

2018年度 第3回 創発セミナー 報告

九州大学 竹川 薫

大隅基礎科学創成財団の第2期第3回の創発セミナー(11月21日、京都大学楽友会館)が、「酵母 生存戦略の生理学—代謝変換から定常期—」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4名を含む財団の関係者と、企業会員の方との間で、実験室酵母および産業用酵母の培養後半の定常状態における様々な生理現象について活発な議論が交わされました。

1. 最初に、モデレーターとして今回のセミナーを企画した当財団理事の阪井康能博士(京都大学)より、「酵母にとっての定常期とその戦略とは?」と題して講演が行われました。最初に創発セミナーの「創発」、そして基礎生物学における「創発」についての説明があり、酵母コンソーシアムでは大学の研究者と企業の研究者が議論を行うことで、新たな問題解決につながる場を提供することが目的であると説明しました。次に酵母は活発に生育する対数増殖期以降の定常期に、生き延びるために何をしているのか実はあまり良く研究されていない現状について説明がありました。研究室の培養条件下での酵母の定常期における生理状態は、自然界における酵母の生存戦略と類似していることを指摘しました。その一例として、自然界においてメタノール資化性酵母が葉の表面で増殖する時、メタノールの代謝能とペルオキシソームの動態が、葉上のメタノール濃度の日周性に呼応して変動することを挙げました。



2. 次に財団フェローの木俣行雄博士(奈良先端大)から、「増殖期から定常期に至る酵母オルガネラの変化」と題して講演が行われました。酵母は急激な運動時の骨格筋のように、ミトコンドリアを有するにもかかわらず、主として解糖によってエネルギー(ATP)を得る細胞であること、酵母の解糖から好気呼吸へと切り替わる時期(ダイオキシックシフト)には、ATP産生が遅くなることや、活性酸素種(ROS)が生成されることから、呼吸による増殖が必ずしも酵母にとって良い状態ではないことを説明しました。また木俣氏は酵母において変性タンパク質が小胞体内に蓄積した結果、ダイオキシックシフト時に小胞体とともにミトコンドリアが伸長する現象を見出しました。さらに酵母の呼吸増殖時にはATPが娘細胞に優先的に配分されるという現象も話し、今後も酵母のダイオキシックシフトにおけるこれらの現象の解明を目指していると話しました。質疑応答では、娘細胞へのATPの優先的な配分の分子メカニズムについて、酵母が出芽した細胞が小さい時点でATPの量は変動しているのか等についての議論が行われました。



3. 続いて善本裕之博士(キリン株式会社 酒類技術研究所)から「栄養源飢餓ストレスがビール



酵母に及ぼす影響について」と題して講演が行われました。最初にビールの製造工程やビール酵母の特性などについての概要を話されました。麦芽を豊富に用いるビール製造とは異なり、麦芽の量が少ない発泡酒や新ジャンル製造工程では発酵中の酵母に栄養飢餓ストレスが起こり易いことについて紹介されました。また酵母は糖類以外の栄養源欠乏により死滅率が增大することや発酵遅延が起こることを示されました。さらに培地中のグルコースとマルトースの比率により活性酸素種 ROS が増大することや、培養工程で亜鉛を増強させると良好な発酵経過を示すこと、

最後に酵母の状態をヒトに例えて、栄養バランスが不十分な酵母は偏った食事で生活する不健康なヒトと同じ状態であることと同じだと話をされました。ビール製造工程中に起こるいずれの現象も実験室で酵母を扱っている研究者にとっては観察できないものであり、大変興味深い内容でした。質疑応答では、ビール製造工程において酵母は増殖をしているのか、酵母菌体を次発酵に再利用する場合の酵母の状態について、糖誘導による酵母の細胞死の原因について、下面発酵酵母の凝集機構について、発酵中のグルコース濃度とエタノール濃度の相関について、ビール酵母は *Saccharomyces cerevisiae* と *S. eubayanus* が自然交雑したものであり、どちらの遺伝子の発現が発酵性やビールの味に影響しているのか、醸造過程で酵母の細胞間では、どの程度物質のやり取りを行っているのか等、活発な議論が行われました。

