

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02124

研究課題名(和文) バクテリアにおけるエネルギー代謝ステート遷移の分子機構

研究課題名(英文) Molecular mechanisms of energy metabolic state transition in bacteria

研究代表者

田中 寛 (Tanaka, Kan)

東京工業大学・科学技術創成研究院・教授

研究者番号：60222113

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：バクテリアは生育環境の変化によりエネルギー獲得代謝の様式を大きく変化させる。本研究では大腸菌とシアノバクテリアを研究材料として、バクテリアが大きく代謝ステートを変化させる際の分子機構について解析した。大腸菌は培地中のグルコースの有無により代謝状態を大きく変えるが、従来はこのステート遷移は遺伝子発現状態の変化で説明されてきた。本研究では酢酸オーバーフロー代謝が特定の酵素OGDHの活性化に関わり、代謝フラックスの大規模な変化を誘導する分子機構を明らかにした。また、明暗状態のシフトに伴うシアノバクテリアの適応機構について、転写制御機構の観点からアプローチした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞は様々な代謝様式で必要なエネルギーを獲得する能力をもち、それらを置かれた環境により切り替えて生存している。そして、これらの代謝ステートそれぞれの理解が進んでいる現在でも、一つの状態から別の状態に遷移する動的な分子機構の解明は進んでいない。本研究では、グルコースで培養した大腸菌がグルコースから他の炭素源にエネルギー源を切り替える遷移現象、また、シアノバクテリアが光環境に合わせて生理状態を切り替える現象の解析を合わせて行った。従来のような時間を止めたスナップショットの研究だけでなく、動的遷移の制御に注目することで、大腸菌では酢酸オーバーフロー代謝の全く新しい生理的意義を発見できた。

研究成果の概要(英文)：Bacteria significantly change the mode of energy acquisition and metabolism due to changes in the growing environment. In this study, we used *Escherichia coli* and cyanobacteria as research materials to analyze the molecular mechanism by which bacteria significantly change their metabolic state. *Escherichia coli* changes its metabolic state significantly depending on the presence or absence of glucose in the medium, but conventionally this state transition has been explained by the change in gene expression state. In this study, we elucidated the molecular mechanism involved in the activation of specific enzymes by acetate overflow metabolism resulting in the induction of large-scale changes in metabolic flux. In addition, we approached the adaptive mechanism of cyanobacteria associated with the shift of light and dark states from the viewpoint of transcriptional regulation mechanism.

研究分野：進化細胞生理学

キーワード：エネルギー代謝ステート 大腸菌 シアノバクテリア 中央代謝経路 明暗環境応答

## 1. 研究開始当初の背景

生体エネルギーの獲得は生命活動の基盤であるが、生物はそのエネルギーを外界から獲得しているために、常に変化する外部環境にตอบสนองしてその方式を最適化する必要に迫られている。このため、多くの細胞は常に一定のエネルギー獲得システムを利用し続けるのではなく、状況に応じて複数のシステムを使い分ける能力を持つ。本研究では、それぞれの形式でエネルギーを獲得している細胞の内的な状態を「エネルギー代謝ステート」と定義している。従来から、これらエネルギー代謝ステート間の変化(遷移)は、対応する代謝酵素量の発現制御に依存して受動的に起こるものと考えられてきた。しかし、本研究を開始する当初までの研究により、そのような代謝酵素の発現制御は正常であるが、エネルギー代謝ステートの遷移が著しく阻害されるようなブロック変異群が同定された。これは変化前後の代謝ステートはそれぞれ安定な代謝状態であり、それらの間の遷移には一定の遺伝的制御が必要であることを強く示唆する結果である。このような観察から、細胞のエネルギー獲得制御を理解するためには、それぞれの生物におけるエネルギー代謝ステートを定義し、それらの間の遷移プロセスを研究することが必須と考えた。

