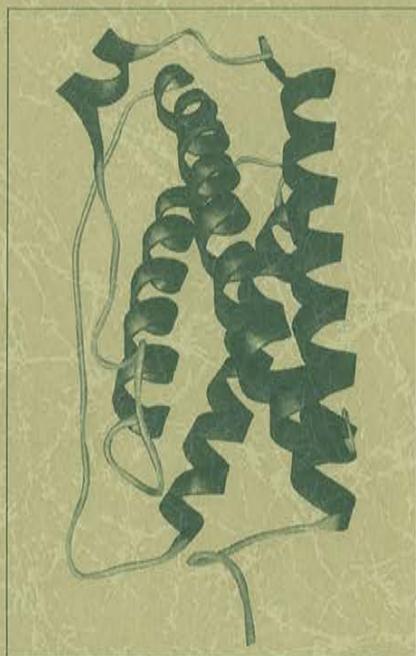


財団年報

平成 14 年度

Annual Report 2002



(財) 加藤記念バイオサイエンス研究振興財団

Kato Memorial Bioscience Foundation

財団年報

平成 14 年度

Annual Report 2002

(財) 加藤記念バイオサイエンス研究振興財団

Kato Memorial Bioscience Foundation

目 次

はじめに	1
I. 平成14年度事業報告	
1. 年間の経緯	2
2. 助成事業	
(1) 第14回研究助成	3
(2) 第14回国際交流助成	3
(3) 第13回学会等開催助成	9
3. 研究助成贈呈式	11
4. 第19回加藤記念公開シンポジウム	
(1) 開催に当たって	16
(2) 講演プログラム	17
(3) 講演要旨	19
5. 平成14年度収支決算報告	46
6. スナップ写真	47
II. 平成15年度事業計画	
1. 助成事業 研究助成、国際交流助成、学会等開催助成	51
2. 普及・啓発事業 第20回加藤記念公開シンポジウム	51
3. 平成15年度事業予算	53
III. 研究助成者からの報告	
1. 研究助成	54
2. 国際交流助成	76
V. 財団の運営と組織	
概 要	116
平成14年度財団役員、評議員および選考委員	119
編集後記	122

はじめに

理事長 中村寛之助

2002年度は日本人初のノーベル賞ダブル受賞があり、科学界のみならず技術開発分野でも大いに自信を深めることになりました。バイオサイエンスの分野では本年はワトソン・クリックのDNA二重らせん発見の50周年目にあたり、ヒトゲノムの配列解読完了の宣言があり、その成果に基づく新しい発展が期待されます。一方わが国の研究環境は、来年4月からの国立大学法人化とそれにふさわしい科学研究費一とりわけ競争的研究資金制度の改革など大きな変革期にあります。

このような流れの中にあって、当財団の平成14年度の活動も、従前通り「若手研究者による萌芽的・独創的研究」を助成するという主旨で研究助成事業をはじめ各事業を順調に遂行し得たものと思っております。

先ず助成事業の大きな柱であります研究助成につきましては、ライフサイエンスの広い分野から22名の方々に総額4,400万円を、国際交流助成は33名の方々に735万円そして学会開催助成には5件で100万円を助成することができ、助成総額5,235万円となりました。

当財団のバイオサイエンス普及の重要な事業であります加藤記念公開シンポジウムでは、現在種々の分野で注目されることの多い「微生物」をテーマとして取り上げ、そのゲノムから見た新しい可能性と魅力についての研究を紹介いたしたところ各分野から多数の方々のご参加をいただくことが出来ました。

平成14年度の財団理事・評議員の改選では、永年財団活動にご献身頂きました理事の井上一郎氏、評議員の大澤利昭氏のご退任となり、名誉理事にご就任頂きました。引き続き財団活動へのご指導を賜りたいと存じます。また本年度は選考委員の任期満了に伴ない新選考委員7名が選任されました。いずれの方々も各分野の先駆的研究者であり、当財団活動の更なる展開に力量を発揮して頂けるものと楽しみにしております。

平成15年度の活動は既に始まっておりますが、基礎研究の進展に伴い昨今日本でも大学発のベンチャー、バイオベンチャーの活動が目立つようになり、バイオサイエンスの業界にも楽しみな状況が生まれつつあるようです。

今年も 出捐会社であります協和発酵工業(株)からのご寄附を有効に活用し「萌芽的あるいは先駆的研究に注目し、研究助成を続ける」という当財団の理念に則り諸事業を推進致す所存ですので、関係各位皆様のご指導ご支援をお願い申し上げます。

I. 平成14年度事業報告

1. 年間の経緯（平成14年4月～平成15年3月）

平成14年

- 5月下旬 研究助成募集開始
- 5月27日 財団パンフレット更新
- 6月7日 第28回理事会・評議員会 経団連会館
平成13年度事業および収支決算承認
- 6月21日 第14回国際交流助成（前期）候補者選考会 学士会館
- 7月上旬 第19回公開シンポジウムポスター発送開始
- 8月1日 財団年報第3号（平成13年度）刊行
- 9月27日 第14回国際交流助成（後期）候補者選考会 学士会館
- 9月30日 第14回研究助成募集締め切り
- 10月12日 第19回公開シンポジウム「変貌する微生物学—ゲノムから見た微生物の可能性とその魅力— 経団連ホール
- 12月25日 研究助成選考委員会 経団連会館
助成対象者 22名選考

平成15年

- 2月7日 第29回理事会・評議員会 経団連会館
平成15年度事業計画および予算決定
第14回研究助成対象者承認
- 3月7日 第14回研究助成贈呈式 如水会館
- 3月31日 評議員鈴木紘一氏退任
- 通年 第13回学会開催助成は5件に対して実施

2. 助成事業

第27回理事会・評議員会（平成14年2月）にて決定された平成14年度事業計画に則り助成事業として研究助成、国際交流（海外派遣）助成および学会等の開催助成を実施した。各助成における応募状況と採択率等を下表に示した。

事業名	推薦または申請件数	助成件数	採 択 率 (%)	予算総額 (万円)	実 績 (万円)
研究助成	100	22	22.0	4400	4400
国際交流助成	63	33	52.4	750	735
（前期）	40	23	57.5	580	560
（後期）	23	10	43.5	170	175
学会等の開催助成	5	5	100	100	100

(1) 第14回研究助成

平成14年度は総額4,400万円（一人200万円22名）の予算を組み、推薦依頼先リストAグループの240の研究機関の長、当財団理事（12名）および評議員（14名）計266名に推薦を依頼した。

応募件数100件につき選考委員会（平成14年12月25日開催。選考委員17名中15名出席）の厳正な審査により22名の研究助成候補者が選出された。ついで平成15年2月7日開催の第29回理事会・評議員会にて研究助成対象者が決定され、平成14年3月7日に研究助成贈呈式が施行された。助成対象者氏名・所属、研究題目を表1に示す。

(2) 第14回国際交流助成

平成14年度の国際交流助成は例年どおり雑誌等のメディアを通し公募した。前期（平成14年5月末締め切り）・後期（平成14年8月末締め切り）それぞれ40名・23名の応募者につき選考委員会にて助成候補者が選考され、理事長・評議員会議長の承認後助成が実施された。助成対象者氏名・所属・発表学会等を表2・表3に示す。

表 1. 第14回加藤記念研究助成対象者

氏名	所属	職名	研究題目
井沢 真吾	京都大学農学研究科	助 手	エタノールストレス条件下での酵母mRNA核外輸送制御機構の解析
石井 秀始	自治医科大学分子病態治療研究センター	講 師	ヒト染色体脆弱部由来の新規癌制御遺伝子FHITの機能解析
石田さらみ	東京大学理学系研究科	助 手	表層微小管を介した植物形態形成機構の解明
石橋 誠	京都大学医学研究科	講 師	視床発生の分子機構
井原 義人	長崎大学医学部原爆後障害医療研究施設	助教授	小胞体シャペロン・カルレティキュリンによる膵β-細胞機能制御機構の解明
小川 佳宏	京都大学医学研究科	助 手	脂肪細胞分化の分子機構の解明とその医学応用 -骨芽細胞分化と対比して-
北川 裕之	神戸薬科大学薬学部	助教授	ヘパラン硫酸鎖とコンドロイチン硫酸鎖の重合機構の解明
佐田 政隆	東京大学医学部附属病院	助 手	血管前駆細胞を標的とした血管病の新規診断法と治療法の開発
佐藤 純	東京大学分子細胞生物学研究所	助 手	細胞間情報伝達における細胞の仮足構造の役割
下村伊一郎	大阪大学生命機能研究科	教 授	アディポネクチンをターゲットとした生活習慣病に対する新たな分子標的療法の開発
末吉 紀行	香川大学農学部	助 手	ゼブラフィッシュを用いたCaM kinase phosphatase(CaMKPase)の機能解析
茶野 徳宏	滋賀医科大学医学部	助 手	新規がん抑制遺伝子RB1CC1の細胞内シグナル機構の解明
東原 和成	東京大学新領域創成科学研究科	助教授	嗅覚受容体の薬理学的機能解析
二階堂昌孝	埼玉大学理学部	助 手	ゼブラフィッシュ突然変異体スクリーニングによる峽部オーガナイザー形成遺伝子の同定

氏名	所属	職名	研究題目
林 高史	九州大学大学院工学研究院	助教授	有機合成化学的手法を駆使した新規機能性ヘムタンパク質の創製
広瀬 隆	大阪大学微生物病研究所	助手	線虫におけるチロシンリン酸化シグナル伝達分子の網羅的解析
古川 貴久	大阪バイオサイエンス研究所	部長	視覚をつかさどる網膜錐体細胞の発生機構の解明と再生
水島 徹	岡山大学薬学部	助教授	真核細胞の染色体DNA複製を試験管内で再構成する
三宅 幸子	国立精神・神経センター研究所	室長	免疫調節細胞を介した自己免疫疾患治療法の開発
山田 麻紀	東京大学薬学系研究科	助手	神経細胞ネットワーク形成メカニズムの解析
渡辺 雅彦	東海大学医学部	講師	成熟損傷脊髄におけるオリゴデンドロサイト前駆細胞の分化とその誘導
渡部 稔	岐阜大学医学研究科	助手	アフリカツメガエル形態形成遺伝子XSPR-2'の機能メカニズムの解析

表2. 第14回加藤記念国際交流助成(前期)対象者

	氏名	所属	参加学会	開催地	助成金額 (万円)
1	中津川雅史	北海道大学大学院工学研究科システム情報工学	2002計算知能世界大会/進化的計算大会	ハワイ	15
2	安東 嗣修	富山医科薬科大学薬学部	第14回 薬理学世界大会	アメリカ西	20
3	宮城島進也	東京大学大学院理学系研究科	ゴードン研究会議2002年度ミトコンドリアおよび葉緑体	イギリス	30
4	阿武 孝敏	山口大学大学院医学研究科生体シグナル解析医学	第62回米国糖尿病学会	アメリカ西	20
5	柏木 孝仁	久留米大学医学部	第9回C型肝炎ウイルス及び関連ウイルスの国際会議	アメリカ西	20
6	安部 一啓	北海道大学大学院理学研究科化学専攻	第10回Na,K-ATPaseとその他の腸イオン輸送ポンプに関する国際会議	デンマーク	30
7	多留 偉功	北海道大学薬学系研究科神経科学分野	第8回国際アルツハイマー病会議	スウェーデン	30
8	中道 郁夫	九州大学生体防御医学研究所 分子発現制御学	ゴードン研究会議	アメリカ東	25
9	平沢 敬	大阪大学工学研究科応用生物工学専攻塩谷研究室	第9回国際産業微生物学会	韓国・慶州	10
10	高嶋 晶	理化学研究所細胞生化学研究室	第3回糖転移酵素国際シンポジウム	スウェーデン	30
11	原 由紀子	(財)東京都神経化学総合研究所	第4回国際神経ウイルスシンポジウム、第10回HIV感染神経科学会議	ドイツ	30
12	北川 浩史	東京大学分子細胞生物学研究所核内情報	アメリカ骨代謝学会	アメリカ中	25
13	太田 広人	島根大学生物資源科学部生命工学科	第10回IUPAC作物保護化学会議	スイス	30
14	平井 恭二	日本医科大学第2外科	第8回中央ヨーロッパ肺癌学会	オーストリア	30
15	伊達 昌孝	大阪歯科大学薬理学講座	アジア太平洋肝臓学会議	台湾・台北	15
16	清水 弘樹	東北大学大学院生命科学系研究科	第20回生物化学分野NMR国際会議	カナダ	25
17	黄 獻鋒	東京大学大学院医学系研究科生体物理医学専攻	第13回生体磁気国際会議	ドイツ	30
18	染谷 友美	国立感染症研究所 ウイルス第二部	第9回C型肝炎ウイルス及び関連ウイルスに関する国際会議	アメリカ西	20

	氏名	所属	参加学会	開催地	助成金額 (万円)
19	高品 善	山形県立園芸試験場	国際園芸学会	カナダ	25
20	笠木 陽子	日本医科大学老人病研究所 疫学部門	第5回国際神経内分泌学会	イギリス	30
21	小柳 光正	京都大学大学院理学研究科 生物物理教室	第10回レチナールタンパク質国際会 議	アメリカ東	25
22	原 雄二	岡崎国立共同研究機構統合 バイオサイエンスセンター	北米実験生物学会夏季大会	アメリカ西	20
23	佐藤 友紀	自治医科大学病態治療セン ター臓器置換研究部	国際移植学会、国際マイクロサージェ リー学会	アメリカ 西・中	25

表3 第14回加藤記念 国際交流助成（後期）対象者

	氏名	所属機関	学会名	地域	助成金額 (万円)
1	太田 一史	茨城大学大学院理工学研究科S VBL	第15回生体関連セラミックス国 際シンポジウム	オーストラ リア	15
2	日下部りえ	理化学研究所発生再生科学総合 研究センター	アメリカ統合比較生物学会	カナダ	20
3	松尾 亮太	東京大学大学院薬学系研究科	第32回北米神経科学学会	アメリカ中	10
4	申 恵媛	金沢大学薬学部	第42回アメリカ細胞生物学会	アメリカ西	15
5	天谷 文昌	京都府立医科大学麻醉学教室	第32回北米神経科学学会	アメリカ中	20
6	水野 誠	新潟大学脳研究所分子神経生物 学分野	第32回北米神経科学学会	アメリカ中	20
7	矢部 富雄	(財)東京都神経科学総合研究所	糖鎖生物学会	アメリカ中	20
8	堤 武也	国立感染症研究所ウイルス第二 部	第53回アメリカ肝臓病学会	アメリカ中	20
9	中村 智尋	(財)国際科学振興財団	第42回アメリカ細胞生物学会	アメリカ西	15
10	松尾 洋孝	防衛医科大学第1生理学講座	第32回北米神経科学学会	アメリカ中	20

(3) 第13回学会等開催助成

平成14年度開催分4件および平成15年度開催分1件、計5件の学会等に対して理事長・評議員会議長および選考委員長の承認を得て総額100万円を助成した。会議名等は下記のとおりである。

1. 第8回国際抗生物質関連化学会議

開催日 : 2002年10月21日～25日
場 所 : 東京 早稲田大学国際会議場
申請者 : 竜田 邦明 (早稲田大学大学院理工学研究科)
推薦者 : 大村 智 (財団理事)
参加者 : (海外) 約50名 (国内) 約350名
助成額 : 20万円

2. 第10回べん毛研究交流会

開催日 : 2003年3月9日～11日
場 所 : 日光市 ホテル千姫
申請者 : 相澤 慎一 (帝京大学理工学部)
推薦者 : 別府 輝彦 (財団理事)
参加者 : (海外) 4名、(国内) 約70名
助成額 : 20万円

3. 第7回国際癌化学療法シンポジウム

開催日 : 2002年12月2, 3日
場 所 : 経団連ホール 東京大手町
申請者 : 鶴尾 隆 (東京大学分子細胞生物学研究所)
推薦者 : 菅野 晴夫 (財団理事)
参加者 : (海外) 50名、(国内) 250名
助成額 : 20万円

4. 第7回アジア・オセアニア国際老年学会議

開催日 : 2003年11月24日～28日
場 所 : 東京国際フォーラム 東京丸の内
申請者 : 大内 尉義 (東京大学大学院医学研究科)
推薦者 : 折茂 肇 (財団評議員)
参加者 : (海外) 700名、(国内) 800名
助成額 : 20万円

