研究成果報告書 科学研究費助成事業

今和 6 年 5 月 1 8 日現在

機関番号: 10101 研究種目: 若手研究 研究期間: 2021~2023

課題番号: 21K14774

研究課題名(和文)ビフィズス菌による新規希少脂肪酸の生産と生合成メカニズムの解明

研究課題名(英文)Production of rare fatty acid and mechanism of its biosynthesis

研究代表者

菊川 寛史 (Kikukawa, Hiroshi)

北海道大学・工学研究院・准教授

研究者番号:80758805

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文): C16不飽和脂肪酸(C16:1、C16モノエン酸)は、黄色ブドウ球菌に厳密な選択的抗菌活性をもつ。これまでに、プロバイオティクスのビフィズス菌に7cis-C16:1の生産を見出した。本研究では、7cis-C16:1の生産に着目して、この希少脂肪酸の生合成メカニズムの解明と、その基礎知見を活用した脂肪酸高生産を目的として研究を持つ。

研究期間に、ビフィズス菌の脂質クラスの解析と脂肪酸プロファイリング、RNAseqによるトランスクリプトーム解析、C16:1高生産株のゲノム解析、ビフィズス菌における遺伝子発現系の導入、脂肪酸生産量の増加を目指し たトリアシルグリセロール合成系の導入を試みた。

研究成果の学術的意義や社会的意義 近年、アトピー性皮膚炎は皮膚常在性の黄色ブドウ球菌 Staphylococcus aureus により炎症が惹起され重症化 することが明らかとなってきた。C16モノエン酸は、黄色ブドウ球菌に強い抗菌活性を示す一方で、近縁種であ りながら黄色ブドウ球菌の制菌や肌の保湿効果を示す"美肌菌"として知られる表皮ブドウ球菌S. epidermidis には抗菌性を示さないといった、厳密な選択的抗菌活性をもつ。これまでに、ビフィズス菌にC16モノエン酸の 生産を見出しており、ビフィズス菌による脂質生化学、脂質工学に資するだけでなく、C16モノエン酸の高生産 が実現すれば、ビフィズス菌によるスキンケアを開拓できる。

研究成果の概要(英文): C16 unsaturated fatty acids (C16:1, C16 monoenoic acid) have strictly selective antimicrobial activity against Staphylococcus aureus. We have previously found 7cis-C16:1 production in the probiotic Bifidobacterium bifidum. In this study, we will focus on the production of 7cis-C16:1 to elucidate the biosynthesis mechanism of this rare fatty acid and to utilize the basic findings for high production of fatty acids. During the study period, we attempted to analyze lipid classes of bifidobacteria and fatty acid

profiling, transcriptome analysis by RNAseq, genome analysis of a C16:1 high producing strain, introduction of gene expression system in bifidobacteria, and triacylglycerol synthesis system to increase fatty acid production.

研究分野: 応用微生物学

キーワード: 抗菌性脂質 ビフィズス菌 C16モノエン酸 黄色ブドウ球菌

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等に ついては、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

アトピー性皮膚炎は、アレルゲン、遺伝、保湿、皮膚菌叢などの多様な因子により発症するアレルギー性皮膚疾患であり、近年では、皮膚常在黄色ブドウ球菌 Staphylococcus aureus により炎症が惹起され重症化することが明らかとなってきた。黄色ブドウ球菌は、アトピー性皮膚炎だけでなく、敗血症や食中毒、多剤耐性化による院内感染など、多岐にわたる病原性・リスクをもつ微生物である。

C16 モノエン酸 (C16:1) は、炭素数 16 の一価不飽和脂肪酸であり。アトピー性皮膚炎を誘引する黄色ブドウ球菌 S. aureus に対する抗菌活性をもつ。一方で、肌の保湿や皮膚菌叢の保全によりアトピー性皮膚炎やニキビを抑制する"美肌菌"である表皮ブドウ球菌 S. epidermidis などの有益なブドウ球菌類には抗菌性を示さないことが報告されている。そこで、C16 モノエン酸を含有する機能性食品・化粧品を実用化すれば、異常皮膚菌叢の正常化によるアトピー性皮膚炎やニキビの治癒・予防が可能になると期待される。しかし一方で、C16 モノエン酸の天然資源は寒冷地で栽培されるシーベリー果肉など僅かである。また、有機合成法にて位置選択的に二重結合を導入するのは困難である。

