

令和 2 年 5 月 25 日現在

機関番号：12605

研究種目：基盤研究(B) (特設分野研究)

研究期間：2015～2019

課題番号：15KT0028

研究課題名(和文) 微生物・植物の硫黄代謝改変による有用物質生産・作物生産改善

研究課題名(英文) Improvement of production of useful substances and crops by modifying sulfur metabolism of microorganisms and plants

研究代表者

大津 直子(OHTSU, NAOKO)

東京農工大学・(連合)農学研究科(研究院)・教授

研究者番号：40513437

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：微生物において、チオ硫酸塩からローダネーゼ(硫黄転移酵素)を経てシステイン、ホモシステインを合成する新規代謝経路を同定した。チオ硫酸塩を利用する新規な代謝経路を、システイン及びエルゴシステイン生産に応用した。また分裂酵母のHmt2欠損株が硫酸塩単一硫黄源で生育できないことを見出した。シロイヌナズナを用い、利用可能な無機および有機硫黄源を明らかにした。無機硫黄源は硫酸トランスポーターにより吸収されることが示唆された。またシロイヌナズナおよびイネにおいて、チオ硫酸を硫黄源とする硫酸と比較して、体内で還元的な硫黄が増加していた。遺伝子発現変化の結果と合わせて、植物におけるチオ硫酸代謝経路を提唱した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

微生物においては、新たなチオ硫酸代謝経路を同定し、システインやエルゴシステイン生産に応用し、工業的なレベルの生産を達成できることまで確認した。またサルファーインデックス法を改良し、特許化し、社会実装を果たした。植物については、これまで未知であった硫酸塩以外の硫黄源を示し、チオ硫酸については代謝経路を示すことができた。

研究成果の概要(英文)：In the microorganism, a novel metabolic pathway for synthesizing cysteine and homocysteine from thiosulfate through rhodanese (sulfur transferase) was identified. A novel metabolic pathway utilizing thiosulfate has been applied to cysteine and ergocysteine production. We also found that the Hmt2-deficient strain of fission yeast cannot grow on a single sulfur source of sulfate. The available inorganic and organic sulfur sources were clarified using Arabidopsis. It was suggested that the inorganic sulfur source is absorbed by the sulfate transporters. In Arabidopsis thaliana and rice, reduced sulfur increased in the body using thiosulfate as a sulfur source, compared with sulfate. Together with the results of gene expression changes, we proposed a thiosulfate metabolic pathway in plants.

研究分野：植物栄養学

キーワード：硫黄源 植物 微生物 チオ硫酸 システイン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生物界において硫黄は、植物や微生物によって無機態から有機態に同化され、動物および微生物により有機態から無機態に戻り循環している。硫黄同化能を持つ植物や微生物は、主に硫酸を硫黄源として利用すると考えられてきた。研究分担者の大津巖生博士、河野博士らは、大腸菌や酵母、シアノバクテリアにおいて、硫酸塩と比較してチオ硫酸塩による生育促進効果を示し、グルコースとチオ硫酸塩からのシステインの工業レベルの発酵生産に成功した。また、チオ硫酸塩が硫酸塩の利用を抑制することで、チオ硫酸経路優先的にシステインを合成する硫黄源の選択的利用機構「チオ硫酸リプレッション Thiosulfate repression: TSR)」を世界で初めて発見した。チオ硫酸塩の生育促進効果は、システインへの同化が硫酸塩の場合は2分子のATPと4分子のNADPHの消費を伴うのに対し、チオ硫酸塩の場合は1分子のNADPHの消費のみで可能なため、チオ硫酸塩の方が優先されることも含めて合理的である。

微生物で得られた研究シーズをもとに植物に目を向けると、チオ硫酸塩の利用については全く研究されていなかった。一般的に植物は、硫酸塩(SO_4^{2-} , 酸化数+6)を生育のための硫黄源として根から吸収し、光合成で得た還元力を利用して葉緑体内で硫化物塩(S^{2-} , 酸化数-2)まで還元してから、有機態であるシステインに同化するとされている。しかし動くことのできない植物は、生存戦略的に、他の硫黄源を利用できると考えられる。そしてチオ硫酸塩 $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ の酸化数は+2であり、植物もこれを硫黄源として利用できるならば、硫酸塩の利用と比べて還元力を節約でき、その分のエネルギーを生育に使用できる可能性が考えられた。

2. 研究の目的

本研究は、異なる硫黄源の利用に関する知見を大腸菌や酵母で積み重ねて物質生産増大に繋げると共に、植物や根粒菌におけるチオ硫酸やその他の硫黄源の利用機構を解明し、作物生産増大に繋げることを目指した。また、各硫黄分子のチオール基をモノプロモビマン試薬で修飾し、LC-MS/MSで分離・選択的検出・定量するサルファーインデックス解析の改良を行い、微生物および植物の硫黄代謝解析に活かすことも目的とした。