5. 第15回日本動物細胞工学会国際会議

開催日 : 2002年11月11日～15日
場 所 : 府中芸術の森会館
申請者 : 穴澤 秀治 (協和発酵・東京研究所)
推薦者 : 森 謙治 (財団理事)
参加者 : (海外) 40名、(国内) 160名
助成額 : 20万円

3. 研究助成贈呈式

第14回加藤記念研究助成贈呈式は、平成15年3月7日（金）15時から如水会館（千代田区一ツ橋）において助成者（22名全員出席）、財団関係者・来賓他ほぼ70名の参加のもとに開催された。

式次第としては理事長挨拶、山口選考委員長の選考経過報告に続いて、理事長から助成者一人一人に助成金目録および記念盾が授与された。引き続き文部科学省研究振興局ライフサイエンス課ゲノム研究企画調整官村松君雄氏から祝辞が述べられ、その後助成金受領者11名から助成対象となった研究計画の発表に移った。

一人7分の持ち時間であったが、それぞれ研究の背景、計画、成果への期待など良く準備された説明で好評であった。

主な出席者（敬称略）：村松君雄（文部科学省・調整官）、平田 正（協和発酵・社長）、伊藤菁我（協和発酵・常務）

財団関係者：木下祝郎（名誉会長）、松井正直（名誉理事）、中村寛之助（理事長）、小室敏雄（常務理事）、井上一郎（理事、以下同） 香川靖雄、別府輝彦、森 謙治、大塚栄子（評議員、以下同）、小田鈎一郎、北原 武、三品昌美、山口五十麿（選考委員長）、飯野正光（選考副委員長）

当財団OB：鈴木武夫、岡 徹夫

(1) 理事長挨拶

理事長 中村寛之助

本日は皆様には大変お忙しい中、第14回加藤記念研究助成贈呈式に多数ご出席賜り誠に有り難うございます。贈呈式を始めるにあたりまして理事長として一言ご挨拶申し上げます。

加藤記念バイオサイエンス研究振興財団は、協和発酵工業株式会社の創立者でありました加藤辨三郎博士の「バイオサイエンスを通じて社会の発展に寄与したい」という強い念願のもとに1983年に設立されました加藤記念バイオサイエンス研究所の活動とその理念を継承して1988年12月に設立された財団でございます。

爾来当財団は、わが国のバイオサイエンスの発展を願って、主に3つの事業、即ち若手研究者の助成、国際交流助成および公開シンポジウムの開催という事業を継続して参りました。その中でも特に「サイエンスの発展には若い頭脳に期待することが大切である」との認識から「若手研究者の研究助成」を最も重要な事業として位置づけて参りました。

わが国は技術創造立国を標榜しておりまして、科学技術の振興無くして21世紀の日本の発

展はないとの認識から、平成13年度から第Ⅱ期科学技術基本計画に沿って科学技術及び学術の振興が計られており、競争的資金の拡充に加え、人材養成、研究開発基盤の整備、産学官の連携推進などが進められており、大変心強くも喜ばしいと感じております。

また基礎研究の推進に大きな役割を果たしている競争的資金につきましては、公正で透明性の高い評価システムを確立する検討が進行中とのことであります。

そのような状況下で私どものような研究助成活動の在り方が問われる所ではありますが、平成15年度の予算規模で見ますと公募などで配分先を決定する競争的資金は対前年度比1.4%増と言うことであります。

科学研究費補助金の場合、重点研究分野の問題、大規模研究への傾斜配分の問題などがあり、まだ成果が見えない新規課題の採択率は従来20%弱と厳しいものでありましたが、現在でもまだ状況が大きく好転することは期待薄と予想されます。従って依然「まだ目立たない萌芽的研究の場合には、将来は大きな発展が期待されるかも知れない独創的研究であったにしても資金的に恵まれない」ケースが出てくるであろうと聞いております。

微力ではあってもそのような研究に注目し、その研究の発展に少しでも役に立つことを念じて当財団は鋭意活動を続けていく所存であります。

昨今の経済情勢には厳しいものがありますが、幸い当財団は協和発酵工業株式会社から本年度も多大な支援を戴き、それによって継続的に助成事業を行うことが出来ました。皆さまのご支援により当財団の評価も着実に高まってまいりまして、若手研究者の助成事業には例年多数の応募を頂いております。今年度も国際交流助成は33名の方に総額740万円、学会等の開催助成は5件、100万円助成いたしてあり、本年度の研究助成では、本日ここにお集まりの22名の方々にそれぞれ200万円、総額4400万円と記念の盾を贈呈致します。

本日助成を受けられます皆様方の研究が、皆様の創意と努力により芽を出し、葉を出しそして花を開き、わが国のバイオサイエンスの進歩、ひいては日本の産業の発展にもいつの日か貢献されますことを期待申し上げます。

ご臨席の皆様には助成を受けられます若き研究者の今後の発展を祈念して励ましのお言葉をお掛け下さいますようお願い申し上げます。

終わりに、本研究助成の選考をして頂きました選考委員長の山口五十磨先生はじめ17名の選考委員の諸先生に感謝申し上げます。また本日は当財団の主務官庁でございます文部科学省研究振興局ライフサイエンス課ゲノム研究調整官 村松君雄様にご臨席戴いております。ご多忙の中、お出で戴き有難うございます。

また本日ご臨席の皆様には、加藤記念バイオサイエンス研究振興財団に対しまして今後と

も一層のご支援とご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。私のご挨拶とさせていただきます。

(2) 選考経過報告

選考委員長 山口五十磨

加藤記念バイオサイエンス研究振興財団の研究助成の対象に選ばれました皆さんおめでとうございます。選考委員会を代表いたしましてお祝いを申しますと共に、選考経過のご報告をさせていただきます。

恒例に従いまして、全国の大学主な研究機関をA、B二つのグループに分けて隔年でご応募いただいておりますけれども、今年はAグループから応募いただきました課題、それから財団の理事・評議員の先生からご推薦いただきました課題、計99課題につきまして選考委員会で1次、2次の審査を行いまして選考を進めてまいりました。皆さんご存知のように、バイオサイエンスという研究領域は、非常に大きな広がりや早い速度で広がっております。応募いただきました課題も、非常にバラエティーに富んだものでございました。それらの中から選考委員会と致しましては、化学と生物という2つの領域にまたがるような、そういう研究対象にした課題について、主にそういう中から選びたいという態度で審査を進めてまいりました。

応募いただいた課題の中には例えば医療器械に関するような応募もございましたけれども、それは今回の場合には直接対象とはしないということで、推薦いただいた研究機関に代わりの課題を出していただくようお願いいたしました。実際には代わりが出てこなかったものですから、96を選考の対象と致しまして、非常に慎重に選考を進めたわけでございます。

内容と致しましては、非常に皆さん先端性、独創性に富んだ、非常に独創性豊かな課題が多かったわけでございますけれども、その中から特に優れていると思われる22課題を選択いたしました。評議員会のほうへ上申したわけございまして、それが認められて今日の運びになったということでございます。そういう非常に、ある意味で言うと厳しい競争の中から選ばれた皆さんの課題と言うのは、大変目につく優れたものであったということでございます。先ほど理事長からお話がありましたけれども、研究助成の金額というのは1件200万円ということでございますが、たぶん皆さんの研究目的を達成するには決して十分ではないと思っておりますけれども、少ない額でもないと思っております。しかも非常に自由度の高い研究費でありますので、皆さんが有効に使っていただくと、非常にその効果は大きいのではないかと思います。そういった意味で、そういう有効な使い方をしていただいて、研究の実を上げていただきたいと思います。

これをもちまして選考経過の報告と致します。

(3) 祝 辞

文部科学省研究振興局ライフサイエンス課調整官 村松君雄

本日、加藤記念バイオサイエンス研究振興財団による第14回の研究助成をめでたく受領された22名の皆様、誠におめでとうございます。心よりお祝い申し上げます。皆様は、多数の応募者の中から厳正に審査選考され、これまでの業績や将来性を高く評価されたいずれも気鋭の方々であります。今回の助成を機に、更なる飛躍を果たされますことを心からお祈り申し上げます。

皆様が取り組んでおられるバイオサイエンスをめぐる動きは、近年、実に目覚ましいものがあります。国のミレニアムプロジェクトでは、バイオサイエンスが重要な柱となって進められており、科学技術基本計画や総合科学技術会議においては、バイオサイエンスを重点分野の一つとしています。また、昨年12月には、総理が開催するバイオテクノロジー戦略会議において、今後の進むべき方向を打ち出したところです。さらに、昨年暮れのイネゲノムのドラフト解読に続き、本年4月には、長年にわたり国際協力の元に進められてきた国際ヒトゲノム計画が、解読を完了する運びです。

このように、バイオサイエンス分野は、今日、それ自体がフロンティア的な存在であるばかりでなく、工業や情報科学等の分野にとっても、開拓すべき多くの未知なる領域が潜んでおり、新しい萌芽的な分野が生まれつつある領域でもあります。それゆえに、国際的な協力と共に競争も日をおって激しく、アカデミックな分野においても、あるいは応用的な技術開発の分野においても、効果的な研究推進方策を絶えず模索する時期が続くものと思われま

す。その際、忘れてならないのは、研究開発の基本はやはり優れた人材であり、良い環境であるということです。未踏の領域を開拓していくには、将来を託するに足る少壮にして有為な人材に期待する以外にはありません。文部科学省でも科研費等の助成事業を進めているところですが、個性的で創造性あふれる若手研究者の発掘と自由にのびのびと育成することを旨とする本財団の役割はますます重要なものとなることは言を俟ちません。今回助成を受けられる皆様のこれからの活躍に是非注目させていただくとともに、この分野の更なる発展を祈るものであります。

本財団は設立以後、社会の急激な変化にもかかわらず、高い理想のもと、14回にわたり着実に助成事業を進めてこられました。本財団の中村理事長をはじめ財団役員の先生方、事務局の方々のたゆまぬご努力に深い敬意を表します。同時に、その趣旨に賛同されご尽力を惜しまない選考委員の先生方にも心より敬意を表する次第です。

ご列席の皆様の益々のご活躍と、本財団のご発展をお祈りして、お祝いの言葉といたします。

(4) 祝賀パーティ

贈呈式が滞りなく終了し、助成対象者と財団関係者の記念撮影を終え、17時10分から祝賀パーティの開催となった（如水会館・富士の間）。

最初に当財団の出捐者である協和発酵工業（株）代表取締役社長 平田 正氏は、「科学技術創造が企業のみならず、わが国の発展の要であり、業界としては『バイオ戦略大綱の制定』を実現し、また協和発酵は真のBio-Innovatorを目指し、がん、アレルギーさらには再生医療の分野に取り組んでいる」との企業活動紹介に続き、ノーベル賞ダブル受賞に触れられ、若手研究者の独創的研究への強い期待を表明された。今回のノーベル医学・生理学賞受賞者 Brenner博士の『There are many things to do. Why many scientists rush to one subject?』という言葉が引用され、昨年野依先生の『only oneの研究』を目指すことが研究者として大切であることを強調するとともに、いまの研究を大事にして飛躍して下さい」と暖かい励ましのご挨拶があった。

続いて当財団の香川靖雄理事から「アジア諸国の教育・科学技術へ懸ける情熱には目覚しいものがある。日本の科学レベルの向上のためにも若手研究者の活躍に期待する」との激励の言葉が述べられた後、乾杯のご発声を戴いた。

その後助成者を交え、研究の話からノーベル賞の話など和やかな中にも有益な意見交換・ディスカッションが繰り広げられた。途中 森 謙治理事から「財団の精神的なバックボーンである、『人は生かされている』との考えが大切で、日々研究にいそしみ科学の発展のために生きよう」とのエールがお祝いの言葉とともに送られた。19時定刻となり、小室敏雄常務理事から出席者への感謝の辞と中締めのご挨拶があり、パーティはお開きとなった。

4. 加藤記念公開シンポジウムの開催

第19回加藤記念公開シンポジウムは、平成14年10月12日（土）13時から例年どおり経団連ホール（経団連会館）にて開催された。

(1) 開催にあたって

i. テーマ選定の経緯

近年バイオテクノロジーが飛躍的に発展した背景には、スタンフォード大学アーサー・コンバーグ博士による微生物の遺伝子を複製する酵素、DNA合成酵素の発見に端を発する遺伝子組換え技術がある。この技術を応用することにより様々な分野で新しい工業プロセスが確立されて来た。それにより21世紀はバイオの世紀とも言われるようになり、第16回のシンポジウム「21世紀のバイオインダストリーの展望」でその概要が紹介されている。

その後のゲノム研究の進展には瞠目すべきものがあり、ヒト・ゲノムの解読が2000年になされ大きなニュースとなった。しかし微生物のゲノム解読がなされたのはそれに先立つ1995年の*Hemophilus influenzae*を嚆矢とする。その後次々と微生物ゲノムの解読がなされ、微生物ゲノムの研究分野はすでにポストゲノムシーケンスの時代に突入し、活発なゲノム機能解析研究が続けられており、微生物をこれらの新しい「ゲノム研究の観点」から解析することで、新たな微生物の魅力を引き出す、あるいは病原微生物であれば新たな制御法を考案するという展望が開けることが期待されている。

以上の背景から今回は微生物学の新たな進展を取り上げることとした。

ii. シンポジウムの進行状況

中村理事長の「わが国が誇る発酵工業の主役でもありまたバイオサイエンスの基礎ともなった微生物に関する最近の研究の進展を伺うことが出来るのは大変楽しみであります」との挨拶の後、小笠原直毅先生からは近年急速に多数の微生物ゲノム配列が決定され、さまざまな細菌の研究の新たな展開を促しており、各演者からその最先端の研究が紹介されること、また蓄積されつつあるゲノム配列の比較解析から、細菌の種分化と病原性獲得などの多様化の背景にあるゲノム配列の解明が期待されることが述べられた。

TIGR社 Dr. Peterson はマイコプラズマの研究から、細菌の最小ゲノムサイズという概念は魅力的ではあるが、細菌は常に選択的な環境で生息・進化して来たものであり、「生息環境」抜きに単に最小ゲノムを定義することは容易なことではないと指摘した。東北大学五味勝也先生は、わが国の伝統的な工業用のカビである麹菌の全ゲノム解析とポストゲノム研究の成果・期待を広く論じた上で、麹菌をはじめ産業的に重要な微生物ゲノム研究を重点

的に進めることは、発酵という伝統に培われた技術をもとに世界のバイオテクノロジーをリードしてきたわが国の責務であると結ばれた。北里大学池田治生先生は抗生物質生産菌である放線菌の特に2次代謝産物生合成遺伝子群につき詳述され、放線菌の多様な生物活性物質生産の生物学的な意義の解明への期待と応用に言及された。協和発酵工業池田正人先生はアミノ酸発酵菌であるコリネ型細菌の工業用変異株のゲノム配列解析データに基づき好ましい変異のみを導入することにより、伝統的な育種技術を超える育種が可能になるとし、ゲノム育種を提唱した。INRA Dr.Ehrlichは乳飲料用乳酸菌2種と肺炎球菌のゲノム配列比較から、これら乳酸菌の有用性や無毒性がミルクに生息するという環境に合った種々の変異をへて来たものであることを説明された。Sangar Institute Dr.Parkhillは4種の病原菌のゲノム配列比較からそれぞれの病原菌がいかに宿主と共存するための機構を長期的・短期的に獲得してきたかを考察された。

最後にオーガナイザーの日本大学別府輝彦先生から微生物学はまさに発展途上にあり、わが国のバイオテクノロジーの根幹であることが指摘されまた本シンポジウムが多数の方の参加により成功裡に終わられることへの謝辞が述べられ、定刻に閉会された。

iii. 懇親会 (18:10から経団連会館10階 ルビールーム)

講演者を含めたシンポジウム参加者全員に交流の場を提供する趣旨でシンポジウムに引き続き懇親会が開催され、100人ほど参加された。

冒頭に出捐者である協和発酵の平田 正社長から、21世紀はバイオの世紀であり、協和発酵は新しいBio-Innovator足るべく研究投資をしており、また技術創造立国という趣旨からも財団活動を支援していくという力強いご挨拶を戴き、次いで財団理事である北里研究所大村 智先生から感謝のご挨拶と乾杯の発声に移り、シンポジウムの活気そのままに談論風発の会場に化した。