申請者は、食経験が豊富なビフィズス菌種の一部に、C16 モノエン酸の 1 種 (7cis-C16:1)の生産を見出した。7cis-C16:1 は生産植物、微生物の知られていない希少脂肪酸である。ビフィズス菌は、食に相応しい安全な微生物生産基盤である。一方、ビフィズス菌の脂質・脂肪酸の特性に関する報告は僅かで生合成系も明らかでない。一方、ビフィズス菌における研究分野は多くが糖代謝やマイクロバイオームなどの研究分野が多い一方で、ビフィズス菌における脂質生化学および脂質工学に関する研究はほとんど例がないのが現状である。

2.研究の目的

本研究では、ビフィズス菌における希少脂肪酸生合成系の解明とビフィズス酸の高生産化を目的として、(1)ビフィズス菌の脂質・脂肪酸プロファイリング、(2)ビフィズス菌におけるビフィズス酸の生合成メカニズムの解明、(3)代謝工学・培養工学によるビフィズス酸の高生産化を目指した。また、食や肌に用いる用途に適した安全な物質生産基盤としてビフィズス菌の実用化を目指す。一方、ビフィズス菌は嫌気性菌であるが比較的生育が良好で申請者の選抜した7cis-C16:1生産菌株群は、微好気性でもあるため、扱いが簡便である。そのため、通気・撹拌が不要で増殖も速いため、物質生産に適するのではないかと考えている。

3.研究の方法

ビフィズス菌のもつ脂質クラスの解析と脂肪酸プロファイリングを行うために、TLC での脂質を分子種ごとに分画して、GC あるいは GCMS で定性・定量解析を行った。また、LCMS、LCMSMS による極性脂質の脂質分子種および脂肪酸鎖の推定を行った。また、培養状態による脂肪酸生合成系に関連する遺伝子の発現状況を網羅的に解析するために、次世代シーケンサーを用いた RNAseqによるトランスクリプトーム解析を行った。ビフィズス菌の脂肪酸生合成については、Bacterial 型脂肪酸生合成系を持つことを確認し、その他に Bacterial 型脂肪酸生合成系をもつ微生物の探索と比較を行った。また、共同研究により、次世代シーケンサーを用いた C16:1 高生産株のゲノム解析を行った。さらに、ビフィズス菌における遺伝子発現系の導入を進めるとともに、トリアシルグリセロール合成系の導入を試みた。

4.研究成果

(1) Bifidobacterium sp. JCM 7042 株の同定

JCM 7042 株の種同定および遺伝子解析を目的として全ゲノム解析を共同研究により行った。 Illumina Miseq によるショートリードシーケンスおよび MinON によるロングリードシーケンス によって、JCM7042 株のゲノム情報が得られた。得られたゲノムは 2 つのコンティグを持って おり、全長は 2,080,182 bp、平均 G+C 含量は 60.36%であった(表 1)。また、相同性検索の 結果、 $B.\ porcinum$ と最も相同性が高い結果となった。(ANI 値=98.2777)

JCM 7042 株には 1,796 個の予測 CDS があり、そのうち 1,167 個が推定機能を持っていた。残りの 629 個は仮説タンパク質とされた。また、20 種のアミノ酸全てを含む 47 個の tRNA 遺伝子と 12 個の rRNA 遺伝子が見つかった(表 2) 機能割り当てのあるタンパク質には、EC 番号を持つタンパク質 481 個、GO 割り当てを持つタンパク質 407 個、KEGG パスウェイにマッピングされ

表1.得られたゲノムの基本情報

Contig	2
GC content	60.36
Plasmid	0
Contig L50	1
Genome length	2,080,182 bp
Contig N50	2,075,993
Chromosome	0

表2.アノテーション結果

CDS	1,796
tRNA	47
Repeat regions	37
rRNA	12
Partial CDS	0
Miscellaneous RNA	0

表3.アノテーションタンパク質の内訳

Hypothetical proteins	629
Proteins with functional assignments	1,167
Proteins with EC number assignments	481
Proteins with Go assignments	407
Proteins with Pathway assignments	355

ゲノム上から脂肪酸合成に関与する酵素遺伝子を探索したところ、fatty acid synthase、acetyl-CoA/propionyl-CoA carboxylase、long-chain acyl-CoA synthetase、acyl-CoA thioesterase II が確認できた。

また、糖資化性を評価した結果、JCM 7042 株は D - グルコースに対してのみ資化性を示し、B. porcinum NBRC 106099 株と同等の結果となった。ゲノム解析と糖資化性より、JCM 7042 株は B. thermacidophilum subsp. porcinumであると考えられる。

(2) fatty acid synthase の発現解析および脂肪酸組成相関

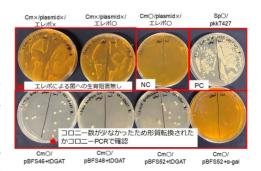
RNAseq によるトランスクリプトーム解析を行った。培養初期に 9*cis*-C18:1 が優占し、培養が進むにつれ比率が減少する一方で、培養初期になかった 7*cis*-C16:1 が増加した。それに伴い脂肪酸合成経路の発現が活性化していることが確認された。

