

## 2019年度 第3回 創発セミナー 報告

千葉大学 松浦 彰

大隅基礎科学創成財団の第3期 第3回創発セミナーは、九州博多のTKP ガーデンシティ会場にて、酵母コンソーシアムの第4回セミナーとして行われました。今回のテーマは、「酵母の培養中のストレス環境と環境適応機構」で、財団関係者、地元の醸造関係企業や西日本各地の大学と研究機関からの多数の参加者の間で、活発な議論が交わされました。

まず大隅良典理事長より、財団設立の経緯、および理事長の出身地である福岡にて今回の創発セミナーを開催することに対する思いが述べられました。また、その国の基礎科学のレベルを測る重要なバロメーターである酵母研究を財団として支援していくことが重要であり、酵母コンソーシアムは関東、関西、九州の3拠点を中心とした活動により、酵母の基礎研究を支援する枠組みであることが説明されました。

続いて、今回のセミナーのモデレーターである九州大学 竹川薫氏より、酵母にとってのストレスに関するイントロダクションがありました。

### 『酵母は何をストレスと感じてどのように適応しているのか』

九州大学農学研究院 竹川 薫氏

基礎研究の材料として使われてきた酵母は、発酵を始めとする産業においても広く利用されており、今後も産業の中で酵母が新たに活躍する場面が想定されています。パン製造、酒類製造などの過程で酵母は多様なストレスにさらされていますが、酵母で異種タンパク質を生産する際にも細胞内では多段階のストレスが生じています。酵母がストレスに対処する戦略は基礎研究の対象として活発に解析されており、細胞のストレス状態を検出する手法として利用可能な多くの知見が蓄積しています。産業利用時の酵母に対するストレスは必ずしも悪ではなく、適度なストレスを利用して物質生産の効率化を行うという視点も重要だと考えられています。今回の創発セミナーでは、貧栄養環境での分裂酵母の集団としての適応戦略、および清酒酵母の高濃度アルコール存在下での高発酵能維持・生存戦略に関する話題を提供していただき、酵母のストレス適応を基礎と応用の両面から議論したいと思います。



次に、財団フェローの東京大学 小田有沙氏から、貧栄養条件への適応に関わる分裂酵母の細胞間コミュニケーション因子の発見に関する講演がありました。

『利己的な酵母たち～細胞間コミュニケーションを介した酵母の生存戦略』

東京大学大学院総合文化研究科 小田 有沙氏



小田氏は、酵母を分子生物学のモデルとして研究に用い始め、学位を取得するまでは、分裂酵母のグルコース飢餓応答を、特定の遺伝子の発現変化に関わる少数の分子に注目して解析していました。その過程で、生きものとしての酵母を理解する重要性に気づき、環境中で増殖する分裂酵母の細胞集団としての挙動を解析することを始めたということでした。

小田氏は、炭素源としてグリセロールを利用している細胞集団の増殖速度が、ある時期を境に変化するという発見をきっかけに、細胞から培地中に放出される因子があり、その因子にはグルコースがない環境に適応していない細胞の増殖を阻害する活性があることを見つけました。この因子は、環境へ適応済みの酵母に対しては増殖阻害活性がなく、またグルコース存在下では増殖阻害活性を發揮しないということです。小田氏はさらに、培養後の培地に蓄積している物質の中から、この活性をもつ複数の低分子化合物を見つけることに成功しました。加えて、この物質には培地に適応していない同種および異種の細胞を殺す作用があることもわかりました。このことは、細胞は栄養条件に応じて自らの内部状態を変化させているだけではなく、特定の栄養条件において自分たちが有利になるような物質を放出して外部環境を変えていることを意味しています。この研究結果は、細胞の増殖を制御するしくみを理解するためには、細胞の内部状態という視点だけではなく、細胞間や環境との相互作用という捉え方も必要であることを示しています。

続いて、酒類総合研究所の金井宗良氏より、清酒醸造のために選抜されてきた酵母のゲノムの特徴、およびその酵母が高濃度エタノールストレス環境中で発酵を続けるしくみに関する最新の研究知見が紹介されました。

