利用の場合、約750回相当。 ※通常の実験で用いられる濃度より低い濃度で高いサイレンシング効果が得られています。
納期	1～2週間 MITから試薬向けsiRNA製造ライセンスを受けたSigmaProligo社の国内製造拠点にて合成し、短納期を実現しました。

㈱和科盛商会

東京本社 TEL:03-3815-4041 FAX:03-3815-4048

横浜営業所 TEL:045-290-4441 FAX:045-290-4440

つくば営業所 TEL:029-846-7821 FAX:029-846-7822

URL <http://www.wkm.co.jp/>

埼玉営業所 TEL:048-782-7041 FAX:048-665-5720

水戸営業所 TEL:029-219-5681 FAX:029-287-1120

企業・営利団体に所属のお客様の場合、ご利用に先立ち、ライセンス契約を締結していただく必要があります。

商品にご興味をお持ちいただいた場合は、お問い合わせください。

革新的な育種技術で産業の未来を拓く

製品概要:

ARTP(室温常圧プラズマ)は、従来の低圧気体放電プラズマと比較して、プラズマジェットが温度が低く、放電が均一で、化学的活性粒子濃度が高いなどの特徴があります。ARTP 技術に基づいて、中国清華大学の関連チームとの連携で、世界初のプラズマ手段によって微生物を変異させ育種する専用機器『ARTP Mutagenesis Breeding Machine』を開発しました。コンパクトな構成、簡単な操作、高い安全性が特徴です。また、突然変異率が高く、誘導速度が速く、一回の変異操作(数分以内)で大容量の突然変異体ライブラリーを獲得できます。ハイスループットスクリーニング技術と一緒に利用すれば、効率的に育種や品種改良を実現することができます。



製品特徴:

- ①非遺伝子組み換えにより、生物の安全性を保証
- ②応用範囲が広い、突然変異性が高い
- ③独自のヘリウムプラズマ誘導テクノロジーで、エネルギーが強い、遺伝子破壊能力が高い
- ④簡易なメンテナンスと低ランニングコスト

応用分野:

原核生物(細菌、放射線菌など)、真核生物(カビ、酵母、藻、高等真菌など)及び植物細胞、動物細胞、魚受精卵

お問い合わせ先:アズワン株式会社 ライフサイエンスグループ 千(う) (メール:t-yu@so.as-1.co.jp)

マルチモードプレートリーダー **Nivo**TM



- 世界屈指のコンパクトサイズ
幅 20 cm × 奥行 50 cm × 高さ 27 cm、重量 13 kg
- モノクロメーターに匹敵する柔軟性、
32 枚搭載可能なフィルターホイールシステム
- ダイクロイックミラー搭載で高感度を実現
(同価格帯製品随一の感度)
- スペクトロメーター (吸光度: 波長可変)、
O₂/CO₂ 制御など豊富なオプション
- OS に依存しないソフトウェア / 1 クリック解析

株式会社 **パーキンエルマージャパン** www.perkinelmer.co.jp

ディスカバリー・アナリティカル・ソリューションズ事業部 ライフサイエンス営業本部

本社 〒240-0005 横浜市長谷区瀬戸町 134 横浜ビジネスパーク テクニカルセンター 4F TEL. (045) 339-5862 FAX. (045) 339-5872



細胞解析を変える ベックマン・コールター

コンパクトフローサイトメーター

CytoFLEX ファミリー

革新的な分解能で細胞解析をサポートします。

- 優れた感度
- 微生物やナノ粒子の解析
- 豊富な交換フィルターセット
- 容易なアップグレード
- マルチカラー解析を加速する
インタラクティブなソフトウェア



CytoFLEX LX
最大 6 レーザー 21 カラー



CytoFLEX
最大 3 レーザー 13 カラー



CytoFLEX S
最大 4 レーザー 13 カラー

ベックマン・コールター株式会社

〒135-0063 東京都江東区有明3-5-7 TOC有明ウエストタワー

お客様専用 ☎ 0120-566-730 <http://www.beckmancoulter.co.jp/>



恒温槽型 マルチウェイ式振とう培養機
PRXY シリーズ



最大架数98本
500mlフラスコ架数最大で98本まで



マルチウェイ式
往復運動、回転運動の両振とう方式および
振幅を切り替えて使用することが可能



恒温槽型
ファンヒーターと冷凍機による温度調節

※写真はPRXY-12を以て、製品の品番や仕様の理由により、仕様・外観は予告なしに変更することがあります。

お問い合わせ窓口



株式会社 プリス 理化学機器部
川口事業所・バイオテクニカルセンター

〒332-0023 埼玉県川口市飯塚 3-16-11
TEL : 048-258-5335
FAX : 048-258-0463



株式会社 丸菱ハイオエンジニア
B. E. MARUBISHI Co., Ltd.