例年通り熱気溢れる懇親会は時間の流れが速く、閉会の時間となった。

(2) 講演プログラム

テ ー マ : 「変貌する微生物学—ゲノムから見た微生物の可能性とその魅力—」

主 催 : (財) 加藤記念バイオサイエンス研究振興財団

後 援 : 文部科学省、日本農芸化学会、日本分子生物学会、日本生物工学会、日本細菌学会

日 時 : 平成14年10月12日 (土) 13:00~18:00

会 場 : 経団連ホール (東京都 千代田区 大手町)

地下鉄 大手町駅下車 1分 Tel 03-3479-1411

オーガナイザー：小笠原 直毅（奈良先端科学技術大学院大学教授）

別 府 輝 彦（日本大学生物資源科学部教授）

演題及び演者

開会の挨拶 中村寛之助（財団理事長）

① 「微生物ゲノム研究の展開」

小笠原 直毅（奈良先端科学技術大学院大学情報科学研究科教授）

② 「The Minimal Genome Concept : Identifying the Genetic Requirements for Cellular Life」

Scott N Peterson (The Institute for Genomic Research, U S A)

③ 「麹菌のゲノム研究の現状」

五味 勝 也（東北大学大学院農学研究科教授）

④ 「放線菌 *Streptomyces avermitilis* のゲノム解析－

2次代謝産物生産能のゲノムからの理解－」

池 田 治 生（北里大学北里生命科学研究科教授）

⑤ 「コリネ型細菌のゲノム育種」

池 田 正 人（協和発酵工業（株）東京研究所主任研究員）

⑥ 「Genomes of two food bacteria, *Lactococcus lactis* and *Streptococcus thermophilus*」

Stanislav D Ehrlich (Institut National de la Recherche Agronomique, France)

⑦ 「Exploring pathogen biology through genome sequencing」

Julian Parkhill (The Sanger Center, UK)

まとめ：別 府 輝 彦（日本大学生物資源科学部教授）

(3) 講演要旨

① 微生物ゲノム研究の展開

奈良先端科学技術大学院大学

情報科学研究科・教授 小笠原 直 毅

生物のゲノム配列を知ることにより、その生物が持つ遺伝情報の全体が明らかになり、その生物が持つ細胞機能の全体像を理解することが可能になる。また、各種生物のゲノムを比較することにより、多様な生物を作り出してきた進化の実体を知ることが可能になる。こうしたゲノム研究により新しい生物像が作られるのではないかという期待が広がっている。生物は、真正細菌 (Eubacteria)、古細菌 (Archaea)、真核生物 (Eucaryote) の3つに大きく分類されている。そのうち、真正細菌と古細菌は一つの細胞からなる生物 (単細胞生物) であり、細胞分裂を繰り返すことにより増殖している。そのゲノムサイズは1Mb (100万塩基対) 弱から10Mbと小型であり、塩基配列決定技術の高度化を背景に、様々な細菌のゲノム配列決定が急速に進んでいる。

米国生物情報センター (NCBI) のデータベース (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PMGifs/Genomes/micr.html>) には、現在、70種の真正細菌、16種の古細菌の全ゲノム配列が公開されている。加えて、20種の細菌ゲノムの配列決定が終了し、遺伝子の解析が進行中であること、さらに、114種の決定が世界各地で進行中あるいは計画中であることが紹介されている。また、真核生物ではあるが、単細胞生物である2種の酵母、出芽酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) と分裂酵母 (*Schizosaccharomyces pombe*)、の全ゲノム配列も報告されている。ヒトを脅かす感染症の克服を目指した病原性細菌のゲノム解析が細菌ゲノムの配列決定の大きな原動力であり、ヒトの病原菌の主要なものの解析はごく近い将来に終了する勢いである。しかし、ゲノム解析の対象はそれにとどまらず、高温や高アルカリ性などの極限環境で生きることができる細菌、進化上特異な位置にある細菌、植物の共生細菌や病原菌、光合成細菌、産業利用されている有用細菌、そして環境中の物質循環に重要な寄与している細菌など、さまざまな性質を持つ細菌のゲノム解析が進められている。このように全世界で進行している細菌のゲノム配列決定は、さまざまな細菌の研究の新たな展開を促しており、本シンポジウムの講演者には、そうした最先端の研究の紹介をお願いした。そのイントロダクションとして、ここではゲノム配列の比較解析により見えてきた細菌の姿を紹介してみたい。

細菌の蛋白質をコードする遺伝子は、真核生物と異なりイントロンによって分断されていないため、比較的容易にゲノム配列中に同定できる。正確に言えば、遺伝子としてはRNAとして働くRNAをコードしているものも加えなければならない。mRNAから蛋白質への翻

訳に関与する3種のリボゾームRNA (rRNA) と諸コドンに対応する転移RNA (tRNA) をコードしている遺伝子が、それぞれ、1-10セットと数十遺伝子存在している。また、蛋白質と複合体を作り酵素などとして働いているRNAや遺伝子発現の制御を行っている小RNAをコードしている遺伝子もある。小RNA遺伝子は我々が考えていた以上に多いということが、最近明らかになってきており、新たな研究課題となっている。こうした蛋白質や機能RNAをコードしている領域が全ゲノムの約90%を占め、残りは転写の開始・終結、翻訳の開始、ゲノム複製の開始と終結等を制御するための配列が含まれている非コード領域であることが細菌ゲノムの一般的な姿である。

現在までに配列が決定された真正細菌と古細菌のゲノムサイズと同定される蛋白質遺伝子の数は正比例しており、真正細菌・古細菌に共通に1.1Kbのゲノム配列あたり1個の遺伝子という規則性が存在している。それらはどのような機能を担うのか、そして各生物のゲノムにはどのような細胞機能が書き込まれているか、産物である蛋白質のアミノ酸配列をデータベースに整理されている機能が調べられた蛋白質の配列と比較することにより推定することができる。我々が研究している枯草菌の蛋白質をコードする全4107遺伝子については、63%の遺伝子について機能が同定・推定されているが、研究の歴史が長い枯草菌とはいえ、その機能が実験的に裏づけられているのは約1000遺伝子であり、残りは他生物の蛋白質との相同性からの機能推定である。その中には、DNAと結合する遺伝子発現制御蛋白質、膜貫通領域を持つ膜輸送蛋白質というような、一般的なレベルでの機能予測しかできていないものも含まれていることを注意しておきたい。そして、23%の遺伝子は、相同遺伝子が他生物にも存在しており、確かに遺伝子として機能していると考えられるが、誰も研究をしたことがなく機能を推定することができないものである。その中には、多くの細菌で保存されており、細菌の細胞機能に重要な役割を果たしていると考えられるものも含まれている。残る15%の遺伝子は現在のところ枯草菌のみに見出されているものであり、翻訳の開始シグナルやコドンの使われ方などの配列の特徴から、遺伝子と考えられるが、その機能、そして起源は不明である。

現在までにゲノム配列が決定された細菌のうちで、最小サイズのゲノムを持つものはマイコプラズマ類であり、4種の配列が報告されている。マイコプラズマは動物の体内で増殖する特殊な細菌で、細胞壁をもたず細胞膜だけで細胞を区分している。さらにアミノ酸等は環境中のものを利用して増殖しており、自分で合成する能力を失っている。こうしたことから、マイコプラズマは進化の過程で細胞として増えていくために必要最小限の遺伝子セットだけを残し、他のものを失ったと考えられている。現在までに、4種のマイコプラズマのゲノム配列が決定されているが、それらに共通に保存されている遺伝子セットが細胞として増殖するための基本的な遺伝子と考えると、その数は約300となる。その中で最も大きな割合を占めるものは蛋白質の合成に必要な遺伝子群である。アミノアシルtRNA合成酵素、リボゾー

ム蛋白と翻訳因子の遺伝子はその大部分であるが、蛋白質の膜への組込み・分泌に関与する遺伝子や蛋白質の高次構造の維持に必要な遺伝子（シャペロン）も含まれる。残る遺伝子はグルコースを分解しATPを合成する遺伝子系、DNAの合成・維持に関わる遺伝子、転写装置遺伝子である。少数の小分子合成のための遺伝子も含まれている。

では、自然環境中で増殖するために必要な基本的な遺伝子数はどのくらいであろうか。アミノ酸、ヌクレチド、補酵素等の生合成のための遺伝子セットが必要であろう。約200個のそうした遺伝子が、大腸菌・枯草菌・シアノバクテリア等のゲノムには同定されている。また、マイコプラズマには転写を調節する遺伝子がほとんど失われているが、遺伝子発現の協調をはかる基本的な制御遺伝子、多様な自然環境からのストレスに対応するための遺伝子系も必要である。こうした遺伝子セットを備えた、最小ゲノムを持つ細菌は、現在のところ、*Aquifex aeolicus*のようである。*Aquifex*は H_2 、 CO_2 、 O_2 と無機塩を利用して、高温の自然環境下で生育可能な細菌である。進化系統樹では、常温の環境下で生育している通常の細菌とは深い位置で分岐しており、進化的に古い細菌の姿を維持していると想像されている。その遺伝子セットは1512遺伝子より構成されており、その内407は*Aquifex*に特有である。従って、1000前後の遺伝子が細胞として独立して増殖するために必要な遺伝子セットではということになる。

多くの細菌は1000以上の遺伝子を持っている。真核生物と異なり細菌にはイントロンがなく、無駄なDNA配列を排除するように進化してきたと考えられている。従ってゲノムサイズの増加は、遺伝子数の増加、そして、遺伝子機能の多様化につながる。その結果、環境中の様々な物質を栄養源として取り込む能力や環境ストレスへの適応能力が多様化し、バクテリアが多様な環境で生き残ることを可能としてきたと考えられる。その背景にあるゲノムの変化は、1) 遺伝子の重複とそれに引き続く配列変化による機能の多様化と制御機構の多様化、2) 外来性遺伝子の獲得、3) 寄生性の細菌に顕著に見られる遺伝子の欠失という、3種類の機構で説明できるはずである。そして、近縁細菌のゲノム配列の比較から、そうしたゲノムの進化・多様化の実体に迫ることが可能になってきている。枯草菌は低GC・グラム陽性細菌というグループに属しているが、既に9種の同じグループに属する近縁細菌のゲノム配列が報告されている。その中には、病原菌もあれば有用細菌もあり、孢子形成能を持つ菌もあればないものもある、桿菌もあれば球菌もある。にもかかわらず、多くの遺伝子が共有されており、遺伝子の並びも共通な部分が多い。枯草菌と病原性リステリア菌・非病原性リステリア菌のゲノム構造を比較してみると、リステリア菌に特有な遺伝子、さらに、病原性の獲得に伴って増えている遺伝子が存在していることがわかる。こうした比較解析はまだ始まったばかりであり、まだ詳細に解析した報告はないが、近縁細菌のゲノム比較解析から細菌の種分化と病原性の獲得などの多様化の背景にあるゲノム配列の変化を明らかにすることが現実に可能となっていることを示している。

② The Minimal Genome Concept : Identifying the Genetic Requirements for Cellular Life

Scott N Peterson

The Institute for Genomic Research, USA

The sequencing of microbial genomes is progressing at ever increasing rates and generating un-precedented quantities of sequence data. This data has facilitated not only an expanded understanding of the individual microbial genomes that have been sequenced but also enabled comparative and functional genomics to be applied in ways not previously possible. At least 30% (average=39%) of the total coding potential of each microbial genome that has been sequenced to date represent genes whose function is impossible to predict based on current databases and annotation strategies. Each additional genome sequenced also adds to the growing list of genes referred to as "unique" (those genes that are not only of unknown function but which have not been previously encountered). The average fraction of each genome in this class is just over 13%. These numbers were tabulated at a time when 36 microbial genomes had been sequenced. Surprisingly, as we sequence more genomes and increase the number of references in the sequence databases, we do not see a downward trend in the number of genes of unknown function or unique genes. This fact raises significant questions about our actual knowledge of hitherto "well-studied" model organisms and the nature of evolution of genes and genomes. Has microbial evolution really generated such an extensive repertoire of novel functions? How can we begin to systematically study this apparent complexity?

One simple way to begin framing an analysis of microbial genomes is to divide them into two parts: the genes that provide the core set of functions required by all living cells. These genes carry out functions related to DNA replication, transcription, translation, energy production and homeostasis. It is anticipated that a genome made up solely of genes in this class would never be encountered in nature, since this would require the organism to exist in a "perfect" environment, free of any selective pressure. The remainder of any particular genome is made up of accessory genes that carry out niche-specific functions. The number of genes in the first set should be more or less constant in any given genome, whereas the number of accessory genes may be relatively variable and

dictated by the particular environmental niche occupied by the microbe. It is assumed that the vast majority of accessory genes provide some selective advantage to the bacteria; and therefore, our ability to characterize the environment of a microbe should allow better interpretation of the function of genes in that genome. The converse is also true. By gaining a better ability to interpret genome information, one should be able to make predictions about the selective pressures faced by a microbe in its natural context.

On the surface, it would appear straight-forward to identify the core set of genes present in all microbial genomes using comparative genomic approaches. Koonin and colleagues at the NCBI used COGs analysis, a more sensitive orthology identification tool compared to BLAST, on 21 completed microbial genomes and found that only about 90 genes could be identified as widely conserved in nearly all of the 21 genomes (1). This result is clearly at odds with our expectations as to the number of genes required for carrying out essential cellular functions. Where has this approach gone wrong? It is unlikely that the disparity of the results compared to expectations is a reflection of a hidden flaw in the COG analysis itself. A trivial explanation of the result is that while there is a common set of functions within the 21 genomes examined, the genes are too distantly related to be easily identified. Another more attractive interpretation, suggested by the authors, is that similar or identical functions may have evolved independently more than once in evolutionary history. Given the independent nature of the evolution of these functions, there would be no ancestral relationships for sequence analysis algorithms to exploit. The term given to this process is nonorthologous gene displacement (NODs). The inference from the failure to find conserved core functions using sensitive sequence analysis methods is that occurrences of NODs are perhaps quite prevalent in genomes. There are scattered examples of independent evolution of genes carrying out identical functions particularly in the case of tRNA synthetases (2), but no systematic attempt has been made to experimentally confirm the predictions made by this study in terms of their prevalence in nature.

One starting point is to experimentally identify essential genes for many phylogenetically distinct organisms, followed by a functional analysis of those essential genes that appear to perform unrelated activities. We have taken the first steps in this regard by performing global transposon mutagenesis on a pair

of related organisms, *Mycoplasma genitalium* and *Mycoplasma pneumoniae*(3). *M. genitalium* is an intriguing model organism since it has the smallest known genome of any free-living organism characterized to date(4). As such, it represents an organism that is closest to representing a core set of functions in its existing gene complement. The wild-type *M. genitalium* genome contains a mere 480 protein coding sequences, whereas *M. pneumoniae* contains virtually all of the genes found in *M. genitalium* plus an additional 210 genes. Our mutagenesis studies indicated that the core set of essential functions (for growth in the laboratory) may require as few as 300 genes. Of particular interest was the finding that among the 300 functions thought to be essential for cellular life, 100 (one-third) are of unknown function. How do we interpret this startling fact? That one third of the essential functions present in at least one microbe are of unknown function causes one to speculate whether our pre-existing notions that the fundamental principles and activities taking place in the simplest cellular life forms are well characterized and understood. Alternatively, one must consider the impact NODs may create. While it is easy to discount the former explanation in favor of the latter, it should be recognized that the core functions, namely, DNA replication, transcription, translation, energy production and homeostasis are basically identified and therefore accounted for in the *M. genitalium* genome.

More recently we have been extending the study described in collaboration with Gail Cassell at Eli Lilly to compare the dispensability of genes in different environmental contexts. One can use the information obtained regarding what genes in the *Mycoplasma* genome are dispensable in the laboratory environment as a comparison to other environments to gain clues about possible functions of essential genes. For example, one could experimentally identify a list of genes that are essential for an infection of a mammalian host. The difference between the two lists (laboratory vs. *in vivo*) may also specify the genes in particular that are required for aspects of virulence (virulence factors). This approach is general and can be used to compare the list of essential genes for any two environments of interest. This type of negative selection strategy is being used in many different ways in microbial functional genomics as a means of determining the role of a given gene by virtue of precise or sometimes imprecise knowledge of how the selective environments differ.

