

生命工学科

<http://www.ab11.yamanashi.ac.jp/ABF/BT/index.html>



微生物を利用した環境調和型技術の開発

山梨大学 工学部 生命工学科担当

教授 宇井 定春 e-mail : ui@yamanashi.ac.jp

准教授 野田 悟子 e-mail : nsatoko@yamanashi.ac.jp

准教授 大槻 隆司 e-mail : tohtsuki@yamanashi.ac.jp

技術専門職員 矢崎 伸一 e-mail : yazakis@yamanashi.ac.jp

URL : <http://www.ab11.yamanashi.ac.jp/ABF/No4/uiken-top.html>

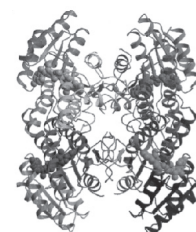
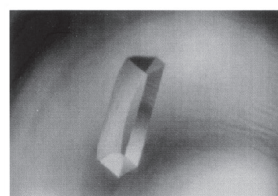
微生物に学ぶ

自然環境中のあらゆる所には膨大な種類の微生物がたくさん棲息しており、わずか1グラムの土の中にも、10億の微生物がいると言われています。古くから私たち人間は、微生物の持つ機能を利用して来ました。漬け物や奈良時代から伝わる藍染めにも微生物が関係しており、発酵という機能により漬け物にうま味が出たり、染物がうまくなったりするのです。自然環境中の微生物の中には、まだ知られていないすごい能力を持つ種類がたくさんいると予想されています。そのような微生物の能力を学び、利用することで、地球上に優しい環境調和型社会をつくることのできるのではないかと期待されています。当研究室では分子レベル、細胞レベルの両面から、微生物機能の謎を解き明かし、応用することを目的としてさまざまな研究を行っています。

構造情報に基づく酵素の分子設計

多くの物質には、同じ構造式であっても、官能基の付く向きの違いによって光学異性とよばれる構造の違いがあります。光学異性体は性質が異なるために、工業製品や薬品をつくる時にはとても重要になります。例えば、うま味調味料として

有名なグルタミン酸はL体で、光学異性体のD体ではうま味を感じません。光学異性体は構造が同じであるため、化学的に合成仕分ける事は難しいのですが、微生物は効率的に合成を行います。私たちは、2,3-ブタンジオールデヒドロゲナーゼという酵素をモデルに、酵素がどのようにして光学異性体を作り分けるのかを分子レベルで調べ、その情報をもとにして様々な物質の異性体を効率的に造るための基礎研究を行っています。



L-BDH の結晶と酵素四量体構造モデル

環境微生物の機能の解明と利用

自然環境中の微生物は、地球規模での物質循環に関わっています。物質循環の主役である微生物の機能を利用、制御することで、環境修復や温暖化を初めとした環境問題に貢献できるのではないかと期待されています。

石油等の化石燃料に対し、植物等に由来する再生可能な資源はバイオマスと呼ばれます。バイオマスをエネルギーや各種有機材料に変換して利用することができれば、環境問題に大きく貢献できます。しかし、穀物等の食糧と競合するバイオマスは、価格の上昇等が問題となっています。しかし、非可食性のバイオマスの利用は難しく、有効利用にはさらなる技術開発が必要とされています。私たちは、エネルギー源の多元化と廃棄物の有効利用を目指して、微生物を利用したバイオマスの利用技術の開発を行っています。

今までの生物工学は、有用な生物を純粋培養することでその能力を利用してきました。しかし、自然環境中では微生物が単独で生育していることは珍しく、ほとんどは多種類の微生物が共存して生育しています。このような微生物コミュニティでは、純粋培養では得られない機能や、高い生物活性を有している可能性があります。コミュニティ内の微生物間の相互作用や代謝を調べ、得られた知識を活用することで、バイオマスを効率よく分解・変換する技術を生み出す研究を行っています。

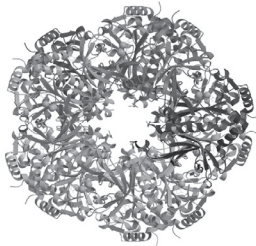
タンパク質の構造とはたらき -構造生物学-

山梨大学 工学部 生命工学科担当

教授 楠木 正巳 電子メール: mkusunoki@yamanashi.ac.jp

ホームページ: http://www.ab11.yamanashi.ac.jp/ABF/No2/Kusu_Lab/

生物の細胞には、たくさんのタンパク質や核酸などの生体高分子物質があります。このうちタンパク質は、様々な生理機能を担っています。酸素分子を運ぶヘモグロビン、でんぷんを加水分解するアミラーゼ、筋肉の主要な成分であるアクチン、ミオシンなどはよく知られています。タンパク質は温度を上げると、立体構造がくずれ、その機能を失います。つまり、タンパク質はその特異的な立体構造を通して、生理機能を発揮しています。構造生物学という分野は、タンパク質の立体構造を決め、その生理機能を明らかにする研究分野です。X線結晶解析やNMR分光法という方法でタンパク質の原子座標を決定することができます。