## 2. 研究の目的

大腸菌は代表的な従属栄養バクテリアであり、グルコース等の多様な有機物からエネルギーを獲得して生育することができる。大腸菌はグルコースを解糖系・TCA 回路を経て CO<sub>2</sub> にまで完全酸化する代謝経路をもつが、実際には大部分のグルコースは解糖系によりピルビン酸にまで分解された後、アセチル CoA から酢酸に代謝されて細胞外に放出される。消費によるグルコースの枯渇後、一旦捨てられた酢酸は再び細胞内に取り込まれ、TCA 回路を経てエネルギー獲得に使われる。即ち、ここでは解糖系によるエネルギー代謝ステートから、グルコース枯渇による TCA 回路によるエネルギー代謝ステートへの切り換えが起きている。アセチル CoA から酢酸への代謝経路を酢酸オーバーフロー経路というが、この経路の欠損株ではこの代謝ステートの遷移が著しく遅延することを研究開始時までに見出していた。酢酸オーバーフロー経路はどちらの代謝ステートにも必須の経路ではなく、遷移時にのみ顕著な表現型を示すことから、その遷移時における機能解析から代謝ステート遷移機構を理解することを第一の研究目的とした。さらに、代表的な光合成独立栄養バクテリアであるシアノバクテリアを合わせて材料とし、明所での光合成明反応を中心としたエネルギー代謝ステート、暗所での解糖系(酸化的ペントースリン酸経路)を中心としたエネルギー代謝ステートの切り換えに関する代謝ステート遷移機構の理解を合わせて目的とした。代謝ステート遷移機構の理解は代謝ステートの人為的な操作を可能とし、様々な生物利用産業や代謝の関わる疾病の克服にも重要な知見を提供することが考えられる。

## 3. 研究の方法

(1) 大腸菌における酢酸オーバーフロー経路の酵素である Pta、もしくは AckA を欠損した変異株では、グルコース枯渇後の解糖系・TCA 回路への代謝ステート遷移が著しく遅延する。この原因を解明するため、変異によるメタボローム、プロテオームへの影響、関連した遺伝子との二重欠損の影響などから原因を推定し検証した。

(2) シアノバクテリアでは明反応系は明条件では必然的に作動し、暗条件では停止せざるを得ない。これは半ば強制的な代謝転換であるが、明所から暗所、暗所から明所へのシフト時の代謝ステート遷移についてはペントースリン酸経路に関わる酵素群の量的制御、および酵素群の活性レベルでの調節が重要と考えられている。後者に関わる主要な調節は細胞内酸化還元状態の変化に伴うレドックス制御が知られているが、発現レベルの調節に関する知見は少なく、本研究では光シフトに伴う転写制御因子の機能解析を行なった。

## 4. 研究成果

### (1) 大腸菌における代謝ステート遷移機構の解析

大腸菌をカザミノ酸と限定量のグルコースの共存下に好気培養すると、最初にグルコースに依存したエネルギー代謝ステートでの増殖が起き、グルコース枯渇後に利用可能なアミノ酸、さらに酢酸を利用した代謝ステートへと順次の遷移が起こる。野生型株ではこれらのステート遷移は非常にシームレスに起こるが、アセチル CoA を酢酸に代謝する酢酸オーバーフロー経路を欠損した大腸菌 (*pta* もしくは *ackA* 株) ではグルコース枯渇後に強い増殖阻害がみられ、数時間の後に増殖が回復するような典型的なジオキシー増殖を示す。この原因を調べるため、グルコース枯渇後の時期の細胞を回収してプロテオーム解析を行い、野生株と *pta* 変異株との間の違いを調べた。その結果、*pta* 変異株ではピルビン酸デヒドロゲナーゼ(PDH)のサブユニット群(AceE、AceF、Lpd)の増加、およびグリオキシル酸経路酵素の AceA、AceB の減少が確認された。

*aceE*、*aceF*、*lpd* 遺伝子はゲノム上でオペロンを構成しており、転写制御因子である PdhR のプロモーター結合により負に制御されることが知られている。この抑制はピルビン酸の PdhR への結合により解除されることから、これら遺伝子産物の増加は細胞内のピルビン酸濃度の増加

を示唆するものである。また、*aceA*、*aceB* 遺伝子もオペロンを構成し、これらは制御因子である IclR により負の制御を受けている。この IclR の DNA 結合はピルビン酸により強められることが知られていることから、AceA、AceB の減少も細胞内ピルビン酸濃度の増加を示唆するものであった。細胞内に蓄積されたピルビン酸は細胞外にも放出されて培地中に蓄積することが知られている。このため本研究ではプロテオーム解析と同じ条件で培地中のピルビン酸濃度を解析し、実際に *pta* 変異により増加していることを実証した。

ピルビン酸濃度の上昇が PdhR、IclR を介して PDH 増加、AceBA 減少を引き起こしていることは判明したが、これが *pta* 変異によるジオキシーの原因かどうかは明確ではない。これを調べるため、*pta* 変異株において PdhR タンパク質を過剰発現し、制御下の PDH サブユニットタンパク量を減少させた効果を調べた。その結果、PDH の減少と相関してジオキシーの回復が観察されたことから、PDH の増加がグルコース枯渇後の増殖停止の原因となっていることが示された。さらに、*pta* 変異株にさらに *iclR* 変異を導入することでもジオキシーが部分的に回復したことから、グリオキシル酸経路もグルコース枯渇後の増殖に協調的に効いていることが判った。