『清酒酵母の進化と高発酵性の謎について』

(独)酒類総合研究所醸造微生物研究部門 金井宗良氏



金井氏は、酒類総合研究所で清酒酵母の醸造特性と機能性に関する研究をされています。現在醸造現場で使われている「きょうかい酵母」の特徴として、発酵力が旺盛で製成される酒の香味が良好であることがあり、中でもきょうかい7号(K7)グループはその優良な性質から広く利用されています。清酒酵母の多くは交配により遺伝子を獲得するための能力を失っているため、K7を祖先とする系統では両親の遺伝子の

のうち一方を失う(ヘテロ接合性を失う)方向への進化が起きています。このことは、片親がもつ遺伝子による性質(表現型)が固定されることに繋がります。このように、清酒酵母の進化過程を調べることで、適応力が弱くても有用である菌株を人の手により選抜してきた、醸造の歴史を思い起こすことができるのです。

清酒酵母の特徴としてアルコール高発酵性がありますが、これは実験室酵母が発酵を停止するストレス環境においても、清酒酵母は発酵を継続できるためです。この性質は、ストレス応答に関わる Rim15 タンパク質の機能が清酒酵母では欠損していることに起因していますが、清酒酵母の高発酵性のメカニズムは Rim15 以外の因子の関与も示唆されています。このメカニズムの解明を目指し、金井氏は、まず清酒酵母に特徴的な遺伝子である多剤・毒性化合物排出ファミリータンパク質である ERC1 に着目し、液胞膜上に存在する Erc1 タンパク質が清酒酵母の S-アデノシルメチオニン (SAM) の液胞への蓄積に関わっていること、さらに清酒酵母型 Erc1 の機能が清酒酵母のアルコール高発酵性に関わっていることを実験的に証明しました。グルコースからエタノールを生成する過程では ATP が産生されますが、ATP の濃度が高くなりすぎると発酵（解糖経路）が停止します。SAM は細胞外から取り込まれたコメ由来のメチオニン及び細胞内で合成されたメチオニンと細胞内の ATP の反応により作られます。

金井氏は、清酒酵母では細胞内の ATP 濃度と SAM 合成の活性化とが協調的に調節され、結果として清酒酵母のアルコール発酵性の向上に繋がるというモデルを提案しています。

講演後の質疑応答では、アカデミア、企業の双方から様々な質問や意見がありました。増殖阻害物質の培地中の蓄積量についての問いに対し、小田氏は同定した物質のみを培地に添加した際の最少有効濃度に比べて、酵母からの放出によって培地に蓄積する物質の濃度はかなり低いと答えていました。このことから、酵母は増殖阻害活性をもつ複数の物質を培地に同時に放出しており、それらが相加的な効果をもつと考えられるとのことでした。また、大隅理事長からは、阻害物質の合成や作用の議論の際には、酵母がその時利用している炭素源を明確にする必要があるとのコメントがありました。

金井氏の講演に対しては、ストレス耐性に対する SAM の作用に関する質問がありました。金井氏は、細胞内に SAM が蓄積することで細胞はストレス耐性になるので、SAM には細胞内の ATP 濃度を調節する機能以外にもストレス耐性に関わる働きがあると考えられること、また清酒酵母のストレス耐性には SAM の蓄積以外の要因もあり、複数の遺伝的要素に関わる形質（量的形質）だと予想していると述べていました。SAM は酵母の乾重量の 10%程度まで蓄積するものの、それらがどのように液胞へ送り込まれているかはまだ不明であるというコメントがありました。また、醸造関係企業の参加者からは、研究成果の酒造りへの波及効果に関して質問があり、金井氏は醸造過程の酵母の死滅を防ぐ技術に活用できる可能性があるかと答えていました。

実験室、自然界、醸造現場という異なる環境での酵母の生き様が紐解かれつつある現状がストレスというキーワードの下に総括され、参加者にとって大変有意義な会になったと思います。セミナー後の交流会では、地元の醸造企業のご厚意で提供いただいたお酒を手に、講演内容に関する議論が続いていました。企業とアカデミアが産物を楽しみながら共通の話題で議論できる、酵母研究の良さを改めて感じた創発セミナーでした。