There are many complications associated with attempts to define a minimal genome(5). One obvious limitation of the transposon mutagenesis study is that it only identified those genes that are dispensable in an otherwise wild-type background. We wished to extend our analysis by disrupting the activity of multiple genes in a single cell so that we could address the following questions: how many genes can be simultaneously disrupted in *M. genitalium*? How many different solutions are there to a minimal genome? And last, how would the catalogue of dispensable genes obtained combinatorily, differ compared to what was identified using transposon mutagenesis? Toward this goal we have mutagenized cultures of *M. genitalium* sequentially with the frame-shifting mutagen, acridine orange. In theory, each successive round of mutagenesis results in a population of cells with an increased mutagenic load. After eleven cycles of mutagenesis, it is clear that the maintenance of viable cell cultures is non-trivial and can be taken as a qualitative measure that we are approaching saturation. Despite this, our preliminary data suggests that the average cell in the population contains approximately 30 presumed disruptive mutations. This result is quite different than the 150-180 genes that could be disrupted individually. One explanation for this discrepancy is that dispensable genes, for the most part, provide some selective advantage to the organism and that by disrupting the function of several tens of genes simultaneously, we are simply reducing the overall fitness of the organism. We are now in the process of attempting to quantitatively rank dispensable genes in the *M. genitalium* genome on a scale that ranges from neutral (provides no selective advantage) to nearly essential (provides significant selective advantage) in the laboratory environment. The strategy being used and results from our initial experiments will be discussed.

The evolution of minimal genomes is of interest and is a clear reflection of the parasitic lifestyle exhibited by the *Mycoplasmas*. Dramatic gene loss has occurred during evolution of this group. This is presumably due to an existence in a "relaxed" selective environment such that the maintenance of many genes was of no value. The genomic relationship of the closely related *Mycoplasmas* mentioned above is particularly curious in that the *M. genitalium* genome is essentially a proper subset of the *M. pneumoniae* genome. The expectation is such that gene loss would occur in both species in unequal ways once they

diverged from a common ancestor. Given our understanding of the evolution of this lineage it is reasonable to assume that the differences between the two genomes are the result of additional gene loss events in *M. genitalium* rather than gene acquisition events in *M. pneumoniae*. The fact that gene loss has only occurred in *M. genitalium* since speciation implies that *M. genitalium* was able to occupy a new environmental niche with an even more relaxed selection relative to *M. pneumoniae*. The consequences of this are dramatic as evidenced by the extant genomes. We are interested in understanding what levels of variation exist among different strain of these two species. We have initiated an examination of the genomes of both clinical isolates and laboratory strains from both *M. genitalium* and *M. pneumoniae* using DNA microarrays representing the genomes of both species and a method referred to as comparative genome hybridization (CGH). The results of our preliminary studies will be presented and the implications of the results discussed.

1. Koonin, E.V. (2000) How many genes can make a cell: The minimal-gene-set concept. *Ann. Rev. Genomics Hum. Genet.* 1: 99-116.
2. Koonin, E.V., Mushegian, A.R., Bork, P.(1996) Non-orthologous gene displacement. *Trends Genet.* 12: 334-336.
3. Hutchison, C.A., Peterson, S.N., Gill, S.R., Cline R.T., White, O. et al., (1995) Global Transposon Mutagenesis and a minimal *Mycoplasma* genome. *Science.* 286: 2165-2169.
4. Fraser, C.M., Gocayne J.D., White O., Adams, M.D., Clayton, R.A. et al., (1995) The minimal gene complement of *Mycoplasma genitalium*. *Science.* 270: 397-403.
5. Peterson, S.N., Fraser, C.M. (2001) The complexity of simplicity. *Genome Biology* 2: 2002.1-2002.8.

③ 麹菌のゲノム研究の現状

東北大学大学院農学研究科 五味 勝也

麹菌をはじめとする *Aspergillus* 属カビは、古くからわが国の伝統的醸造産業に利用されているだけでなく、クエン酸などの有機酸や産業用酵素剤の生産にも用いられている工業的

に極めて重要な微生物である。一方、*Aspergillus* 属カビには穀物汚染やヒト感染症の原因菌も含まれており、食品衛生および医療分野における感染防除対策上も重要な微生物である。また、*Aspergillus* 属カビ以外にも食品や抗生物質生産に利用されるアオカビ (*Penicillium* 属カビ) などの産業的に重要なカビや、イモチ病菌 (*Magnaporthe grisea*) のような植物病原菌も多く、カビはわれわれの生活に深く関わっている微生物である。この中でも特に、麹菌 (*Aspergillus oryzae*) はわが国で1000年以上の長い年月にわたって清酒・醤油・味噌などの醸造に必須の微生物として利用されてきたばかりでなく、米国でGRAS (Generally Recognized as Safe) として認定され、その安全性が保証されていることから、最近では遺伝子工学技術を用いた有用異種タンパク質生産などのバイオテクノロジー産業に幅広く活用されている。このような産業的な有用性から、麹菌を含めた *Aspergillus* 属カビについて、世界各国で研究開発が活発に行われている。特に近年の各種生物における全ゲノム解析の流れの中で、カビについても個々の遺伝子情報からバルクの遺伝子情報の取得とその利用の重要性がきわめて高くなっている。

1. 世界におけるカビのゲノム解析の現状

カビのゲノム解析に関しては、1996年春に真核生物として最初の全ゲノム解析が出芽酵母で完了したことを受けて、その夏に米国で第1回カビゲノムワークショップが開催され、1998年4月より国際コンソーシアムを中心にモデルカビである *Aspergillus nidulans* の全ゲノム解析が開始された。しかしその直後に、米国 Cereon Genomics (<http://www.cereon.com/>) によるゲノム解析終了という突然のアナウンス (最終的には3×coverageであり全ゲノムの90%程度しか解析されていない) によって国際コンソーシアムによる解析は中断を余儀なくされた。その後、欧米諸国では米国NIHなどからの公的資金を利用して、*A. fumigatus* のゲノム解析を行うことが決定され、現在、英国 (マンチェスター大学、サンガーセンター) と米国 (TIGR) を中心にして進められており、90%以上のゲノム解析が終了しているということである (http://www.sanger.ac.uk/Projects/A_fumigatus/)。 *A. fumigatus* は、ヒトに日和見感染してアスペルギルス症を引き起こすカビで医療・医薬上重要であるため、複数の企業 (米国 Elitra Pharmaceuticals ; http://www.elitra.com/our_profile/news/05_07_01.html など) でもゲノム解析が行われている。また、穀物汚染菌として被害を及ぼす *A. flavus* のゲノム解析が米国農務省 (USDA) の予算によりパイロット的な解析が開始された状況にある。さらに、産業有用カビの *A. niger* のゲノム解析についても、オランダの国際的な化学企業である DSM が QIAGEN 社を中心として結成したコンソーシアム (Gene Alliance) と、米国の Genencor (解析は Integrated Genomics) の2つのグループによって別々に開始され、ほぼ解析が終了しているとのアナウンスがされている (<http://www.gene-alliance.com/start1.htm>、 <http://www.integrated>

genomics.com/press/news2001_09_25.html)。これらの、ベンチャー企業による解析は、基本的に完全に非公開であるか、または契約を締結した上での厳しい制約の下での利用に制限されている。この他、*A. nidulans*と同じように古くから学術的な研究が進められていたアカパンカビ (*Neurospora crassa*) のゲノム解析も米国とドイツの公的資金をもとに進められており、昨年春にドラフトシーケンスが終了し、38 Mbにわたる1,700個のコンティグ配列が公開された(<http://www-genome.wi.mit.edu/annotation/fungi/neurospora/>)。

2. わが国における麹菌ゲノム解析の現状

わが国はカビの産業利用が世界で最も盛んなこともあり、国際コンソーシアムによる *A. nidulans* のゲノム解析の開始にあわせて相当分の貢献を期待されたため、国内におけるカビ（特に麹菌）のゲノム解析を視野に入れながら、*A. nidulans* で最長の染色体である第Ⅷ番染色体上の *brlA* 領域のコスミドについてパイロット的にシーケンスを行った (GenBank ID: AF188714)。しかし、Cereon Genomics の *A. nidulans* ゲノム解析完了アナウンスとそれによる国際コンソーシアムの解析中止に直面し、わが国では麹菌のゲノム解析が最重要と認識していたことと、*A. nidulans* の遺伝子情報の権利化によるわが国の麹菌利用産業への影響が懸念されたことから、早急に麹菌のゲノム解析を開始する機運が高まった。しかし、短期間に全ゲノム解析を実施するには予算等の問題が大きく、ゲノム解析に比較して少ない労力と資金で短期間に多くの意味のある遺伝情報を取得できる EST (Expressed Sequence Tag) 解析を実施することを1998年末に決定した。本EST解析プロジェクトでは、わが国の麹菌利用企業の支援を受けて、公的研究機関が協力して2000年末までに、麹菌の種々の培養条件から構築したcDNAライブラリーのランダムシーケンスを迅速・集中的に実施することにより、麹菌の発現遺伝子の部分配列 (EST) 情報を集積した。さらに、このEST解析の成果を受けて、2001年8月からは (独) 製品評価技術基盤機構をシーケンスセンターとして、民間企業ならびに公的研究機関が個々の特徴を生かした役割を分担して協力する産官学連携の解析コンソーシアムを形成することにより、麹菌全ゲノム解析を開始するに至っている。

2-1. 麹菌EST解析プロジェクト

麹菌 *A. oryzae* のEST解析は、国税庁醸造研究所 (現 (独) 酒類総合研究所)、工業技術院生命工学工業技術研究所 (現 (独) 産業技術総合研究所)、農林水産省食品総合研究所 (現 (独) 食品総合研究所)、名古屋大学 (愛知県食品工業技術センターと共同)、東京大学、東京農工大学、東北大学の各農学部で分担して実施された。解析資金の一部は、海外における *Aspergillus* 属カビのゲノム解析の進捗状況に危機感を募らせている麹菌関連業界から支援を受けて実施した。また、支援協力した企業の研究所もESTの情報解析ならびに利用に関してコンソーシアムを形成して解析に参加した。EST解析には、醸造研究所が醸造原料穀類

から1950年に分離した野生株である*A. oryzae* RIB40株を使用し、できるだけ効率よく独立の発現遺伝子情報を収集するために、各解析機関で独自の培養条件から調製したcDNAライブラリーを用いて、mRNAの5'末端の塩基配列(5'-EST)を選択的に解読した。特筆されるのは、培養条件として産業的に用いられている固体培養条件で生育した菌体から調製されたcDNAライブラリーを使用したことであり、実験室条件である液体培養とは異なるバラエティのあるEST配列情報を取得することができた。

上記組織の協力によって1999年から約2年の解析期間でESTの解析総数は約17,000となり、クラスタリング(相同な塩基配列を有するESTのグループ化)の結果約6,700のクラスターが生成した。5'-ESTの解析では、同じ遺伝子由来のcDNAでもシーケンスされる領域が異なることによってクラスターを形成しないクローンが存在しうるので、それらの重複を考慮しても少なくとも5,000以上の独立ESTクローンの取得ができたものと考えられる(後述するように、全ゲノム解析の予備的な結果から麹菌の全遺伝子数は13,000を超えると考えられるので、EST解析で得られた遺伝子情報の割合は40%程度ということになる)。5'末端側のみのシーケンスではあるが、クラスタリングによって2 kbを超える長さのcDNA配列を解読できたクラスターも存在し、合計するとゲノムサイズ30 Mbのうち5 Mbに近い塩基配列を決定することができた。これらのESTの塩基配列は、遺伝子のタンパク質をコードする領域の全てを含むわけではないが、塩基配列の解析長が比較的長いこと(平均長約600 bp)、タンパク質のコード領域を集中的に解析していることから、目的とする遺伝子や麹菌特有の遺伝子を探索するためには十分有効であった。麹菌ESTの塩基配列を公共のデータベースに対して相同検索を行ったところ、既知の塩基配列とはヒットしない新規な遺伝子が約30%をしめた。

2-2. 麹菌の全ゲノム解析とポストゲノム研究

麹菌EST解析によって得られた遺伝子情報については、参加した3つの国立研究機関の共同出願という形で特許申請しており、麹菌遺伝子の権利化の基盤を築くことができた。しかし、発現頻度が小さい遺伝子ならびに遺伝子全長およびプロモーターの塩基配列など、ESTからは得ることができない約85%の塩基配列が未解析である。ゲノム全体の構造と合わせて、これらの正確な塩基配列が解析されることの意義は、学術上・産業上きわめて大きい。その重要性にかんがみて、これまで好熱菌をはじめとして多くの細菌ゲノム解析を実施してきた通産省製品評価技術センター(現(独)製品評価技術基盤機構)は、次期のゲノム解析のターゲットとして麹菌を選択し、麹菌EST解析プロジェクトに参加した企業と公的研究機関を主とするメンバーで構成されるコンソーシアムにより、麹菌ゲノム科学の基盤情報構築から産業利用まで、一貫した迅速な研究開発を2001年8月より開始した。

ゲノム解析は主としてホールゲノムショットガンで行っているが、必要に応じて染色体ごとのショットガンあるいはBAC to BACシーケンスも実施する予定である。また、シー

クエンスと並行して整列化ライブラリーを構築し、ショットガンシークエンスより得られた塩基配列のマッピングと完全なゲノム塩基配列の決定に利用することを目指している。海外のカビゲノム解析が急速に進捗していることも考慮されて、ショットガンシークエンス用の遺伝子ライブラリーの構築ならびにシークエンス解析が迅速に行われ、さらに情報科学チームの多大な尽力を得て解析データ処理もスピーディに進められたことから、半年間というきわめて短時間で95%以上のゲノムを解析することができた。なお、この結果の概要は以下の通りであり、本年1月にドラフトシークエンス完了のアナウンスとして公表された (<http://www.bio.nite.go.jp/new/press020118c.htm>)。

麹菌 *Aspergillus oryzae* RIB40株全ゲノムDNAよりショットガンライブラリーを構築し、ホールゲノムショットガン法による約55万シークエンスの解析によって、シークエンス総延長が麹菌ゲノムサイズの約6倍の塩基配列データを蓄積した。麹菌は8本の染色体を持つが、今回のドラフトシークエンスの結果、解析総延長は約3,700万塩基対 (37 Mb) となり、麹菌全ゲノムの95%以上の塩基配列が決定されたと考えられる。このゲノムサイズは、日本でゲノム解析が行われた微生物の中で最大である。麹菌EST解析プロジェクトで明らかにされた約5,000個の麹菌遺伝子の麹菌全ゲノムドラフトシークエンスへの貼り付けが終了し、遺伝子全長の塩基配列を明らかにするとともに、Hidden Markov Model (隠れマルコフ・モデル) を利用した遺伝子同定を行い、新たに6,000個以上の遺伝子を見出し、その結果、麹菌の全遺伝子数を約13,000個と推定した。これまでに、炭水化物、核酸、脂質分解酵素など、食品産業、発酵産業、バイオマス利用、廃棄物処理などにきわめて重要な加水分解酵素遺伝子群の他に、約1,700個の膜タンパク質関連遺伝子、約380個の転写関連遺伝子、約70個の分泌関連遺伝子、約160個の翻訳関連遺伝子などの存在が明らかとなった。現在はゲノム解析データのマッピングによりギャップ・クロースを進めており、できるだけ早い時期に全ゲノム配列を明らかにすることを目指している。

麹菌の全遺伝子数は13,000個と当初予想したよりも4割程度多く、酵母などのモデル生物のように生命現象を単純化して解析するには適していないが、産業的な見地から見れば豊富な有用遺伝子資源として利用価値が高いと考えられる。得られたゲノム情報を活用したポストゲノムシークエンス研究は、DNAマイクロアレイによる遺伝子発現制御ネットワーク解析やプロテオーム解析など、コンソーシアムの企業および研究機関が保有する研究開発力を連携・駆使して、麹菌遺伝子の機能解析と産業利用が進められると考えられる。これらの研究成果は、発酵過程の科学的なモニタリングによる高品質で安全な発酵生産を可能にするだけでなく、産業用酵素生産の高効率化や、麹菌の高い分解能力を有効に利用することで環境に調和した循環型生産システムの構築への多大な貢献が期待される。また、麹菌に比較的近いカビの中には、抵抗力の低くなったヒトに感染する病原菌や穀物の汚染菌が存在することから、これらの悪玉カビとの比較によって、感染や汚染の原因を解明し、有効な治療ならび

に予防・防除方法を確立することにもつながってくるものと期待している。なお、本シンポジウムでは、我々が試作している麴菌のcDNAマイクロアレイを利用したバイオマス分解関連遺伝子の発現ならびに環境負荷物質分解に関わる遺伝子の同定について紹介したいと考えている。

