

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 3 日現在

機関番号：35403

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2013

課題番号：22380055

研究課題名(和文)放線菌の「休眠遺伝子」覚醒技術の確立と機能解析

研究課題名(英文)Development of the technology to activate actinomycete silent genes

研究代表者

越智 幸三(Ochi, Kozo)

広島工業大学・その他部局等・教授

研究者番号：70353985

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円、(間接経費) 4,080,000円

研究成果の概要(和文)：1.[変異型RNAポリメラーゼ遺伝子の利用]様々なRNAポリメラーゼ遺伝子(rpoB)の変異株を取得した。一部のrpoB変異(とりわけH437Y変異)は極めて強い二次代謝活性化能を示すことを見出した。これらrpoB変異は休眠遺伝子さえも強力に覚醒することを確認した。2.[天然の変異型RNAポリメラーゼ遺伝子の利用]天然の変異型rpoB遺伝子を有する放線菌を探索し、合計1000株以上の目的放線菌を取得した。3.[希土類元素の利用]希土類元素は、二次代謝産物のさらなる増大に加え、休眠遺伝子さえも覚醒させることを明らかにした。スカンジウム耐性変異株の取得と変異遺伝子(uppS)の同定にも成功した。

研究成果の概要(英文)：1. [Utilization of the mutant-type RNAP gene (rpoB)] A variety of rifampicin-resistant mutants with mutated rpoB gene were obtained from eight actinomycete strains. These rpoB mutants displayed an enhanced activity to produce antibiotics and were found to be activated even in the silent genes, which encodes enzymes involved in secondary metabolite production. 2. [Utilization of natural mutant-type RNAP gene] By selecting for rifampicin resistance, many strains (more than 1000) with natural mutant-type rpoB were successfully isolated and characterized on antibiotic productivity. 3. [Utilization of rare earth elements] Rare earth elements such as scandium and lanthanum were found not only to enhance the productivity of antibiotics but to activate silent genes. Scandium-resistance mutation in *Bacillus subtilis* was found to occur in the uppS gene.

研究分野：農芸化学

科研費の分科・細目：応用微生物学

キーワード：微生物遺伝・育種 休眠遺伝子 放線菌 RNAポリメラーゼ

### 1. 研究開始当初の背景

本課題の最大の科学的特徴は、これまで定義されることのなかった「微生物における休眠遺伝子」の存在に着目し、その学術的究明に加え、休眠遺伝子を産業に活用してゆくという斬新な着想にある。「休眠遺伝子」なる言葉は昆虫、植物では古くから定義・使用されており、一般的には昆虫の休眠状態を、また植物では種子の休眠性(発芽抑制)に関わる遺伝子群を指すことが多く、これまでに多くの候補遺伝子が挙げられており、生物の休眠現象研究の主流のひとつをなしてきた。とりわけ昆虫の休眠機能は、見事な環境適応現象として捉えられている。一方、微生物では動植物、昆虫とは異なり、休眠現象というものはなく、従って「休眠遺伝子」という概念も生まれることはなかった。ところがここに到り、過去数年間にわたる世界規模のゲノムプロジェクトの成果(*Nature* 2002、他)および応募者らの微生物における二次代謝発現に関するごく最近の成果(*Nature Biotechnology*, 2009; *J. Bacteriol.*, 2009)から、微生物には通常条件では発現しない潜在遺伝子が予想をはるかに超えて数多く存在する事実が明らかになってきた。これは抗生物質の生産菌として知られる放線菌において特に顕著であり、その二次代謝遺伝子群に限ってみれば、実に8割がいわゆる休眠状態にある。すなわち、微生物においては、いかなる条件下においても発現しない、あるいはたとえ発現していても微弱すぎて“産物レベル”で認知することのできない遺伝子群を「休眠遺伝子」と定義することができる。換言すれば、植物・昆虫における純理学的立場からみた「休眠遺伝子」の定義とは異なり、応用微生物学すなわち物質生産の立場をとるならば、「物質生産を認知させるに到らない微弱な発現」を休眠遺伝子として捉えることができる。8割が休眠状態にあると述べたが、二次代謝遺伝子の多くは抗生物質を始めとする生理活性物質をコードしていることを考えれば、これは「宝の山」が埋もれているに等しく、基礎・応用・開発いずれの局面からも重要な切り口を与える。学術的には、1)なぜそのような休眠遺伝子が存在するのか? 2)ごく特殊な天然の環境下では発現しているのか? 3)もしそうであるなら、その特殊な環境とはいかなるものか? 4)保持菌にとって生理的意義を与えているのか? といった生命原理の根本に関わる問題が提起される。本研究は、過去10年間で応募者らが構築しつつある潜在機能発現技術を更に発展させた「休眠遺伝子の活性化技術の確立とその産業展開」により、生命の基本原理の究明と、「休眠遺伝子活性化による新物質の発見」を目指したものである。

