微生物由来の天然物質探索の底知れぬ魅力

高橋洋子

大村 智先生がノーベル生理学・医学賞を受賞された。天然物探索研究において、常に微生物資源の重要性を説いて下さった先生への深い感謝の気持ちを込めて本拙文としたい。本稿では、エバーメクチン生産菌について触れるとともに、分離方法の工夫や分離源を開拓することによって新しい微生物資源が数多く得られることを述べる。また、物質の探索研究においては生物活性から化合物の物理化学的性状に視点を移すことによって、良く知られた微生物からでも新規化合物の発見が可能であることを紹介し、今後の探索研究の展望について議論する。

放線菌の新種エバーメクチンの生産菌と微生物資源の開拓

1. エバーメクチン生産菌 *Streptomyces avermectinius* MA-4680^T

この放線菌は1974年に静岡県伊東市川奈で採取された土壌から分離された。寒天培地上ではグレイ系の気菌糸を着生し、卵形の胞子が長く連鎖しコイル状を呈する(図1)。

この菌は、エバーメクチン発見当初、その形態的特徴などから *Streptomyces* 属に分類され、生産物質の名前から命名した '*S. avermitilis*' が慣用名として用いられた⁽¹⁾。本種名が正式な承認名となっていなかったこと

や、分類学的手法も形態や化学組成に加え遺伝子配列による系統分類も取り入れられ発展したのに伴い、エバーメクチン発見の約20年後、種名を正式に提唱することとした。属の分類の重要な指標の一つである細胞壁のジアミノピメリン酸異性体がLL-型であることや上記の形態的特徴などから *Streptomyces* 属に分類され、さらに詳細な表現型と系統分類の両方から検討した結果、新種であることがわかり細菌命名の権威である *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 誌に提唱した⁽²⁾。この投稿の過程で、新種として承認できるが慣用名であった '*S. avermitilis*' は命名法上用いることができないとの指導があり、*S. avermectinius* と命名され承認名となった。かくして一つの菌株に2つの種名が付けられることとなったが、この経緯は、「放線菌と生きる」⁽³⁾で述べたので割愛させていただく。重要なことは *S. avermectinius* MA-4680^T (*S. avermitilis* MA-4680^T と同一株) は分類学上、どの種とも一致しない新種であったことであり、大村先生が、「今後は、*S. avermectinius* を使おう。」とだけおっしゃったことである。

2. 放線菌の分離法の工夫と分離源の開拓

(学)北里研究所北里生命科学研究所の創薬科学部門を中心にした創薬研究グループ〔通称、大村グループ〕は、微生物由来生物活性物質の探索を行い、その中で約480の化合物を発見してきた⁽⁴⁾。対象としてきた微生物は主に放線菌と糸状菌であり、筆者らは放線菌群を対象

図1 ■ エバーメクチンの生産菌 *Streptomyces avermectinius* MA-4680^T の寒天培地上のコロニー (A) と気菌糸の走査型電子顕微鏡写真 (B)

Yoko TAKAHASHI, 北里大学北里生命科学研究所

としてその分離、培養および分類を担当し、新しい微生物資源を得るためのさまざまな分離の試みを行ってきた。分離法の工夫では抗生物質耐性や耐熱性を利用した希少放線菌の分離、走化性を利用した運動性放線菌の分離、超音波処理による土壌団粒内部からの分離、固形剤として寒天の代わりにゲランガムの使用、さらに、分離に用いる試料の多様性を得るべく、植物の葉や砂漠の砂からの放線菌の分離を試みた⁶⁻⁷⁾。