(3) ビフィズス菌のもつ脂質クラスの網羅的解析

ビフィズス菌のもつ脂質クラスの解析と脂肪酸プロファイリングを行った。ビフィズス菌の極性脂質として、カルジオリピンやホスファチジルグリセロールが存在することが知られている。一方で、LCMS/MSを用いた網羅的解析により、複数のリン脂質の存在を確認し、これら脂質に7cis-16:1が含まれていることを確認した。

(4) ビフィズス菌の遺伝子発現系導入と異種発現 ビフィズス菌における遺伝子発現系の導入を進め るとともに、脂肪酸生産量の増加を目指して、トリア シルグリセロール合成系の導入を試みた。まず、本研 究室において、ビフィズス菌宿主ベクター系を導入 し、形質転換法を確立した。

Thermomonospora curvata由来のジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ遺伝子の構成的発現を試みた。しかし、トリアシルグリセロールの生成は



確認できなかった。mRNAへと転写されていることは逆転写反応およびPCRによって確認したが、SDS-PAGE においてジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼの発現を遺伝子導入株特異的な目的酵素サイズのバンド強度からは確認できなかった。今後、発現条件、遺伝子のコドン最適化条件などを見直すとともに、トリアシルグリセロール前駆体の供給系の強化も検討する。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件(うち査読付論文 13件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件)