近年の全ゲノム解析は、当初のモデル生物から産業的に重要な生物へと対象が移りつつある。麴菌をはじめとして放線菌やアミノ酸発酵菌、酢酸菌、乳酸菌、納豆菌、酵母など産業的に重要な微生物のゲノム研究を今後重点的に進めていくことは、発酵という伝統に培われた技術をもとに世界のバイオテクノロジーをリードしてきたわが国の責務ではなかろうか。

④ 放線菌 *Streptomyces avermitilis* のゲノム解析 — 2次代謝産物生産能のゲノムからの理解 —

北里大学北里生命科学研究所 池田治生

土壌に生息する放線菌は糸状菌とよく似た形態分化が観察される原核細胞生物である。一方、放線菌の最も興味のある性状は本菌、特に *Streptomyces* 属の菌株が医薬品として重要な多くの抗生物質ならびに生物活性物質を生産することであり、医薬品資源の供給源として産業上極めて重要な微生物である。近年、生命科学の進歩は生命現象の理解や各種疾病の原因の解明を飛躍的に進歩させ、医薬品の開発においても標的部位がより鮮明になり、それに対応した作用薬物のスクリーニングの展開がなされている。さらにコンビナトリアル・ケミストリーなどの新技術の導入により多くの合成化合物もこれらの対象となっているが、植物や微生物によって生産される天然有機化合物は今後も新しいタイプの医薬品やその他の生物活性物質のリード化合物としての重要性を維持していくものと思われる。

これまでに放線菌から発見された抗生物質や生物活性物質を含む2次代謝産物は10,000以上と言われている。放線菌は多くの2次代謝産物を生産することのみならず、それらのいくつかは医薬品供給といった目的のために工業生産レベルにまでその生産性を引き上げることが可能である。すなわち放線菌は2次代謝産物という天然有機化合物の生産手段としての本質的利点を備えている微生物である。このような微生物のゲノム解析は2次代謝産物生合成遺伝子の多様性を理解することのみならず放線菌の育種における合理的設計、いわゆる代謝工学的なアプローチを推し進めていく上で多くの情報をもたらすものと思われる。

Streptomyces avermitilis のゲノム解析

S. avermitilis は1978年、北里研究所の微生物探索グループによって、静岡県川奈町の土壌より分離された抗寄生虫・抗昆虫活性を有するエバーメクチンを生産する放線菌である(1)。

その後、米国メルク社との共同開発によって主に家畜の駆虫薬として、さらにヒト・オンコセルカ症の有効な予防および治療薬として、流行諸国で使用されている。我が国においても沖縄県地方で問題となっている糞線虫症の治療薬としても注目されている。また、最近では広く熱帯、亜熱帯地方にみられるバンクロフト糸状虫症の治療薬としても注目されている。

一般に原核細胞生物の染色体は環状構造を有しているが*Streptomyces*属の数種の菌株では線状であることが報告されている。*S. avermitilis*の染色体も9,025,608 bpからなる線状構造を有していることが明らかになった(2,3)。現在までのところ9Mbを越す原核細胞生物の完全なゲノム解析の報告はなく、本菌が原核細胞生物の中では最大のゲノムを有するものと思われる。染色体のGC含量は高く、rRNAオペロン部分およびフェージ様配列を除き、ゲノム全体にわたってGC含量は70%を越えていた。*S. avermitilis*の染色体には7,574個(2002年8月現在のアノテーション結果)のタンパクをコードする遺伝子の存在が推定されており、これらは染色体の86.2%を占めている。その他6つのrRNAオペロン(16S-23S-5S rRNA)、68個(43種)のtRNA遺伝子および1個のtmRNA遺伝子が存在する(Table 1)。タンパク質をコードする遺伝子の総数は下等真核細胞生物である出芽酵母(6,294個)および分裂酵母(4,824個)のそれらよりも多い。*S. avermitilis*の染色体にコードされている遺伝子産物はBLASTおよびpfam解析によって相同性およびコンセンサス領域の検索を行い、半数以上については公開されている他の生物の遺伝子産物との相同性から生物学的な機能の推定が可能であったが、残りの遺伝子産物については相同性は認められるものの“hypothetical protein”あるいは“unknown function protein”との相同性が示されたため、それらの機能を推定することはできなかった(Table 1)。

一方、*S. avermitilis*の染色体にコードされている遺伝子産物について、互いの相同性を解析した結果、興味あることに7,574個の遺伝子産物のうちのおよそ34%(2,563個)が同一の遺伝子から派生したと推定される“パラログ”(重複によりある生物に2つ以上コピーが存在する遺伝子)であることがわかった。これらのパラログは694に分類され、それぞれのファミリーには2個から89個の遺伝子が含まれている。このように*S. avermitilis*の染色体に存在する遺伝子のおよそ1/3がパラログであることは本菌(おそらく*Streptomyces*属すべてで)が進化の過程で染色体上の多くの遺伝子の重複を生じていたことが推察できる。*Streptomyces*属の染色体は原核細胞生物の中でも最大に属する大きさであり、ゲノムの巨大化の一つの要因としてこれらの重複遺伝子の存在があげられるのかもしれない。

***S. avermitilis*の2次代謝産物生産に関与する遺伝子および*Streptomyces*属基本ゲノム骨格**

ゲノム解析を開始する以前には*S. avermitilis*から生産される2次代謝産物はエバーメクチン、同じくポリケチド化合物のオリゴマイシン、メラニン(tyrosineからtyrosinaseによって生成される)、胞子色素(II型ポリケチド合成酵素による芳香族化合物)およびホモゲンチジン酸由来の可溶性色素であることが確認されていた。ゲノム解析の結果、本菌の染色体に

は少なくとも30種にもおよぶ2次代謝産物生合成に関与する遺伝子群が存在することが明らかになった(Fig. 1)。なお、*S. coelicolor* A3(2) (分類学的には*S. violaceoruber*)では20種の2次代謝産物生合成遺伝子群が存在する(4)。なお、検索には現在までに明らかにされた生合成遺伝子産物のデータを用いており、いまだ生合成経路が明らかにされていない2次代謝産物の生合成遺伝子については不明である。例えば、本菌は γ -ブチロラクトンに由来する遺伝子発現制御機構が存在するが、 γ -ブチロラクトンの生合成遺伝子に関する情報は判っていない。*S. avermitilis*ではこれら30種(271遺伝子)の遺伝子群のサイズの総和は染色体の6.6%にもものぼる。多くの抗生物質を含む2次代謝産物が*Streptomyces*属の菌株から生産されるひとつの理由として、このように多様な2次代謝産物代謝経路を一つの菌株が保有していることが挙げられるであろう。しかし、これほどまでの数の2次代謝産物生合成遺伝子群を保有する生物学的な意義は全く不明である。30種の2次代謝産物生合成遺伝子群のうちポリケチドおよびペプチド化合物(非リボソームペプチド合成酵素によって生成されるもの)の生合成遺伝子群が全体の2/3を占めている。*Streptomyces*属の菌株が生産するポリケチドおよびペプチド化合物は構造上の多様性のみならず、それらの生物活性も抗菌、抗真菌はじめ抗寄生虫、抗昆虫、抗腫瘍あるいは免疫抑制作用と極めて多様である。このような多様な生物活性を有する化合物を生合成できることが生産菌にとっていかなる意義を持っているのか、今後の解析が期待される。

ところで、30種の2次代謝産物生合成遺伝子群は染色体左末端から2Mbまでと8.5Mbから染色体右末端までの合計2.5Mbの領域にそれらの47%(14/30)が配置しており、*S. coelicolor* A3(2)においても同程度(37%)の2次代謝産物生合成遺伝子群が染色体の両端側およそ2Mbの領域に配置していた。このように染色体両末端側に2次代謝産物生合成遺伝子群を含む菌株に特徴的な遺伝子が配置している。染色体両末端側のこれらの遺伝子は生育には必須ではなく、このことは染色体両端側に外来遺伝子あるいは重複遺伝子が転移あるいは転座しても、生育に必須でない遺伝子が多いため致命的なダメージを受けることなく、次世代に受け継がれていく。一方、複製、転写、翻訳、1次代謝やエネルギー産生系など生物にとって必須な遺伝子は染色体左末端の2Mbから8.5Mbまでのおよそ6.5Mbの領域に見出すことができた。この領域は*S. coelicolor* A3(2)とのゲノム(8,667,507 bp)の比較においても共通な領域であり、おそらくこの6.5Mbの領域が*Streptomyces*の基本骨格であると思われる。*Streptomyces*属の遺伝的な多様性は上記の6.5Mbの基本骨格と2~2.5Mbの染色体末端領域にどのような外来遺伝子あるいは重複遺伝子を配置しているかによって規定されるのかもしれない。

謝辞

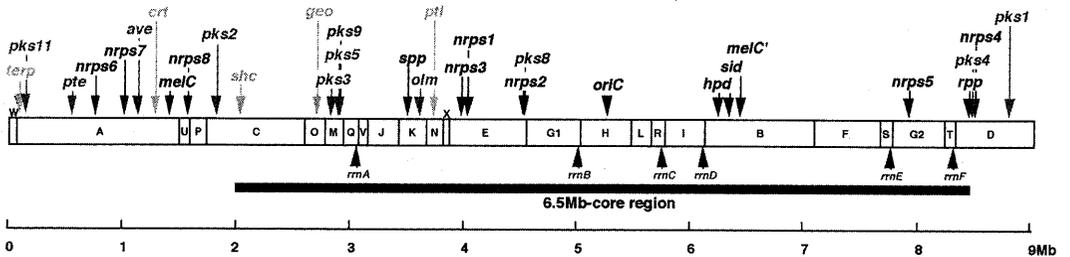
*S. avermitilis*のゲノムプロジェクトは石川淳博士(国立感染症研)、菊池久氏(独法製品評

Table 1. Features of linear chromosome of *S. avermitilis*.

Length (bp)	9,025,608
G+C content (%)	70.7
Protein-coding genes	
Assigned function	4,501
Hypothetical	3,073
Total	7,574
Average CDS size (bp)	1,034
Coding (%)	86.2

RNA

rRNA	16S	23S	5S
rrnA	3,078,738-3,077,209	3,076,898-3,073,775	3,073,687-3,073,562
rrmB	5,029,279-5,027,750	5,027,439-5,024,317	5,024,229-5,024,104
rrmC	5,759,344-5,760,873	5,761,184-5,764,306	5,764,394-5,764,519
rrnD	6,124,388-6,125,917	6,126,228-6,129,350	6,129,438-6,129,563
rrnE	7,765,515-7,767,044	7,767,351-7,770,474	7,770,611-7,770,736
rrnF	8,328,598-8,330,127	8,330,438-8,333,560	8,333,648-8,333,773
tmRNA	6,202,758-6,203,146		
tRNA	68 (43 species)		



Physical map (*Asel*) and distribution of secondary metabolite biosynthetic gene clusters in *S. avermitilis*.

ave, olm, pte, pks1-5: polyketide biosynthetic gene clusters containing typeI polyketide synthase genes; *pks8-9*: polyketide biosynthetic gene clusters containing typeII polyketide synthase genes; *rpp*: polyketide biosynthetic gene clusters containing other type polyketide synthase genes; *nrps1-8*: peptide biosynthetic gene clusters; *crt, geo, pli, shc, terp*: terpene biosynthetic gene clusters; *hpd, melC, melC', sid, spp*: pigment and siderophore biosynthetic gene clusters; *oriC*: replication origin; *rrnA-F*: rRNA operons. 6.5Mb-core region contains essential genes for growth.

価基盤機構)、柴忠義博士(北里大理)、榊佳之博士(東大医科研)、服部正平博士(北里大北里生命研)および大村智博士(北里研・北里大北里生命研)との共同研究によって達成されたものである。ここに感謝いたします。

References

1. Burg, R.W. *et al.* Antimicrob. Agents Chemother. 15, 361-367 (1979)
2. Omura, S. *et al.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 98, 12215-12220 (2001)
3. Ikeda, H. *et al.* submitted
4. Bentley, S.D. *et al.* Nature 417, 141-147 (2002)

⑤ コリネ型細菌のゲノム育種

協和発酵工業(株) 東京研究所 池田正人

1. はじめに

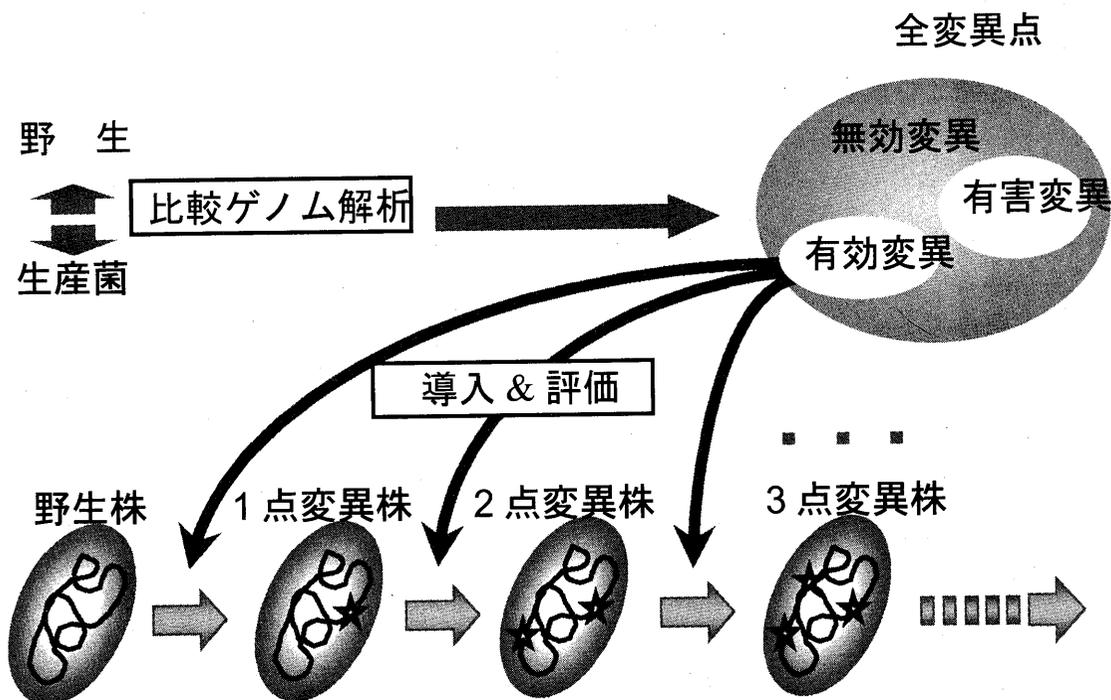
アミノ酸発酵に用いられている菌株は、変異剤を用いてランダム変異を繰り返すことにより育種されている。この技術は発酵工業に多大な貢献をもたらしたが、大きな欠点がある。つまり、育種のたびにゲノムの至る所に不要な変異が積み重なっていくため、生産菌は、生育が遅くストレスに弱い虚弱体質になっている。加えて、アミノ酸生産の仕組みがわからないため、これ以上の改良が極めて困難になっている。

もしも不要な変異を全て取り除くことができれば、発酵プロセスの革新につながる。今、ゲノムを容易に解読できる時代に入った。我々は、ゲノム時代に際し、“ゲノム育種”という新しい方法論を開発した。この育種法では、生産菌と野生株のゲノム配列を比較することで変異点を同定、次いでアミノ酸生産に関わる有効変異を抽出し、野生型ゲノム上に再構成した最少変異株を構築する(次ページ図)。

本シンポジウムでは、この方法論に従って、高温・高速発酵ができるリジン生産菌を育種した例を紹介する。

2. リジン生産菌のゲノム育種(1)

コリネ型細菌によるリジン発酵では、100g/Lを超える高力価が報告されているものの生育が遅く、発酵には50~100時間を要している。そのようなリジン生産菌の1つであるB-6株のゲノム情報に基づいて、リジン生産に関わる有効変異を野生型ゲノム上に組み上げてい



くゲノム育種を試みた。このアプローチでは、生合成経路の下流にボトルネックがあると、上流の変異の有効性を評価できない場合があるので、変異の評価は下流から順次、行っていくのが望ましい。そこで第一に、リジン合成に関わる末端経路と排出系に焦点をあてた。

