

酵母バイオテクノロジーの発展とともに 40 年

原島 俊 (大阪大学大学院・工学研究科・生命先端工学専攻)

1) 酵母との出会い

当時の感覚では、工学とはほど遠いと思った遺伝学になんとなく魅力を感じ、卒業研究時 (1972 年) に、恩師大嶋泰治先生 (阪大名誉教授) が主宰しておられた「工業微生物遺伝学研究室」に入れて頂いた。我国の工学部で初めての遺伝学の講座であったと思う。当時、正統的な遺伝学ができる工業微生物と言え、枯草菌と酵母くらいであり、大腸菌も工業微生物とは考えられていなかった時代である。研究室には、関 達治助手 (阪大名誉教授) がリーダーの枯草菌グループと東江昭夫助手 (東大名誉教授) が率いる酵母のグループの 2 つのグループがあった。教授室に呼ばれて行くと、「君は酵母の研究をやりなさい」とおっしゃられた。これが 22 才の時、酵母との出会いである。

2) 学位論文

1977 年、「酵母における接合型変換の遺伝学的解析」というタイトルの学位論文で工学博士の学位を頂いた。この仕事は、出芽酵母の接合型変換が、サイレントな接合型遺伝子 (*HML* と *HMR*) の *MAT* 座への転移によって起こること、*HML*、*HMR* 座が、それぞれ第 III 番染色体の左端と右端にあることを明らかにしたものである。Genetics 誌に 3 報の論文として発表することができたが、1 つの子囊の四分分子型を決めるには四分分子のうちホモタリクなものそれぞれについて接合型変換パターンを決める必要があり、合計 4,000 個の胞子を顕微解剖した。この仕事が、欧米で出版された、いくつかの教科書に引用されているのは望外の喜びである。

3) 古典遺伝学から分子遺伝学へ

学位は取得できたが職はなく、1 年間、学術振興会の奨励研究員として過ごした。留学をしたいと思っはいたが、できる事と言えば四分分子分析だけであり、受け入れてくれる留学先があるだろうかかと非常に不安であった。しかし、1978 年には、米国 MIT の Gerald Fink 教授の研究室から酵母で初めてプロトプラストを用いた形質転換法が報告され、酵母の分野でも、徐々に遺伝子を扱った研究が展開されてくる。折しも、NIH の Reed Wickner さんの研究室に留学をしておられた東江先生が、ベクターと形質転換法の詳しいプロトコールを送って下さった。これを用いて、我国で初めて、酵母 (大腸菌ではなく) を宿主として、酵母遺伝子 (*HIS5* 等) をクローン化したり、「形質転換付随細胞融合法」と命名した新しい育種技術を開発したりするなど、古典遺伝学から分子遺伝学へと徐々に研究スタイルを広げていくことができる幸運に恵まれた。

4) NIH への留学

HIS5 のクローニングがきっかけで、1984 年 10 月から 2 年間、当時、「アミノ酸生合成の翻訳制御」の研究でその才能が認められつつあった NIH の若手研究者、Alan Hinnebusch 博士の研究室に留学する機会を得た。NIH があるメリーランド州ベセスダは公園のようなきれいな街で、助手としての雑用から離れて、朝から晩まで研究のためだけに自分の時間を使う事ができるという、今では考えられないような有り難い時間を過ごすことができた。留学中の仕事は、MCB 誌と Genetics 誌に発表することができたが、帰国後は NIH で携わった研究はしないことに決めていた。それは、やはり自身のモーティベーションから始めた研究ではないからである。

5) PHO 系の研究に参画

東江先生が助教授として広島大学に転任されたこともあり、大嶋先生から、リン酸シグ

ナル伝達系 (PHO) 系の仕事を手伝って欲しいとのお言葉があった。当時、大嶋研では、PHO 系を構成する全ての遺伝子のクローン化を進めていたが、その中で、難航を極めていた *PHO84* 遺伝子のクローニングに挑戦した。2 年がかりでなんとかクローン化することができ、12 回膜貫通型の典型的なトランスポーター様構造を持つタンパクであることを明らかにすることができた。この仕事は、1991 年から 1992 年にかけて、MCB 誌に 2 つの論文として発表することができたが、Pho84 タンパクが単にリンを取り込んでいるだけなのか、それともリンの濃度をセンスする機能も持っているかについてのその後の研究を加速した。*PHO84* 遺伝子クローニングの論文は、私自身が携わった論文の中では最も引用回数の多い論文となった。

6) 教授として研究室を主宰

1996 年、大嶋先生の御退官とともに研究室を引き継がせて頂いた。工学部に所属する研究室ということもあり、「バイオテクノロジーのための酵母研究」が私に課せられた使命と強く考えるようになった。そうした研究には、酵母の「育種理論の確立」と「育種技術の開発・応用」が重要であると考えた。前者では、酵母菌が醗酵プロセスでさらされる多様なストレスへの応答機構の研究をすべきであろうと考え、それまで行ってきた PHO 系の研究や、産業酵母の育種を阻んでいる非接合性、非孢子形成性の問題を解決するための基盤的な研究とともに、清酒醸造に関係の深い「低温や不飽和脂肪酸のシグナル伝達」の研究も開始した。また、文科省のミレニアムプロジェクト、「ゲノム特定」に入れていただいた事もあって、シグナル伝達に関係の深い、「タンパク質脱リン酸化酵素の機能ゲノム科学」と題する研究も始めた。

後者の「育種技術の開発と応用」では、「非接合性の産業酵母から接合能を持つクローンを簡便にスクリーニングする技術の開発」、「非孢子形成性の実用酵母に孢子形成能を回復させる技術の開発」、最近では、「高温耐性・酸耐性バイオエタノール高生産酵母」や核酸調味料として重要な「RNA 高生産酵母」の分子育種研究を行っている。こうしたバイオテクノロジーの研究を進める中で、産業酵母の育種には、基礎生物学としても重要な多くの課題があることを改めて認識した。例えば、酵母遺伝学が始まって以来、半世紀を過ぎるにもかかわらず、未だに *S. cerevisiae* の増殖上限温度 41°C を超える温度で旺盛な増殖を示す酵母の育種は報告されていない。育種工学者の最終的な目的は、目的の生産物を最高の収量で生産できる「ベストゲノム」を創成することであるが、バイオテクノロジーの研究は、単なる応用研究というより、生物学における基本的課題の研究と密接不可分言っても過言ではない。このようなことを考える中で、「育種理論」と「育種技術」の両方を進展させる「研究推進エンジン」として、「ゲノム工学技術の開発と応用」が不可欠であると考え、この 10 年間、特に力をそそいできた。その結果、染色体任意領域の欠失・置換・重複技術、ゲノムの再編成技術など、多様なゲノム工学技術を開発することができた。また、それらの技術が、ゲノム機能の解明だけでなく、育種への応用にも有効であることをある程度示すことができた。

7) 「日暮れて道遠し」

振り返ってみると、産業酵母の高次倍数体育種から始まった研究生活は、酵母バイオテクノロジーの発展とともに、結局は、「ベストゲノム」を持つ産業酵母の育種という目的に向かって進んできたのではないかと思っている。講演タイトルにある「40 年」という数字は、大学院博士課程に進学した年から現在までの年月である。若い人には気の遠くなるような年月かもしれないし、40 年も経つのに何もできていないことを白日の下に晒すようで誠に恥ずかしい気もしたが、この間、酵母バイオテクノロジーの発展とともに過ごしてこられた幸運に思いを馳せるとともに、「日暮れて道遠し」という忸怩たる思いも込めてつけたつもりである。