培養装置 丸菱



<http://www.bemarubishi.co.jp/>

シーズ発掘から事業化までシームレスに 支援を行うNEDOのプラットフォーム

研究開発成果の実用化・事業化支援事業 中堅・中小企業 大学等

⇒技術を以下の分野の研究開発に生かしたい方

- ④ 新エネルギー等のシーズ発掘・事業化に向けた技術研究開発事業
- ⑤ 戦略的省エネルギー技術革新プログラム ※現在公募中。
- ⑥ 課題解決型福祉用具実用化開発支援事業
- ⑦ Connected Industries推進のための
協調領域データ共有・AIシステム開発促進事業
- ⑧ ベンチャー企業等による宇宙用部品・コンポーネント開発助成
- ⑨ AIチップ開発加速のためのイノベーション推進事業
- ⑩ 国際研究開発/コファント事業



次世代プロジェクトシーズ発掘事業

⇒革新的な新技術シーズをお持ちの方

NEDO先導研究プログラム/

- ① 新技術先導研究プログラム
- ② 未踏チャレンジ2050

大学等 中堅・中小企業

マッチング支援事業

⇒ビジネスへのマッチングをご希望の方

- ① マッチングスペース
- ② 金融マッチング
- ③ シリコンバレー研修
- ④ K-NIC
- ⑤ S-Matching
- ⑥ ビジネスマッチング

ベンチャー

中堅・中小企業

研究開発型ベンチャーの起業家支援事業

⇒Tech系ベンチャーの起業をご検討の方

- ③ 研究開発型スタートアップ支援事業
- ③-1 NEDO Technology Commercialization Program(TCP)※
- ③-2 NEDO Entrepreneurs Program (NEP)
- ③-3 シード期の研究開発型ベンチャー (STS) への事業化支援※
- ③-4 橋渡し研究開発促進による実用化支援 (CRI)
- ③-5 企業間連携スタートアップ (SCA) に対する事業化支援
- ③-6 高度専門産業支援人材育成プログラム (SSA)

ベンチャー 大学等

死の谷

国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)
〒712-8554 神奈川府川崎市中原区大田町1310番地ニュー・イノベーションセンタービル5階
新エネルギー部 TEL: 044-520-5281 E-mail: shoumei@nedo.go.jp
イノベーション推進部 TEL: 044-520-5170 E-mail: inv-caravan@nedo.go.jp

バイオのこれからってなんだろう??

生物資源



デジタル



安全性

<p>国内最大級 約9万株の微生物を扱う 生物遺伝資源施設</p>	<p>眠ってる生物資源。 活かしませんか?</p> <p>DBRP 生物資源データプラットフォーム</p>	<p>M-RINDA Microbial Risk Information Database 微生物有害情報データベース</p>
<p>NBRC NEW 微生物カクテル</p> <p>微生物解析のための計測レファレンス NBRCでは国内初の計測レファレンスとなる「NBRC微生物カクテル」を開発し、提供を始めました。15種類のNBRC株の菌体を等量混合した「菌体カクテル」とDNAを等量混合した「DNAカクテル」の2種類あります。</p>	<p>埋蔵菌発掘プロジェクト</p> <p>あの頃のあの味が 新しい味を生み出す</p> <p>目の目をみらなかつた あれ5の味が</p> <p>新たな用途発掘へ</p> <p>フリーザーに眠っているその株に新たなチャンスをご利用ください! 埋蔵菌情報を必要に応じて!</p>	<p>有害菌情報リスト MiFu Safety</p> <p>微生物有害情報データベース 最新の有害菌情報や最新の危険性に関する情報を提供し、有害菌のリスクを低減させます。</p>

超高速液体クロマトグラフ

Nexera

series Ultra High Performance
Liquid Chromatograph

EXPERIENCE NEW BENCHMARKS

お客様の分析ワークフローに対するさまざまな改善要望に応えるべく、保持時間や検出量の試料注入での優れた再現性能、高速多検体分析、低キャリアオーバー、試料の自動前処理技術、高感度検出、消耗部品の耐久性能向上など、高速液体クロマトグラフは常にお客様とともに進化し続けてきました。また、IoTやクラウドを活用したネットワーク技術により、ラボ内の機器情報を自動的に収集することで、装置の稼働状況を監視するだけでなく、いつでも最高の状態で装置が使用できる環境が容易に構築できるようになりました。

島津製作所は、これらの最新技術をさらに進化、融合させることで、「分析装置自身が考えて、お客様の分析ワークフローを支援する」という今までにない体験を提供します。

Intelligence, Efficiency, Designのすべてが新たな業界標準となるUHPLC。それが新しいNexera seriesです。



株式会社 島津製作所 分析計測事業部 Nexeraseries.com

深海リソース提供のご案内



検体試料等
(100 個体以上で検出)



D-アミノ酸



ホネクイハゲムシの産卵

JAMSTEC では「しんかい 6500」等を用いて深海極限環境に生息する微生物の研究開発を行っています。これらの分離源である深海堆積物を外部機関でもご利用いただけます。

深海バイオリソース

深海堆積物
微生物菌株
ゲノム情報

民間企業様
大学・研究機関様
産業利用・学術利用
の双方に
ご利用頂けます

イノベーション
の共創へ

【お問い合わせ】

国立研究開発法人海洋研究開発機構

深海バイオリソース研究グループ

電話：046-867-9833

E-MAIL：oip_deepseabio@jamstec.go.jp



※ 現在は深海堆積物のみを試験提供しています。なお、微生物菌株の試験提供開始は令和元年度後半から末頃、ゲノム情報の提供は令和2年度頃に開始予定です。

Scout Optimal Purification Condition Automatically !