〔雑誌論文〕 計13件(うち査読付論文 13件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件)	
1. 著者名 Kikukawa Hiroshi、Watanabe Kenshi、Kishino Shigenobu、Takeuchi Michiki、Ando Akinori、Izumi Yoshihiro、Sakuradani Eiji	4.巻 133
2.論文標題 Recent trends in the field of lipid engineering	5 . 発行年 2022年
3.雑誌名 Journal of Bioscience and Bioengineering	6.最初と最後の頁 405~413
掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.1016/j.jbiosc.2022.02.001	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 Kikukawa Hiroshi、Nagao Toshihiro、Ota Mitsuki、Takashima Shigeo、Kitaguchi Kohji、Yanase Emiko、Maeda Sadatoshi、Hara Kiyotaka Y.	4.巻
2.論文標題 Production of a selective antibacterial fatty acid against Staphylococcus aureus by Bifidobacterium strains	5 . 発行年 2023年
3.雑誌名 Microbiome Research Reports	6.最初と最後の頁 4~4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20517/mrr.2022.24	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 Toya Yoshihiro、Hirono-Hara Yoko、Hirayama Hidenobu、Kamata Kentaro、Tanaka Ryo、Sano Mikoto、Kitamura Sayaka、Otsuka Kensuke、Abe-Yoshizumi Rei、Tsunoda Satoshi P.、Kikukawa Hiroshi、Kandori Hideki、Shimizu Hiroshi、Matsuda Fumio、Ishii Jun、Hara Kiyotaka Y.	4.巻 72
2.論文標題 Optogenetic reprogramming of carbon metabolism using light-powering microbial proton pump systems	5 . 発行年 2022年
3.雑誌名 Metabolic Engineering	6.最初と最後の頁 227~236
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ymben.2022.03.012	 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 Wu Chang-Yu、Okuda Tomoyo、Ando Akinori、Hatano Ayami、Kikukawa Hiroshi、Ogawa Jun	4.巻
2.論文標題 Isolation and characterization of the 3-docosapentaenoic acid-producing microorganism Aurantiochytrium sp. T7	5 . 発行年 2022年
3.雑誌名 Journal of Bioscience and Bioengineering	6 . 最初と最後の頁 229~234
 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbiosc.2021.10.011	 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	4 . 巻
Hirono-Hara Yoko、Kato Airi、Mizutani Yurika、Kikukawa Hiroshi、Hara Kiyotaka Y.	17
, , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	
2.論文標題	5 . 発行年
Effect of spent coffee grounds extract on astaxanthin production by Xanthophyllomyces	2022年
dendrorhous	
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
Bioresource Technology Reports	100953 ~ 100953
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.1016/j.biteb.2022.100953	有
10.1010/j.biteb.2022.100933	H H
オープンアクセス	国際共著
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	-
1.著者名	4 . 巻
	_
Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono-Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y.	132
2.論文標題	5 . 発行年
Effect of ethanol on astaxanthin and fatty acid production in the red yeast Xanthophyllomyces	2022年
	2022+
dendrorhous	
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
Journal of Applied Microbiology	2034 ~ 2041
##±55~000 (**)* 5 + + + + **	本註の大畑
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.1111/jam.15335	有
オープンアクセス	国際共著
	日かハコ
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	
1.著者名	4 . 巻
1 . 著者名 Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y.	4.巻 132
Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y.	132
Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y. 2 . 論文標題	132 5.発行年
Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y.	132
Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y. 2 .論文標題	132 5.発行年
Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y. 2 . 論文標題 Effect of ethanol on astaxanthin and fatty acid production in the red yeast Xanthophyllomyces dendrorhous	132 5.発行年 2021年
Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y. 2 . 論文標題 Effect of ethanol on astaxanthin and fatty acid production in the red yeast Xanthophyllomyces dendrorhous 3 . 雑誌名	132 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁
Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y. 2 . 論文標題 Effect of ethanol on astaxanthin and fatty acid production in the red yeast Xanthophyllomyces dendrorhous	132 5.発行年 2021年
Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y. 2 . 論文標題 Effect of ethanol on astaxanthin and fatty acid production in the red yeast Xanthophyllomyces dendrorhous 3 . 雑誌名	132 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁
Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y. 2 . 論文標題 Effect of ethanol on astaxanthin and fatty acid production in the red yeast Xanthophyllomyces dendrorhous 3 . 雑誌名 Journal of Applied Microbiology	132 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁 2034~2041
Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y. 2 . 論文標題 Effect of ethanol on astaxanthin and fatty acid production in the red yeast Xanthophyllomyces dendrorhous 3 . 雑誌名 Journal of Applied Microbiology	132 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁
Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y. 2 . 論文標題 Effect of ethanol on astaxanthin and fatty acid production in the red yeast Xanthophyllomyces dendrorhous 3 . 雑誌名 Journal of Applied Microbiology 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	132 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁 2034~2041 査読の有無
Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y. 2 . 論文標題 Effect of ethanol on astaxanthin and fatty acid production in the red yeast Xanthophyllomyces dendrorhous 3 . 雑誌名 Journal of Applied Microbiology	132 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁 2034~2041
Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y. 2 . 論文標題 Effect of ethanol on astaxanthin and fatty acid production in the red yeast Xanthophyllomyces dendrorhous 3 . 雑誌名 Journal of Applied Microbiology 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jam.15335	132 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁 2034~2041 査読の有無
Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y. 2 . 論文標題 Effect of ethanol on astaxanthin and fatty acid production in the red yeast Xanthophyllomyces dendrorhous 3 . 雑誌名 Journal of Applied Microbiology 掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.1111/jam.15335	132 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁 2034~2041 査読の有無
Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y. 2 . 論文標題 Effect of ethanol on astaxanthin and fatty acid production in the red yeast Xanthophyllomyces dendrorhous 3 . 雑誌名 Journal of Applied Microbiology 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jam.15335	132 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁 2034~2041 査読の有無
Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y. 2 . 論文標題 Effect of ethanol on astaxanthin and fatty acid production in the red yeast Xanthophyllomyces dendrorhous 3 . 雑誌名 Journal of Applied Microbiology 掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.1111/jam.15335	132 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁 2034~2041 査読の有無
Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y. 2 . 論文標題 Effect of ethanol on astaxanthin and fatty acid production in the red yeast Xanthophyllomyces dendrorhous 3 . 雑誌名 Journal of Applied Microbiology 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jam.15335 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	132 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁 2034~2041 査読の有無 有 国際共著
Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y. 2 . 論文標題 Effect of ethanol on astaxanthin and fatty acid production in the red yeast Xanthophyllomyces dendrorhous 3 . 雑誌名 Journal of Applied Microbiology 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jam.15335 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	132 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁 2034~2041 査読の有無 有 国際共著
Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y. 2 . 論文標題 Effect of ethanol on astaxanthin and fatty acid production in the red yeast Xanthophyllomyces dendrorhous 3 . 雑誌名 Journal of Applied Microbiology 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jam.15335 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	132 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁 2034~2041 査読の有無 有 国際共著
Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y. 2 . 論文標題 Effect of ethanol on astaxanthin and fatty acid production in the red yeast Xanthophyllomyces dendrorhous 3 . 雑誌名 Journal of Applied Microbiology 掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.1111/jam.15335 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 1 . 著者名 Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono-Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y.	132 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁 2034~2041 査読の有無 有 国際共著
Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y. 2 . 論文標題 Effect of ethanol on astaxanthin and fatty acid production in the red yeast Xanthophyllomyces dendrorhous 3 . 雑誌名 Journal of Applied Microbiology 掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.1111/jam.15335 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 1 . 著者名 Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono-Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y.	132 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁 2034~2041 査読の有無 有 国際共著
Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y. 2.論文標題 Effect of ethanol on astaxanthin and fatty acid production in the red yeast Xanthophyllomyces dendrorhous 3.雑誌名 Journal of Applied Microbiology 掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.1111/jam.15335 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 1.著者名 Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono-Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y.	132 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁 2034~2041 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 35 5 . 発行年
Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y. 2.論文標題 Effect of ethanol on astaxanthin and fatty acid production in the red yeast Xanthophyllomyces dendrorhous 3.雑誌名 Journal of Applied Microbiology 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jam.15335 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 1.著者名 Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono-Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y. 2.論文標題 Screening of plant oils promoting growth of the red yeast Xanthophyllomyces dendrorhous with	132 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁 2034~2041 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 35
Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y. 2.論文標題 Effect of ethanol on astaxanthin and fatty acid production in the red yeast Xanthophyllomyces dendrorhous 3.雑誌名 Journal of Applied Microbiology 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jam.15335 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 1.著者名 Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono-Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y. 2.論文標題 Screening of plant oils promoting growth of the red yeast Xanthophyllomyces dendrorhous with astaxanthin and fatty acid production	132 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁 2034~2041 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 35 5 . 発行年 2021年
Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y. 2.論文標題 Effect of ethanol on astaxanthin and fatty acid production in the red yeast Xanthophyllomyces dendrorhous 3.雑誌名 Journal of Applied Microbiology 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jam.15335 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 1.著者名 Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono-Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y. 2.論文標題 Screening of plant oils promoting growth of the red yeast Xanthophyllomyces dendrorhous with astaxanthin and fatty acid production 3.雑誌名	132 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁 2034~2041 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 35 5 . 発行年
Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y. 2.論文標題 Effect of ethanol on astaxanthin and fatty acid production in the red yeast Xanthophyllomyces dendrorhous 3.雑誌名 Journal of Applied Microbiology 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jam.15335 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 1.著者名 Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono-Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y. 2.論文標題 Screening of plant oils promoting growth of the red yeast Xanthophyllomyces dendrorhous with astaxanthin and fatty acid production 3.雑誌名	132 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁 2034~2041 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 35 5 . 発行年 2021年
Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y. 2.論文標題 Effect of ethanol on astaxanthin and fatty acid production in the red yeast Xanthophyllomyces dendrorhous 3.雑誌名 Journal of Applied Microbiology 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jam.15335 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 1.著者名 Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono-Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y. 2.論文標題 Screening of plant oils promoting growth of the red yeast Xanthophyllomyces dendrorhous with astaxanthin and fatty acid production	132 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁 2034~2041 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 35 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁
Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y. 2.論文標題 Effect of ethanol on astaxanthin and fatty acid production in the red yeast Xanthophyllomyces dendrorhous 3.雑誌名 Journal of Applied Microbiology 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jam.15335 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 1.著者名 Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono-Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y. 2.論文標題 Screening of plant oils promoting growth of the red yeast Xanthophyllomyces dendrorhous with astaxanthin and fatty acid production 3.雑誌名	132 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁 2034~2041 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 35 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁
 Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y. 2.論文標題 Effect of ethanol on astaxanthin and fatty acid production in the red yeast Xanthophyllomyces dendrorhous 3.雑誌名 Journal of Applied Microbiology 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jam.15335 オープンアクセス	132 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁 2034~2041 査読の有無 有 国際共著 4 . 巻 35 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁 102101~102101
Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y. 2 .論文標題 Effect of ethanol on astaxanthin and fatty acid production in the red yeast Xanthophyllomyces dendrorhous 3 . 雑誌名 Journal of Applied Microbiology 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jam.15335 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 1 . 著者名 Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono-Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y. 2 . 論文標題 Screening of plant oils promoting growth of the red yeast Xanthophyllomyces dendrorhous with astaxanthin and fatty acid production 3 . 雑誌名 Biocatalysis and Agricultural Biotechnology	132 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁 2034~2041 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 35 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁 102101~102101
 Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y. 2.論文標題 Effect of ethanol on astaxanthin and fatty acid production in the red yeast Xanthophyllomyces dendrorhous 3.雑誌名 Journal of Applied Microbiology 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jam.15335 オープンアクセス	132 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁 2034~2041 査読の有無 有 国際共著 4 . 巻 35 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁 102101~102101
 Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y. 2.論文標題 Effect of ethanol on astaxanthin and fatty acid production in the red yeast Xanthophyllomyces dendrorhous 3.雑誌名 Journal of Applied Microbiology 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jam.15335 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 1.著者名 Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono-Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y. 2.論文標題 Screening of plant oils promoting growth of the red yeast Xanthophyllomyces dendrorhous with astaxanthin and fatty acid production 3.雑誌名 Biocatalysis and Agricultural Biotechnology 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 	132 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁 2034~2041 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 35 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁 102101~102101
 Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y. 2 . 論文標題 Effect of ethanol on astaxanthin and fatty acid production in the red yeast Xanthophyllomyces dendrorhous 3 . 雑誌名 Journal of Applied Microbiology 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jam.15335 オープンアクセス	132 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁 2034~2041 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 35 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁 102101~102101 査読の有無 有
Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y. 2 . 論文標題 Effect of ethanol on astaxanthin and fatty acid production in the red yeast Xanthophyllomyces dendrorhous 3 . 雑誌名 Journal of Applied Microbiology 掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.1111/jam.15335 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 1 . 著者名 Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono-Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y. 2 . 論文標題 Screening of plant oils promoting growth of the red yeast Xanthophyllomyces dendrorhous with astaxanthin and fatty acid production 3 . 雑誌名 Biocatalysis and Agricultural Biotechnology 掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.1016/j.bcab.2021.102101 オープンアクセス	132 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁 2034~2041 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 35 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁 102101~102101
Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y. 2 . 論文標題 Effect of ethanol on astaxanthin and fatty acid production in the red yeast Xanthophyllomyces dendrorhous 3 . 雑誌名 Journal of Applied Microbiology 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jam.15335 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 1 . 著者名 Kikukawa Hiroshi、Shimizu Chisato、Hirono-Hara Yoko、Hara Kiyotaka Y. 2 . 論文標題 Screening of plant oils promoting growth of the red yeast Xanthophyllomyces dendrorhous with astaxanthin and fatty acid production 3 . 雑誌名 Biocatalysis and Agricultural Biotechnology 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bcab.2021.102101	132 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁 2034~2041 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 35 5 . 発行年 2021年 6 . 最初と最後の頁 102101~102101 査読の有無 有