PDH の増加はどのようにグルコース枯渇後の増殖を阻害しているのだろうか。この点に関して、本研究では PDH と 2-オキソグルタル酸デヒドロゲナーゼ (OGDH) の競合的な関係性に注目して解析を進めた。OGDH は PDH とよく似た構造、作用機作をもつ巨大複合体酵素であり、それぞれ固有の E1、E2 サブユニット、および共通の E3 サブユニットから構成される。そして、どちらの酵素もチアミン、HS-CoA、リポ酸、NAD<sup>+</sup> といった共通の補酵素を共有している。過去の別グループの報告により、PDH と OGDH は細胞内の HS-CoA を競合することでお互いの活性を調節する関係にあることが示唆されていたことから、PDH の増加は逆に OGDH 活性を制限する可能性がある。以前の実験結果から、OGDH サブユニットの欠損株ではグルコース枯渇後の増殖が完全に阻害されることが示されていた。従って、グルコース枯渇後の増殖には OGDH の活性化が必要であり、これを PDH の過剰発現が HS-CoA 競合を介して阻害していると考えることができた。実際、培地中に HS-CoA 合成の前駆体であるパントテン酸を加えるとジオキシー増殖が部分的に回復することから、実際に HS-CoA の不足がジオキシーの原因の一部であることを示すことができた。

本研究開始までの予備的解析で、中央代謝経路酵素タンパク質の過剰発現がどのようにグルコース枯渇後の増殖に影響するかを調べており、その際にジオキシーを強める、もしくは弱める効果を示したのは PDH と OGDH のサブユニットのみであった。この結果からも、PDH と OGDH の協調的な活性調節がグルコース枯渇後の代謝状態遷移に重要なことは支持される。

一方、グリオキシル酸経路の抑制がジオキシーを強めているのは何故だろうか。グルコース枯渇後のエネルギー獲得代謝について、大腸菌では TCA 回路の他に PEP-グリオキシル酸回路の存在が提唱されている。PDH の過剰発現により OGDH 活性化が阻害された条件では TCA 回路は機能することができないが、PEP-グリオキシル酸回路は OGDH を必要としないので機能することが想定できる。しかし、*pta* 変異株ではグリオキシル酸経路が抑制されているためにこの回路も機能できず、結果としてグルコース後の増殖停止を強めている可能性が考えられる。

ここまでの解析で、酢酸オーバーフローの欠損によるジオキシー誘導について、ピルビン酸の蓄積による PdhR 抑制の解除が重要であることが示された。しかし、これが酢酸オーバーフロー欠損効果の主要経路であるとする、野生株の培養にピルビン酸を添加して PdhR 抑制を解除したり、さらに *pdhR* 遺伝子を欠損させることでも *pta* 変異と同様のジオキシーを引き起こすことができるはずである。しかし、これらの条件ではジオキシーは全く起きなかったことから、酢酸オーバーフロー欠損の影響はピルビン酸蓄積だけではないことが考えられた。そこで、酢酸オーバーフローの結果として生じる酢酸が何らかの役割を果たす可能性を考え、*pta* 変異株の培養液中に酢酸を加えて増殖を観察することにした。その結果、培地中への酢酸添加がグルコース枯渇後の増殖阻害を大きく回復させることを発見した。

次に、この酢酸の効果の分子機構について調べることにした。野生株では酢酸は酢酸オーバーフロー経路によりアセチル CoA から生成される。ここに関わる酵素は Pta と AckA であり、どちらも可逆的に反応を触媒することができる。しかし、本実験は *pta* 欠損株における結果であることから、この経路により酢酸が取り込まれて代謝されているとは考えられない。一方、酢酸の取り込みにはアセチル CoA 合成酵素 (Acs) も関わることから、*pta* と *acs* の二重変異株を用いて酢酸の影響を調べた。しかし、酢酸のジオキシー回復への効果はこの株でも変化がなかったことから、酢酸は細胞の代謝経路に取り込まれて効果を及ぼしているのではなく、酢酸そのものが何らかの生理活性をもって影響していることが強く示唆された。