1990年代のある日、大村先生より「人間は、まだ、環境中に生息している微生物種の10%も分離していないのではないか。この分離できていない菌を何とか分離できないものかね。」との提案をいただいた。言い方はこうではなかったかもしれないが、内容は間違いない。大村先生は常々「人の真似をしてはいけない」とおっしゃる。人の真似ではなく何とかできないものかと思いつきながら放線菌の分離を続けていた。いつもいろいろな種類の放線菌を分離しようという観点でコロニー出現寒天平板（プレート）を眺めていたが、視点を変えて見るとそのプレートには同じ種類のコロニーがほかの菌株と比べて圧倒的に数多く出現している場合がある。これらの菌株は、土壌環境中、あるいは寒天培地上で、ほかの菌株の生存や生育を助けていることはないのだろうかと考えた。これらの菌株を仮に優占種微生物と呼ぶことにして、同様の様相を示すプレートから7株を分離した。そして、Tryptic Soy Brothで培養してその培養液上清を放線菌分離用の寒天平板培地、Glucose-Peptone-Meat extract (1.0% D-glucose, 0.5% peptone, 0.5% meat extract, 0.3% NaCl, 1.2% agar) (GPM) 培

地に塗抹し、その後に土壌希釈液を塗抹して培養しコロニーの出現数や種類を観察した。優占種7株中2菌株に無添加と比べて明らかにコロニー数や種類を増加させる効果が見られた。この培養液中のコロニー増加因子をいろいろ調べたところ細菌由来のスーパーオキシドジスムターゼ (SOD) と高い相同性があることがわかった。その後、ウシ赤血球由来の市販SODでも菌数増加効果が見られ、カタラーゼとの併用でさらなる効果が得られた。そこで、細菌や放線菌の分離に一般に用いられるGPM培地自体が活性酸素種を発生するのではないかと考え、活性酸素 (O_2^-) の定量を試みた。Cytochrome *c* 法を用いてGPM寒天培地を同じ大きさに切り取った寒天片を1片から5片と変えて O_2^- 発生による還元型 cytochrome *c* の蓄積量を定量した。その結果、寒天片と反応時間に対応して還元型 cytochrome *c* の蓄積量が増加し、培地自体が O_2^- を発生することがわかった⁸⁾ (図2)。GPM培地のほかにNutrient BrothやTryptic Soy Brothからも O_2^- の発生が見られた。また、GPM培地組成中の成分を特定するために培地の各成分について分析を行ったところ天然成分である肉エキスを O_2^- の高い発生が見られ、さらに、発生する活性酸素分子種を特定した結果、スーパーオキシドアニオン (O_2^-)、過酸化水素 (H_2O_2)、そして各種活性酸素分子種の中で最も毒性が高いと考えられるヒドロキシラジカル ($\cdot OH$) が検出された。一方、一重項酸素は検出されなかった。 O_2^- や H_2O_2 が寒天培地から発生することは知られていたが $\cdot OH$ が検出された例は初めてである^{9,10)} (図3)。その後、アスコルビン酸などのラジカルスカベンジャーにもコロ

図2 ■ 各種培地および栽培成分からの活性酸素 (O_2^-) の検出

ニー増加効果があることがわかり、これらの方法を用いてこれまでに1新科、3新属、9新種を公表した(表1)(図4)。その中の1菌株*Patulibacter minatonensis* KV-614^Tは、新科*Patulibacteraceae*として承認された⁽¹¹⁾。興味深いことは、この菌株の16S rRNA 遺伝子の塩基配列を現在登録されているデータベースを用いて系統樹を書いてみたところ、通常の培地成分を100倍希釈して3カ月培養後に出現してきたコロニーや土壌試料から直接DNAを抽出してPCRで増幅されたクローンのみで登録されている塩基配列が近くを選択されてきた。これらの結果から、これまで分離されなかった活性酸素感受性菌が分離されてきたと考えられる⁽¹²⁾。また、これらの菌株がどの程度環境中に存在するのかを、特異的プラ

イマーを設計しさまざまな環境の土壌43試料を調べたところ31試料(72%)で検出され広く分布していることがわかった⁽¹³⁾。また、表1に示した*Conexibacter arvalis* KV-962^TとKV-963は、この研究の過程で分離された新種である。