2-1. リジン生合成経路の整備

リジン生産菌B-6株と野生株間でリジン生合成と排出に関わる全遺伝子の塩基配列を比較し、B-6株に導入されている変異点を同定した。それら変異を個別に野生株に導入してリジン生産への影響を調べることにより、生産に関わる有効変異を抽出した。その結果、*hom* (ホモセリンデヒドロゲナーゼ遺伝子)と*lysC* (アスパルトキナーゼ遺伝子)に見出されたアミノ酸置換を伴う変異が、それぞれホモセリンの部分要求性とAEC耐性をもたらし、共にリジン生産能を与える有効変異であることがわかった。次いで、これら変異点を順次、野生株ベースに組み上げる育種を行った。*hom*変異(V59A)と*lysC*変異(T311I)を有する1点変異株、各HD-1、AK-1は、グルコース培地で培養するとそれぞれ、約10g/L、約50g/Lのリジンを生産したのに対し、両変異を組み合わせた2点変異株では力価は相乗的に向上して70g/Lに達した。

2-2. 順次、上流へ

末端経路が整備されると、次のターゲットはリジン合成の基質供給に関わるピルビン酸回りの代謝系である。比較ゲノム解析によってピルビン酸周辺に位置する遺伝子を解析し、見出された変異点の評価を行った結果、*pyc*（ピルビン酸カルボキシラーゼ遺伝子）に見出されたアミノ酸置換を伴う変異が生産に寄与する有効変異であることがわかった。この*pyc*変異(P458S)を先の2点変異株に導入すると約7%の増産効果が認められ、75g/Lを超えるリジンが蓄積した。この3点変異株AHP-3は野生株と遜色ない旺盛な生育・糖消費速度を示し、その結果、従来に比べ培養時間半減という高速リジン発酵を可能にした。

2-3. 高温発酵

コリネ型細菌を用いるリジン発酵は通常、35℃以下で行われている。工業プロセスでは、発酵熱による温度上昇を抑えるのに冷却コストがかかるため、発酵の高温化が望まれている。しかし、ゲノム育種株の持つ野生株並みの高いストレス抵抗性に着目すれば、35℃を超える条件でのリジン生産が期待できる。そこで、AHP-3株を用い、より高温条件での発酵を試みた。その結果、本株は野生株同様、40℃付近の高温条件でも良好な生育を示し、40℃でも高効率でのリジン発酵が成立した。

3. ゲノム育種の効用

上述の結果は、ゲノム育種が従来菌株の虚弱体質を解消し、パフォーマンスの高い菌株創りを目指す上で有効な方法論になることを示している。

さらに、*pyc*変異の例は、ゲノム育種のもう1つの利点を示している。*pyc*変異はリジン生産に寄与する以外、宿主の表現型に目立った変化をもたらさない。このように表現形質が明らかでない有効変異は、セレクションができないので、従来の変異育種法では狙って取得することができなかった。実際、アミノ酸生産に寄与する*pyc*の変異は今までに知られていない。ゲノム育種はそのような変異を取り出し活用することを可能にする。

一方、代謝系の理解という基礎面への効用についても言及したい。*lysC*と*hom*の両変異が生産に相乗効果をもたらした2点変異株の結果から、リジン生産の基本的仕組みを次のように考察することができる。恐らく、*lysC*変異のみではアスパルトキナーゼのリジンとスレオニンによる協奏阻害の完全解除に充分でなく、スレオニンを絞る*hom*変異との相乗効果で同阻害を高度に回避できるようになっている。この推察は酵素解析から検証された。また、*pyc*の変異はピルビン酸からオキザロ酢酸への反応を促進することで、ピルビン

酸がリジン合成に有利に利用できるようになったと解釈できる。リジンの排出系が野生型のままでも高効率でのリジン発酵が成立したことは、コリネ型細菌が元来、リジンの高い排出能力を備えていることを示すものとして興味深い。これらは、ゲノム育種の過程がアミノ酸生産の仕組みの理解につながることを例証している。

4. おわりに

ゲノム時代における育種研究の1つの方向性を示した。この育種法をさらに効果的なものにしていくためには、ゲノム全域に導入された変異の中から有効変異をいかに効率的に抽出するかの方法論も合わせて開発していかなければならない。我々は、その1つの手段として、トランスクリプトーム解析を行い、有効変異を抽出するための候補遺伝子の探索も進めている(2)。

日本には変異育種の長い歴史があり、多くの育種株が財産である。それらの持つ優良な変異はこれまで個々の菌株に眠っていて積極的に活かされることはなかった。しかし、ゲノム解析技術の進歩に加え、アレキ解析のような包括的な代謝解析が可能になったことで、優良変異を比較的容易に取り出せるようになってきた。これにより、今までに知られていないアミノ酸生産の仕組みが浮かび上がってくるものと思われる。変異育種株から遡る“逆代謝学的アプローチ”は育種の新たな視点を生む可能性があり、ゲノム育種の更なる展開が期待される。

参考文献

- 1) J. Ohnishi, S. Mitsuhashi, M. Hayashi, S. Ando, H. Yokoi, K. Ochiai, and M. Ikeda. A novel methodology employing *Corynebacterium glutamicum* genome information to generate a new L-lysine-producing mutant. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 58: 217-223 (2002)
- 2) M. Hayashi, H. Mizoguchi, N. Shiraishi, M. Obayashi, S. Nakagawa, J. Imai, S. Watanabe, T. Ota, and M. Ikeda. Transcriptome analysis of acetate metabolism in *Corynebacterium glutamicum* using a newly developed metabolic array. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 66: 1337-1344 (2002)

⑥ Genome analysis of two lactic acid bacteria,
Lactococcus lactis and *Streptococcus thermophilus*

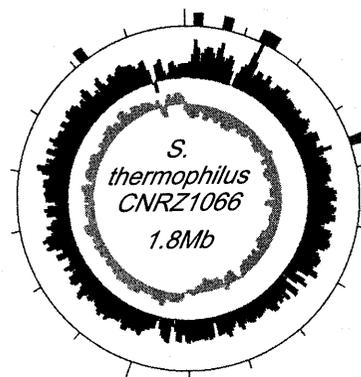
Stanislav D. Ehrlich, Laboratoire de Genetique Microbienne,
Institut National de la recherche Agronomique, 78350 Jouy en Josas, France

L. lactis and *S. thermophilus* are two bacteria used as starters in milk industry, for cheese and yogurt production, respectively. It can be estimated that the annual consumption worldwide is over 10^{18} for the former and 10^{21} for the latter, which brings human population into contact with very high numbers of these bacteria. However, these bacteria are phylogenetically close to pathogenic streptococci. These considerations highlight two incentives to raise the level of our knowledge about these bacteria. One is to characterize the molecular basis of their useful technological properties, thus opening the avenues to improve them and the other is to ascertain their innocuous nature as an important step towards these goals we undertook genome sequencing of the two bacteria. The sequence of the *L. lactis* genome was reported recently (Bolotin et al., Genome Research, 11, 731 (2001) while that of *S. thermophilus* has been completed and is in the process of detailed analysis and is thus the main focus of the present text.

Sequencing of the *S. thermophilus* genome has been carried out as a collaboration between three institutions, Institut National de la Recherche Scientifique in

France, Universite Catholique de Louvain in Belgium and Integrated Genomics, Inc. in Chicago, Illinois. We sequenced 2 different strains, CNRZ1066 and LGM, both isolated originally from yogurt. Sequence was annotated using ERGO suite, which is a proprietary software of IGI.

CNRZ1066 genome has 1796232 bases and codes some 2002 ORFs. It has an average GC content of 39%, carries 6 rrm operons, 56 regions related to IS sequences (but only 14 intact Tnases, of 6 types) and one prophage remnant. By this feature it differs clearly from the sequenced *L. lactis* strain, which carries no less than 6 prophages. The schematic genome representation is shown in Fig 1. Classification of the ORFs in functional categories is displayed in Fig 2.



- 1 AMINO-ACID BIOSYNTHESIS
- 2 BIOSYNTHESIS OF COFACTORS
- 3 CELL ENVELOPE
- 4 CELLULAR PROCESSES
- 5 INTERMEDIARY METABOLISM
- 6 ENERGY METABOLISM
- 7 FATTY ACID AND PHOSPHOLIPIDS
- 8 NUCLEIC ACID BASES
NUCLEOTIDES
- 9 REGULATORY FUNCTIONS
- 10 REPLICATION
- 11 TRANSCRIPTION
- 12 TRANSLATION
- 13 TRANSPORT
- 14 OTHER CATEGORIES
- 15 HYPOTHETICAL
- 16 UNKNOWN

注) 番号は円頂から反時計回りになってます。

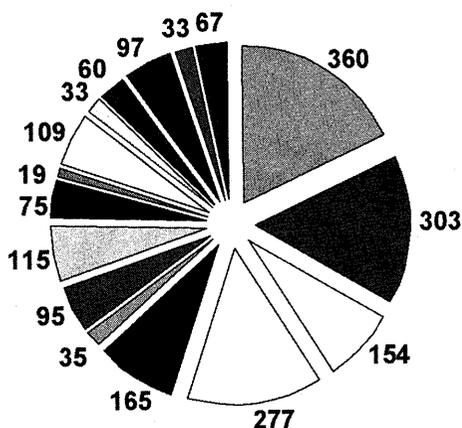


Fig 1. *S. thermophilus* genome. The black circle depicts the genome and the bars indicate the scale, in 100 Kb. Replication origin is at the top. The blue and violet bars indicate positions of IS-related regions and *rrn* operons, while red and green circles show the GC content and GC skew.

注) 色は外側から青, 紫, 赤, 緑です

Fig 2. Classification of the ORFs in functional categories. Different colors indicate the functional categories, slices of the circle denote the proportion of different categories, the numbers refer to the ORFs in each category.

Comparison of the genomes of the two food bacteria and two pathogenic streptococci *S. pyogenes* and *S. pneumoniae*, indicated the existence of common genes and also food-specific and pathogen-specific genes. A substantial proportion is related to nitrogen and carbon metabolism among the former and the latter, respectively.

We have found over 200 ORFs that are truncated. About half are related to transposases, 25% to surface proteins and about 13 % to carbon metabolism. Same ORFs are generally inactivated in the two sequenced strains.

Genome analysis indicate that *S. thermophilus* has undergone loss and

decay of many virulence-related genes and also of carbohydrate metabolism genes, which probably explains its innocuous nature. A comparison with *S. pneumoniae* virulence-related genes (Tetelin et al., Science. 293, 498, 2001) is shown in Table 1.

Among the main technological properties of *S. thermophilus* is the capacity to grow in milk, to produce the texture of the fermented milk and to grow in symbiosis with *Lactobacillus bulgaricus*, the other bacterium required for yogurt production.

We have found genes involved in urea degradation that are specific for *S. thermophilus* and are required for growth of the microorganism in milk. We have also found an exopolysaccharide operon, which codes for polymers important for the texture of yogurt and shown a high diversity of the operon in different strains.

Table 1. Comparison of virulence-related genes in *S. pneumoniae* and *S. thermophilus*

	<i>S. pneumoniae</i>		<i>S. thermophilus</i>	
		present	inactive	active (%)
Adherence	9	5	1	44.4
Host defense	23	10	3	30.4
Metabolism	34	28	11	50.0
Transport	29	33	12	72.4
Other	22	11	0	50.0
Total	117	87	27	51.3

The symbiosis of two yogurt bacteria involves two following processes: (i) *L. bulgaricus* degrades casein and provides amino acids for growth of *S. thermophilus*. In turn, *S. thermophilus* produces excess of formate, thought to be used for purine synthesis by *L. bulgaricus*. We have confirmed the absence of a cell-wall protease in the *S. thermophilus* genome, in keeping with the low proteolytic capacity of this bacterium. We have also found that a gene involved in inactivation of pyruvate-formate lyase, the enzyme that generates formate, appears to be truncated and thus non-functional, which could lead to the overproduction of formate.

Comparisons of fully sequenced genomes have indicated that the closest relative of *S. thermophilus* is *S. mutans*, suggesting the oral origin of *S. thermophilus*. Genome alignments indicated that streptococci undergo frequent genome inversions. We found that they miss a gene encoding RecQ helicase that possibly suppresses such inversions in other organisms. In addition, pathogenic streptococci lack *sbcBC* genes, which are known to be suppressors of recombination, while *S. thermophilus* and *L. lactis* have them. Interestingly, these genes are localized in the vicinity of transposase remnants, indicating that they were acquired by horizontal transfer. These observations suggest that pathogenic streptococci might rely on efficient recombination to better face challenges from their hosts while milk bacteria, which live in a much less challenging environment, may have benefited by suppressing their recombination. However, many genome rearrangements are clearly due to the presence of insertion sequences, which contribute to the overall genome dynamics, both in pathogens and in milk bacteria.

In conclusion, the availability of the genome sequence of two main lactic acid bacteria opens novel avenues for research, to promote our understanding of the overall physiology of these organisms and of their useful properties.

⑦ Exploring pathogen biology through genome sequencing

Julian Parkhill, The Sanger Institute, Wellcome Trust
Genome Campus, Hinxton, Cambridge, CB10 1SA U.K.

The Pathogen Sequencing Unit at the Sanger Institute has been involved in sequencing the genomes of a number of bacterial pathogens of humans. In each case the genomic sequence and analysis has provided new insights into different aspects of the mechanisms by which pathogens interact with their hosts and adapt to new niches over short and long periods of time. These principles will be discussed with reference to four different pathogens; *Neisseria meningitidis*, *Salmonella typhi*, *Yersinia pestis* and *Mycobacterium leprae*

Neisseria meningitidis is one of the causative agents of bacterial meningitis. The Sanger Institute sequenced the genome of Z2491, a serogroup A strain of *N. meningitidis* (Parkhill *et al.*, 2000). The genome is 2.18 megabases (Mb) long, with

a G+C content of 51.8% and is predicted to contain 2,121 coding sequences (CDS). Most of the time, *N. meningitidis* is a commensal organism, colonising the naso- and oro-pharynges without causing overt symptoms. Occasionally, however, the organism can gain access to the blood, and from there to the meninges, causing the symptoms of septicaemia and meningitis. Mechanisms of immune evasion have been well studied in *Neisseria*, and include the phenomenon of phase variation. This is a random change in the surface properties of the organism, usually of polysaccharide or protein antigens, caused by random changes in expression of the genes encoding these antigens. These changes in expression are in turn due to changes in the length of short nucleotide repeats, usually within the coding sequences, that switch the gene into, and out of, the correct reading frame. These short repeat runs are readily identifiable from the genome sequence itself, and the sequence therefore allowed the cataloguing of all the genes that are subject to this type of regulation. However, the sequence also revealed further levels of repetitive DNA, previously unprecedented in bacterial genomes. Many of these repeats were arranged in arrays, some up to several kilobases (kb) long, and analysis revealed these clusters to be predominantly adjacent to genes involved in the production of surface structures. Given the natural competency of *Neisseria*, it was postulated that these repeats might be involved in directing the exchange of acquired DNA to these regions, thus increasing the potential for modification of surface-exposed structures. A second class of local repeats was postulated to be involved with the modification of the C-termini of specific proteins through exchange of alternative coding sequences. Comparison of the serogroup A sequence with those of close relatives appear to support these hypotheses, and this will be discussed.

Salmonella enterica serovar Typhi (*Salmonella typhi*) is the cause of acute typhoid fever, and the Sanger Institute has sequenced the genome of a recent multi-drug resistant clinical isolate, CT18 (Parkhill *et al.*, 2001a). The chromosome is 4.81 Mb long, with a G+C content of 52.1 %, and is predicted to contain 4,599 CDS. The strain also contains two plasmids, pHCM1 and pHCM2, of 218 and 106 kb with 249 and 131 CDS respectively. *S. typhi* is a member of the *Enterobacteriaceae*, and as such is related to *Escherichia coli*. Previous genetic comparisons between pathogenic *Salmonellae* and non-pathogenic *Escherichia* have revealed the presence of pathogenicity islands; large, often mobile, chromosomal segments that appear to have been horizontally acquired and contain important pathogenicity determinants, such as type-III secretion systems. Our analysis of *S. typhi*, and comparisons with the previously sequenced *E. coli*

genome, identified more of these pathogenicity islands, but also revealed that the large majority of the insertion and deletion events that have occurred between the two genomes are small, each containing only a few genes. Examination of the genes contained within these regions revealed the potential for important effects on the biology and pathogenicity of the organism. Unexpectedly, the genome analysis also revealed the presence of many pseudogenes (at least 200), many of which were likely to have been involved in pathogenicity and host-interaction. Inactivation of these genes could potentially explain important aspects of the phenotype of this pathogen, and this will be discussed. Extension of the comparison to the more closely related genome of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium confirmed and extended these findings. Of the two plasmids, pHCM1 contains nearly all of the determinants that make this strain resistant to the majority of the front-line drugs used to treat typhoid fever, and comparison of this plasmid to the older Tet-resistant plasmid R27 uncovered potential mechanisms for the acquisition of these determinants. The second plasmid, pHCM2, is phenotypically cryptic, but sequence analysis shows that it is closely related to pMT1, the plasmid from *Yersinia pestis* that carries some of the major virulence genes for that organism.