### 2. 研究の目的

過去数年間にわたる放線菌におけるゲノムプロジェクトの成果、および我々の二次代謝

発現に関するごく最近の成果から、微生物とりわけ放線菌には通常条件では発現していない多くの「休眠遺伝子」が当初の予想をはるかに超えて多数存在する事実が明らかになってきた。本研究は、我々が開発しつつある休眠遺伝子覚醒のための三つの技法、すなわち「リボゾーム工学」「天然の変異型 RNA ポリメラーゼ遺伝子の利用」および「希土類元素の利用」を用いて、これら休眠遺伝子の覚醒技術を確立し、かつそのメカニズムの概略を明らかにすることを目的とする。すなわち「休眠遺伝子活性化技術」に焦点を合わせた、以下の三テーマを遂行した。

(1)我々はこれまでに、特定の変異型 RNA ポリメラーゼが休眠遺伝子を強力に活性化することを報告している(*Nature Biotechnology*, 2009)。そこで本研究では、変異型 RNA ポリメラーゼが、いかなるメカニズムで休眠遺伝子を活性化したかを、分子レベルで明らかにする。とりわけ、野生型、変異型 RNA ポリメラーゼにおけるシグマ因子の着脱関係の差異を究明する。

(2)我々はこれまでに、希少放線菌には“天然”の変異型ポリメラーゼ遺伝子がしばしば存在することを発見・報告している(*J. Bacteriol.*, 2009)。そこで本研究では、様々な希少放線菌を土壌サンプルより採取し、より多彩な“天然”の変異型 RNA ポリメラーゼ遺伝子を見出し、いずれの変異型が放線菌の休眠遺伝子活性化にもっとも有効であるかに加え、その活性化原理を究明する。

(3)我々はこれまでに、希土類元素(特にスカンジウム)が放線菌の休眠遺伝子活性化に有効であることを発見・報告してきた(*FEMS Microbiol. Lett.* 2007)。そこで本研究では、「希土類元素」の休眠遺伝子活性化メカニズムを、分子レベルで明らかにする。手法としては、希土類元素耐性変異株を取得し、アレー法による変異遺伝子の固定と、その遺伝子の機能解析と発現実態を究明する。

### 3. 研究の方法

休眠遺伝子覚醒技術としての「変異型 RNA ポリメラーゼの利用」は、リファンピシン耐性変異(*rif*)の導入を基本とし、多彩な放線菌を用いて、いずれの*rif*変異が有効であるかを明らかにする。モデル菌としてはゲノムプロジェクトの完了している*S. griseus*と*S. coelicolor*を用いる。「天然の変異型 RNA ポリメラーゼの利用」では、土壌分離の希少放線菌から最強の変異型を探索する。「希土類元素の利用」では、希土類(スカンジウムおよびランタン)添加による細胞内の代謝変化を DNA マイクロアレーで走査し、一方、希土類元素耐性変異株を取得して、その変異遺伝子の同定と機能解析を行う。

[変異型 RNA ポリメラーゼの利用]