上記の研究で、従来の方法では分離が困難であった微生物をごく一部ではあるが、分離できる方法を提案した。大村先生からいただいたご指導に対し、ほんの少しだけお応えできたかもしれないが、ここまでくるのに15年以上を費やしている。

微生物資源拡大のためには、分離源の開拓も重要であり、ここ数年は、土壌試料以外に植物の根の内部に生息する放線菌の分離に力を注いでいる。

図3 ■ GPM培地からの過酸化水素 (H_2O_2) およびヒドロキシラジカル ($\cdot\text{OH}$) の検出

表1 ■ 分離培地にラジカスカベンジャーを添加して分離された新分類群の *Actinobacteria*

New taxon	Scavenger				
	SOD	Catalase	SOD+catalase	Ascorbic acid	Rutin
New Family					
<i>Patulibacter minatonensis</i> KV-614 ^T	1				
New genus					
<i>Humibacillus xanthopallidus</i> KV-663 ^T		1			
<i>Humihabitans oryzae</i> KV-657 ^T		1			
<i>Oryzihumus leptocrescens</i> KV-628 ^T , KV-647, KV-656	1	1	1		
New species					
<i>Arthrobacter humicola</i> KV-651 ^T			1		
<i>Arthrobacter oryzae</i> KV-653 ^T		1			
<i>Demequina salsinemoris</i> KV-810 ^T , KV-811, KV-816				2	1
<i>Microbacterium aoyamense</i> KV-492 ^T			1		
<i>Microbacterium deminutum</i> KV-483 ^T			1		
<i>Microbacterium pumilum</i> KV-488 ^T			1		
<i>Microbacterium pygmaeum</i> KV-490 ^T			1		
<i>Microbacterium terricola</i> KV-448 ^T	1				
* <i>Conexibacter arvalis</i> KV-962 ^T , KV-963					

土壌試料：埼玉県の水田，畑，東京都青山の土手，奄美大島

*Nutrient agar (Difco) の5倍希釈濃度の寒天培地で21日間培養して分離された。

図5には、植物の根の内部、植物の根に付着した土壌（根圏土壌）、植物にこだわらない一般土壌から分離された放線菌の推定属とその数を示した。植物の根は、次亜塩素酸とエタノールによる表面殺菌後、すりつぶして試料として、4~12週間、27°Cで培養して分離を行い、分離菌株の16S rRNA 遺伝子配列解析によって属あるいは種の推定を行った。

Morphology

Gram-positive
Rod with long flagella

Chemical composition

G+C %; 72

Amino acids in peptidoglycan;

meso-DAP, Ala, Glu

Acyl type of peptidoglycan; Acetyl
Menaquinone; DMK-7

Fatty acids; ω9c C18:1 (63%),
anteiso-C15:0 (10%),
anteiso-C17:0 (8%),
C16:0(4%), C18:0(4%)

Mycolic acids; none

亜綱; *Rubrobacteridae*
目; *Solirubrobacterales*
新科; *Patulibacteraceae* fam. nov.

KV-614 株の透過型電子顕微鏡写真

図4 ■ *Patulibacter minatonensis* KV-614^T の分類学的特徴

図5 ■ 植物の根から分離された新属新種の放線菌

(9株, 2種)の順で多数を占め, 土壌中で最も頻度の高い *Streptomyces* 属は4株のみであった。さらに, この中には, 新属 *Phytohabitans suffuscus* K07-0523^{T(14)}と命名し提唱した菌株が含まれており, この菌株と同一菌株が9株分離された。本属の菌株は, ほかの場所で採取したキンギンソウや, スイバ, ドクダミなどからも分離され, 分類学的研究の結果新たに3種 (*P. rumisis*, *P. houttuyniae*, *P. flavus*) を提唱した。また, もう一つの特徴として, 植物の根から *Actinoallomurus* 属の菌株が高頻度に分離され, *Actinoallomurus radicum* K08-0128^T, *A. lilicearum* K10-0485^T, *A. vinaceus* K10-0528^Tなどを新たに提唱した。*Actinoallomurus* 属の菌株は, その生産物質が多様であるという報告があり, われわれの経験においても本属に同定された菌株から新物質アクチノアロライドを発見することができた⁽¹⁵⁾。結果として, 植物の根の内部から新属 *Rhizocola hellebori* K12-0602^{T(16)}を含む計2新属7新種を公表した⁽¹⁷⁾。