総合討論

阪井氏、木俣氏、善本氏の講演に引き続いて、総合討論が行われました。

・進化の過程で、酵母はエタノールを作ると同時にエタノールに対する耐性機構も手に入れてきた。醸造過程では環境変化に伴い様々な遺伝子発現などの変化が見られるが、詳細な解析はあまり行われていないのが現状である。

・今回の創発セミナーのテーマである酵母の定常期という増殖を伴わない状態での細胞内の変化についてもあまり研究が行われていない。酵母が受けるストレスは1つではなく様々な環境変化による複数のストレスが同時に

起こっている。実験室でのレベルでは1つのストレスに着目した研究が主に行われている。

・現場においては、目の前で起こっている現象面に着目することで問題の解決を計りがちである。その現象の根本的なメカニズムがわかれば新たな問題が生じた時にも解決する時間が短縮できる可能性が高い。そこで応用面から基礎科学へのフィードバックが重要であると考えられる。



- ・アカデミアの（特に若手）研究者の多くは、基礎科学への研究資金が減少する中で論文を出さないといけないというプレッシャーから、酵母研究に関しても、新たな生理現象やその解明を行っていないという危惧がある。
- ・ビール醸造過程で、マルトースの細胞内への取り込みに重要なマルトースパーミアーゼの転写について詳細に調べれば新たなメカニズムがわかるのではないかと。あるいはタンパク質分解による可能性もある。
- ・ビールなどのアルコール製造工程において、酵母は様々なストレスを受けるため、酵母の遺伝子発現などの変化が見られることはないか。DNA マイクロアレイ等での解析により判明する可能性がある。
- ・醸造過程において酵母の状態を把握する方法はないか。そのため酵母の死滅率や酵母細胞内の pH などを測定することで状態が良いかを判断できることが示唆されている。
- ・グルコースとマルトースの比率と活性酸素種 ROS との関係についてなぜ着目しているのか。グルコースとマルトースの比率を変化させることで ROS 活性量が増加していることを見出したので、ROS 活性が上がればタンパク質分解なども起こる報告もあり、発酵過程に影響があるのではないかと仮説を立てて研究を進めてきた。
- ・討論の最後に大隅良典理事長が、酵母の培地組成について言及された。酵母には YPD 培地スタンダードとして用いられている。YPD 培地という生育に必須な栄養源が全て揃った培養条件下で酵母の生育をサポートできない遺伝子を必須遺伝子と呼んできた。しかしオートファジーという現象は栄養飢餓条件下で起こる現象であり、YPD 培地を用いた実験系では全く発見されることはなかったであろう。一方、合成培地も誰かが最初に検討して以来、これもスタンダードになっており、改めて調べると不足している成分も存在する。例えば培地のグルコース濃度を通常 2% から 0.2% に変えただけで、全く違った様々な現象が見えてくる。このように培地というのは大切な問題であるが、自分たちが使っている培地は誰かが作ったものという程度の認識しかない。アルコール発酵過程というのは、エタノール濃度が高くなっていくことが望ましいとされているため、酵母は様々なストレス環境におかれている。ストレス環境と栄養面の問題を詳しく研究して解決することは極めて大切で、基礎科学においても重要であり、大変な作業ではあるが 1 つ 1 つ解決していかないといけない。例えば亜鉛の飢餓によりオートファジーも誘導されるが、これは亜鉛の総量ではなくフリーの亜鉛が重要であることも見出している。このように基礎的な観点から見てやらないと解決しない問題も多いと考えている、と感想を述べられた。



今回の創発セミナーでは、酵母の定常状態で起こる現象に着目して、大学と企業の研究者が話題を提供して議論を行うことにより、新たな研究の方向性や重要な点を見出す機会となり、有意義な討論ができたと考えています。