Yersinia pestis is the cause of plague, a flea-borne disease that has been responsible for some of the most devastating epidemics suffered by humanity. The Sanger Institute has sequenced the genome of strain CO92, a biovar Orientalis strain isolated from a recent fatal case of pneumonic plague in the USA (Parkhill *et al.*, 2001b). The genome is 4.65 Mb, with a G+C content of 47.6%, and contains 4,012 predicted CDS. The virulence of *Y. pestis* has been extensively studied over many years, and many of the virulence characteristics of the organism have been attributed to various plasmid-borne systems. A 70 kb plasmid, pCD1, is common to all pathogenic *Yersiniae*, and contains 97 CDSs, including those encoding the type-III secretion system responsible for exporting virulence effector proteins into the host cell cytoplasm. Two other plasmids, pMT1 (96 kb) and pPCP1 (9.6 kb) are unique to *Y. pestis*, and carry the F1 capsule and murine toxin, and the pesticin genes respectively. It has been shown that *Y. pestis* is a recently emerged clone of the gastro-intestinal pathogen *Y. pseudotuberculosis*, and that acquisition of the latter two plasmids appears to have played a pivotal role in this emergence. Analysis of the *Y. pestis* genome allowed the identification of a number of novel chromosomal virulence determinants related to both the mammalian and flea hosts. Many of these appear to have been acquired before *Y. pestis* split from *Y. pseudotuberculosis*, suggesting some interaction between

Y. pseudotuberculosis and insects before the emergence of *Y. pestis*. As with *S. typhi*, there are many pseudogenes identifiable, both on the chromosome and on the plasmids, and again, aspects of the phenotype and evolution of *Y. pestis* are potentially explainable in terms of recent gene inactivation.

Mycobacterium leprae is the agent of leprosy, and is related to the bacterium that causes tuberculosis, *M. tuberculosis*. The Sanger Institute sequenced the genome of *M. leprae* strain TN (Cole *et al.*, 2001). The *M. leprae* genome is 3.27 Mb, with a G+C content of 57.8%. Remarkably, the genome only appears to encode 1604 intact genes, leading to a gene density approximately half that of other bacteria. Comparisons with *M. tuberculosis* revealed that much of the rest of the genome contains non-functional gene remnants, and at least 1,116 pseudogenes could be identified in the sequence. *M. leprae* appears to be in the advanced stages of genome degradation or down-sizing, and, as with *S. typhi* and *Y. pestis*, many aspects of the life-style of the organism can be explained in these terms.

- Cole, S.T., *et al.* (2001) Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature*, 409, 1007-1011.
- Parkhill, J., *et al.* (2000) Complete DNA sequence of a serogroup A strain of *Neisseria meningitidis* Z2491. *Nature*, 404, 502-506.
- Parkhill, J., *et al.* (2001a) Complete genome sequence of a multiple drug resistant *Salmonella enterica* serovar Typhi CT18. *Nature*, 413, 848-852.
- Parkhill, J., *et al.* (2001b) Genome sequence of *Yersinia pestis*, the causative agent of plague. *Nature*, 413, 523-527.

5. 平成14年度収支決算報告

収 支 計 算 書

平成14年4月1日～平成15年3月31日

単位：円

科 目	予 算 額	決 算 額	差 異	備 考
I 収入の部				
1 基本財産運用収入	4,350,000	4,813,920	△ 463,920	
2 運用財産運用収入	80,000	19,477	60,523	
3 運用財産収入	70,000,000	75,000,000	△ 5,000,000	
4 雑収入	0	0	0	
当期収入合計 (A)	74,430,000	79,833,397	△ 5,403,397	
前期繰越収支差額	14,840,000	12,422,794	2,417,206	
収入合計 (B)	89,270,000	92,256,191	△ 2,986,191	
II 支出の部				
1 事業費	70,200,000	69,506,603	693,397	
研究助成	44,000,000	44,000,000	0	
国際交流助成	7,500,000	7,350,000	150,000	
普及啓発費	9,000,000	8,836,362	163,638	
事業促進費	8,500,000	7,835,646	664,354	
年報出版費	1,200,000	1,484,595	△ 284,595	
2 管理費	9,800,000	9,253,022	546,978	
会議費	1,000,000	803,833	196,167	
旅費交通費	4,000,000	2,931,911	1,068,089	
人件費	3,600,000	3,600,000	0	
什器備品費	200,000	0	200,000	
通信費・消耗品費等	1,000,000	1,917,278	△ 917,278	
3 予備費	500,000	0	500,000	
当期支出合計 (C)	80,500,000	78,759,625	1,740,375	
当期収支差額 (A)－(C)	△ 6,070,000	1,073,772	△ 7,143,772	
次期繰越収支差額(B)－(C)	8,770,000	13,496,566	△ 4,726,566	

5. スナップ写真

(1) シンポジウム



挨拶する中村理事長



盛会の会場



座長の別府・小笠原両先生



会場入口の案内板

第19回 加藤記念公開シンポジウム
変貌する微生物学
 ゲノムから見た微生物の可能性とその魅力

平成14年10月12日(土) 経団連ホール 地下鉄大塚駅A1出口より徒歩1分
 開演時間 14時

13:00~18:00 **入場無料**

主催：(財)加藤記念バイオサイエンス研究振興財団
 後援：文部科学省、(社)日本農芸化学会、(社)日本生物工学会、
 日本分子生物学会、日本細菌学会

オーガナイザー：
 小笠原 直毅 (奈良先端科学技術大学院大学教授)
 別府 輝彦 (日本大学生物資源科学部教授)

開会の挨拶 中村 寛之助 (財団理事長)

微生物ゲノム研究の展開
 小笠原 直毅 (奈良先端科学技術大学院大学情報科学研究科教授)
 13:10

The Minimal Genome Concept:
 Identifying the Genetic Requirements for Cellular Life
 Scott N Peterson (The Institute for Genomic Research, USA)
 13:30

細菌のゲノム研究の現状
 五味 勝也 (東北大学大学院農学研究所教授)
 14:20

放線菌 *Streptomyces avermitilis* のゲノム解析
 ―2次代謝産物生産能のゲノムからの理解―
 池田 治生 (北里大学北里生命科学研究所教授)
 15:15

コロナ型細菌のゲノム育種
 池田 正人 (協和発酵工業株式会社研究主任研究員)
 15:55

Genomes of two food bacteria, *Lactococcus lactis* and
Streptococcus thermophilus
 Dusko S Ehrlich (Institut National de la Recherche Agronomique, France)
 16:25

Exploring pathogen biology through genome sequencing
 Julian Parkhill (The Sanger Center, UK)
 17:10

まとめ 別府 輝彦 (日本大学生物資源科学部教授)

参加方法
 氏名、所属先、所属、勤務所在地、電話、ファックス番号等を
 郵送の上、主催者までファックスで送付してください。
 送達し、参加費を納入します。領し発行(420名)になり次第
 締め切ります。
 申込み締切：平成14年10月2日(日)

(財)加藤記念バイオサイエンス研究振興財団
 〒194-8533 東京都町田市加町3-6-6
 電話 042-725-2576 FAX 042-722-8614

ポスター

演者



Dr. Peterson



五味先生



池田治生先生



池田正人先生



Dr. Ehrlich



Dr. Parkhill



懇親会で挨拶する
協和発酵 平田社長



懇親会風景



(2) 研究助成贈呈式



贈呈式場



研究助成を授与する中村理事長



山口
選考委員長



文部科学省
村松氏



研究助成受領者と財団関係者



研究発表する受領者



記念盾



祝賀パーティー風景



II. 平成15年度事業計画

平成15年度の事業計画は、平成15年2月7日(金)開催の第29回理事会・評議員会にて審議の上、承認された。主要事業は次の通りである。

1. 助成事業

(1) 第15回加藤記念研究助成

助成対象者：平成15年度はBグループの研究機関から募集

助成金額：4,400万円（1件200万円、22件）

推薦者：当財団理事、評議員または申請者の所属する機関の長

応募締切り：平成15年9月30日

選考委員会：平成15年12月25日

助成金贈呈：平成16年3月5日

(2) 第15回国際交流助成

助成対象者：公募

助成金額：前期580万円、後期170万円

推薦者：申請者の所属する機関の長

募集期間：前期 平成15年4月～5月末（4月～9月までの学会を対象）

後期 平成15年4月～8月末（10月～翌年3月までの学会を対象）

選考委員会：前期 平成15年6月10日、後期 平成14年9月

(3) 第14回学会等の開催助成

助成対象：非公募。当財団の理事または評議員の推薦による。

助成金額：100万円（1件20万円程度、5件程度）

2. 普及・啓発事業

第20回加藤記念公開シンポジウム

がん研究・診療の最前線 — がん治療への新しいアプローチ —

平成15年10月11日（土）13：00～18：00 経団連ホール

主催：(財)加藤記念バイオサイエンス研究振興財団

後援（予定）：文部科学省・厚生労働省・日本癌学会・日本癌治療学会

オーガナイザー：寺田 雅昭（国立がんセンター名誉総長）

鶴尾 隆（東京大学分子細胞生物学研究所教授）

プログラム

開会の挨拶	中村寛之助 財団理事長	13:00
①がん研究の現況		
寺田 雅昭	国立がんセンター名誉総長	13:05
②最新の画像診断		
森山 紀之	国立がんセンター中央病院放射線診断部長	13:20
③ゲノム解析に基づく分子標的治療薬の開発		
中村 祐輔	東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター教授	14:00
④Molecular Cancer Therapeutics : Translating new targets from lab to clinic		
Paul Workman	The Institute of Cancer Research, Sutton, U.K	15:00
⑤肺がんの多臓器転移に対する分子標的制御の戦略		
曾根 三郎	徳島大学医学部分子制御内科学教授	15:50
⑥同種免疫細胞を用いたがん治療		
高上 洋一	国立がんセンター中央病院薬物療法部 移植・免疫療法部門責任者	16:30
⑦がんの低侵襲外科手術—内視鏡下手術からロボット工学医療へ—		
森川 康英	慶應義塾大学医学部外科学助教授	17:10
まとめ	鶴尾 隆 東京大学分子細胞生物学研究所教授	17:50

3. 平成15年度事業予算

平成15年4月1日～平成16年3月31日

単位:円

科 目	平成15年度 予 算 額	平成14年度 予 算 額	差 異	備 考
収入の部				
基本財産運用収入	4,010,000	4,350,000	- 340,000	基本財産の運用
運用財産運用収入	30,000	80,000	- 50,000	
運用財産収入	70,000,000	70,000,000	0	
基本財産収入	0	0	0	
当期収入合計A	74,040,000	74,430,000	- 390,000	
前期繰越収支差額	8,770,000	14,840,000	- 6,070,000	
収入の部合計B	82,810,000	89,270,000	- 6,460,000	
支出の部				
1. 事業費				
研究助成	44,000,000	44,000,000	0	
国際交流助成	7,500,000	7,500,000	0	
普及啓発等	8,000,000	9,000,000	- 1,000,000	シンポジウム開催費、 開催助成
年報出版費	1,200,000	1,200,000	0	
事業促進費	8,300,000	8,500,000	- 200,000	選考及び贈呈式費用
事業費合計	69,000,000	70,200,000	0	
1. 管理費				
会議費	1,000,000	1,000,000	0	理事・評議員会開催費
旅費交通費	4,000,000	4,000,000	0	役員及び事務局旅費
人件費	3,600,000	3,600,000	0	
什器備品費	200,000	200,000	0	
通信費、消耗品費等	1,000,000	1,000,000	0	印刷費等諸費用
管理費合計	9,800,000	9,800,000	0	
基本財産繰入支出	0	0	0	
予備費	500,000	500,000	0	
当期支出合計C	79,300,000	80,500,000	- 1,200,000	
当期収支差額A-C	- 5,260,000	- 6,070,000	810,000	
次期繰越収支差額B-C	3,510,000	8,770,000	- 5,260,000	

Ⅲ. 研究助成者からの報告

1. 研究助成

当財団では、研究助成から3年後に助成対象となった研究の成果報告を受けることになっている。以下に第11回（平成11年度）の研究助成者からの報告を掲載した。なおこの研究報告内容は民間助成研究成果データベースに収録のため国立情報研究所に提供されている。

〈研究報告見出し〉

- 1) 糖鎖工学的手法に基づくセレクトイン内在性リガンドの同定と薬剤創製への応用
石田 秀治（岐阜大学農学部） 56
- 2) 膜結合型増殖因子proHB-EGFによるEGF受容体を介した情報伝達機構の解析
岩本 亮（大阪大学微生物病研究所） 57
- 3) インスリン作用の分子構造と糖尿病
岸 和弘（徳島大学分子酵素学研究センター分子遺伝学部門） 57
- 4) 細胞回転蛋白の制御による慢性関節リウマチ新治療法の開発
上阪 等（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科） 59
- 5) コンディショナル・Tsc2ノックアウトによるTuberinの機能解析
小林 敏之（財団法人癌研究所実験病理部） 59
- 6) 神経特異的RGSタンパクによるGタンパク応答加速の分子機構
齊藤 修（財団法人東京都医学研究機構東京都神経科学総合研究所） 60
- 7) 神経特異的アダプター分子ShcBおよびShcCの正常細胞および癌細胞における機能
堺 隆一（国立がんセンター研究所がん細胞シグナル伝達プロジェクト） 62
- 8) 新規アクチン結合関連因子の細胞突起形成調節作用に関する分子的基盤について
佐藤 真（福井医科大学） 63
- 9) 核酸塩基の互変異性と突然変異発現との関係を実証するための具体的方策
柴田 哲男（富山医科薬科大学薬学部） 63
- 10) TGF- β およびWntシグナル分子の相互作用による癌化機能の解明
澁谷 浩司（東京医科歯科大学難治疾患研究所） 65
- 11) 上皮細胞における輸送体膜タンパク質の頂部細胞膜局在分布機構の分子細胞形態学的解析
鈴木 健史（～2000 群馬大学生体調節研究所調節機構部門細胞構造分野
2001～群馬大学医学部医学科解剖学第一講座） 66

12) NK細胞はどのように標的細胞を識別するのか？	
反町 典子（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究所感染分子制御学）	67
13) 造血幹細胞の発生基盤と自己複製能獲得におけるextrinsic signalの解明	
高倉 伸幸（金沢大学がん研究所細胞分化研究分野）	68
14) 哺乳動物初期発生におけるオクタマーファクターの機能解析	
西本 正純（埼玉医科大学医学部ゲノム医学研究センター	
発生・分化・再生部門）	69
15) 出芽酵母ゴルジ体の精製法の開発及びそれらを用いた逆行小胞輸送の解析	
野田 陽一（東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命工学専攻）	70
16) シェーグレン症候群の特異的診断法・治療法の開発	
羽地 則雄（徳島大学歯学部口腔病理学口座）	71
17) ラット切歯を用いた幹細胞の細胞生物学的特性の解明	
原田 英光（九州歯科大学）	72
18) プリオン病原体の分子生物学的再検討	
福岡 伸一（京都大学農学研究科）	73
19) スライスパッチクランプ法による扁桃体および海馬体ニューロンの膜特性の解析	
船橋 誠（岡山大学大学院医歯学総合研究科	
脳神経制御学講座口腔生理学分野）	73
20) シナプトネマ複合体の構造形成と遺伝子組み換えの分子制御に関する研究	
古川 和広（新潟大学理学部化学科生化学）	75

2. 国際交流助成

国内で実施された研究の成果を、平成14年4月から15年3月の間に海外で開催された学会等で発表するに際し、当財団の助成（第14回国際交流助成）を受けた研究者からの学会等参加報告を以下に記載した。

