

第二期 第8回 創発セミナー報告

酵母の環境適応戦略とその進化～栄養代謝に注目して

九州大学 竹川 薫

大隅基礎科学創成財団の第2期第8回の創発セミナー（5月21日）が、「酵母の環境適応戦略とその進化～栄養代謝に注目して」と題して行われました。当財団の酵母コンソーシアムフェロー7名全員を含む財団の関係者と、企業会員の方との間で、実験室から発酵産業まで広く利用される酵母について活発な議論が交わされました。

『酵母細胞が生育する環境-実験室、醸造から自然界まで』

松浦 彰（千葉大学 教授）

最初に、モデレーターとして今回のセミナーを企画した松浦 彰氏より、「酵母細胞が生育する環境-実験室、醸造から自然界まで」と題して講演が行われた。前回（第3回創発セミナー）の酵母研究に関するセミナーで話題となった、実験室で普段使っている培地や培養条件等を見直すことで新たな現象を見出すことができるのでは？という議論を受けて、今回のセミナーが企画された経緯を松浦博士が紹介した。



松浦氏は、酵母をモデル細胞として使う基礎研究者は実験室で観察される酵母の一部の面だけを見ている可能性がある。また酵母の生存戦略を理解するために、生育条件における環境因子の経時的变化を理解する必要があること、さらに研究者が疑問もなく考えている、酵母を培養すると培地の pH が下がる現象は、一般には有機酸を生成すると言われているが他の要因があるのではないか。培養時にアミノ酸が残存している時にはアミノ酸を取り込んでアンモニアを放出する現象があるようだと紹介された。

『酵母にとっての栄養検知』

前田 達哉（浜松医科大学 教授）



次に財団フェローの前田達哉氏から、「酵母にとっての栄養検知」と題して講演が行われた。

酵母の増殖開始時の細胞サイズは窒素源の種類によって異なっている。酵母において、TOR(target of rapamycin)は栄養を検知して細胞増殖や代謝の調節に中心的な役割を果たす。TOR は元来免疫抑制剤ラパマイシンの標的因子として同定された。TOR は酵母から哺乳類まで高度に保存されており、TOR 複合体1 (TORC1)は液胞（リソソーム）膜上に局在しており、詳細な研究が行われている。これまでに、哺乳類

にはアミノ酸センサーが同定されているが、酵母や植物などでは、見出されていないことを紹介された。前田氏は、酵母におけるアミノ酸検知機構を試験内で再現することを試みている。しかし個々のアミノ酸が細胞内に取り込まれる効率は異なっており、細胞内アミノ酸は常に合成、代謝、消費、リサイクルが行われているため、解析が難しい。そこで生細胞ではなく、試験内で TORC1 の活性化を再現できるか解析を行った。細胞壁を溶解した細胞を用いてキナーゼを測定し、どのアミノ酸が重要かを調べたところ、グルタミンが TORC1 を活性化させるアミノ酸であることを見いだした。さらに遺伝子削除ライブラリーを検索したところ、Pib2 というホスファチジルイノシトール 3-リン酸結合タンパク質をコードする遺伝子の破壊株が TORC1 の活性化に必要であることを見だし、酵母においてグルタミン依存的な TORC1 活性化に関与するタンパク質を初めて発見することができた。しかしなぜグルタミンが TORC1 の活性化に重要なのか？センサータンパク質は存在するのか、また活性化機構など多くの不明な点が残されていることも紹介された。

『ゲノムが語るビール酵母の代謝と進化』

児玉 由紀子 (サントリーグローバルイノベーションセンター研究推進部 専任上席研究員)

続いてサントリーグローバルイノベーションセンターの児玉由紀子氏から「ゲノムが語るビール酵母の代謝と進化」と題して講演が行われた。麦汁中に含まれる糖成分はほとんどがマルトースで、マルトースを効率良く利用できる酵母が必要とされる。ラガービール製造に利用される酵母のうち、下面ビール酵母は4倍体であり、低温での発酵性に優れ、亜硫酸の生成能が高い等の特徴がある。下面ビール酵母には *Saccharomyces cerevisiae* 型と *S. bayanus* 型の2種類の遺伝子が存在するため、全ゲノム解析を行った結果、両染色体間で乗り換えが起こり、非常に複雑な染色体構造を持っていること、ビール醸造中における複雑な遺伝子発現のみならずゲノムの変化など、が紹介された。



また下面ビール酵母の祖先種はどこから来たのかを解析したところ、*S. cerevisiae* 型は上面ビール酵母と近縁であることがわかった。一方、*S. bayanus* 型は最近パタゴニアで発見された *S. eubayanus* に近縁であることが報告された。さらに下面ビール酵母のミトコンドリアは南米由来よりもチベット由来の *S. eubayanus* に近縁であること、またヨーロッパでは *S. eubayanus* は見つかっていないことから明確な成り立ちはわかっていないことが紹介された。

下面ビール酵母の重要な特性として、上面ビール酵母では生産しない亜硫酸生産量が高い(10-15 ppm)点がある。そのため、下面ビール酵母の亜硫酸生成は *S. bayanus* 由来の遺伝子に起因していることが推察された。解析の結果、SO₂ 生成に関与する遺伝子の発現が高く、そのため亜硫酸生成量が高いことが予想された。以上の結果から、麦汁のマルトースの資化能が高く発酵性の高い *S. cerevisiae* と亜硫酸生成能が高く野生種に近い *S. bayanus* との交雑により現在の下面ビール酵母が作られたのでは、と紹介された。

『総合討論』

上記3名の発表を受けて総合討論が行われた。

最初に下面ビール酵母の進化についての議論が行われた。ビール酵母のように、2つの由来の違うゲノムが共存する際の予想される問題点、例えば染色体分配機構やミトコンドリアはどちらの酵母由来なのか等の質問があった。児玉氏からビール酵母のミトコンドリアは *S. bayanus* 型であり、ビール酵母の温度に対する適応にはミトコンドリアの機能が影響している可能性があることが紹介された。また、染色体の異数体性が細胞にとってストレスであるという最近の研究結果とビール酵母のゲノム進化との関連についても議論があった。次に、酵母のエネルギー利用戦略について議論され、リボソームの生合成やアミノ酸の合成に関するコスト、グルタミンの代謝における重要性等の話題提供があった。さらに細胞に特定の有用物質を効率的に生産させる戦略や、糖の資化性と発酵性との関連、さらにモデル酵母だけでなく、医薬品などのスクリーニング系としても酵母の有用性にも今後は着目していく必要があるのではないかと意見があった。

さらに、酵母・ヒトも含めて、生物にとって、そもそも「栄養」とは何か、発酵中に酵母から放出される中鎖脂肪酸に代表される集団中の細胞間の物質のやり取り、液体か固形かという培地状態の違い、自然界の酵母の生育場所など、酵母の生育環境と生存戦略に関する幅広い問題が議論された。

討論の最後には、大隅良典理事長が、改めて酵母を培養する際の、培地の重要性を認識することができた。特に我々は培地中のイノシトールや鉄の重要性に注目していることなどを話された。

総合討論では、多くのフェローや参加者から立て続けに質問があり、大変有意義な討論ができたと考えています。その後の懇親会では、大隅理事長からこのようなセミナーにもっと若い研究者も参加してもらえるような体制を作っていきたいとの感想もありました。次回以降は若手の企業研究者や大学の若手研究者が議論するためにはどのようにしたら良いのかも考えていきたいと思います。