

酵母細胞壁多糖による腸内環境制御と生理作用

谷廣玲子

(アサヒクオリティードイノベーションズ株式会社

コアテクノロジー研究所)

酵母は厚さ 100～200nm の頑丈な細胞壁によって覆われており、細胞壁は酵母の形態維持や外部環境からの保護を担うとともに、細胞表層で機能するタンパクの足場としての役割も果たしている。これまでに酵母細胞壁は、植物の免疫を賦活する機能やブロイラー消化管において病原性微生物を吸着する機能などについて研究が行われており、それらの研究成果から、酵母細胞壁は主に肥料や飼料としての活用が進んでいる。一方で、酵母細胞壁の経口摂取によるヒトへの作用についての知見は限定的である。そのため我々は、細胞壁構成成分のヒトにおける生理作用を明らかにし、酵母細胞壁の新たな価値を見出し食品活用につなげたいと考えている。

酵母細胞壁は主に β -グルカンと α -マンナンから構成されており、本演題では水溶性多糖である α -マンナン（酵母マンナン）を対象とした研究を紹介する。酵母マンナンは複雑な分岐鎖構造をとり、ヒトの消化酵素では分解を受けないことが知られている。まず我々は、酵母マンナンを資化する特殊な代謝能をもつ微生物に着目した。ヒトの腸内に常在し有用菌として知られる *Bacteroides thetaiotaomicron* は、先行研究において他種の *Bacteroides* 属細菌との 2 菌での共培養下で、酵母マンナンを独占的に資化して増殖することが報告されていた。そこで我々は、酵母マンナンが多様な細菌が共存するヒト腸内においても細菌叢プロファイルを変化させうるという仮説を立てた。

まず腸管内のエコシステムを模倣した *in vitro* 菌叢評価系を使用し、酵母マンナン添加が菌叢中の *B. thetaiotaomicron* を増加させることを見出した。続いて、健常者を対象とした経口摂取試験を行い、酵母マンナン摂取により便中の *B. thetaiotaomicron* が増加することを確認し、仮説を支持する結果を得た。近年、腸内細菌叢の変化は腸内代謝物組成の変化などを介して、宿主の全身の生理機能に影響を及ぼすことが明らかになってきている。そのため、我々は酵母マンナンが腸を起点としてヒトの全身にもたらす作用を調べるために経口摂取試験を行い、これまでに肌の乾燥や睡眠の質の改善作用を見出してきた。本演題ではこれらの作用を、関連する代謝物組成の変化および、そこから考えられる作用機序と合わせて紹介したい。

油脂酵母 *Lipomyces starkeyi* を用いた食用代替パーム油の開発

三根健太郎

(日清食品ホールディングス株式会社 健康科学研究部)

アブラヤシの種子から採れるパーム油は、栽培効率・物性・風味の面で優れているため、世界で最も使用されている植物油であり、即席麺の揚げ油としても多用されている。しかし、パーム油は便利な植物油である一方で、いくつかの課題を抱えている。とりわけ、日本にとっては、パーム油のすべてを輸入に依存している点が、食料安全保障の観点から大きな問題と言える。そこで、我々が着目したのは、油脂酵母 *Lipomyces starkeyi* が産生する油脂（酵母油脂）である。*L. starkeyi* は細胞内に大量の油脂を蓄積することが可能で、産生する油脂の組成はパーム油と非常に似ていることから、代替パーム油の生産者として有望である。さらに、種々の糖を資化可能であり、高密度培養が可能であるため、国産パーム油の実現まで期待できる。

我々は2019年から新潟薬科大高久教授、神戸大松山教授らとともに代替パーム油の開発を進めてきた。本講演では、酵母油脂の開発フロー（育種→培養→破碎抽出→精製→製品化）に沿って、それぞれの進捗をオムニバスの紹介する。

何よりもまず最初に確認したのは、「酵母油脂は美味しく食べられるのか？」という点である。この問いに答えるために食用培地を開発し、スケールアップすることで、油揚げ麺を試作できるだけの精製酵母油脂を準備した。その油で試作した出前一丁を試食したところ、味・風味ともに従来のパーム油と遜色ないことを確認した。

次に取り組んだのは、下流工程の破碎抽出部分である。過去の例を辿ってみると、株育種や培養法に関する研究は多く存在したが、意外にも破碎や抽出といった下流工程に関する報告は少なかった。後発の我々は巻き返すべく、膜分離技術を活用した油脂抽出に取り組み、簡便な油脂抽出方法を開発した。

最後に、現在最も注力しているのは、コストの肝となる油脂収量や培地の部分である。突然変異誘発による油脂高蓄積株の育種や、油脂蓄積量を増大させる食品残さ培地の開発、さらには食品残さ培地で起こっている細胞内メカニズムの解析などを進めている。

下流を固めた後に上流に取り組む、という少し風変わりなプロセス開発になっているが、本講演では酵母油脂プロジェクトの全体観が分かるように紹介したいと思う。

出芽酵母における糖鎖の代謝機構

鈴木 匡

(理化学研究所 開拓研究所)

タンパク質の N 型（アスパラギン結合型）糖鎖修飾は生物界に最もよく保存されたタンパク質の共翻訳・翻訳後修飾であり、真核細胞において N 型修飾は特定のアミノ酸配列（Asn-X-Ser/Thr; X はプロリン以外のアミノ酸）上のアスパラギン残基上に起こる。N 型糖鎖修飾は小胞体（Endoplasmic Reticulum）の内腔において行われ、オリゴ糖転移酵素（Oligosaccharyltransferase）と呼ばれるタンパク質複合体によって、ドリコールピロリン酸上に合成された Glc3Man9GlcNAc2 という 14 糖が一度に転移される。このシステムは出芽酵母と哺乳動物において共通であり、その生合成機構についてはほぼ全容が明らかになったと言っても過言ではない。一方で、その分解、代謝機構については、これまでに分かっている知見は限られており、未だに不明な点が多く残っている。私たちはこれまで出芽酵母における糖鎖の分解機構を解析してきたが、その機構は哺乳動物とだいぶ異なることが明らかになりつつある¹⁻⁵。また、出芽酵母に存在する O 型（セリン・スレオニン結合型）糖鎖の代謝についても、新しい知見を得ている⁶。