一方, これらの根の周囲, すなわち根圏土壌4試料においては, *Streptomyces* 属が優位を占め, 希少放線菌の分離頻度は低く, 根内部とは異なるコロニー出現頻度を示した。一般に土壌試料から分離される放線菌の90%以上が *Streptomyces* 属を占めると言われているが, 筆者らの今回の実験結果もそれを支持するものであった。長年に渡り数多くの土壌試料から放線菌の分離を行ってきたが, そのほとんどが *Streptomyces* 属菌株であった。特定の希少放線菌を得るためには, その菌株の特徴を利用した選択分離, すなわち, 抗生物質耐性, 胞子の耐熱性あるいは運動性の利用など, さまざまな工夫を必要がある。しかし, 今回の結果を見る限り, 植物の根の内部では, これらの放線菌は希少とはいえないコロニー出現頻度であった。根圏土壌と植物の根内部から分離される菌株の種類が大きく異なることの要因や, これら内生菌の役割も未解明である。また, 表面殺菌の方法などにより表層に近い部分に生息している放線菌は殺菌されている可能性もあり, これらの結果だけでフローラを議論することはできないが, 少なくとも, 試料として植物の根を用いることで多くの希少放線菌を分離することができ, 新規物質探索のための微生物資源の拡大につながったと言える。分離された植物内生放線菌から, 上記のアクチノアロライドの他に, 次に述べるスクリーニング方法で新規物質トレハンジェリンも見いだされた。

新規化合物を得るためのもう一つのアプローチ

「大村グループ」は, 新規物質探索研究において常に

生物活性による探索と化学物質の構造上の特徴を利用して新規物質を見いだすという2つのアプローチで探索研究を行ってきた。先生は, 「微生物は無駄なものは作らないはずだ。」と常々言われ, 後者の探索研究で大きな発見となったのが, スタウロスポリンである(表2)。この物質は, 含窒素化合物を見いだすためにドラーゲンドルフ反応陽性を示す物質を取得し, 後にその生物活性を評価する, という方法で見いだされた化合物である。発見当初は抗真菌活性や血圧低下作用が知られたが, その約10年後に新たにプロテインキナーゼ阻害活性があることがわかり, 現在は生化学試薬として汎用されている。また, 同様の方法で1977年に発見された環状ポリペプチドのジチロマイシンは, 発見から37年後に翻訳伸長因子阻害活性が見いだされ, その生産菌も再び利用されている。新規化合物を発見すること, その生産菌が保存されていることの大切さを教えてくれる。

最近, この方法をさらに発展させ, 培養液抽出物のLC/UV-MS解析により新規性を予測し単離精製を進めるという physicochemical screening と名づけた方法で, 新たに分離される菌株やこれまでに新規物質生産菌として, あるいは既知物質生産菌として長期保存されてきた菌株を掘り起こし, 探索を始めた。この方法でアクチノアロライド⁽¹⁵⁾, トレハンジェリン⁽¹⁸⁾, マングロマイシン⁽¹⁹⁾などの興味深い構造の新規物質が希少放線菌の培養液から見いだされた。それぞれ, 抗トリパノソーマ作用, 細胞保護作用, 抗酸化作用などを有している。また, つい最近では, 43年前にストレプトマイシンの生産菌として保存していた菌株 *Streptomyces griseus* の培養液から, その構造にイミニウム⁽²⁰⁾を含む新規物質イミニマイシンが見いだされた(図6)。*S. griseus* は土壌試料から頻繁に分離される放線菌であり, これまでに *S. griseus* と同定された菌株から200以上の物質生産が報告されている。しかし, 筆者らの結果はこのように良く知られた菌株からでも screening の方法によっては新規物質発見の可能性が高いことを示している。