トウモロコシのグルタミン合成酵素の立体構造

私たちの研究室では、X線結晶解析の手法を使ってタンパク質の立体構造を決定し、その機能を研究しています。これまで、植物、動物、微生物のいろいろな蛋白質の結晶構造を決定しました。トウモロコシのグルタミン合成酵素、マウス脳タンパク質カルノシナーゼ CN2、海産無脊椎動物の溶血レクチン CEL III などの立体構造を明らかにしました。これらのタンパク質の種類は大変違っていますが、私たちの構造生物学の研究では、目的のタンパク質の遺伝子が*大腸菌*のプラスミドに組み込まれた材料から出発しており、実験方法はだいたい同じであります。また、結晶解析の実験装置やコンピュータ解析は自動化され高度に整備されているので、生物学専攻の学生でも、容易に研究することができます。

ES/iPS 細胞の増殖や分化を制御する

山梨大学 工学部 生命工学科担当

教授 黒澤 尋 電子メール: kurohiro@yamanashi.ac.jp

ホームページ: <http://www.ab11.yamanashi.ac.jp/ABF/No5/kurosawa/index.html>

【多能性幹細胞の分化制御】

多能性幹細胞とは、胚性幹細胞 (ES 細胞) や今話題の人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) のように、無限に増殖する能力とさまざまな細胞に分化 (細胞が専門化) する能力を兼ね備えています。ES 細胞は、受精卵から樹立された多能性幹細胞です。iPS 細胞は、京都大学の山中教授らによって最初に皮膚の細胞から樹立された多能性幹細胞です。これらの細胞の利用に際しては、心筋や神経などへ分化誘導する技術が必要になってきます。胚様体 (図 1) という球状の構造をつくる技術は重要であり、この胚様体の状態の良し悪しで、その後の分化効率が左右されてしまいます。私たちは、胚様体形成法という中核技術をより確かなものにするために、培養器材や培地組成、及びプロトコール (培養手順) について、ハイレベルな研究をしています。

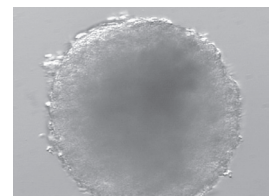


図 1 ES 細胞の胚様体

【iPS 細胞の品質評価と標準化】

iPS 細胞は再生医療、創薬、及び疾患研究への利用が期待されており、全世界ではすでに何万株もの iPS 細胞がつくられ、精力的に研究が進められています。ところが、樹立された iPS 細胞の性質は実に多様で、現状では「良い iPS 細胞」についての明確な定義はなく、iPS 細胞の評価法についても研究者の意見は一致していません。私たちは、iPS 細胞評価のグローバルスタンダードを確立するために、最先端の研究に取り組んでいます。

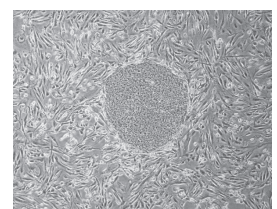


図 2 iPS 細胞のコロニー

自然界に習う生体関連物質のテクノロジー研究

山梨大学 工学部 生命工学科工学科担当

准教授 新森 英之 電子メール: shinmori@yamanashi.ac.jp

助教 小久保 晋 電子メール: susumu@yamanashi.ac.jp

ホームページ: <http://www.ab11.yamanashi.ac.jp/ABF/No7/index.html>

近年人間社会と自然界との調和が大きく叫ばれていますが、その中で生体の機能に習った科学はバイオテクノロジーの発展のみならず、ナノテクノロジーやナノバイオテクノロジーへの応用も期待されます。そこで我々は生体機能を利用した新規な機能性材料の開発や生命現象の分子化学的解明を目指しています。また生体物質に対する分子認識機能を付与した様々な化合物を人工的に合成し、その多彩な機能を細胞環境において解明することで、創薬化学やバイオセンサーへの適用さらには生体環境適合材料の開発等に関する研究を行っています。