1 . 著者名 Kikukawa Hiroshi、Okaya Takuma、Maoka Takashi、Miyazaki Masayuki、Murofushi Keita、Kato	4.巻
Takanari、Hirono-Hara Yoko、Katsumata Masahiro、Miyahara Shoichi、Hara Kiyotaka Y. 2 . 論文標題 Carotenoid Nostoxanthin Production by Sphingomonas sp. SG73 Isolated from Deep Sea Sediment	5.発行年 2021年
3.雑誌名 Marine Drugs	6 . 最初と最後の頁 274~274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/md19050274	 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 Kikukawa Hiroshi、Ando Akinori、Hannya Asuka、Farida Asras Mohd Fazli、Okuda Tomoyo、Sakamoto Takaiku、Hara Kiyotaka Y.、Sakuradani Eiji、Ogawa Jun	4. 巻 136
2.論文標題 Mead acid production by disruption of 12-desaturase gene in Mortierella alpina 1S-4	5.発行年 2023年
3.雑誌名 Journal of Bioscience and Bioengineering	6 . 最初と最後の頁 353~357
	1
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbiosc.2023.08.001	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 Zhu Junzhang、Hikida Yoshifumi、Cai Hao-Liang、Shimada Masaya、Kikukawa Hiroshi、Nakagawa Tomoyuki	4.巻 54
2.論文標題 Growth condition for over production of odd-chain fatty acids in the methylotrophic yeast Komagataella phaffii GS115	5 . 発行年 2023年
3.雑誌名 Biocatalysis and Agricultural Biotechnology	6.最初と最後の頁 102942~102942
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bcab.2023.102942	 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 Daicho Kaoru M.、Hirono-Hara Yoko、Kikukawa Hiroshi、Tamura Kentaro、Hara Kiyotaka Y.	4.巻 23
2.論文標題 Engineering yeast with a light-driven proton pump system in the vacuolar membrane	5 . 発行年 2024年
3.雑誌名 Microbial Cell Factories	6 . 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12934-023-02273-1	 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 Hozumi Yuka、Hachisuka Shin-ichi、Tomita Hiroya、Kikukawa Hiroshi、Matsumoto Ken'ichiro	4 . 巻
2.論文標題 Engineering of the Long-Main-Chain Monomer-Incorporating Polyhydroxyalkanoate Synthase PhaCAR for the Biosynthesis of Poly[(R)-3-hydroxybutyrate-co-6-hydroxyhexanoate]	5 . 発行年 2024年
3.雑誌名 Biomacromolecules	6.最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.1021/acs.biomac.4c00116	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

