

「醸造微生物機能の高度利用に関する研究」

(平成10年度～平成12年度)

研究代表者 宮川 都吉 (広島大学) 他12機関

研究の概要・目標

1 何を目標としているか
酵母による各種機能性物質の効率的生産系の確立

3年後の目標:

- ・生理活性物質探索系の確立と新規活性物質の取得
- ・有用糖脂質の効率的生産技術の開発
- ・高度不飽和脂肪酸の生産・利用技術の確立
- ・組換え型ダニアレルギーワクチンの生産技術の開発

2 何を研究しているか
機能性物質の酵母による生産系や探索系を構築する。

- ・酵母のシグナル伝達に作用する生理活性物質を効率的に探索可能な系を確立して、新規活性物質を探索するとともに、活性物質の作用機構を検討する。
- ・新規糖脂質生産酵母を探索して取得した新規株の最適糖脂質生産条件を設定するとともにその利用法を検討する。
- ・高度不飽和脂肪酸の高生産酵母の単離と、その脂質生産特性、脂肪酸生合成機構を解析する。
- ・微生物菌を宿主として、ダニアレルギータンパク質遺伝子を導入して、ダニアレルギーワクチンの効率的生産法を確立するとともに、ワクチン装効試験系を開発する。

3 何が新しいのか

- ・本研究で効率的生産を目指している機能性物質はいずれも新規物質またはまだほとんど研究が行われていない物質である。

諸外国の現状等

1 現状および我が国の水準
我が国は長年にわたる伝統的醸造・発酵技術を活かし、本分野では諸外国に例のないユニークな研究蓄積を有している。
4つの研究分野で実施している研究は、国内外いずれにおいても、他ではほとんど行われていない、新しい研究である。

(世界との水準の関係)

- ・生理活性物質探索系の確立:
当グループが約10年間にわたって研究してきた酵母の基礎研究は世界最高水準にある。

- ・有用糖脂質の効率的生産の開発:
糖脂質型生物界面活性剤の研究を実施しているところは、現在他には世界でもほとんどないのが現状である。

- ・高度不飽和脂肪酸の生産・利用技術の確立:

脂肪酸の高度不飽和化に働く遺伝子は、世界で最初に(米国グループとほぼ同時に)クローン化することに成功している。

- ・組換え型ダニアレルギーワクチンの生産および薬効試験:

新規のダニアレルゲンの同定に多数成功しており、これらを利用する研究を実施している。

研究進展・ 成果がもたらす利点

1 世界との水準の関係
我が国の醸造産業における伝統的な微生物である、酵母やこうじ菌の物質生産への高度利用は、日本独自の技術になりうるものである。

2 波及効果

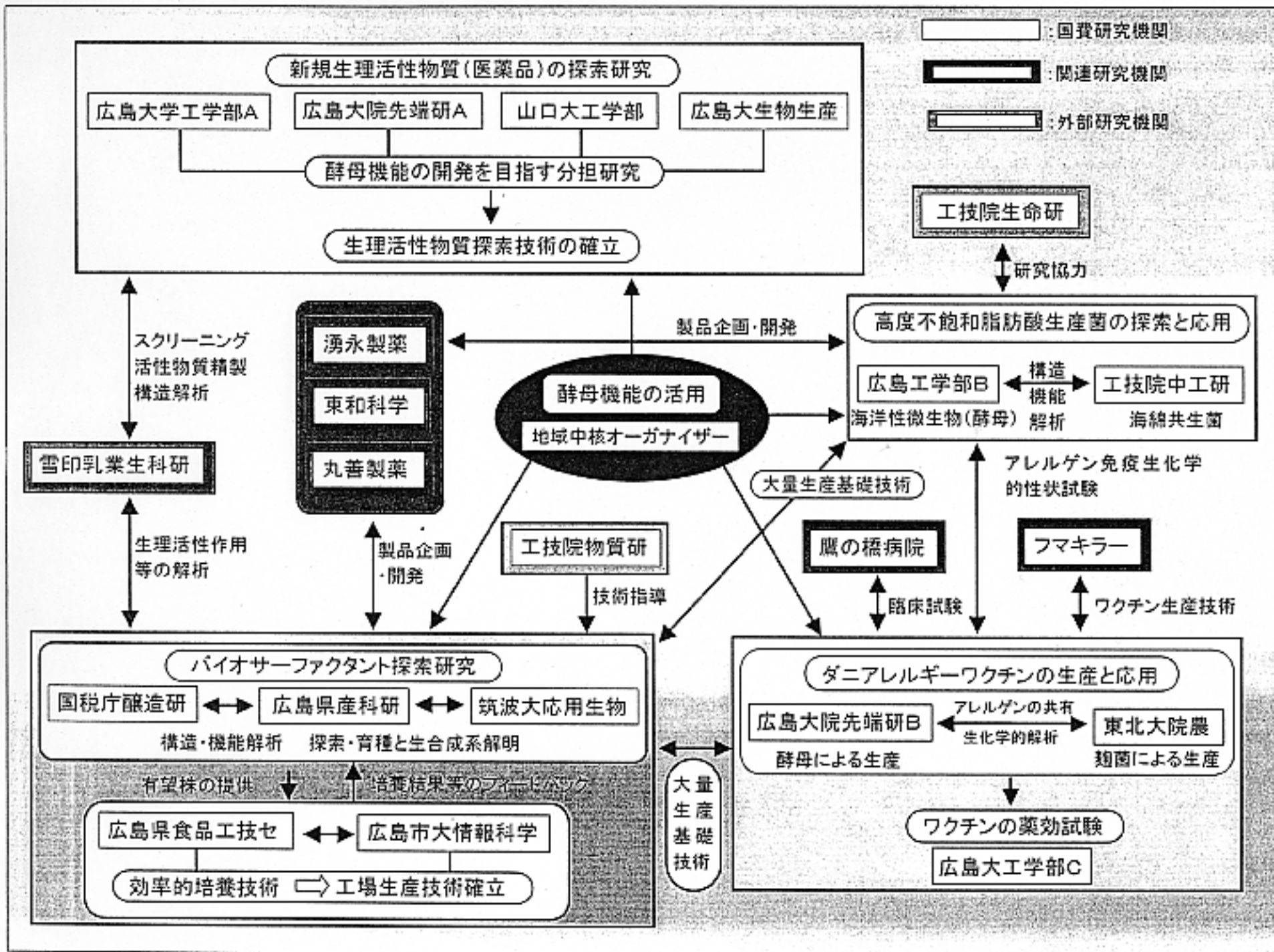
本研究で対象とする機能性物質は人間の健康・福祉に大変有用な物質であるため、目標の達成によって、産業化への期待が大変大きい。また、ここで開発する技術は、普遍的な手法の開発であるので、他の機能性物質生産系の開発を格段に促進させる。