1. 蛍光性オリゴ糖による糖質センサーの開発

糖鎖は生体内においてタンパク質と相互作用することによりさまざまな機能を示すことが知られています。たとえばタンパク質の寿命の制御、細胞同士の接着への関与、抗原決定基の生成といった機能を示すことがすでに知られています(図1)。また、糖鎖とレセプタータンパク質との相互作用はウイルスの感染や癌の転移といったメカニズムとも深く関わっていることが明らかにされています。近年このような細胞間のやり取りに糖鎖とタンパク質の相互作用だけでなく糖鎖同士の相互作用が関与していることが示唆されています。

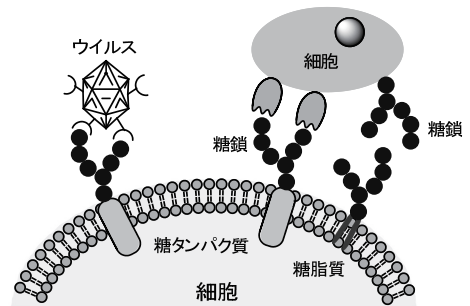


図1 細胞表層に存在する糖鎖

当研究室では、糖鎖-糖鎖間の相互作用について解明するために、蛍光標識したオリゴ糖を化学合成し、糖質との相互作用を色調や蛍光強度の変化等によって調査しています。さらに、工学的観点から蛍光標識オリゴ糖は、特定の糖質センサー、あるいは細胞表層糖鎖の可視化のための指標として発展させることが可能であると期待しています。

2. 生体親和性をもった金属ナノ粒子の構築

金属はナノメートルサイズまで小さくすることで特徴的な性質を示します。例えばそれは、色変化であったり、粒子の動きであったりします。近年これらの材料に興味をもたれ、金属ナノ粒子と呼ばれ、最先端技術への利用が期待されています。そこで当研究室では生体親和性をもった金属ナノ粒子を作り出し、その機能性材料としての価値を追求しています。具体的には以下の通りです(図2)。

- ①生体分子により安定化された金属ナノ粒子の作製と利用
- ②脂質親和性金属ナノ粒子の合成と動植物細胞への取り込み
- ③生体適合型金属ナノ粒子の電子授受を利用した各種デバイス

以上の事項を科学的に評価することで人類に役立つ機能性材料の構築を目指しています。

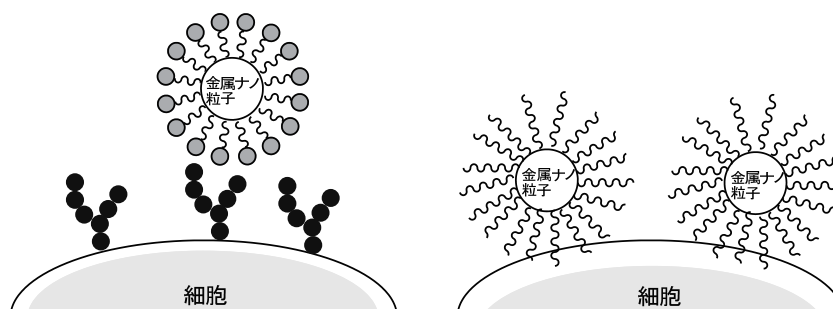


図2 生体親和性を有する金属ナノ粒子

豊かな食生活をつくる微生物酵素の研究

山梨大学 工学部 生命工学科担当

准教授 中村 和夫 電子メール：f5kn@yamanashi.ac.jp

ホームページ：http://www.ab11.yamanashi.ac.jp/ABF/BT/staff.html

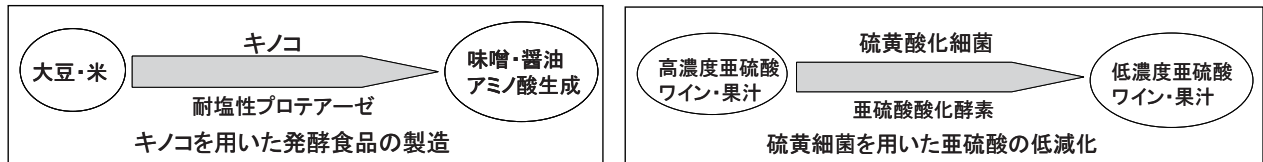
微生物酵素は食品製造に利用され、豊かな食生活を築いています。本研究室では、1) 食塩存在下で蛋白質を分解して発酵食品を作ることができるキノコのプロテアーゼと、2) アレルギー発症の原因となる高濃度亜硫酸を低減化することができる細菌の亜硫酸酸化酵素、について研究を行っています。