〔学会発表〕 計24件(うち招待講演 1件/うち国際学会 2件)

1.発表者名

藤野紗代、弘埜陽子、菊川寛史、原清敬

2 . 発表標題

駿河湾由来Shiraia sp.によるヒポクレリンAの生産

3 . 学会等名

日本農芸化学会2023年度大会

4 . 発表年

2023年

1.発表者名

酵母液胞膜へのdelta rhodopsin発現によるエネルギー利用の効率化と物質生産への応用

2 . 発表標題

大長薫、弘埜陽子、菊川寛史、田村謙太郎、原清敬

3 . 学会等名

日本農芸化学会2023年度大会

4 . 発表年

2023年

1.発表者名

追野眞大、安藤晃規、奥田知生、モ ブライアン、中辻諒平、竹本有貴、池本裕之、菊川寛史、阪本鷹行、櫻谷英治、小川順

2 . 発表標題

Mortierella alpinaによる常温EPA生産を目的とした新規 3不飽和化酵素の探索および機能解析

3.学会等名

日本農芸化学会2023年度大会

4.発表年

2023年

1.発表者名 菊川寛史、永尾寿浩、太田美月、鈴木徹、原清敬
2.発表標題 黄色ブドウ球菌に抗菌性を示す希少脂肪酸のビフィズス菌生産と抗菌性評価
3 . 学会等名 日本農芸化学会2023年度大会
4 . 発表年 2023年
1.発表者名 山本真奈美、室伏敬太、勝亦正浩、弘埜陽子、菊川寛史、原清敬
2.発表標題 Xanthophyllomyces dendrorhousを用いた食品未利用バスタ資源からのアスタキサンチン生産
3 . 学会等名 日本農芸化学会2023年度大会
4 . 発表年 2023年
1.発表者名 河智夏希、高木啓詞、弘埜陽子、菊川寛史、原清敬
2 . 発表標題 コーヒーかす抽出液を利用した酵母によるバイオスティミュラントの生産
3 . 学会等名 日本農芸化学会2023年度大会
4 . 発表年 2023年
1 . 発表者名 伊関叶互,蜂須賀真一,菊川 寛史,松本謙一郎
2 . 発表標題 プロック配列型微生物ポリエステルの酵素分解系の構築
3 . 学会等名 2023年度 日本農芸化学会北海道支部 / 第53回 日本栄養・食糧学会北海道支部 合同学術講演会
4 . 発表年 2023年

1.発表者名 芥川柚月,渡邉秀平,藤原悠輝,蜂須賀真一,菊川 寛史,蘆田弘樹,松本謙一郎
2 . 発表標題 ポリマー生合成系を利用したスクリーニングによるRuBisCOの高活性多重変異体の獲得
3.学会等名 2023年度 日本農芸化学会北海道支部 / 第53回 日本栄養・食糧学会北海道支部 合同学術講演会
4 . 発表年 2023年
1.発表者名 今井昂渡,蜂須賀真一,菊川寛史,冨田宏矢,松本謙一郎
2.発表標題 ポリ乳酸セグメントを含む新規プロック共重合体の微生物合成と物性制御
3.学会等名 2023年度 日本農芸化学会北海道支部 / 第53回 日本栄養・食糧学会北海道支部 合同学術講演会
4 . 発表年 2023年
1.発表者名 田近誠也,穂積侑伽,蜂須賀真一,菊川寛史,松本謙一郎
2 . 発表標題 長主鎖モノマーを含む非天然型ポリヒドロキシアルカン酸の律速段階解析に基づく代謝工学的改変
3.学会等名 2023年度 日本農芸化学会北海道支部 / 第53回 日本栄養・食糧学会北海道支部 合同学術講演会
4 . 発表年 2023年
1.発表者名 富士航至,梶川彩香,冨田宏矢,蜂須賀真一,菊川寛史, 今村博臣,松本謙一郎
2 . 発表標題 ポリヒドロキシアルカン酸生合成過程におけるエネルギー代謝動態観察

2023年度 日本農芸化学会北海道支部 / 第53回 日本栄養・食糧学会北海道支部 合同学術講演会

3 . 学会等名

4 . 発表年 2023年

-	ジェナク
	华表石名

穂積 侑伽, 蜂須賀 真一, 菊川 寛史, 冨田 宏矢, 松本 謙一郎

2 . 発表標題

非天然長主鎖モノマーを含むポリヒドロキシアルカン酸生合成のための重合酵素PhaCARの進化工学的改変

3.学会等名

2023年度 日本農芸化学会北海道支部 第2回学術講演会

4.発表年

2023年

1.発表者名

佐々木守, 佐藤圭悟, 蜂須賀真一, 菊川寛史, 冨田宏矢, 松本謙一郎

2 . 発表標題

中鎖ヒドロキシアルカン酸CoA化酵素AlkKの基質特異性のin vivo/in vitro解析

3 . 学会等名

2023年度 日本農芸化学会北海道支部 第2回学術講演会

4.発表年

2023年

1.発表者名

井口綾実,蜂須賀真一,菊川寛史,冨田宏矢,大井俊彦,松本謙一郎

2 . 発表標題

2-ヒドロキシブタン酸ベースポリマーの微生物分解性の解析

3.学会等名

2023年度 日本農芸化学会北海道支部 第2回学術講演会

4.発表年

2023年

1.発表者名

Nina Barua, Akinori Ando, Tomoyo Okuda, MO Brian King Himm, Ryohei Nakatsuji, Hiroyuki Ikemoto, Hiroshi Kikukawa, Takaiku Sakamoto, Sakuradani Eiji, Jun Ogawa