図6 ■ イミニマイシンの構造

表2 ■ Physicochemical screening により見出された化合物とその生物活性

検出	化合物	発見年	生産菌	生物活性 (発見年)
Dragendorff's reaction	Pyridicin	1973	<i>Streptomyces griseoflavus</i> NA-15 ^T	抗菌活性 (1973)
	NA-337 A	1974	<i>Streptomyces</i> sp. NA-377	脂質低下作用 (1974)
	TM-64	1975	<i>Thermoactinomyces antibiotics</i> TM-64	角膜反射刺激 (1975)
	Quinoline-2-methanol	1976	" <i>Kitasatoa griseophaeus</i> " PO-1227 ^T	血糖低下活性 (1976)
	Dityromycin	1977	<i>Streptomyces</i> sp. AM-2504	抗菌活性 (1977), 翻訳伸長因子 (EF-G) 阻害 (2014)
	Staurosporine	1977	<i>Lentzea albida</i> AM-2282	抗真菌・抗腫瘍活性 (1977), 血圧低下作用, プロテインキナーゼ阻害 (1986)
	1,3-Diphenethylurea	1978	<i>Streptomuces</i> sp. AM-2498	抗うつ活性 (1978), 脂肪細胞分化促進 (2011)
	Herquiline	1979	<i>Penicillium herquei</i> Fg-372	Herquiline B; 血小板凝集阻害 (1996)
	Neoxaline	1979	<i>Aspergillus japonicus</i> Fg-551	チューブリン重合阻害 (1974)
	Reductinomycin	1981	<i>Streptomyces xanthochromogenus</i> AM-6201	抗腫瘍・抗菌・抗真菌・抗ウイルス活性 (1981)
	Sespendole	2004	<i>Pseudobotrytis terrestris</i> FKA-25	MΦ脂質滴合成阻害, 抗菌活性 (2006)
	Spoxazomicin	2011	<i>Streptosporangium oxazolinicum</i> K07-0460 ^T	抗トリパノソーマ (2011)
LC/UV-MS	Actinoallolide	2011	<i>Actinoallomurus fulvus</i> MK10-036	抗トリパノソーマ (2011)
	Mangromicin	2011	<i>Lechevalieria aerocolonigenes</i> K10-0216	抗トリパノソーマ (2011), 抗酸化活性 (2013)
	Trehangelin	2012	<i>Polymorphospora rubra</i> K07-0510	細胞保護作用 (2012), コラーゲン生産促進活性 (2014)
	Iminimycin	2015	<i>Streptomyces griseus</i> OS-3601	抗菌活性 (2015)
	Sagamilactam	2015	<i>Actinomadura</i> sp. K13-0306	抗腫瘍活性 (2015)

参考: S. Ōmura, Splendid Gifts from Microorganisms, 5th Ed., 北里 (2015)

おわりに

放線菌は、多くの二次代謝産物を生産することが知られており、これまで発見された微生物由来の生物活性物質の半数以上が放線菌の生産物であるといわれ^(21, 22), また、その構造と生物活性の両面で多様性に富んでいる。

われわれは希少放線菌を含む多くの放線菌が与えてくれるたくさんの贈り物を見落としてきたのではないだろうか。すぐには、人間に有用だと評価されない化合物も将来の宝物と考えることはできないだろうか。

希少放線菌の代謝産物から新しい骨格の物質を見いだせたことは幸運であった。筆者らのこのわずかな経験からであるが、放線菌の特性を熟知している研究者と化合物に詳しい研究者が日常的に協同し合っていることがこの幸運をもたらしたのではないかと考える。新分類群の菌株が必ずしも新物質を生産するとは限らないが、常に新規微生物資源を開拓する姿勢で臨み、その過程で得られる、知識、経験、技術の積み重ねが大切なのではないかと思う。微生物菌株、化合物と合わせて、目に見えない知的財産の伝承も怠ってはならないことを実感する。