細胞抽出液を用いた PDH、OGDH 活性測定においても、グルコース枯渇後の OGDH 活性化が *pta* 欠損により阻害されていることが以前のデータから示されていた。これは活性測定系に含まれている HS-CoA 以外にも、別のレベルでの酵素活性の調節機構が存在することを示している。PDH、OGDH においては、E2 サブユニットの特定のリジン残基へのリポ酸修飾が活性化に必須であることが知られている。この修飾がグルコース枯渇後の OGDH 活性化を調節している可能性を調べるため、抗リポ酸化リジン抗体を用いた解析を行なった。その結果、*pta* 変異株では OGDH E2 サブユニットへのリポ酸化修飾が優位に低下しており、かつ、このリポ酸化修飾は培地中への酢酸添加により回復することを見出した。従って、酢酸はこのリポ酸化を活性化することで OGDH 活性化を助け、グルコース枯渇後の増殖を可能としていると考えられる。さらに、ピルビン酸は PDH 量を増やすことで OGDH へのリポ酸化修飾を競合することから、OGDH 活性化をさらに抑制することで酢酸オーバーフロー欠損の表現型を強めていることも考えられる。

E2 サブユニットへのリポ酸化に関与する酵素は既に同定されている。これらの機能と酢酸の作用との関連を明らかにするため、リポ酸化関連の各遺伝子を *pta* 変異株に過剰発現して増殖を調べたところ、octanoyl-ACP の octanoyl ユニットのリジン側鎖への転移に関わる LipB を過剰発現させた場合のみジオキシの解消が観察された。酢酸がどのように OGDH E2 へのリポ酸化修飾を活性化しているのか、LipB の機能がそれに関係しているのかは今後の検討課題であり、酢酸が *lipB* 遺伝子発現を活性化している可能性について現在検討中である。

本研究により、酢酸オーバーフローが代謝ステート遷移に果たす新規の役割が明らかになった。それらの一つはピルビン酸の増加、もう一つは酢酸生成の阻害であり、これらが相加相乗的に OGDH 活性化を阻害することで、グルコース枯渇後の増殖を抑制していたと考えられる。従来からグルコースからその他の炭素源へのシフトについては、cAMP/CRP の関与による発現制御で説明されてきた。しかし今回の研究から、解糖系中心から TCA 回路中心へのエネルギー代謝ステート遷移には cAMP/CRP に依存した発現制御だけでは不十分であり、OGDH 活性化に至るまでの複雑な調節機構がさらに存在することが明らかになった。グルコースによる TCA 回路や酸素消費の抑制は真核細胞でもクラブツリー効果として知られ、酵母ではこれら機能に関わる遺伝子の発現抑制が原因とされている。しかし、遺伝子発現の調節のみで必要十分かどうかは再検討の余地があり、今後は真核細胞における OGDH 活性化機構に注目した研究も必要となると考えられる。

## (2) シアノバクテリアにおける代謝ステート遷移機構の解析

*Synechococcus elongatus* PCC 7942 は絶対独立栄養性の単細胞性シアノバクテリアであり、自然状態では日周変化により毎日、暗明・明暗シフトによる代謝ステート遷移をルーチンに繰り返している。この際の代謝ステート遷移の説明としては、糖異化に依存したエネルギー獲得系（OPP 系酵素）の発現調節、およびそれら酵素群の活性調節の二つが挙げられるが、本研究では未だ理解の進んでいない明暗条件に伴う転写制御に注目して解析を行った。

本研究の開始時には、明暗シフトの際には置換型シグマ因子の一つである SigF2 に依存した転写活性化が起こることが既に明らかにされていた。これは SigF2 タンパク質の蓄積に依存する。一方で、サーカディアンリズムを同調させた培養系では SigF2 タンパク質は RpaA のリン酸化に依存して日没時に蓄積することが知られている。これは少なくとも見かけ上、同調していない細胞でも明暗シフトがサーカディアンリズムを日没時間にシフトさせていることを意味しており、この時点から 12 時間後に予想される日出に備える準備に細胞は入っていると考えられる。SigF2 以外に明暗シフト時に転写活性化に関わる因子を検索した結果、2 成分制御系のレスポンスレギュレーターである Rre1 のリン酸化が暗所で活性化していることを見出した。このリン酸化に依存した *rpoD2* やシャペロン遺伝群の転写活性化も明暗シフト時の代謝シフトに重要だと考えられる。