3. 研究の方法

(1)微生物

既にチオ硫酸塩が硫酸塩よりも生育を向上させることを見いだしている。しかし、他の硫黄源(無機硫黄源: 亜硫酸塩、硫化物塩と有機硫黄源: システイン、シスチン、スルホシステイン)や、これらの硫黄源を組み合わせた状況で、微生物の生育、硫黄源摂取の選択性や、システイン・グルタチオン代謝がどのように応答し制御されるのかは不明である。そこで、自発的に発光するルシフェラーゼを発現するプラスミド($pLxu$)を用いて、システイン・グルタチオン代謝、硫黄同化経路で働くタンパク質の発現変動を経時的にモニターできるシステムを構築する。具体的には、*luxCDABE* オペロンに硫黄代謝に関わる遺伝子の上流配列を連結したプラスミドライブラリーを構築する。このライブラリーを導入した形質転換体を96穴プレートにて培養し、発光量をルミノメーターで測定し、硫黄代謝に関わるタンパク質群の発現量を経時的にモニターする。大腸菌において新たなチオ硫酸代謝経路を探索する。またその結果を、システイン発酵生産やエルゴシステイン生産に応用する。

分裂酵母において、硫酸塩単一硫黄源でチオ硫酸を生成できるかどうかを調べる。また硫酸塩単一硫黄源で生育できない分裂酵母変異株を探索し、その結果より新たなチオ硫酸合成経路を解明する。

シアノバクテリアでは、硫黄源を硫酸塩あるいはチオ硫酸塩とした際の、窒素固定反応への影響を調査する。

(2)植物

モデル植物シロイヌナズナを用い、植物が利用できる硫黄源を調査した。寒天培地を用いて栽培し、その際に無機硫黄源として、 Na_2SO_4 , Na_2SO_3 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$, Na_2S , 有機硫黄源として、システイン、ホモシステイン、グルタチオン、メチオニンを用い、生育を調査した。またこれら硫黄源が既存の硫酸トランスポーターにより吸収されるかどうかを知るために、*sultr1;2*, *sultr2;1* 二重変異株(DKO)、*sultr1;2*, *sultr2;1*, *sultr3;1* 三重変異株(TKO)における生育も調査した。

また、シロイヌナズナとイネについて、硫酸塩あるいはチオ硫酸塩で栽培した際の硫黄代謝産物の変化を、サルファーインデックス解析で調べた。またシロイヌナズナについては、遺伝子発現をマイクロアレイ解析で、代謝産物を widely-targeted metabolomics 解析で、網羅的に調査した。

(3)サルファーインデックス解析の改良

構造上ピマン修飾はされないが、硫黄代謝の鍵となる分子種や、Cys-Glyなどのシステインを含むジペプチドについて順次解析系に追加し、最適化する。

4. 研究成果

(1)微生物(大腸菌・出芽酵母・シアノバクテリア)

大腸菌において、生細胞内の代謝変化に伴う遺伝子の発現プロファイルを経時的に解析するレポーター遺伝子アッセイシステムの開発を行った。硫黄代謝関連遺伝子24個中、22遺伝子

(約91%) がレポータープラスミドとして構築が完了した。一般的な形質転換法を用いて、構築した各レポータープラスミドを野生型大腸菌BW25113に導入することで、レポーター株を構築した。

チオ硫酸塩からローダナーゼ(硫黄転移酵素)を経てシステイン、ホモシステインを合成する新規代謝経路を同定した。さらに、大腸菌のローダナーゼの一つGlpEの過剰発現により、グリセロールからのシステイン発酵生産能が向上することを見出した。

チオ硫酸塩を利用する新規な代謝経路を発見した応用として16.5 g/Lのシステイン発酵生産に成功した。また、そのシステイン生産大腸菌を活用すべく新規なシステインを基質とするバクテリア由来のEgtBを発見し、2ステップでエルゴチオネインを合成することを見出した。世界で最初にグラムスケールのERGの発酵生産(2 g/L)にも成功した。

分裂酵母では、硫酸塩単一硫黄源でもチオ硫酸塩が生成できていることや、分裂酵母のHmt2欠損株が硫酸塩単一硫黄源で生育できないことを見出した。このことは、これら微生物が硫酸塩からチオ硫酸塩を合成している可能性が示唆されたため、これまでに報告されていない新規なチオ硫酸合成酵素を探索した。

シアノバクテリアでは、硫黄源として硫酸とチオ硫酸を用い、窒素固定に対する効果の違いを調べた。窒素固定をする細胞であるヘテロシストに分化した細胞数には違いはなかったものの、窒素固定活性は硫酸の方が高かった。

(2) 植物(シロイヌナズナ・イネ)

調査したすべての無機硫黄源、有機硫黄源で野生型株は硫黄源無しよりも生育が向上したことから、これら硫黄源は植物生育に利用可能であると分かった。またすべての無機硫黄源について硫酸トランスポーターの生育が著しく悪く、これら無機硫黄源は硫酸トランスポーターにより吸収されていると考えられた(図1)。

シロイヌナズナおよびイネを水耕栽培にて、硫黄源を硫酸塩あるいはチオ硫酸塩とした際の生育量を比較した。シロイヌナズナではチオ硫酸による栽培で少しバイオマスの減少が観察されたが、イネでは硫酸と同様に良好な生育が観察された。シロイヌナズナでは、遺伝子レベルでの応答を網羅的に調べるためにマイクロアレイ解析を行った。酸化還元調節をつかさどる多くの遺伝子発現が変動していた。Cys-rich proteinをコードする複数の遺伝子の発現が上昇しており、システインの利用が進んでいると考えられた他、窒素代謝に関与する遺伝子発現も上昇していた。また、サルファーインデックス解析では、シロイヌナズナ、イネ共にチオ硫酸、亜硫酸、硫化物イオン、過酸化システインの増加がみられ、還元的な硫黄が増加していると考えられた。遺伝子発現および代謝産物解析の結果より、図2のようなチオ硫酸代謝経路が示唆された。これらの結果は、Plant Cell and Physiology誌に掲載された(Nakajima et al., 2019)。