- ・生理活性物質探索系の確立では、既にいくつかの既知物質が、従来知られる性質では説明できない新規機能を有するものとして再発見された。これらの物質の作用に関する新たな展開が期待できる。

- ・有用糖脂質の効率的生産の開発では、糖脂質生産能が高い新規株の取得に成功しており、抗ガン活性など糖脂質の生理活性も確認している。そのため、環境負荷の低い界面活性剤、医薬品として、工業的実用化を目指している。

- ・高度不飽和脂肪酸の生産・利用技術の確立では、ドコサヘキサエン酸(DHA)などの高度不飽和脂肪酸の真核微生物を用いた新しい生産技術と利用技術を確立することで、機能性食品を始め化粧品、医薬部外品等への展開が期待できる。

- ・大腸菌で生産する従来法にくらべて、より高等な真核微生物に属する酵母やこうじ菌により生産するダニアレルゲンは、ワクチン生産に応用する際に生じる問題が少ないことが期待できる。



醸造微生物を利用した機能性物質生産技術の確立

所用経費一覧

研究項目	研究担当機関	研究担当者	所用経費 (千円)
1. 酵母の機能開発と生理活性物質探索系の開発			
①酵母の変異形質を活用する生理活性物質探索系の開発	広島大学大学院 先端物質科学研究科	宮川都吉	53,637
②酵母を利用した制がん剤の開発	広島大学工学部	土屋英子	9,259
③シグナル伝達経路に作用する物質の探索	山口大学工学部	赤田倫治	8,952
④酵母を用いたトランスグルタミナーゼ活性調節物質の開発	広島大学 生物生産学部	池上 晋	9,405
2. バイオサーファクタントの探索と効率的生産技術に関する研究			
①糖脂質生産微生物の育種と応用	広島県産業科学技術研究所	角川幸治	79,703
②微生物生産糖脂質の生合成経路の解明及び新規糖脂質の創製	筑波大学 応用生物化学系	野村暢彦	8,211
③微生物による糖脂質の大量生産技術の開発	広島県立食品工業技術センター	玉井正弘	11,396
④微生物による糖脂質の生産管理技術の開発	広島市立大学 情報科学部	矢野卓雄	7,910
⑤醸造排水から分離した酵母の生産するバイオサーファクタントの解析	独立行政法人酒類総合研究所(旧国税庁醸造研究所)	家藤治幸	10,761
3. 高度不飽和脂肪酸の生産及び利用技術に関する研究			
①高度不飽和脂肪酸の生産及び利用技術の開発	広島大学工学部	鈴木 修	24,196
②DHA 生産能を持つ海綿共生菌の探索、育種、大量培養技術の開発	独立行政法人産業総合研究所中国センター(旧工業技術院中国工業技術研究所)	山岡到保	6,710
4. ダニアレルギーワクチンの生産技術に関する研究			
①組換え型ダニアレルギーワクチンの酵母による生産	広島大学大学院 先端物質科学研究科	小笠和久	11,669
②換え型ダニアレルギーワクチンのこうじ菌による生産	東北大学大学院 農学研究科	五味勝也	8,061
③組換え型ダニアレルギーワクチンの薬効試験	広島大学工学部	重田征子	11,536
合 計			261,406