暗所から明所へのシフトにおいては、サーカディアンリズムは大きな影響を受けないが、シグマ因子の逐次的な活性化に関する先行研究がある。光照射後にはまず *rpoD2* 遺伝子の転写が活性化され、そこから *rpoD6* の活性化を経て日没時に *rpoD5* および *sigF2* の転写活性化が起こる。SigF1 は SigF2 と相同性の高いシグマ因子であるが、SigF1 を過剰発現させた株を用いた RNAseq 解析から、SigF1 が *hspA* を含む多くの標的遺伝子を活性化していることが判明した。この *hspA* 遺伝子は明暗シフト時に転写誘導を受けるが、この誘導は *sigF1* 変異株では起こらない。従って、SigF1 は暗明シフト時に活性化を受けていることがわかる。同じ *hspA* 遺伝子は明暗シフト時にも転写活性化を受けるが、こちらは Rre1 に依存して起こると考えられる。これらの結果は、一つの遺伝子が複数の転写活性化経路の制御下にあり、様々な環境変化に応答している良い例となっている。

シアノバクテリアは光に依存した生活様式を取っており、光の有無に依存した代謝ステートの遷移は日々繰り返される必須の制御である。本研究では転写調節の観点から細胞の生理学的変化にアプローチしたが、サーカディアンリズムの重要性を示すと共に、主要な制御因子の大まかな役割を明らかにすることができた。今後はさらに細胞のレドックス状態や代謝フラックスなどの基盤情報を重ねていくことで、より制御の詳細に迫ることが期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 23件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Takayuki Shimizu, Rintaro Yasuda, Yui Mukai, Ryo Tanoue, Tomohiro Shimada, Sousuke Imamura, Kan Tanaka, Satoru Watanabe and Tatsuru Masuda	4. 巻 375
2. 論文標題 Proteomic analysis of haem-binding protein from Arabidopsis thaliana and Cyanidioschyzon merolae	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Phil. Trans. B.	6. 最初と最後の頁 20190488
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1098/rstb.2019.0488	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hazuki Hasegawa, Tatsuhiro Tsurumaki, Sousuke Imamura, Kintake Sonoike and Kan Tanaka	4. 巻 595
2. 論文標題 The Circadian Rhythm Regulator RpaA Modulates Photosynthetic Electron Transport and Alters the Preferable Temperature Range for Growth in a Cyanobacterium	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 FEBS Lett.	6. 最初と最後の頁 1480-1492
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.14075	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sota Takahashi, Riho Okubo, Yu Kanesaki, Baifeng Zhou, Kazuhiro Takaya, Satoru Watanabe, Kan Tanaka and Sousuke Imamura	4. 巻 10
2. 論文標題 Identification of Transcription Factors and the Regulatory Genes Involved in Triacylglycerol Accumulation in the Unicellular Red Alga Cyanidioschyzon merolae	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Plants	6. 最初と最後の頁 971
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/plants10050971	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tomohiro Shimada, Kohta Nakazawa, Tomoyuki Tachikawa, Natsumi Saito, Tatsuya Niwa, Hideki Taguchi and Kan Tanaka	4. 巻 accepted
2. 論文標題 Acetate overflow metabolism regulates a major metabolic shift after glucose depletion in Escherichia coli	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 FEBS Lett.	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.14151	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shin-ya Miyagishima and Kan Tanaka	4. 巻 in press
2. 論文標題 The unicellular red alga <i>Cyanidioschyzon merolae</i> - the simplest model of a photosynthetic eukaryote	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Plant Cell Physiol.	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/pcp/pcab052	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hazuki Hasegawa, Tatsuhiro Tsurumaki, Sousuke Imamura, Kintake Sonoike and Kan Tanaka	4. 巻 published online
2. 論文標題 The Circadian Rhythm Regulator RpaA Modulates Photosynthetic Electron Transport and Alters the Preferable Temperature Range for Growth in a Cyanobacterium	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 FEBS Letters	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.14075	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Baifeng Zhou, Sota Takahashi, Tokiaki Takemura, Kan Tanaka and Sousuke Imamura	4. 巻 67
2. 論文標題 Establishment of a firefly luciferase reporter assay system in the unicellular red alga <i>Cyanidioschyzon merolae</i>	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of General and Applied Microbiology	6. 最初と最後の頁 42-46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2323/jgam.2020.02.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takayuki Shimizu, Rintaro Yasuda, Yui Mukai, Ryo Tanoue, Tomohiro Shimada, Sousuke Imamura, Kan Tanaka, Satoru Watanabe and Tatsuru Masuda	4. 巻 375