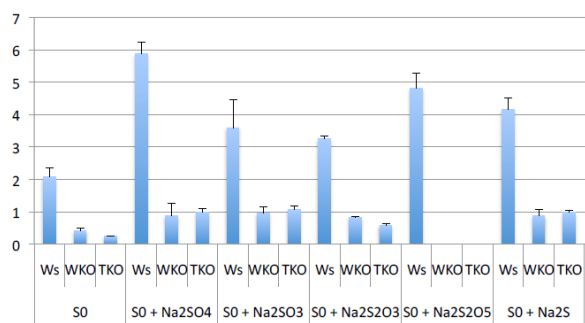


図1 様々な無機硫黄源で栽培した際の地上部新鮮重(mg)
Wsは野生型株、DKOは *sultr1;2, sultr2;1, TKO*は *sultr1;2, sultr2;1, sultr3;1* 三重変異株

(3) サルファーインデックス分析

モノプロモビマンで修飾されないタイプの硫黄代謝産物についても分析対象に追加する検討実験を行い、スルホシステインやシスチンなどの重要な硫黄化合物も検出可能な分析系に拡張した。これらは、実際の生体サンプル(植物、大腸菌、酵母、シアノバクテリアなど)での定量が可能であった。また近年生体での普遍的な存在が知られるようになった多硫化型のチオール含有アミノ酸を分析標的とする検討実験を行い、そのMS/MSの最適条件と溶出時間を決定し、サルファーインデックス解析に統合した。モノプロモビマンで修飾される含硫ジペプチドで、グルタチオン代謝に関わるCys-Glyについて、そのビマン化修飾物のMS/MS検出条件(m/z等)を最適化し、サルファーインデックスメソッドに追加登録した。同様に、モノプロモビマンで修飾されないS-メチルシステイン、APS、PAPなどの重要な硫黄代謝中間体も検出対象として追加し、検出分子種の網羅性を拡充した。当解析法を適用し、試験植物の硫黄代謝産物プロファイルを明らかにした。さらに構造上ビマン修飾はされないが、硫黄代謝の鍵となる分子種の検出系の追加を実施した(チアミン、タウリン等)。システインを含むジペプチド類の検出を検討し本解析法に追加した。