(22年度)既にファンピシン耐性を付与する特定の *rif* 変異が *S.coelicolor* と *S.lividans* の青色抗生物質アクチノロージンの生産力を著しく高めることを報告しているが (*J.Bacteriol.*, 2002), ごく最近、ゲノムプロジェクトが終了した *S.griseus* にこの手法を適用したところ、本菌が保有する多くの“休眠”二次代謝遺伝子を劇的に高めるといふ先行データを得た。いくつかの休眠遺伝子では、じつに50倍以上(転写レベル)の活性化が確認された。そこで初年度は、この際立った成果をリアルタイムPCR等で再確認するとともに、他のゲノムプロジェクト終了菌でも同様の手法を適用し、*rif* 変異の休眠遺伝子覚醒効果を確定させる。一方、休眠遺伝子とは異なるが、抗生物質を生産することで知られる多くの放線菌(例えばアクチノマイシンを生産する *S.antibioticus*)に多彩な *rif* 変異を導入して、いずれの *rif* 変異が二次代謝発現に最も有効であるかという一般則を確定する。(23年度以降)学術的アプローチと応用的アプローチの両面から遂行する。前者に関しては、特定の *rif* 変異がなぜ休眠遺伝子を活性化できたかを、モデル菌 *S.coelicolor* と *S.griseus* を用いて解明する。*rif* 変異導入によるシグマ因子着脱の変化が原因となっている可能性が十分考えられるので、各シグマ因子の抗体作成を発注して解析に臨む。これら知見により、転写レベルからみた放線菌休眠遺伝子活性化における“一般則”を導き出す。一方、応用面では、*rif* 変異導入による休眠遺伝子の活性化を“物質レベル”で捉えてゆく。すなわち、*S.griseus*, *S.coelicolor* (およびその他複数の土壤分離放線菌)が保有する数多くの活性化された休眠遺伝子産物を、HPLCによる分離の後、Massスペクトル法により構造解析を行ない、新物質であることを検証していく。これにより、本手法が新物質探索において極めて有力なアプローチとなることを、世界に向けて発信できる。

[天然の変異型 RNA ポリメラーゼ遺伝子の利用](22年度)ごく最近応募者は、イタリア・レッツェ大学の Pietro Alifano 教授らと共同で、希少放線菌の一部には RNA ポリメラーゼ遺伝子 (*rpoB*) にポリモルフィズムが見られ、そのうちのリファンピシン耐性型の *rpoB* 遺伝子は複数部位(3~6ヶ所)で変異を有しており、かつこの変異型 *rpoB* を *S.coelicolor* に導入すると本菌の抗生物質産生能(アクチノロージン、ウンデシルプロジギオシン、CDA)が著しく活性化されることを報告した (*J.Bacteriol.*, 2009)。リファンピシン耐性付与による人為的 *rif* 変異の導入と比べて、なによりも活性化におけるその際立った強さに最大の特徴がある。そこで、最終的にはその工業利用を目標として、初年度は土壤中より多様な希少放線菌をリファンピシン含有培地で選抜分離し、多様な変異型 *rpoB* 遺伝子を DNA シーケンサーを駆使して探索する。

現在すでに8種の変異型 *rpoB* を見出ししているが、探索の継続により50~70種の変異型 *rpoB* の発見が可能と考えられる。方法としては、遺伝子工学的手法に依る必要性から、研究系として優れている *S.coelicolor* と *S.griseus* を用いて、その抗生物質生産力の増大をメルクマールとして判定する。加えて、工業放線菌として確立されている *Saccharopolyspora erythraea*(エリスロマイシン生産)も使用して、工業利用の可能性を検証していく。これにより、世界レベルでの“天然”の変異型 *rpoB* の利用に大きな弾みがつく。翻って、学術的には希少放線菌がなぜ *rpoB* 遺伝子のポリモルフィズムを有するのかという基本的な問題が提起される。応募者はすでに、生理的意義の一環として変異型 *rpoB* が *Nonomuraea* の一菌株の生育、孢子形成、抗生物質生産の全てにわたって有利ならしめているという初歩的知見を得ているが (*J.Bacteriol.*, 2009)、そのメカニズムに関しては全く不明である。そこで、特定の希少放線菌株をモデルとして、野性型 *rpoB* と変異型 *rpoB* 遺伝子の生育時における発現様態を明らかにし、さらに進めて各生育遺伝子、分化遺伝子、二次代謝遺伝子、に対する変異型 *rpoB* 遺伝子の寄与を解明していく。これにより、ポリモルフィズムの生理的意義の概略を明らかにすることができる。[希土類元素の利用]