1. キノコの耐塩性プロテアーゼを用いた発酵食品の製造

キノコの発酵作用を用いて味噌、醤油などを製造するには「耐塩性のプロテアーゼ」を生産する食用キノコが必要です。本研究室では機能性醸造物を作るために、高濃度食塩存在下でも酵素活性を示すキノコを見つけ出し、その酵素の性質を解明しています。

2. 硫黄酸化細菌の亜硫酸酸化酵素を用いた亜硫酸の低減化

ワイン中の高濃度亜硫酸を酸化除去できる硫黄酸化細菌に含まれる「亜硫酸酸化酵素」の性質を研究しています。低濃度亜硫酸の食品は亜硫酸にアレルギーをもつ患者でも安心して食べられます。



油脂酵母によるバイオディーゼル燃料用油脂の生産に関する研究

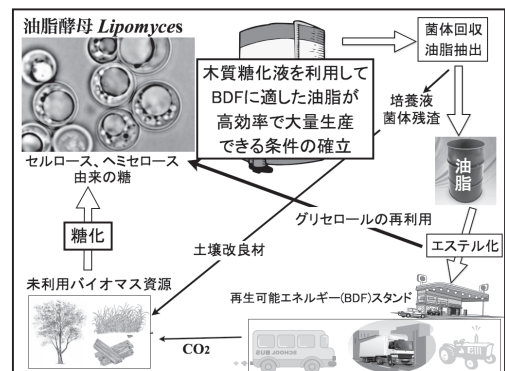
山梨大学 工学部 生命工学科担当

准教授 長沼 孝文 電子メール：tnaganuma@yamanashi.ac.jp

HP: http://www.ab11.yamanashi.ac.jp/ABF/No6/naganuma/Naganuma-labo.html

日本のエネルギーの多くの部分を占める化石燃料の使用は、地球温暖化に悪影響を与える CO₂ の排出量を増大させます。そして、その化石燃料もまたそう遠くない将来には枯渇の可能性が高いと云われています。それゆえ、日本が保有する資源の一つである未利用バイオマスを用いて、化石燃料に頼らない自国で生産可能なエネルギーの開発は急務です。

我々の研究室では、軽油に替わるバイオディーゼル燃料用の油脂の生産を目指しています。この研究の第一の課題は、未利用バイオマスから微生物の食糧となる糖質を得ることです。第二は、糖化して得られた木質由来の糖を油脂に変換する代謝機能を有する *Lipomyces* という酵母を用いて、世界に誇る日本の発酵生産技術により油脂を生産することです。一連の研究の中で、第一と第三の課題（微生物からの油脂の回収と燃料化）は、共同研究を行っている他大学や企業が研究を進めています。われわれは、第二の課題である発酵により高効率で多量の油脂が得られる条件の開発、ディーゼル燃料として利用し易い脂肪酸を生産させる条件の設定、野外からの優秀な油脂酵母のスクリーニング等について研究・実験を行い、早い実用化を目指しています。



有用微生物資源の探索・育種と有効利用

山梨大学 工学部 生命工学科担当
教授 早川 正幸 電子メール：hayakawa@ab11.yamanashi.ac.jp
助教 中川 洋史 電子メール：youji@yamanashi.ac.jp
助教 山村 英樹 電子メール：hyamamura@yamanashi.ac.jp
技術専門職員 飯野 茂光 電子メール：iino3@yamanashi.ac.jp
ホームページ：<http://www.ab11.yamanashi.ac.jp/ABF/No1/hayakawa/index.html>

有用微生物は発酵食品や医薬品、廃棄物処理といった様々な産業で人々の生活に大きく貢献しています。私たちは微生物の中でも抗生物質などの生産例が非常に多い「放線菌」と食品産業には欠かせない「酵母」に着目し、その機能を解明、改良することによって発酵産業に貢献する事を目指しています。

1、有用物質を生産する新しい放線菌の分離方法を開発する

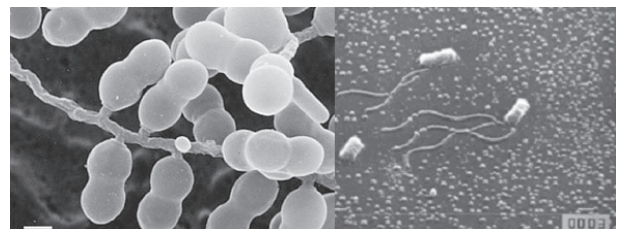
放線菌はバクテリアの仲間でも菌体の形が糸状になるため、このように呼ばれています。この放線菌には抗生物質や有用酵素などを生産する種類が沢山あり、新しい抗生物質や有用酵素の発見が期待されています。