我々は最近、出芽酵母における N 型糖鎖修飾のドナー基質であるドリコール結合糖鎖（DLO）の分解に関わる新規酵素（ドリコール結合糖鎖：ピロフォスファターゼ）の遺伝子 *LLP1* を同定した⁷。本酵素はゴルジ体に局在し、DLO の品質管理やホメオスタシスに関わることが明らかになった⁷。興味深いことに、このタンパク質は機能未知ながらバクテリアにバンコマイシン耐性を付与する遺伝子 *VanZ* と相同性を持っていた。おそらく *VanZ* は DLO と構造が似ている lipid II（バンコマイシンの結合サイトを持つ）を内在性の基質としていると推察できる。

本講演では、出芽酵母における糖タンパク質 N 型糖鎖、O 型糖鎖およびドリコール結合糖鎖の代謝制御に関する最新の知見を紹介したい。

References

- 1 Harada Y, Hirayama H and Suzuki T (2015) *Cell Mol Life Sci* **72**, 2509–2533
- 2 Hirayama H, *et al* (2010) *J Biol Chem* **285**, 12390–12404
- 3 Harada Y, *et al* (2013) *J Biol Chem* **288**, 32673–32684
- 4 Hossain TJ, *et al* (2015) *Biosci Biotechnol Biochem* **80**, 152–157
- 5 Hossain TJ, *et al* (2016) *PLoS One* **11**, e0151891
- 6 Hirayama H, *et al* (2019) *J Biol Chem* **294**, 15900–15911
- 7 Li S-T, *et al* (2025) *J Cell Biol* **224**, e202501239

かたちが伝える抗真菌剤探索のヒント

二村友史

(公益財団法人微生物化学研究会)

真菌による感染症は健康問題や食料問題に通じる地球規模の課題である。これまでに医療分野ではアンホテリシンやエキノキャンディン類、農薬ではポリオキシンやカスガマイシンなどの抗真菌薬が開発されてきたが、治療や防除に用いられている薬剤の数は限られている。また近年では、これらの薬剤に対する薬剤耐性菌の出現が問題になっており、新たな作用機序を有する抗真菌薬の開発が強く求められている。

我々は、微生物エキスや天然化合物ライブラリーを探索源とし、2つの表現型スクリーニング系を組み合わせ、抗真菌物質を探索している。病原微生物や動物細胞に対する増殖阻害活性を包括的に評価する細胞パネルシステムで真菌に選択性が高いサンプルを選定する。この段階では既存の抗真菌剤と同じ作用性を有するものも少なくないので細胞の形態変化を指標に薬剤作用を予測する「MorphoBase¹⁾」によって効率よく新規性の高い候補サンプルを選定している。最近では、人工知能を活用した画像判別システムを構築して、この探索効率を向上させている。本セミナーでは表現型スクリーニングの詳細とその活用事例²⁻⁴⁾について紹介する。

参考文献：

- 1) Futamura Y et al. Morphobase, an encyclopedic cell morphology database, and its use for drug target identification. **Chem Biol** (2012) 19: 1620–1630.
- 2) Yamamoto K et al. YO-001A, a new antifungal agent produced by *Streptomyces* sp. YO15-A001. **J Antibiot** (2019) 72: 986–990.
- 3) Futamura Y et al. Inhibitory effect of copper chelators on the budding in *Candida albicans*. **Antimicrob Agents Chemother** (2025) 69: e0003325.
- 4) Futamura Y et al. Artificial intelligence-based phenotypic screening using *Aspergillus oryzae* identified a novel antifungal RK-1205-I. **J Antibiot** (2026) in press.

酵母を用いた地域貢献から基礎研究へ

木村洋子

(静岡大学・総合科学技術研究科・農学専攻)

匂い物質などの揮発性物質は、動植物における情報伝達に重要な役割を果たしているが、微生物においてはその機能に関する報告は限られている。地域振興のために、静岡市との共同研究で、南アルプスや徳川家康由来の土地から酒類の製造に使う酵母の単離を試みたが、その過程で自然界から単離した野生酵母が、実験室酵母では報告されていない興味深いふるまいを示すことを、偶然発見した。

1. 単離した野生の *Saccharomyces cerevisiae* を二糖のマルトースを糖源として培養すると、多くは生育が不良または遅かった（マルトース低資化株）。しかし低頻度であるが、よく生育する株（マルトース高資化株）も存在した。
2. 両方の株を一枚のプレートで生育させたときに、マルトース低資化株はマルトース高資化株が近くに存在すると、増殖が促進された。
3. 両株を密閉空間内の別々の容器で培養した場合でも、増殖促進効果が観察されたため、マルトース高資化株から揮発性物質が放散され、それが低資化株の生育を促進している可能性が示された。
4. 低資化株はマルトース培地上で、高頻度で胞子を形成した。
5. マルトース高資化株の近くでは、マルトース資化性が低い他種の酵母の増殖も促進された。

以上の結果より、マルトース高資化酵母が放出する揮発性物質を含む物質を低資化酵母が受容すると、胞子形成から分化方向を変えて増殖すること、またこの効果は種の特異性を超えて起こることがわかった。現在さらなる解析を進めている。