(22年度)既に *S.lividans* を含むいくつかの放線菌の休眠遺伝子の活性化に、希土類元素の添加が有効であることを見出ししている (*FEMS Microbiol. Lett.*, 2007)。この効果はスカンジウムを始めとする希土類元素のみが有しており、他の類縁元素は全く無効である。そこで初年度は、*Streptomyces* 属菌株を中心とした多数の土壤分離放線菌から、まずどのような培養においても抗菌物質を生産しない菌株(通常全体の2割程度)を選別し、これら抗生物質非生産株を希土類元素(スカンジウムまたはランタン)を添加して培養し、それによる抗生物質生産能の獲得を判定する。判定は、*Staphylococcus aureus* を被検菌としたバイオアッセイで行う。これにより、放線菌休眠遺伝子の覚醒における希土類元素の有効性と実用性を計ることができる。(23年度以降)スカンジウムなど希土類元素は、一定濃度(通常300µg/ml)を超えると生育阻害を起こす。このことを利用して、スカンジウム耐性変異株を得ることができる。既に *E.coli* と *B.subtilis* では様々なスカンジウム耐性株の取得と変異遺伝子の固定に成功している。また、*S.coelicolor* にスカンジウム耐性変異を導入すると、スカンジウム添加の場合と同じく抗生物質生産能が著しく増強することも見出ししている。そこで、23年度以降は、希土類元素の作用機作解明という学術的目標を達成する。方法としては、休眠遺伝子を多数保有する二つのモデル放線菌 *S.griseus* と *S.coelicolor* を用い

て、それら休眠遺伝子が活性化されたスカンジウム耐性変異株を取得する。次に、アレー法を用いた変異探索技術を駆使して変異遺伝子を同定し、かつ同定した変異遺伝子の機能解析を行う。一方、スカンジウム添加による休眠遺伝子活性化の生理学的探究といった観点から、DNA マイクロアレー解析を行い、スカンジウム添加がいかなる細胞内変化を遺伝子発現レベルで引き起こしているかを解明する。上記変異遺伝子解析と併せて、希土類元素作用の概略を明らかにすることができる。

#### 4. 研究成果

(1)平成23年度は、最終目標の達成に向けて「変異型RNAポリメラーゼの利用」、「天然の変異型RNAポリメラーゼ遺伝子利用」、「希土類元素の利用」の三つの切り口から研究を遂行した。

変異型RNAポリメラーゼの利用：数多くのリファンピシン耐性変異株をスクリーニングすることにより、エバーメクチン生産菌 *Streptomyces avermitilis* の rif 変異種を16種、カスガマイシン生産菌 *Streptomyces kasugaensis* の rif 変異種を22種、ナインシン生産 *Lactococcus lactis* の rif 変異種を34種とり揃えることに成功した。

天然の変異型RNAポリメラーゼ遺伝子利用：広島県を中心に、北海道から沖縄に至る日本全国の土壌サンプルを用いて、変化にとんだリファンピシン濃度のプレートを用いた選択法により、800株余りのリファンピシン耐性株（大半は放線菌）を取得した。過去の経験からみて、これら耐性株の大半は、rpoB 遺伝子に複数（3~4）の変異を有するいわゆる「天然の変異型RNAポリメラーゼ遺伝子」と考えられる。

希土類元素の利用：23年度は希土類元素の枯草菌 (*Bacillus subtilis*) の物質生産に対する効果を検証した。その結果、枯草菌アミラーゼとバシリシン生産に対する希土類（スカンジウム）の促進効果を生理学的かつ分子生物学的に解明することに成功した。

(2)平成24年度は、最終目標の達成に向けて「変異型RNAポリメラーゼの利用」、「天然の変異型RNAポリメラーゼ遺伝子利用」、「希土類元素の利用」の三つの切り口から研究を遂行した。これらの成果は、今年度J.Bacteriol. など6つの国際的有力誌に掲載の運びとなった（以下の「主な発表論文等」の項を参照）。

変異型RNAポリメラーゼの利用：

*Streptomyces griseus* など7種の放線菌からそれぞれ8種ないし12種の様々なRNAポリメラーゼ変異 (rpoB) 株をリファンピシン耐性変異株の中から見出すことができた。各々の rpoB 変異株の抗生物質の生産能を試験した結果、H437RとH437Y変異が抗生物質生産力アップに有効であるという一般則を見出すことに

成功した。加えて、これらH437RとH437Y変異は放線菌が内包する様々な「休眠遺伝子」の覚醒にも有効であることを二次代謝産物生合成をコードする休眠遺伝子の転写レベルでの活性化（最大70倍にアップ）で確認した。