サルファーインデックスの特許化に成功し、社会実装を果たした。

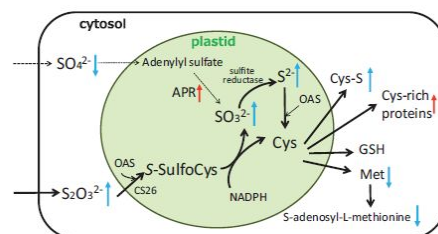


図2 植物におけるチオ硫酸代謝経路のモデル図
チオ硫酸施用により硫酸施用と比較して発現が上昇した遺伝子がコードするタンパク質。青い線は増加した代謝産物。(Nakajima et al., 2019より)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Wongkaew Arunee, Asayama Koki, Kitaiwa Taisuke, Nakamura Shin-Ichi, Kojima Katsuhiko, Stacey Gary, Sekimoto Hitoshi, Yokoyama Tadashi, Ohkama-Ohtsu Naoko	4. 巻 7
2. 論文標題 AtOPT6 Protein Functions in Long-Distance Transport of Glutathione in Arabidopsis thaliana	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Plant and Cell Physiology	6. 最初と最後の頁 1443-1451
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/pcp/pcy074	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 該当する
1. 著者名 Wongkaew Arunee, Nakamura Shin-ichi, Suzui Nobuo, Yin Yong-Gen, Ishii Satomi, Kawachi Naoki, Kojima Katsuhiko, Sekimoto Hitoshi, Yokoyama Tadashi, Ohkama-Ohtsu Naoko	4. 巻 -
2. 論文標題 Elevated glutathione synthesis in leaves contributes to zinc transport from roots to shoots in Arabidopsis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Plant Science	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) 10.1016/j.plantsci.2018.11.003	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 Nakamura Shin-ichi, Wongkaew Arunee, Nakai Yuji, Rai Hiroki, Ohkama-Ohtsu Naoko	4. 巻 -
2. 論文標題 Foliar-applied glutathione activates zinc transport from roots to shoots in oilseed rape	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Plant Science	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) 10.1016/j.plantsci.2018.10.018	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 Morikawa-Ichinose Tomomi, Kim Sun-Ju, Allahham Alaa, Kawaguchi Ryota, Maruyama-Nakashita Akiko	4. 巻 8
2. 論文標題 Glucosinolate Distribution in the Aerial Parts of sel1-10, a Disruption Mutant of the Sulfate Transporter SULTR1;2, in Mature Arabidopsis thaliana Plants	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Plants	6. 最初と最後の頁 95 ~ 95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi:10.3390/plants8040095	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 Tanaka Naoyuki, Hatano Tomoyuki, Saito Soshi, Wakabayashi Yukari, Abe Tetsuya, Kawano Yusuke, Ohtsu Iwao	4. 巻 -
2. 論文標題 Generation of hydrogen sulfide from sulfur assimilation in <i>Escherichia coli</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of General and Applied Microbiology	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.2018.11.001	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 Tanaka Naoyuki, Kawano Yusuke, Satoh Yasuharu, Dairi Tohru, Ohtsu Iwao	4. 巻 9
2. 論文標題 Gram-scale fermentative production of ergothioneine driven by overproduction of cysteine in <i>Escherichia coli</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 853
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-38382-w	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 Takusagawa Shun, Satoh Yasuharu, Ohtsu Iwao, Dairi Tohru	4. 巻 83
2. 論文標題 Ergothioneine production with <i>Aspergillus oryzae</i>	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 181 ~ 184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2018.1527210	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 Kawano Yusuke, Suzuki Kengo, Ohtsu Iwao	4. 巻 102
2. 論文標題 Current understanding of sulfur assimilation metabolism to biosynthesize l-cysteine and recent progress of its fermentative overproduction in microorganisms	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Applied Microbiology and Biotechnology	6. 最初と最後の頁 8203 ~ 8211
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00253-018-9246-4	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 Kawano Yusuke, Onishi Fumito, Shiroyama Maeka, Miura Masashi, Tanaka Naoyuki, Oshiro Satoshi, Nonaka Gen, Nakanishi Tsuyoshi, Ohtsu Iwao	4. 巻 101
2. 論文標題 Improved fermentative l-cysteine overproduction by enhancing a newly identified thiosulfate assimilation pathway in <i>Escherichia coli</i>	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Applied Microbiology and Biotechnology	6. 最初と最後の頁 6879 ~ 6889
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00253-017-8420-4	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 Wongkaew Arunee, Asayama Koki, Kitaiwa Taisuke, Nakamura Shin-ichi, Kojima Katsuhiko, Stacey Gary, Sekimoto Hitoshi, Yokoyama Tadashi, Ohkama-Ohtsu Naoko	4. 巻 in press
2. 論文標題 AtOPT6 Protein Functions in Long Distance Transport of Glutathione in <i>Arabidopsis thaliana</i>	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Plant and Cell Physiology	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/pcy074	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 該当する

1. 著者名 Uraguchi Shimpei, Tanaka Nobuhiro, Hofmann Christian, Abiko Kaho, Ohkama-Ohtsu Naoko, Weber Michael, Kamiya Takehiro, Sone Yuka, Nakamura Ryosuke, Takanezawa Yasukazu, Kiyono Masako, Fujiwara Toru, Clemens Stephan	4. 巻 58
2. 論文標題 Phytochelatin Synthase has Contrasting Effects on Cadmium and Arsenic Accumulation in Rice Grains	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Plant and Cell Physiology	6. 最初と最後の頁 1730 ~ 1742
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/pcp/pcx114	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 Maruyama-Nakashita Akiko	4. 巻 39
2. 論文標題 Metabolic changes sustain the plant life in low-sulfur environments	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Current Opinion in Plant Biology	6. 最初と最後の頁 144 ~ 151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pbi.2017.06.015	査読の有無 無
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 Yamaguchi Chisato, Ohkama-Ohtsu Naoko, Shinano Takuro, Maruyama-Nakashita Akiko	4. 巻 12
2. 論文標題 Plants prioritize phytochelatin synthesis during cadmium exposure even under reduced sulfate uptake caused by the disruption of SULTR1;2	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Plant Signaling & Behavior	6. 最初と最後の頁 1325053 ~ 1325053
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15592324.2017.1325053	査読の有無 無
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 Maruyama-Nakashita Akiko, Suyama Akiko, Takahashi Hideki	4. 巻 34
2. 論文標題 5'-non-transcribed flanking region and 5'-untranslated region play distinctive roles in sulfur deficiency induced expression of <i>SULFATE TRANSPORTER 1;2</i> in <i>Arabidopsis</i> roots	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Plant Biotechnology	6. 最初と最後の頁 51 ~ 55
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5511/plantbiotechnology.16.1226a	査読の有無 無
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 Ohkama-Ohtsu N, Honma H, Nakagome M, Nagata M, Yamaya-Ito H, Sano Y, Hiraoka N, Ikemi T, Suzuki A, Okazaki S, Minamisawa K, Yokoyama T.	4. 巻 31
2. 論文標題 Growth rate of and gene expression in <i>Bradyrhizobium diazoefficiens</i> USDA110 due to a mutation in <i>blr7984</i> , a <i>tetR</i> family transcriptional regulator gene.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Microbes and Environments	6. 最初と最後の頁 249-259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1264/jsme2.ME16056	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 Yamaguchi C, Takimoto Y, Ohkama-Ohtsu N, Hokura A, Shinano T, Nakamura T, Suyama A, Maruyama-Nakashita A	4. 巻 57
2. 論文標題 Effects of Cadmium Treatment on the Uptake and Translocation of Sulfate in <i>Arabidopsis thaliana</i> .	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Plant Cell Physiol.	6. 最初と最後の頁 2353-2366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/pcp/pcw156	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 Maruyama-Nakashita A	4. 巻 62
2. 論文標題 Combinatorial use of sulfur-responsive regions of sulfate transporters provides a highly sensitive plant-based system for detecting selenate and chromate in the environment.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Soil Science and Plant Nutrition	6. 最初と最後の頁 386-391
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00380768.2016.1152878	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 Naoko Yoshimoto, Tatsuhiko Kataoka, Akiko Maruyama-Nakashita and Hideki Takahashi	4. 巻 6
2. 論文標題 Measurement of Uptake and Root-to-Shoot Distribution of Sulfate in Arabidopsis Seedlings	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Bio-protocol	6. 最初と最後の頁 e1700
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21769/BioProtoc.1700Published: Vol 6, Iss 1, January 05, 2016	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 該当する