〈学会発表報告見出し〉

- 1) 第10回 Na,K-ATPase と関連する一価陽イオン輸送ポンプに関する国際会議
北海道大学大学院理学研究科化学専攻 博士課程3年 阿部 一啓…………… 78
- 2) 北米神経科学会
京都府立医科大学麻酔学教室 天谷 文昌…………… 79
- 3) 第14回World Congress of Pharmacology
富山医科薬科大学薬学部薬品作用学 安東 嗣修…………… 80
- 4) 62nd Annual Meeting and Scientific Sessions
of the American Diabetes Association
山口大学大学院医学研究科 阿武 孝敏…………… 81
- 5) 第15回生体関連セラミックス国際シンポジウム
独立行政法人 物質・材料研究機構生体材料研究センター 太田 一史…………… 82
- 6) 第10回作物保護化学に関するIUPAC 国際会議参加報告書
島根大学生物資源科学部 太田 広人…………… 83
- 7) 第5回国際神経内分泌学会
日本医科大学大学院 生体機能制御学 笠木 陽子…………… 84
- 8) 第9回HCVと関連ウイルスに関する国際会議（サンディエゴ）
久留米大学医学部ウイルス学講座 柏木 孝仁…………… 85
- 9) 第24回アメリカ骨代謝学会年次総会（ASBMR）
東京大学分子細胞生物学研究所核内情報 北川 浩史…………… 86
- 10) アメリカ統合比較生物学会（Society for Integrative and Comparative Biology）
理化学研究所発生再生科学総合研究センター形態進化研究チーム 日下部りえ… 87
- 11) 第13回生体磁気国際会議（Biomag2002）報告書
黄 獻鋒…………… 89
- 12) 第10回レチナール蛋白質国際会議
京都大学大学院理学研究科 生物物理学教室 特別研究員 小柳 光正 …… 90
- 13) 第19回国際移植学会および第6回国際実験マイクロサージェリー学会に参加して
自治医科大学分子病態治療研究センター臓器置換研究部 佐藤 友紀…………… 92

14) 第20回 ICMRBS 学会出張報告書 東北大学大学院生命科学研究所 清水 弘樹	92
15) 第42回アメリカ細胞生物学会 金沢大学薬学部 申 惠媛	93
16) 第9回C型肝炎ウイルス及び関連ウイルスに関する国際会議 日本学術振興会科学技術特別研究員 染谷 友美	94
17) 第26回国際園芸学会 山形県立園芸試験場バイオ育種部研究員 高品 善	96
18) 第3回糖転移酵素国際シンポジウム (GlycoT2002) 報告書 理化学研究所細胞生化学 高島 晶	97
19) アジア太平洋肝臓病学会 大阪歯科大学薬理学講座 伊達 昌孝	99
20) 第8回国際アルツハイマー病カンファレンス 北海道大学大学院薬学研究科 多留 偉功	100
21) 第53回アメリカ肝臓病学会 国立感染症研究所ウイルス第二部 堤 武也	101
22) 学会参加報告書 科学技術振興事業団 中津川雅史	103
23) ゴードン会議 (中間系フィラメント) 九州大学生体防御医学研究所分子発現制御学分野 (当時) 中道 郁夫	104
24) 米国細胞生物学会第42回年会報告書 財団法人国際科学振興財団専任研究員 中村 智尋	105
25) FASEB summer research conference "Calcium and Cell function" に参加して 岡崎国立共同研究機構統合バイオサイエンスセンター細胞生理 原 雄二	106
26) 第4回国際神経ウイルスシンポジウム・第10回HIV感染神経科学会議合同大会 (財)東京都神経科学総合研究所微生物研究部門 原 由紀子	107
27) 第8回ヨーロッパ肺癌学会 日本医科大学第2外科 平井 恭二	108
28) 9th International Symposium on the Genetics of Industrial Microorganismsに参加して 大阪大学大学院工学研究科応用生物工学専攻 平沢 敬	108
29) 第29回米国神経科学学会参加報告 防衛医科大学校生理学第1講座 松尾 洋孝	109

30) Society for Neuroscience 32nd Annual Meeting 参加報告書	
東京大学大学院薬学系研究科 松尾 亮太	111
31) 第32回北米神経科学学会報告書	
新潟大学脳研究所分子神経生物学分野 水野 誠	112
32) Gordon Research Conference. Mitochondria and Chloroplast	
東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻	
(現立教大学理学部生命理学科) 宮城島進也	113
33) 糖鎖生物学会参加報告書	
(財)東京都神経科学総合研究所流動研究員 矢部 富雄	113

IV. 財団の運営と組織

1. 設立趣意

21世紀に向けて、現代社会が有限な天然資源をもとに繁栄を持続するためには、生命科学・技術の継続的進歩と、それを活用する関連産業の発展が重要であることは言うまでもありません。

近年における生命科学はゲノムやプロテオーム科学などの先端技術や、それを駆使した細胞レベルの研究分野で日々激しい競争が展開されており、その進歩は目覚ましいものがあります。近い将来、わが国の研究がこれらの新しい分野で飛躍的な進歩を達成しうるならば、それは国内の社会経済の発展にも大きく貢献できるものと信じます。そのために、科学技術基本計画に基づき、総合的見地から国を挙げての各種生命科学の研究振興と人材育成が課題であり、その過程で生まれた創造的発明の早急な実用化が望まれます。また一方で、真に価値ある先駆的研究は、個性的で創造性豊かな研究者により、また既存の制約を超えた研究環境下で、粘り強い努力から生み出されるものと期待されます。

このような認識から、本財団は生命科学の分野で有能な研究者を全国に発掘し、その創造的研究に対して資金的支援を継続することは極めて有意義であるとし、財団設立以来微力ながらも研究の資金助成および国際交流、研究集会などの助成を鋭意続けてまいりました。さらには公開シンポジウムによる生命科学の啓蒙も重要な活動となっております。これらはわが国の生命科学研究が一日も早く世界的最高水準に達することを念願してのことです。

協和発酵工業株式会社は、バイオテクノロジーと有機合成化学などの技術を基盤に広く産業活動を展開しております。同社の創設者である加藤辨三郎は企業活動の発展をめざすと共に科学技術の振興によって社会の発展と人類の福祉への貢献を同社の経営理念としておりました。加藤翁は昭和58（1983）年8月に永眠いたしました。40年余におよぶ会社経営の他に、わが国の多くの科学技術委員会などに関与した体験を通して生命科学振興の一層の必要性を強調いたしておりました。

こうした加藤翁の遺志を生かし、また総合的で領域横断的観点から生命科学研究振興の重要性を認識した協和発酵工業株式会社は、同社の創立40周年の記念事業として、昭和63（1988）年12月、財団法人加藤記念バイオサイエンス研究振興材団を設立いたしました。

2. 目的（寄附行為第3条）

この法人は、バイオサイエンスの分野における研究者に対する助成ならびにシンポジウム・

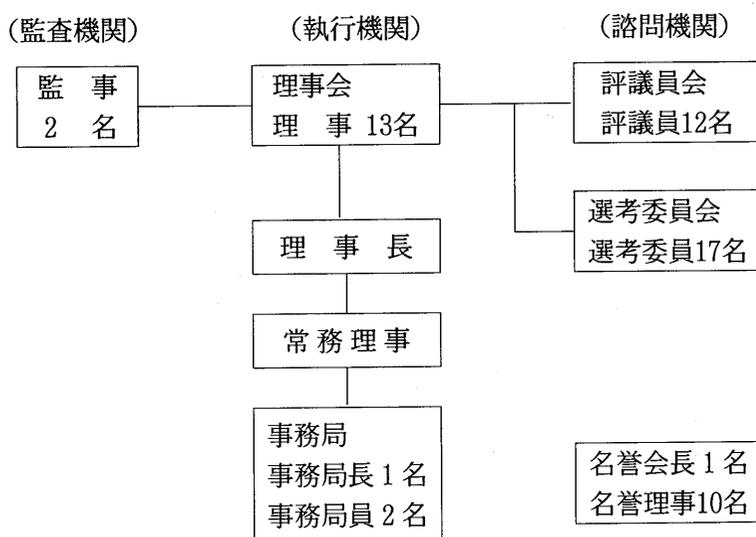
研究会の開催・助成を行なうことにより、科学技術の振興をはかり、もって社会経済の発展に寄与することを目的とする。

3. 事業（寄附行為第4条）

この法人は、前条の目的を達成するために、次の事業を行なう。

- (1) バイオサイエンスおよびこれに関連する分野における研究者に対する助成
- (2) バイオサイエンスおよびこれに関する分野における研究者の国際交流の助成
- (3) バイオサイエンスおよびこれに関する分野におけるシンポジウム・研究会の開催および助成
- (4) その他目的を達成するために必要な事業

4. 組織



（平成15年4月1日現在）

5. 財団の概要

名称 財団法人 加藤記念バイオサイエンス研究振興財団
 Kato Memorial Bioscience Foundation
 設立許可日 1988年12月23日
 主務官庁 文部科学省
 特定公益増進法人許可 2001年12月3日更新

基本財産 7億6百万円
出捐者 協和発酵工業株式会社

事業内容

1. 研究助成

助成対象 バイオサイエンス分野において、創造的且つ先駆的研究をめざす40歳までの研究者。

国内の大学および国公立研究所に属し、国内で研究する研究者。

但し、本助成金受領後3年間を経ない研究者および当財団の選考委員と同一研究室に所属する研究者は対象外とする。

応募方法 財団指定の研究機関へ推薦依頼。財団所定の申込書に記入の上、推薦書を添えて当財団へ申し込む。

2. 国際交流助成

助成対象 海外で開催されるバイオサイエンス関連の研究集会で発表する35歳（医歯学系卒業者は37歳）までの研究者。

応募方法 公募：当財団所定の申込書に記入の上、当財団へ申し込む。

（注）上記1および2は当財団選考委員により審査される。

3. 学会等開催助成

助成対象 バイオサイエンス関連の学会、研究会の開催。

応募方法 非公募：当財団理事または評議員の推薦による。

4. 公開シンポジウムの開催

バイオサイエンス分野の話題性あるテーマについて、当財団主催で年一回開催する。

5. その他、財団の目的を達成するために必要な事業

6. 平成15年度財団役員等

- (理事長) 中村寛之助 協和発酵工業(株) 相談役
- (常務理事) 小室敏雄 協和発酵工業(株) 顧問
- (理事) 伊藤正男 東京大学名誉教授 理化学研究所脳科学総合研究センター特別顧問
- 大村 智 (社)北里研究所理事・所長
- 岡田吉美 東京大学名誉教授
- 小関治男 京都大学名誉教授
- 香川靖雄 自治医科大学名誉教授 女子栄養大学副学長
- 岸本忠三 大阪大学総長
- 菅野晴夫 (財)癌研究会名誉研究所長 同癌化学療法センター所長
- 高久史麿 東京大学名誉教授 自治医科大学学長
- 西塚泰美 神戸大学名誉教授 神戸バイオシグナル研究センター名誉所長
- 別府輝彦 東京大学名誉教授 日本大学生物資源科学部教授
- 森 謙治 東京大学名誉教授
- (監事) 伊藤 醇 中央青山監査法人代表社員 公認会計士
- 樋口節夫 中央青山監査法人代表社員 公認会計士
- (評議員) 大塚栄子 北海道大学名誉教授 独立行政法人産業技術総合研究所フェロー
- 小田鈎一郎 東京理科大学基礎工学部嘱託教授
- 折茂 肇 健康科学大学学長
- 勝木元也 岡崎国立共同研究機構基礎生物学研究所所長
- 北原 武 東京大学大学院農学生命科学研究科教授
- 木村 光 京都大学名誉教授(株)グリーンバイオ代表取締役
- 榊 佳之 東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター教授・理化学研究所ゲノム科学総合研究センタープロジェクトディレクター
- 谷口維紹 東京大学大学院医学系研究科教授
- 寺田雅昭 国立がんセンター名誉総長 先端医療センターセンター長
- 中嶋暉躬 東京大学名誉教授 (財)サントリー生物有機科学研究所理事・所長
- 三品昌美 東京大学大学院医学系研究科教授
- 柳田敏雄 大阪大学大学院医学系研究科教授

- (選考委員長) 飯野正光 東京大学大学院医学系研究科教授
- (副選考委員長) 長澤寛道 東京大学大学院農学生命科学研究科教授
- (選考委員) 秋山 徹 東京大学分子細胞生物學研究所教授
- 新井洋由 東京大学大学院薬学系研究科教授
- 江崎信芳 京都大学化学研究所教授
- 岡野栄之 慶應義塾大学医学部教授
- 岡山博人 東京大学大学院医学系研究科教授
- 春日雅人 神戸大学大学院医学系研究科教授
- 北本勝ひこ 東京大学大学院農学生命科学研究科教授
- 木下一彦 岡崎国立共同研究機構統合バイオサイエンスセンター教授
- 関水 和久 東京大学大学院薬学系研究科教授
- 永井良三 東京大学大学院医学系研究科教授
- 長田重一 大阪大学大学院生命機能研究科教授
- 中別府雄作 九州大学生体防御医学研究所教授
- 藤吉好則 京都大学大学院理学研究科教授
- 山田信博 筑波大学臨床医学系教授
- 吉田 稔 理化学研究所主任研究員

(平成15年4月1日現在)

名 誉 職

- (名誉会長) 木下祝郎 協和発酵工業(株)特別顧問
- (名誉理事) 井上一郎 東京工業大学名誉教授
- 大澤利昭 東京大学名誉教授 東京薬科大学学長
- 池原森男 大阪大学名誉教授
- 清水喜八郎 (社)北里研究所顧問 (財)日本抗生物質学術協議会理事長
- 白砂信善 公認会計士
- 早石 修 京都大学名誉教授 (財)大阪バイオサイエンス研究所名誉所長
- 藤卷正生 東京大学名誉教授 御茶の水大学名誉教授
(財)食生活研究会理事長
- 松井正直 東京大学名誉教授
- 水野伝一 東京大学名誉教授
- 山田秀明 京都大学名誉教授 富山県立大学名誉教授

事務局

(事務局 長) 小 室 敏 雄
(事務局 次長) 持 田 顕 一
(事務局 主査) 松 浦 智佳子

編集後記 (財団年報2002)

本邦においても多数のバイオベンチャーが設立されその活動が盛んになり、また来春にはいよいよ国立大学が法人化されるなどライフサイエンスを取り巻く環境が大きく変わりつつある中で、今年も無事財団活動の総まとめである財団年報第4号をお届けできることは嬉しいことです。

これも偏に財団活動にご尽力いただいている理事を始め財団関係者の方々と運用財産を抛出いただいている協和発酵のご支援の賜物であり深く感謝申し上げる次第です。

さて昨年度に続きまた嬉しい知らせがあります。春には理事の岡田吉見先生が「植物ウィルスRNAの研究」で学士院賞を受賞されました。夏には評議員の三品昌美先生が「神経情報伝達と脳可塑性」の研究で第44回藤原賞を受賞されました。今秋には理事の岸本忠三先生がローベルト・コッホ ゴールドメダルを受賞されます。ともにお喜びしたいと存じます。

ところで公益法人制度の抜本的改革に関する議論の中で、「非営利法人は原則課税とする」という乱暴な議論があります。この6月27日「公益法人制度の抜本的改革に関する基本方針」という閣議決定がなされました。しかし具体的な方針ははっきりしません。当財団のような善意の寄付金によりもっぱら研究助成活動を旨とする財団にとってこの動きはいわば「ダモクレスの剣」になる心配があります。安心して活動できるような成案が望まれます。来年度は事態の好転を報告できるようになることを願っております。

今年度も日々新たに財団の理念にふさわしい活動を続ける所存です。関係各位のご指導ご鞭撻を宜しくお願い申し上げます。 (T.K.記)

(財) 加藤記念バイオサイエンス研究振興財団

財団年報第4号 (平成14(2002)年度)

Annual Report of Kato Memorial Bioscience Foundation

Vol. 4(2002)

発行日 2003年8月1日
発行者 理事長 中村寛之助
編集者 常務理事・事務局長 小室敏雄
事務局長次長 持田顕一
発行所 財団法人 加藤記念バイオサイエンス研究振興財団
〒194-8533 東京都町田市旭町3-6-6
電話 042-725-2576 ファックス 042-722-8614
印刷 真友工芸株式会社
〒108-0014 東京都港区芝4-18-9 長尾ビル