天然の変異型RNAポリメラーゼ遺伝子利用：天然の変異型RNAポリメラーゼ遺伝子を保有する株は、特に人為的な操作を加えなくても休眠遺伝子が活性化されていると予想できる。そこで、昨年度までに自然界から取得した天然の変異型RNAポリメラーゼ遺伝子保有株を培養し、新抗生物質の発見を試みた。

希土類元素の利用：*S. griseus*が有する15の休眠遺伝子を例にとり、これら休眠遺伝子群はpH、酸素、温度、薬剤、重金属など30項目にわたる様々なストレス付与においても全く活性化せず、正に休眠遺伝子と呼ぶべきものであることを実証した。次に、そのような休眠遺伝子であっても、希土類元素（スカンジウム、ランタン）をsublethal濃度で添加することにより明らかな活性化効果（3-5倍）があることを見出した。

(3)最終年度は、最終目標の達成に向けて「変異型RNAポリメラーゼの利用」、「天然の変異型RNAポリメラーゼ遺伝子利用」、「希土類元素の利用」の三つの切り口から研究を遂行した。これらの成果は今年度J.Bacteriol. など7つの国際的有力誌に掲載の運びとなった。

変異型RNAポリメラーゼの利用：昨年度は特定のrpoB変異（H437Yなど）が休眠遺伝子覚醒に極めて有効であることを示した。一方二次代謝の活性化はいわゆる「引き金」の強さのみに依存するのではなく、それに続く「生合成」が大きく関わってくる。すなわち、転写と生合成は車の両輪として働くので、理論的には転写が活性化されたRNAポリメラーゼ変異株では、生合成の活性化つまり基質供給は著しい効果を示すはずである。この概念を実証するため、緒々の抗生物質を生産する各種放線菌に、アセチルCoA利用阻害剤（ポリケチド抗生物質の場合）またはタンパク質合成阻害剤（ペプチド抗生物質の場合）を添加して培養した。予期したとおり、大半のケースで抗生物質の顕著な増大がみられた。このようにして「転写・生合成相乗効果」を実証し、微生物育種に新たな概念を構築した。

天然の変異型RNAポリメラーゼ遺伝子利用：これまでに収集した天然の変異型 rpoB 遺伝子保有放線菌を培養し、目下単離・構造決定を遂行している。26年度中には新規物質発見に関する報告ができると思われる。

希土類元素の利用：前年度の成果を継続し、使用する希土類元素の最適濃度、その作用メカニズムについて検討した。*S. griseus* によるストレプトマイシン生産系においては、スカンジウムおよびランタンのいずれにおいても最適濃度は0.2-1 mMであることを明らかにした。またこの生産力増強は生合成遺伝子の転写レベル上昇によるものであることを

リアルタイムPCRを用いて明らかにした。尚、休眠遺伝子覚醒における各種転写因子の発現との関係は、広工大に転職したことによる設備の側面から大幅な遅れが生じたが、今後もこの点については研究を継続してゆく予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 17件)

Tojo S, Kim JY, Tanaka Y, Inaoka T, Hiraga Y, Ochi K. The *mthA* mutation conferring low-level resistance to streptomycin enhances antibiotic production in *Bacillus subtilis* by increasing the S-adenosylmethionine pool size. *J Bacteriol.* 2014, 196:1514-1524. doi:10.1128/JB.01441-13. 査読有

Ochi K, Tanaka Y, Tojo S. Activating the expression of bacterial cryptic genes by *rpoB* mutations in RNA polymerase or by rare earth elements. *J Ind Microbiol Biotechnol.* 2014, 41:403-414. doi:10.1007/s10295-013-1349-4. 査読有

Nindita Y, Nishikawa T, Arakawa K, Wang G, Ochi K, Qin Z, Kinashi H. Chromosomal circularization of the model *Streptomyces* species, *Streptomyces coelicolor* A3(2). *FEMS Microbiol Lett.* 2013, doi:10.1111/1574-6968.12228. 査読有

Kodani S, Bicz J, Song L, Deeth RJ, Ohnishi-kameyama M, Yoshida M, Ochi K, Challis GL. Structure and biosynthesis of scabichelin a novel tris-hydroxamate siderophore produced by the plant pathogen *Streptomyces scabies* 87.22. *Org Biomol Chem.* 2013, 11:4686-4694. doi:10.1039/c3ob40536b. 査読有