1. 著者名 Akiko Maruyama-Nakashita	4. 巻 in press
2. 論文標題 Combinatorial use of sulfur-responsive regions of sulfate transporters provides a highly sensitive plant-based system for detecting selenate and chromate in the environment.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Soil Science and Plant Nutrition	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) 10.1080/00380768.2016.1152878	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 Nakajima Takatsugu, Kawano Yusuke, Ohtsu Iwao, Maruyama-Nakashita Akiko, Allahham Alaa, Sato Muneo, Sawada Yuji, Hirai Masami Yokota, Yokoyama Tadashi, Ohkama-Ohtsu Naoko	4. 巻 60
2. 論文標題 Effects of Thiosulfate as a Sulfur Source on Plant Growth, Metabolites Accumulation and Gene Expression in Arabidopsis and Rice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Plant and Cell Physiology	6. 最初と最後の頁 1683 ~ 1701
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/pcp/pcz082	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 Yamaguchi Chisato, Khamsalath Soudthelath, Takimoto Yuki, Suyama Akiko, Mori Yuki, Ohkama-Ohtsu Naoko, Maruyama-Nakashita Akiko	4. 巻 9
2. 論文標題 SLIM1 Transcription Factor Promotes Sulfate Uptake and Distribution to Shoot, Along with Phytochelatin Accumulation, Under Cadmium Stress in Arabidopsis thaliana	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Plants	6. 最初と最後の頁 163 ~ 163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/plants9020163	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 Kawano Yusuke, Shiroyama Maeka, Kanazawa Koji, Suzuki Yasushi A., Ohtsu Iwao	4. 巻 9
2. 論文標題 Development of high-throughput quantitative analytical method for l-cysteine-containing dipeptides by LC ² MS/MS toward its fermentative production	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 AMB Express	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13568-019-0817-2	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48件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 大津 直子
2. 発表標題 含硫代謝産物を介した植物の酸化還元制御
3. 学会等名 土壤肥料学会神奈川大会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 K. Soudthelath, A. Maruyama-Nakashita
2. 発表標題 Phenotypic characterization of sultr2;1sultr3;5 double knockout in Arabidopsis thaliana.
3. 学会等名 土壤肥料学会神奈川大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山口千仁, 瀧本裕希, SOUDTHEDLATH Khamsalath, 大津直子, 森 裕樹, 丸山明子
2. 発表標題 カドミウム処理に応じた硫黄代謝系の調節機構
3. 学会等名 土壤肥料学会神奈川大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大津厳生
2. 発表標題 微生物の働きや酸化度の新たな評価方法: サルファーインデックス
3. 学会等名 日本薬学会第139年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大津厳生
2. 発表標題 サルファーインデックス®解析で見えてくる医療分野での新展開
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大津厳生
2. 発表標題 サルファーインデックス®解析で見えてくる食品・医療分野での新展開
3. 学会等名 第 26 回 アミノ酸セミナー : 基礎と臨床を結ぶ会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yusuke Kawano, Kengo Suzuki, Iwao Ohtsu
2. 発表標題 Sulfur index® for metabolomic analysis of comprehensive biological sulfur compounds using LC-MS/MS system
3. 学会等名 The 7th International Selenium Conference (SHIMADZU SEMINAR) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河野祐介, 大津徹生
2. 発表標題 生体内硫黄化合物の見える化「サルファーインデックス」
3. 学会等名 平成30年度(2018年度) 遺伝研研究会 「微生物生態から見えてくる新しい生理機能とその応用」
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西園亘祐・北岩泰祐・横山正・大津直子
2. 発表標題 グルタチオン分解経路の機能分化と生理的役割の解析
3. 学会等名 日本土壤肥料学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 浦口晋平, 曽根有香, 太田有美佳, 大津(大鎌)直子, 中村亮介, 高根沢康一, Stephan Clemens, 清野正子
2. 発表標題 亜ヒ酸応答におけるAtPCS1のC末端領域の機能解析