2. 論文標題 Proteomic analysis of haem-binding protein from <i>Arabidopsis thaliana</i> and <i>Cyanidioschyzon merolae</i>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Philosophical Transactions in Royal Society B	6. 最初と最後の頁 20190488
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1098/rstb.2019.0488	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fumi Yagisawa, Takayuki Fujiwara, Tokiaki Takemura, Yuki Kobayashi, Nobuko Sumiya, Shin-ya Miyagishima, Soichi Nakamura, Yuuta Imoto, Osami Misumi, Kan Tanaka, Haruko Kuroiwa and Tsuneyoshi Kuroiwa	4. 巻 8
2. 論文標題 ESCRT machinery mediates cytokinetic abscission in the unicellular red alga <i>Cyanidioschyzon merolae</i>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2020.00169	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tokiaki Takemura, Yuki Kobayashi, Sousuke Imamura and Kan Tanaka	4. 巻 9
2. 論文標題 Top starch plating method for the efficient cultivation of unicellular red alga <i>Cyanidioschyzon merolae</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bio-protocol	6. 最初と最後の頁 iss 4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21769/BioProtoc.3172	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Imran Pancha, Kan Tanaka and Sousuke Imamura	4. 巻 14
2. 論文標題 Overexpression of a glycogenin, CmGLG2, enhances floridean starch accumulation in the red alga <i>Cyanidioschyzon merolae</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Plant Signal. Behav.	6. 最初と最後の頁 e1596718
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15592324.2019.1596718	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tokiaki Takemura, Sousuke Imamura, Yuki Kobayashi and Kan Tanaka	4. 巻 9
2. 論文標題 Multiple modification of chromosomal loci using URA5.3 selection marker in the unicellular red alga <i>Cyanidioschyzon merolae</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bio-protocol	6. 最初と最後の頁 Iss 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21769/BioProtoc.3204	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sergey Khorobrykh, Tatsuhiro Tsurumaki, Kan Tanaka, Taina Tyystjarvi and Esa Tyystjarvi	4. 巻 594
2. 論文標題 Measurement of the redox state of the plastoquinone pool in cyanobacteria	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FEBS Lett.	6. 最初と最後の頁 367-375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.13605	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Takayuki Shimizu, Sylwia M. Kacprzak, Nobuyoshi Mochizuki, Akira Nagatani, Satoru Watanabe, Tomohiro Shimada, Kan Tanaka, Yuuki Hayashi, Munehito Arai, Dario Leister, Haruko Okamoto, Matthew J. Terry and Tatsuru Masuda	4. 巻 116
2. 論文標題 The retrograde signaling protein GUN1 regulates tetrapyrrole biosynthesis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proc. Natl Acad. Sci. USA	6. 最初と最後の頁 24900-24906
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1911251116	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hazuki Hasegawa, Tatsuhiro Tsurumaki, Ikki Kobayashi, Sousuke Imamura and Kan Tanaka	4. 巻 in press
2. 論文標題 Identification and analysis of a principal sigma factor interacting protein SinA, essential for growth at high temperatures in a cyanobacterium <i>Synechococcus elongatus</i> PCC 7942	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Gen. Appl. Microbiol.	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2323/jgam.2019.05.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kei Sakaki, Keita Ohishi, Tetsu Shimizu, Ikki Kobayashi, Naoki Mori, Kenichi Matsuda, Takeo Tomita, Hidenori Watanabe, Kan Tanaka, Tomohisa Kuzuyama and Makoto Nishiyama	4. 巻 16
2. 論文標題 A suicide enzyme catalyzes multiple reactions for biotin biosynthesis in cyanobacteria	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Chem. Biol.	6. 最初と最後の頁 415-422
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41589-019-0461-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -



1. 著者名 Yuki Kobayashi and Kan Tanaka	4. 巻 64
2. 論文標題 Lability in sulfur acidic cultivation medium explains unstable effects of CDK inhibitors on Cyanidioschyzon merolae cell proliferation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of General and Applied Microbiology	6. 最初と最後の頁 299-302
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2323/jgam.2018.01.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sousuke Imamura, Yuhta Nomura, Tokiaki Takemura, Imran Pancha, Keiko Taki, Kazuki Toguchi, Yuzuru Tozawa and Kan Tanaka	4. 巻 94
2. 論文標題 The checkpoint kinase TOR (target of rapamycin) regulates expression of a nuclear-encoded chloroplast RelA-SpoT homolog (RSH) and modulates chloroplast ribosomal RNA synthesis in a unicellular red alga	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Plant Journal	6. 最初と最後の頁 327-339
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/tpj.13859	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tokiaki Takemura, Sousuke Imamura, Yuki Kobayashi and Kan Tanaka	4. 巻 59
2. 論文標題 Construction of a selectable marker recycling system and the use in epitope tagging of multiple nuclear genes in the unicellular red alga Cyanidioschyzon merolae	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Plant and Cell Physiology	6. 最初と最後の頁 2308-2316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/pcp/pcy156	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Satoshi Fukuda, Eri Hirasawa, Tokiaki Takemura, Sota Takahashi, Kaumeel Chokshi, Imran Pancha, Kan Tanaka and Sousuke Imamura	4. 巻 8
2. 論文標題 Accelerated triacylglycerol production without growth inhibition by overexpression of a glycerol-3-phosphate acyltransferase in the unicellular red alga Cyanidioschyzon merolae	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12410
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-30809-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Imran Pancha, Hiroki Shima, Nahoko Higashitani, Kazuhiko Igarashi, Atsushi Higashitani, Kan Tanaka and Sousuke Imamura	4. 巻 97
2. 論文標題 Target of rapamycin (TOR) signaling modulates starch accumulation via glycogenin phosphorylation status in the unicellular red alga <i>Cyanidioschyzon merolae</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Plant Journal	6. 最初と最後の頁 485-499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/tpj.14136	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tokiaki Takemura, Sousuke Imamura and Kan Tanaka	4. 巻 38
2. 論文標題 Identification of a chloroplast fatty acid exporter protein, CmFAX1, and triacylglycerol accumulation by its overexpression in the unicellular red alga <i>Cyanidioschyzon merolae</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Algal Research	6. 最初と最後の頁 101396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.algal.2018.101396	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Genki Akanuma, Tomoaki Tagana, Maho Sawada, Shota Suzuki, Tomohiro Shimada, Kan Tanaka, Fujio Kawamura and Yasuyuki Kato-Yamada	4. 巻 8
2. 論文標題 C-terminal regulatory domain of the subunit of FoF1-ATP synthase enhance the ATP-dependent H <sup>+</sup> pumping that is involved in the maintenance of cellular membrane potential in <i>Bacillus subtilis</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 MicrobiologyOpen	6. 最初と最後の頁 e815
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mbo3.815	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計26件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 中澤 昂太、田中 寛
2. 発表標題 大腸菌における代謝状態遷移機構の解析：2-オキシグルタル酸デヒドロゲナーゼ活性化における酢酸トリボ酸化の役割
3. 学会等名 日本農芸化学会 2021年度 (令和3年度) 大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長谷川葉月、鶴巻達大、今村壮輔、園池公毅、田中寛
2. 発表標題 シアノバクテリアにおいて時計制御因子RpaAが光合成電子伝達制御を介して増殖至適温度を制御する
3. 学会等名 第62回日本植物生理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安田 暉、伊南 大地、今村 壮輔、田中 寛、華岡 光正
2. 発表標題 シアノバクテリアと紅藻葉緑体に保存された二成分制御系による多様な光強度変化に際した転写制御
3. 学会等名 第62回日本植物生理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鶴巻 達大、田中 寛
2. 発表標題 シアノバクテリアヒスチジンキナーゼNblSは進化の過程で消失したPSII結合型センサーである
3. 学会等名 第62回日本植物生理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林 勇気、北川 美也子、吉川 瞳子、大原 ひかる、華岡 光正、今村 壮輔、田中 寛