Tanaka Y, Kasahara K, Hirose Y, Murakami K, Kugimiya R, Ochi K. Activation and products of the cryptic secondary metabolite biosynthetic gene clusters by rifampin resistance (*rpoB*) mutations in actinomycetes. *J Bacteriol.* 2013,195:2959-2970. doi:10.1128/JB.00147-13. 査読有

Tanaka Y, Nanamiya H, Yano K, Kakugawa K, Kawamura F, Ochi K. rRNA (*rrn*)operon-engineered *Bacillus subtilis* as a feasible test organism for antibiotic discovery. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013, 57:1948-1951. doi:10.1128/AAC.02604-12. 査読有

Ochi K, Hosaka T. New strategies for drug discovery: activation of silent or weakly expressed microbial gene clusters. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2013, 97:87-98.

doi:10.1007/s00253-012-4551-9. 査読有

Kihira K, Shimizu Y, Shomura Y, Shibata N, Kitamura M, Nakagawa A, Ueda T, Ochi K, Higuchi Y. Crystal structure analysis of the translation factor RF3 (release factor 3). *FEBS Lett.* 2012, 586:3705-3709.

doi:10.1016/j.febslet.2012.08.029. 査読有

Ochi K, Okamoto S. A magic bullet for antibiotic discovery. *Chem Biol.* 2012, 19:932-934.

doi:10.1016/j.chembiol.2012.08.001.

査読有

Inaoka T, Ochi K. Undecaprenyl pyrophosphate involvement in susceptibility of *Bacillus subtilis* to rare earth elements. *J Bacteriol.* 2012, 194:5632-5637. 査読有

Ochi K, Nishizawa T, Inaoka T, Yamada A, Hashimoto K, Hosaka T, Okamoto S, Ozeki Y. Heterologous expression of a plant RelA-SpoT homologue results in increased stress tolerance in *Saccharomyces cerevisiae* by accumulation of the bacterial alarmone ppGpp. *Microbiology.* 2012, 158:2213-2224. doi:

10.1099/mic.0.057638-0. 査読有

Imai Y, Fujiwara T, Ochi K, Hosaka T. Development of the ability to produce secondary metabolites in *Streptomyces* through the acquisition of erythromycin resistance. *J Antibiot.* 2012, 65:323-326. doi:10.1038/ja.2012.16. 査読有

Inaoka T, Ochi K. Scandium stimulates the production of amylase and bacilysin in *Bacillus subtilis*. *Appl Environ Microbiol.* 2011, 77:8181-8183. doi:10.1128/AEM.06205-11. 査読有

Inaoka T, Ochi K. Activation of dormant secondary metabolism neotrehalosdiamine synthesis by an RNA polymerase mutation in *Bacillus subtilis*. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2011, 75:618-623. 査読有

Tanaka Y, Hosaka T, Ochi K. Rare earth elements activate the secondary metabolite-biosynthetic gene clusters in *Streptomyces coelicolor* A3(2). *J Antibiot.* 2010, 63:477-481. doi:10.1038/ja.2010.53. 査読有

Wang G, Tanaka Y, Ochi K. The G243D mutation (*afsB* mutation) in the principal sigma factor sigmaHrdB alters intracellular ppGpp level and antibiotic production in *Streptomyces coelicolor* A3(2). *Microbiology.* 2010, 156:2384-2392. doi:

10.1099/mic.0.039834-0. 査読有  
Fukuda K, Tamura T, Ito H, Yamamoto S,  
Ochi K, Inagaki K. Production  
improvement of antifungal,  
antitrypanosomal nucleoside sinefungin  
by rpoB mutation and optimization of  
resting cell system of Streptomyces  
incarnatus NRRL 8089. J Biosci Bioeng.  
2010, 109:459-465.  
doi:10.1016/j.jbiosc.2009.10.017. 査  
読有

[学会発表](計 19件)

今井優 佐藤誠造 田中幸徳 越智幸三  
保坂毅、リンコマイシンによる  
Streptomyces 属放線菌の潜在的抗生物質  
生産能の活性化、日本農芸化学会、  
2014.03.28、東京・明治大学生田キャンパ  
ス

水上智也 越智幸三 保坂毅、ハイグロマ  
イシンBの活用による紅麹菌の潜在的  
二次代謝活性化、2014.03.29、日本農芸化学  
会、東京・明治大学生田キャンパス