3. 学会等名 日本土壤肥料学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 朝山紘貴・北岩泰祐・中村進一・横山正・大津(大鎌)直子
2. 発表標題 シロイヌナズナのグルタチオン輸送体がカドミウム輸送と花茎形成に果たす役割
3. 学会等名 日本土壌肥料学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Arune Wongkaewa, S. Nakamurab, N. Suzuic, Y.-G. Yinc, S Ishiic, S Fujimakic, N. Kawachic, N. Ohkama-Ohtsu
2. 発表標題 The inner and outer enhancement of glutathione on Zn behavior in plants
3. 学会等名 日本土壌肥料学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Chisato Yamaguchi, Yuki Takimoto, Naoko Ohkama-Ohtsu, Akiko Hokura, Takuro Shinano, Toshiki Nakamura, Akiko Suyama, Akiko Maruyama-Nakashita
2. 発表標題 Mechanisms of cadmium-induced increases of sulfate uptake, translocation and thiol synthesis in Arabidopsis thaliana
3. 学会等名 TAIWAN-Japan Plant Biology 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中嶋孝嗣・河野祐介・大津巖生・丸山明子・横山正・大津直子
2. 発表標題 植物の生長および代謝におけるチオ硫酸イオンの硫黄源としての効果
3. 学会等名 植物の栄養研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大津 敏生
2. 発表標題 微生物が有する硫黄同化を起点とした新しい評価法 (サルファーインデックス): 目からうるこの新発見
3. 学会等名 第16回微生物研究会 (シンポジウム) (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大津 敏生
2. 発表標題 微生物が有する硫黄同化を起点とした新しい評価法: 目からうるこの新発見
3. 学会等名 石けん洗剤技術交流会 (シンポジウム) (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大津 敏生
2. 発表標題 サルファーインデックス: 食品中の硫黄化合物で微生物の働きや酸化度を評価する
3. 学会等名 第69回日本生物工学会大会 (ランチョンセミナー)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大津 敏生
2. 発表標題 生物間移行するユニークな硫黄化合物と食との関係
3. 学会等名 環境微生物系学会合同大会 (シンポジウム)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大城聡, 城山真恵加, 三浦雅史, 河野祐介, 田中尚志, 佐藤孝明, 大津厳生
2. 発表標題 サルファインデックス: 食品中の硫黄化合物で微生物の働きや酸化度を評価する”
3. 学会等名 第65回質量分析総合討論会(ランチョンセミナー)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 河野祐介, 田中尚志, 城山真恵加, 大城聡, 佐藤康治, 大川徹, 大津厳生
2. 発表標題 システイン生産大腸菌によるエルゴチオネインの発酵生産
3. 学会等名 日本農芸化学会2018年度大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 城山真恵加, 三浦雅史, 河野祐介, 大津厳生
2. 発表標題 抗酸化アミノ酸発酵生産における資源循環と機能性アブラナ科作物の創生
3. 学会等名 環境微生物系学会合同大会2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Khamsalath Soudthelath, Yamaguchi C, Maruyama-Nakashita A
2. 発表標題 Contribution of SULTR2;1 and SULTR3;5 to the Root-to-Shoot Transport of Sulfate.
3. 学会等名 日本土壌肥料学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Maruyama-Nakashita A
2. 発表標題 Coordination of sulfur metabolism responding to the availability in the environments.
3. 学会等名 TAIWAN-Japan 2017 Plant Biology Conference (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Khamsalath Soudthelath, Yamaguchi C, Maruyama-Nakashita A
2. 発表標題 Contribution of SULTR2;1 and SULTR3;5 to the Root-to-Shoot Transport of Sulfate.
3. 学会等名 TAIWAN-Japan 2017 Plant Biology Conference (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中嶋孝嗣・河野祐介・大津巖生・丸山明子・横山 正・大津直子
2. 発表標題 植物の生長および代謝におけるチオ硫酸イオンの硫黄源としての効果
3. 学会等名 日本土壤肥料学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Yamaguchi C, Takimoto Y, Hokura A, Ohkama-Ohtsu N, Suyama A, Shinano T, Maruyama-Nakashita A.
2. 発表標題 Effects of Cadmium Treatment on Uptake and Translocation of Sulfate in Arabidopsis thaliana.
3. 学会等名 ICAR2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Yamaguchi C, Takimoto Y, Hokura A, Ohkama-Ohtsu N, Suyama A, Shinano T, Maruyama-Nakashita A.
2. 発表標題 Effects of Cadmium Treatment on Uptake and Translocation of Sulfate in Arabidopsis thaliana.
3. 学会等名 5th Sulphyton Workshop (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Maruyama-Nakashita A.
2. 発表標題 Detection and Quantification of Selenate and Chromate Using Sulfur-Responsive Regions of Sulfate Transporters.