2. 発表標題 原始紅藻における光シグナル伝達に関わるE3ユビキチンリガーゼCuI4複合体の解析
3. 学会等名 第62回日本植物生理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Zhou Baifeng、島 弘季、五十嵐 和彦、田中 寛、今村 壮輔
2. 発表標題 単細胞紅藻シゾンにおける窒素欠乏応答転写因子 MYB1 の活性化調節機構
3. 学会等名 第62回日本植物生理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹村時空, 今村壮輔, 田中寛
2. 発表標題 単細胞紅藻 <i>Cyanidioschyzon merolae</i> において ACRドメインリピートタンパク質 CmACR は窒素同化を 担うGS/GOGAT サイクルを統合する
3. 学会等名 第61回日本植物生理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kaumeel Choksi, Kan Tanaka, Sousuke Imamura
2. 発表標題 Characterization of Target of Rapamycin (TOR) Complex in the Unicellular Red Alga.
3. 学会等名 The 61th JSPP annual meeting
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Imran Pancha, 島弘季, 東谷なほ子, 五十嵐和彦, 東谷篤志, 田中寛, 今村壮輔
2. 発表標題 単細胞紅藻シゾンにおけるスターチ蓄積を調節する新規機構の解明
3. 学会等名 第61回日本植物生理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 周柏峰, 田中寛, 今村壮輔
2. 発表標題 単細胞紅藻シゾンにおける窒素欠乏応答転写因子 MYB1 の活性化調節機構
3. 学会等名 第61回日本植物生理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 北川美也子, 小林勇気, 吉川瞳子, 大原ひかる, 華岡光正, 今村壮輔, 田中寛
2. 発表標題 E3ユビキチンリガーゼ CuI4 複合体の関わる単細胞紅藻光シグナル伝達経路
3. 学会等名 第61回日本植物生理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小林勇気, 佐藤 伸一, 丹羽 達也, 田口英樹, 中村浩之, 田中寛
2. 発表標題 Analysis of initiation of organelle DNA replication in red alga <i>Cyanidioschyzon merolae</i>
3. 学会等名 第61回日本植物生理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉田 健一、石川 周、田中 寛
2. 発表標題 ルシフェラーゼ発光による枯草菌細胞内 NADPH レベルの非破壊的観測
3. 学会等名 日本農芸化学会 2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中澤 昂太、太刀川 智之、島田 友裕、田中 寛
2. 発表標題 大腸菌代謝状態遷移における酢酸の役割
3. 学会等名 日本農芸化学会 2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kan Tanaka
2. 発表標題 Information processing from light to gene expression in cyanobacteria
3. 学会等名 Japan-Finland Seminar 2018, Shaping photosynthesis against climate change and toward efficient water and nutrient management (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tatsuhiko Tsurumaki and Kan Tanaka
2. 発表標題 Analysis of photosynthesis and photoinhibition gated by intracellular circadian rhythm in a cyanobacterium <i>Synechococcus elongatus</i> PCC 7942
3. 学会等名 Japan-Finland Seminar 2018, Shaping photosynthesis against climate change and toward efficient water and nutrient management (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kan Tanaka
2. 発表標題 Chloroplast transcription and the regulation in <i>C. merolae</i>
3. 学会等名 International Symposium "Cyanidioschyzon merolae as an arising model for unicellular eukaryotes": (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kan Tanaka
2. 発表標題 Abscisic Acid Signaling in a Unicellular Red Alga
3. 学会等名 6th Plant Dormancy Symposium 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊南大地、徳山城永、小堀奈美、秋元勇輝、田中寛、華岡光正
2. 発表標題 シアノバクテリアの高振幅シグマ因子群による概日時計に依存した転写制御
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中 寛
2. 発表標題 大腸菌の炭素源シフトにおけるオーバフロー代謝の役割
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会・ワークショップ「微生物の増殖とふるまいの複雑性：多様なモデル微生物系から到達する新たな理解」(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 太刀川智之、島田友裕、丹羽達也、田口英樹、田中寛
2. 発表標題 大腸菌エネルギー代謝遷移におけるPDH量のコントロールとPdhRの役割
3. 学会等名 第13回 日本ゲノム微生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長谷川葉月、鶴巻達大、小林一幾、今村壮輔、田中寛
2. 発表標題 シアノバクテリアにおける主要シグマ因子結合タンパク質と熱耐性
3. 学会等名 第13回 日本ゲノム微生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹村時空、今村壮輔、田中寛
2. 発表標題 単細胞紅藻Cyanidioschyzon merolaeにおけるグルタミン結合ドメインリピートタンパク質CmACRの機能解析
3. 学会等名 第60回日本植物生理学会年会・ポスター
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長谷川葉月、鶴巻達大、小林一幾、今村壮輔、田中寛
2. 発表標題 シアノバクテリアSynechococcus elongatus PCC 7942における主要シグマ因子結合タンパク質の機能解析
3. 学会等名 第60回日本植物生理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹村時空、今村壮輔、田中寛
2. 発表標題 単細胞紅藻Cyanidioschyzon merolaeにおける葉緑体局在脂肪酸輸送体CmFAX1の同定とその応用
3. 学会等名 日本農芸化学会2019年度東京大会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 田中寛、太刀川智之、丹羽達也、田口英樹、齊藤菜摘、島田友裕
2. 発表標題 大腸菌の炭素源シフトにおけるオーバーフロー代謝の役割
3. 学会等名 日本農芸化学会2019年度東京大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	島田 友裕  (Shimada Tomohiro)  (10535230)	明治大学・農学部・准教授    (32682)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------