NGC Scout 10 クロマトグラフィーシステム

バッファー自動調製機能により、バッファー調製の手間から開放。

自動バッファーpH検出 (スカウティング)により、精製条件検討も
簡単・迅速に行えます。



主な仕様

- ✓ 流速 10 ml/min (グラジエントモード)
20 ml/min (ハイフローモード)
- ✓ 耐圧 25.2 MPa (3,650 psi)
- ✓ 正確性 $\pm 2\%$ (0.1~10 ml/min)
- ✓ 検出 UV: 280nm or 255nm
CD: 0.01 - 999 mS/cm

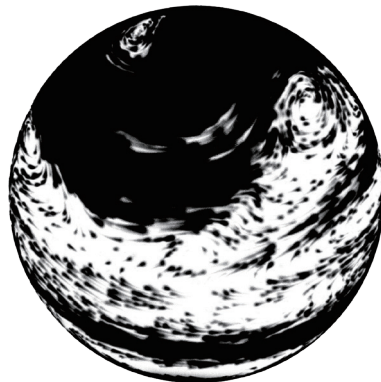
主な標準装備品

- ✓ タッチスクリーン、
ミキサー、インジェクションバルブ、
バッファーブレンドバルブ、
pHモニター、フラクションコレクター、
コントロールソフトウェア、Note PC

展示ブースにて実機展示中です。是非お立ち寄りください。

BIO-RAD

微生物科学のちからで 地球のサポーターになりませんか？



ONE EARTH GUARDIANS 育成プログラム

地球からまなび、
地球を守る

私たちは自分たちの豊かな生活のために、
これまでいっただれだけのダメージを
地球に与え続けてきたのでしょうか。

一〇〇年後、人類が地球上の
あらゆるものと共存していける
世界を作るために必要な人材。

それは一人の天才的な専門家ではありません。
自らも専門家でありながら、
俯瞰的な視点で人を結びつけ、
新しい価値を創造することのできる
「巻き込み力」を持った科学者です。

東京大学大学院農学生命科学研究科ではそれを
「地球医 = One Earth Guardians」
名づけ、彼らを育成する
プログラムを立ち上げました。

「地球医学 = One Earthology」の誕生です。

地球医を志す学生と、
サポーター企業を募集しています。

ブースも是非
お立ち寄り
ください



詳しくは Web で
www.one-earth-g.a.u-tokyo.ac.jp

謝辞

微生物ウィーク 2019 を開催するにあたり、以下の企業・団体様にご援助、ご協力を賜りました。心より御礼申し上げます。

協賛企業

アサヒビール株式会社
花王株式会社
株式会社カネカ
株式会社ちとせ研究所
株式会社 Mizkan Holdings
協和発酵バイオ株式会社
栗田工業株式会社
合同酒精株式会社
大成建設株式会社
長瀬産業株式会社
日東薬品工業株式会社
日本農薬株式会社
ノボザイムズ ジャパン株式会社
三井化学アグロ株式会社
三菱ケミカル株式会社
Meiji Seika ファルマ株式会社
ライオン株式会社

展示出展企業・団体

アズワン株式会社
株式会社サンキ精機
株式会社島津製作所
株式会社センシュエ科学
株式会社トミー精工
株式会社ニコンインステック
株式会社パーキンエルマー・ジャパン
株式会社ブリス
株式会社マクロジェン・ジャパン
株式会社丸菱バイオエンジ

高機能遺伝子デザイン技術研究組合
(TRAHED)
国立研究開発法人海洋研究開発機構
(JAMSTEC)
国立研究開発法人新エネルギー・
産業技術総合開発機構 (NEDO)
タイテック株式会社
独立行政法人製品評価技術基盤機構
(NITE)
バイオ・ラッド ラボラトリーズ株式会社
メルク株式会社
ヤマト科学株式会社
ユーロフィンジェノミクス株式会社

広告掲載企業

株式会社テクノプロ
株式会社和科盛商会
カールツァイス株式会社
工機ホールディングス株式会社
サーモフィッシャーサイエンティフィック
株式会社
昭和科学株式会社
ブルカー・ジャパン株式会社
ベックマン・コールター株式会社

(2019年7月2日現在)



微生物ウィーク2019 講演要旨集（簡易版）
2019年7月22日 発行

発行・編集 微生物ウィーク2019開催実行委員会
113-8657 東京都文京区弥生1-1-1
東京大学 生物生産工学研究センター内