放線菌の多くは土壌から分離されますが、土壌には他の多くのカビや細菌と一緒に生息しています。その中から放線菌を選択的に分離することは大へん困難なことです。さらに分離数が少ない「希少放線菌」を選択的に分離する方法の開発に我々は取り組んでいます。

2、新種の発見、そしてゲノムの解明へ

これまでに当研究室で分離された希少放線菌から約 40 種の新種が発見され、微生物分類学分野で権威ある学術誌「IJSEM」

に新種の名前を記載しています。また、*Actinoplanes* 属という運動性をもつ放線菌のゲノム情報を解明するプロジェクトにも携わっています。ゲノムとは生物のもつ遺伝子（遺伝情報）の全体を示す言葉であり、このゲノム情報を利用して遺伝子レベルで抗生物質生産や運動メカニズムの解明を行っています。



Microbispora 属放線菌

運動性をもつ放線菌

3、放線菌を用いた植物栽培への応用

放線菌の中には植物と共生し、植物の成長を促進させるような特徴を持っている菌があります。例えば、ある種の放線菌は根に定着し、植物ホルモンや抗生物質を生産することで共生していると考えられています。そこで、私たちは将来の食糧危機に備え、放線菌のこの能力を利用した新規水耕栽培の開発に着手しています。この他に、畑にはセンチュウという非常に厄介な害虫があります。このセンチュウはトマトなどの根に寄生して、生育を著しく阻害します。このセンチュウに対抗するための放線菌を自然界から見つけ、応用する事で健康的な畑作りを目指しています。

4、ワイン産膜機構の解明とその応用

貯蔵熟成中のワイン表面に酵母の皮膜が形成されるとワインの品質が劣化します。これは産膜現象と呼ばれ、産膜性酵母によって引き起こされます。私たちは、酵母の産膜現象に細胞表層タンパク質である Flo11p をコードする *FL011* 遺伝子が必須であることを、世界で初めて明らかにしました。

5、スーパー酵母プロジェクト

酵母は糖分をエタノールや炭酸ガス、香り成分に効率良く変換できるため、パンやワイン、清酒、ビール等の製造に欠かせない、最も身近な微生物の一つです。また、地球温暖化の防止に有効なバイオマスからのエタノール生産や、医薬品の製造等にも用いられ、非常に重要です。私たちは、変異処理等の方法で酵母の眠っている能力を目覚めさせ、新しい能力を発揮できるようになった様々な「スーパー酵母」を創る研究をしています。

ヒトに常在する病原性酵母 *Candida* の世界～ゲノムサイエンスの時代～

山梨大学 工学部 生命工学科担当

教授 宮川 洋三 電子メール: ymiya@yamanashi.ac.jp

ホームページ: <http://www.ab11.yamanashi.ac.jp/ABF/No3/index.html>

<日和見感染症> 健康人の体内には非常に多種多様なヒト常在菌が定住しています。その一つ、*Candida* カンジダ菌という酵母様真菌（カビ）が研究対象です。口腔や腸管をすみかとして、がんやエイズ、加齢等でひとたび宿主（ヒト）の免疫力（抵抗力）が低下すると日和見感染症の代表である「カンジダ症」という厄介な真菌症を起こします。

<ヒトと病原菌との壮絶なる戦い> ヒトが「カンジダ症」にかかるのは、この菌が、ヒトの本来持っている防衛軍（免疫力）の戦力低下に乗じてヒトを攻撃する多種の武器（病原因子）を持っているからです。感染症とはまさに、病原菌と宿主（ヒト）双方が自前の武器を総動員した壮絶なる戦いのドラマなのです。

<私たちの戦い> 「*Candida* ゲノムサイエンスの幕開け」を背景に、私たちはカンジダ症対策として新規の薬剤（抗真菌剤）の開発をめざし、その標的となり得る分子（菌の弱点）の探索・同定システムを開発しました。着眼点は、菌の増殖に不可欠な“必須遺伝子群”です。その一つでも抑え込めば菌の息の根を止めることができ、将来の抗真菌剤開発へと道が拓けるからです。

<研究の戦略> 本システムにより、まず個々の必須遺伝子の一部が傷ついた菌（突然変異体；TS-）を多数分離、次に各変異体を正常に復帰させる正常型（TS+）遺伝子（無傷のパーツ）を見つけ出せば、これがすなわち「必須遺伝子」です。私たちの研究室ではこの方法により、抗真菌剤の標的候補が続々と見つかりつあります（写真-上は正常な菌。写真-下は弱点を攻撃されて膨張した菌。⇒印はすでにパンクして死滅した菌）。