3. 学会等名 5th Sulphyton Workshop (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 丸山明子
2. 発表標題 植物を用いた環境中セレン酸・クロム酸の検出系
3. 学会等名 日本土壌肥料学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 丸山明子
2. 発表標題 植物の硫黄同化・代謝とその調節、第89回日本生化学会大会フォーラム「イオウ原子が生み出す多彩な生体反応と含硫化合物の生理機能に関する最新知見」
3. 学会等名 第89回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 大津 厳生
2. 発表標題 ” 微生物の硫黄代謝とその応用 ” シンポジウム2 : 微生物および代謝のフロンティア研究
3. 学会等名 第11回日本ゲノム微生物学会年会, シンポジウム2 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西口みゆ, 田中尚志, 三浦雅史, 河野祐介, 大津厳生
2. 発表標題 システイン生産大腸菌を利用したエルゴチオネインの発酵
3. 学会等名 第11回日本ゲノム微生物学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 氏本貴仁, 田中尚志, 尾崎由佳梨, 河野祐介, 阿部哲也, 大津厳生
2. 発表標題 微生物の硫黄同化と炭素同化の協調的な制御メカニズムの解析
3. 学会等名 第11回日本ゲノム微生物学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Miyu Nishiguchi, Naoyuki Tanaka, Yusuke Kawano, Yasuharu Satoh, Tohru Dairi, Iwao Ohtsu
2. 発表標題 Ergothioneine fermentative production in Escherichia coli ”
3. 学会等名 13th Biotechnology Congress
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 三浦雅史, 田中尚志, 鈴木園枝, 石井寛子, 河野祐介, 大津厳生
2. 発表標題 意外に知らない?食品に含まれる抗酸化アミノ酸: 発酵食品とエルゴチオネイン
3. 学会等名 第55回 日本栄養・食糧学会 近畿支部大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 石井寛子, 鶴岡愛, 河野祐介, 高木博史, 大津厳生
2. 発表標題 大腸菌nudH遺伝子の機能解析とシステイン生産への応用
3. 学会等名 第68回日本生物工学会大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 河野祐介, 仲谷豪, 西口みゆ, 鶴岡愛, 高木博史, 大津厳生
2. 発表標題 硫黄代謝関連遺伝子の改変による大腸菌のシステイン発酵生産性の向上
3. 学会等名 第68回日本生物工学会大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 河野祐介, 三浦雅史, 中嶋孝嗣, 大津直子, 大津厳生
2. 発表標題 生物界における硫黄代謝の基本原則(共通性と特異性)を探る~動物・植物・微生物を対象としたサルファーインデックス解析への挑戦~
3. 学会等名 2016年度生物工学若手研究者の集い 夏のセミナー
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 西口みゆ, 城山真恵加, 河野祐介, 高木博史, 大津巖生
2. 発表標題 大腸菌における硫黄源のカタボライト抑制機構の解明
3. 学会等名 第68回日本生物工学会大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 西口みゆ, 城山真恵加, 河野祐介, 高木博史, 大津巖生
2. 発表標題 大腸菌における硫黄源のカタボライト抑制機構の解明
3. 学会等名 第11回トランスポーター研究会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 石井寛子, 河野祐介, 大津巖生
2. 発表標題 新規スルホシステイントランスポーターYdjN の機能解析
3. 学会等名 第11回トランスポーター研究会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 河野祐介, 秦野智行, 大津巖生, 高木博士
2. 発表標題 「硫黄代謝」から見える細胞代謝の世界 ~サルファーインデックス解析の活用による合理的な分子育種~ 「若手研究者が切り拓く合成代謝工学による有用物質生産のための新しい技術紹介と実用化への挑戦」シンポジウム
3. 学会等名 第67回日本生物工学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 河野祐介, 高橋砂予, 城山真恵加, 佐伯恭平, 秦野智行, 大津巖生, 高木博史
2. 発表標題 大腸菌における硫黄転移酵素ファミリー遺伝子群と硫黄代謝の関係性の解明
3. 学会等名 2015年度生物工学若手研究者の集い 夏のセミナー
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Akiko Maruyama-Nakashita*, Yuki Takimoto, Eri Inoue, Kazuki Saito and Hideki Takahashi
2. 発表標題 Detection and Quantification of Selenate and Chromate Using Sulfur-Responsive Regions of Sulfate Transporters.
3. 学会等名 13th International Conference on the Biogeochemistry of Trace Elements (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Chisato Yamaguchi, Yuki Takimoto, Takuro Shinano, Akiko Hokura, Akiko Maruyama-Nakashita
2. 発表標題 Effects of Cadmium Treatment on Uptake and Translocation of Sulfate in Arabidopsis thaliana
3. 学会等名 13th International Conference on the Biogeochemistry of Trace Elements (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 山口千仁, 陶山明子, 瀧本裕希, 大津直子, 信濃卓郎, 保倉明子, 丸山明子
2. 発表標題 カドミウム処理による植物体内の硫黄動態の解析
3. 学会等名 日本土壤肥料学会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 丸山明子
2. 発表標題 硫黄栄養応答の転写制御機構
3. 学会等名 日本土壌肥料学会 シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 朝山紘貴、大津直子、横山正
2. 発表標題 シロイヌナズナにおいてグルタチオンをソースからシンクへ運ぶ輸送体の解析
3. 学会等名 日本土壌肥料学会
4. 発表年 2015年