2 . 発表標題

Molecular breeding of the oleaginous fungus Mortierella alpina for the production of EPA at ordinary temperature

3 . 学会等名

日本農芸化学会2024年度大会

4 . 発表年

2024年

1.発表者名 河智夏希、弘埜陽子、菊川寛史、袴田雅俊、高木啓詞、原清敬
2 . 発表標題 コーヒーかす抽出液を利用した酵母によるバイオスティミュラントの生産
3 . 学会等名 日本農芸化学会2024年度大会
4 . 発表年 2024年
1 . 発表者名 田中 聖也、蜂須賀 真一、菊川 寛史、松本 謙一郎
2 . 発表標題 非プロトン性ポリエーテルによる微生物産生ポリヒドロキシアルカン酸の分子量低下効果の解析
非プロドブ性がサエーナルによる版主物性主がサビドロインアルカブ酸のカナ重心下効素の解析
3.学会等名
日本農芸化学会2024年度大会
4.発表年 2024年
1.発表者名 柳川 謙吾、冨田 宏矢、蜂須賀 真一、菊川 寛史、松本 謙一郎
2
2 . 発表標題 ポリヒドロキシアルカン酸重合酵素ブロック共重合メカニズム解析
3 . 学会等名 日本農芸化学会2024年度大会
4 . 発表年 2024年
1 . 発表者名 富士 航至、梶川 彩香、蜂須賀 真一、冨田 宏矢、菊川 寛史、今村 博臣、松本 謙一郎
2.発表標題
顕微鏡観察法によるポリヒドロキシアルカン酸生産過程におけるエネルギー代謝動態解析
3 . 学会等名 日本農芸化学会2024年度大会
4 . 発表年 2024年

1.発表者名 山本一輝,田近誠也,穂積侑伽,蜂須賀真一,菊川寛史,松本謙一郎
2 . 発表標題 長主鎖非天然基質を含むポリヒドロキシアルカン酸生合成 のための重合酵素の機能解析
3 . 学会等名 2023年度第5回脂質駆動学術産業創生研究部会講演会
4 . 発表年 2023年
1.発表者名 穂積 侑伽,蜂須賀 真一,菊川 寛史,冨田 宏矢,松本 謙一郎
2 . 発表標題 6-ヒドロキシヘキサン酸を含むポリヒドロキシアルカン酸生合成のための重合酵素の進化工学的改変
3.学会等名 2023年度第5回脂質駆動学術産業創生研究部会講演会
4 . 発表年 2023年
1 . 発表者名 菊川寛史・永尾寿浩・太田美月・ 鈴木徹・原清敬
2 . 発表標題 病原性細菌を選択的に抗菌する希少脂肪酸のビフィズス菌生産
3.学会等名 化学工学会 第89年会(招待講演)
4. 発表年 2024年
1 . 発表者名 Seiya Tanaka, Shinichi Hachisuka, Hiroshi Kikukawa, Ken'ichiro Matsumoto
2.発表標題 Downregulation of molecular weight of polyhydroxyalkanoate provides an insight into the mechanism of chain-transfer agents
3.学会等名 Joint Symposium on Material Chemistry and Physics(国際学会)
4.発表年

2024年

1.発表者名
Kengo Yanagawa, Hiroya Tomita, Shinichi Hachisuka, Hiroshi Kikukawa, Ken'ichiro Matsumoto
2.発表標題
Mechanistic analysis of polyhydroxyalkanoate block copolymerization
a. WARE
3.学会等名
JOINT WORKSHOP ON POLYMER MATERIALS 2024(国際学会)
A 7V±T
4.発表年
2024年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

(山原) 1111			
	産業財産権の名称	発明者	権利者
	炭素数16のモノ不飽和脂肪酸の生産方法	菊川寛史、鈴木徹	国立大学法人 北海道大学
	産業財産権の種類、番号	出願年	国内・外国の別
	特許、特願2022-86879	2022年	国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

_

6.研究組織

 <u> </u>	・ ドイン しか上がら		
	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

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
---------	---------