越智幸三、休眠遺伝子覚醒技術の構築とそ  
の活用、バイオインダストリー協会「育種  
の最前線」(招待講演)、2013.12.07、メル  
パルク広島

今井優 越智幸三 保坂毅、亜致死濃度の  
リンコマイシンが放線菌の二次代謝に及  
ぼす影響、日本放線菌学会、2013.09.05、  
メルパルク広島

田中幸徳 河村富士夫 越智幸三、  
rRNA(rrn)オペロン改変枯草菌を被検菌と  
した新規 RNA ポリメラーゼ攻撃性抗生物質  
探索法の開発、日本放線菌学会、  
2013.09.05、メルパルク広島

藤澤知弘 岩川千紘 越智幸三 保坂毅、  
抗生物質生産能力が向上した  
Streptomyces coelicolor A3(2) の  
rpsLK88E 変異株におけるシグマ因子遺伝  
子の発現プロファイル解析、日本放線菌学  
会、2013.09.06、メルパルク広島

越智幸三、Activation of silent genes in  
bacteria、米国化学会(招待講演)、  
2013.04.08、アメリカ・ニューオーリンズ  
越智幸三、休眠遺伝子とその活用、韓国農  
芸化学会、2013.06.26、韓国プサン、

今井優 綾木啓太 渡邊健 越智幸三  
保坂毅、Streptomyces 属放線菌の潜在的抗  
生物質生産能力を引き出すエリスロマイ  
シン耐性変異の特定と機能解析、日本農芸  
化学会、2013.03.25~03.27. 東北大学

今井優 渡邊健 綾木啓太 越智幸三  
保坂毅、Streptomyces 属放線菌の潜在的抗  
生物質生産能力を引き出すエリスロマイ  
シン耐性変異の同定と特性解析、日本放線  
菌学会大会、2012.09.07. 府中市府中の森  
芸術劇場

岩川千紘 越智幸三 保坂毅、  
Streptomyces coelicolor A3(2)の抗生物

質高生産 rpsLK88E 変異株の定常期高翻訳  
活性を担う因子群の包括的解析、日本放線  
菌学会大会、2012.09.6~09.07. 府中市府  
中の森芸術劇場

王国君 田中幸徳 保坂毅 越智幸三、抗  
生物質抗生産をひきおこす「リンコマイ  
シン耐性変異」の同定と解析、日本放線菌学  
会大会、2012.09.06~09.07. 府中市府中  
の森芸術劇場

田中幸徳 廣瀬由鷹 釘宮理恵 笠原堅  
越智幸三、リファンピシン耐性(rpoB)変  
異の導入による各種放線菌の“休眠遺伝  
子”活性化と二次代謝産物の分析、日本放  
線菌学会大会、2012.09.06~09.07. 府中  
市府中の森芸術劇場

保坂毅 藤原達也 今井優 越智幸三、  
Streptomyces sp. 631689の抗生物質高生産  
ゲンタミシン耐性変異株におけるリボゾ  
ームの特性解析、日本放線菌学会、  
2011.09.08、札幌コンベンションセンター

今井優 藤原達也 越智幸三 保坂毅、  
Streptomyces lividans の潜在的な抗生物  
質生産力の顕在化に及ぼすエリストロマ  
イシン耐性変異の効果、日本放線菌学会、  
2011.09.08、札幌コンベンションセンター  
田中幸徳 越智幸三、リファンピシン耐性  
付与による放線菌の抗生物質生産性の増  
加と二次代謝の活性化に関する研究、日本  
農芸化学会、2012.03.23、京都

岩川千紘 今井優 渡邊健 越智幸三  
保坂毅、放線菌の抗生物質高生産  
rpsL(S12)変異株の定常期に存在する翻訳  
活性化因子の解析、日本農芸化学会、  
2012.03.23、京都

水上智也 越智幸三 保坂毅、リボゾーム  
攻撃性薬剤を利用した紅麹菌の潜在的色  
素生産力の劇的活性化、日本農芸化学会、  
2012.03.23、京都

田中幸徳 舟根和美 保坂毅 稲岡隆史  
越智幸三、リボゾーム工学により育種した  
サイクロデキストラン合成酸素生産菌の  
解析、日本農芸化学会、2012.03.24、京都

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

越智 幸三 (OCHI, Kozo)

広島工業大学・生命学部食品生命科学科・  
教授

研究者番号：70353985