〔図書〕 計11件

1. 著者名 河野祐介, 山田康嗣, 鈴木健吾, 大津厳生	4. 発行年 2018年
2. 出版社 化学工業社	5. 総ページ数 7
3. 書名 微生物が有する硫黄代謝の魅力と展望, ケミカルエンジニアリング	

1. 著者名 大津厳生, 佐藤康治, 河野祐介, 大利徹	4. 発行年 2018年
2. 出版社 フラグレンスジャーナル社	5. 総ページ数 6
3. 書名 抗酸化能を有するエルゴチオネインのシステイン生産大腸菌による発酵生産	

1. 著者名 佐藤康治, 河野祐介, 大津巖生, 大利徹	4. 発行年 2018年
2. 出版社 一般財団法人バイオインダストリー協会,	5. 総ページ数 2
3. 書名 抗酸化物質エルゴチオネインの発酵生産, バイオサイエンスとインダストリー	

1. 著者名 Akiko Maruyama-Nakashita, Naoko Ohkama-Ohtsu	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 22
3. 書名 Chapter 18: Sulfur Assimilation and Glutathione Metabolism in Plants In "Glutathione in Plant Growth, Development, and Stress Tolerance"	

1. 著者名 Hiroshi Takagi, Iwao Ohtsu	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 22
3. 書名 l-Cysteine Metabolism and Fermentation in Microorganisms In Amino acid fermentation	

1. 著者名 Tamaoki M. and Maruyama-Nakashita A.	4. 発行年 2017年
2. 出版社 springer	5. 総ページ数 16
3. 書名 Molecular mechanisms of selenium responses and resistance in plants. Chapter 4. of Overview of Se uptake, metabolism and tolerance in plants, Plant Ecophysiology, Vol.11, Selenium in Plant (Eds, E.Pilon-Smits, L. Winkel, Z. Lin)	

1. 著者名 Yamaguchi C. and Maruyama-Nakashita A	4. 発行年 2017年
2. 出版社 springer	5. 総ページ数 6
3. 書名 Sulfate transporters involved in Cd-induced changes of sulfate uptake and distribution in Arabidopsis thaliana, In Sulfur Metabolism in Higher Plants - Fundamental. Environmental and Agricultural Aspects (Eds, LJ De Kok, SH Haneklaus, MJ Hawkesford, E. Schnug)	

1. 著者名 Akiko Maruyama-Nakashita, Naoko Ohkama-Ohtsu	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Springer Science+Business Media	5. 総ページ数 in press
3. 書名 Glutathione in plant growth, development and stress tolerance	

1. 著者名 Yamaguchi C. and Maruyama-Nakashita A	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 in press
3. 書名 Sulfur Metabolism in Higher Plants - Fundamental. Environmental and Agricultural Aspects	

1. 著者名 Tamaoki M. and Maruyama-Nakashita A	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 in press
3. 書名 Chapter 4 Overview of Se uptake, metabolism and tolerance in plants, Plant Ecophysiology, Vol.11, Selenium in Plant	

1. 著者名 Takagi H and Ohtsu I	4. 発行年 2016年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 in press
3. 書名 L-Cysteine Metabolism and Fermentation in Microorganisms (Adv. Biochem. Eng. Biotechnol)	

〔出願〕 計4件

産業財産権の名称 成長が向上した植物の製造方法	発明者 丸山 明子	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-154225	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 揮発性低分子硫黄化合物の定量方法、硫黄化合物含有物質の評価方法	発明者 大津厳生, 大城聡	権利者 筑波大学
産業財産権の種類、番号 特許、2017-094037	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 植物体、食品、培養物、肥料及び製造方法	発明者 大津厳生	権利者 筑波大学
産業財産権の種類、番号 特許、2017-027866	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 植物体、食品、培養物、肥料及び製造方法	発明者 大津厳生	権利者 筑波大学
産業財産権の種類、番号 特許、2017-027866	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計2件

産業財産権の名称 揮発性低分子硫黄化合物の定量方法、硫黄化合物含有物質の評価方法	発明者 大津厳生, 大城聡	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、日本国特許第6426329号	取得年 2018年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 揮発性低分子硫黄化合物の定量方法、硫黄化合物含有物質の評価方法	発明者 大津厳生, 大城聡	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、国際特許WO/2018/201879	取得年 2018年	国内・外国の別 外国

〔その他〕

東京農工大学大学院 農学研究院 生物生産科学専攻 植物栄養学研究室
<http://web.tuat.ac.jp/~plantnut/>
 研究者プロフィール
<http://kenkyu-web.tuat.ac.jp/Profiles/32/0003141/profile.html>
 大津 直子 - 東京農工大学研究者情報検索
<http://kenkyu-web.tuat.ac.jp/Profiles/32/0003141/profile.html>
 東京農工大学植物栄養学研究室
<http://web.tuat.ac.jp/~plantnut/>
 大津准教授が筑波大発ベンチャー「株式会社サルファーインデックス」の取締役に就任
<https://www.sanrenhonbu.tsukuba.ac.jp/20161116sulfurindex/>
 日系テクノロジーオンライン「植物の遺伝子発現特性をセンサーにして環境中の有害重金属を検出」
<http://techon.nikkeibp.co.jp/atcl/news/16/030900982/?ST=sensing&d=1461470699>
 九州大学プレスリリース「植物を使って環境中の有害重金属を検出・定量するしくみの開発に成功！」
<https://www.kyushu-u.ac.jp/f/27069/160308%E7%A0%94%E7%A9%B6%E6%88%90%E6%9E%9C%5B%E8%BE%B2%E3%83%BB%E4%B8%B8%E5%B1%B1%5D.pdf>

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
研究分担者	河野 祐介 (Kawano Yusuke) (40558029)	筑波大学・生命環境系・助教 (12102)	
研究分担者	大津 巖生 (Ohtsu Iwao) (60395655)	筑波大学・生命環境系・准教授 (12102)	
研究分担者	丸山 明子 (Maruyama Akiko) (70342855)	九州大学・農学研究院・准教授 (17102)	