研究成果の概要

課題名(実施年度): 醸造微生物機能の高度利用に関する研究(平成10~平成12年度)

地域中核オーガナイザー(氏名・所属): 宮川 都吉(広島大学大学院・先端物質科学研究科)

【研究成果の概要】

本研究は酵母およびこうじ菌の機能を高度に利用して、有用な機能性物質の効率的探索および効率的生産に関する技術の確立を目指した。対象とする物質により4サブテーマで構成される。いずれも新規物質を探索あるいは、従来生産が困難であった機能性物質の効率的生産をを目指した。各サブテーマの主要な成果は以下の通り。

酵母の機能開発と生理活性物質探索系の開発では、他ではまだ試みられたことのないと思われる生理活性物質の“ポジティブスクリーニング”を各分担者が考案してスクリーニングを実施した。いずれの場合とも、活性物質のターゲットはがん抑制、免疫抑制、糖尿病や痴呆症の治療への用途が期待される物質である。微生物培養液およびケミカルライブラリーを用いてスクリーニングを実施し、有望な活性物質が多数取得されている。酵母による活性物質ポジティブスクリーニングの有用性を示す先駆的な例といえる。

バイオサーファクタントの探索と効率的生産技術の研究では、国内各地で採取したサンプルより、糖脂質生産酵母のスクリーニングを大々的に実施し、806株を糖脂質生産酵母と判定した。糖脂質MEL生産能の特に高い株を *Kurtzmanomyces* 属酵母と同定し、本株によるMEL高効率生産条件を確立した。また、廃水処理酵母 *Hansenula* が油脂資化処理の菌に生産する乳化物質が新規セレブロシドであることを明らかにした。

高度不飽和脂肪酸の生産及び利用技術の研究では、高度不飽和脂肪酸(FUFA)を高量に蓄積する微生物を探索するとともに、醸造微生物を宿主とする脂質生産技術の開発並びにFUFAの食品及び医薬品としての利用技術の確立を目指す研究を行った。特に、ドコサヘキサエン酸およびカロテノイド色素を生産する微生物を取得し、ラビリンチュラ類であると同定した。

ダニアレルギーワクチン生産技術の開発では、ダニアレルギーに深く関与しているダニ主要抗原タンパク質 Derf1 の酵母およびこうじ菌を宿主とする分泌発現系を構築して、Derf1 大量生産系を確立した。これにより、Derf1 の安定精製が容易になり、アレルギーの減感作治療に精製標品を供給可能となった。さらに、組み換え型ダニアレルギーワクチンの薬効評価系を確立した。

研究成果公表等の状況<課題全体>

課題名(実施年度):醸造微生物機能の高度利用に関する研究

地域中核オーガナイザー(氏名・所属):宮川 都吉(広島大学大学院 先端物質科学研究科)

【研究成果発表等】

	原著論文による発表	左記以外の誌上発表	口頭発表	合計
国内	7(1)件	14 件	141 件	162(1)件
国外	51(5)件	0 件	18(1)件	69(6)件
合計	58(6)件	14 件	159(1)件	231(7)件

(注:既発表論文について記載し、投稿中の論文については括弧書きで記載のこと)

【特許出願等】 7 件 (国内 7件、国外 0件)

【受賞等】 1 件 (国内 1件、国外 0件)

日本農芸化学会 2000 年度論文賞 (平成 13 年 3 月)広島大学 宮川 都吉

【主要雑誌への研究成果発表】

Journal	Impact Factor	サブテーマ 1	サブテーマ 2	サブテーマ 3	サブテーマ 4	合計
Nature	28.833	1				28.833
EMBO J.	13.171	1				13.171
Mol. Cell. Biol.	9.571	1				9.571
Cancer Res.	8.460		1			8.460
J. Biol. Chem.	7.199	2	1			21.597
Mol. Microbiol.	6.086	1				6.086
J. Cell Sci.1	5.453	1				5.453
Genes Cells 3	4.281	3				12.843
Nucleic Acids Res.	4.878	2				9.756
EBS Lett.	3.581	1				3.581
Eur. J. Biochem.	3.249	1				3.249
主要雑誌小計		14	2			122.6
発表論文合計		36(2)	9(2)	10(2)	17	72(6)