大村先生のノーベル生理学・医学賞受賞は、抗生物質の発見としてはペニシリン (1945年, フレミング, フローリー, チェーン), ストレプトマイシン (1952年, ワックスマン) に次いで3番目の受賞となる。日本に

は、約70年前、産・官・学の枠を超えて知恵を出し合いペニシリン製造に取り組み、委員会発足後わずか9カ月で国産ペニシリンの製造に成功したという貴重な経験がある。エバームメクチンは、産・学共同によって発見され、それが世界に大きく貢献したことが高く評価された。これは、まさに大村先生の卓越した先見の明と熱い研究者魂によって遂行されたものである。大村先生は、天然物探索研究における微生物資源の重要性を大村グループ内外に説いて下さった。時間と人手のかかる地味な研究であるが、そこが土台となる、と常におっしゃり励まして下さった。われわれ微生物に携わる者にとってどれだけ大きな支えとなったか計り知れない。この場をお借りして深く感謝の意を表したい。

また、大村先生が「微生物に学ぶ」「微生物に感謝する」という言葉をいろいろな場面で言っておられる。それは「微生物にはまだまだ私達人間の知らない能力が秘められているんですよ」、これを機会に「微生物資源を大切に、生かす道を探求しなさい」とおっしゃっているに違いない。

ここに掲載させていただいた研究は、北里大学特別栄誉教授 大村 智先生のご業績のなかの、筆者がかかわらせていただいた内容であります。また、大村先生のご指導のもと多くの研究員、学生さんによってなされたものであり、皆が先生のノーベル医学・生理学賞ご受賞を心より喜んでおります。27年前の学生さんがそ

の喜びを手紙で送っていただきました。この大村グループに一時在籍し先生のご指導をいただいたことを誇りに感じると書いてありました。誰もが同じ思いであります。

上記研究の中の希少放線菌の分離、培養、分類では松本厚子博士、稲橋佑起博士、physicochemical screeningによる物質の単離精製では中島琢自博士、稲橋博士の大きな努力があったことを特筆いたします。また、研究の基礎から研究者としての姿勢に至るまで、日常のご指導いただきました北里生命科学研究客員教授 岩井譲先生に心より御礼申し上げます。化合物の構造決定や生物活性評価では、塩見和朗教授、砂塚敏明教授、岩月正人博士、乙黒一彦博士にたいへんお世話になりました。

最後に、分離方法の開発や植物内生菌の分離では、微生物資源の研究の大切さをご理解いただきご支援いただきました(公財)発酵研究所に感謝申し上げます。また、大村先生に研究顧問をしていただいております当財団の寄附講座である創薬資源微生物学研究室で physicochemical screening をテーマに中島博士が運営責任者として鋭意新物質探索に邁進していることを申し添えます。

文献

- 1) R. W. Burg, B. M. Miller, E. E. Baker, J. Birnbaum, S. A. Durrie, R. Hartman, Y.-L. Kong, R. Monaghan, G. Olsen, I. Putter *et al.*: *Antimicrob. Agents Chemother.*, **15**, 361 (1979).
- 2) Y. Takahashi, A. Matsumoto, A. Seino, J. Ueno, Y. Iwai & S. Ōmura: *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, **52**, 2163 (2002).
- 3) 高橋洋子: “放線菌と生きる”, 日本放線菌学会編, みみずく舎, 2011. p. 195.
- 4) S. Ōmura: “Splendid Gift from Microorganisms,” 5th Ed. Kitasato Institute for Life Sciences, Kitasato Univ., 2015.
- 5) A. Matsumoto, Y. Takahashi, M. Mochizuki, A. Seino, Y. Iwai & S. Ōmura: *Actinomycetology*, **12**, 48 (1998).
- 6) Y. Takahashi & S. Ōmura: *Int. J. Gen. Appl. Microbiol.*, **49**, 141 (2003).
- 7) A. Matsumoto, Y. Takahashi, Y. Iwai & S. Ōmura: *Actinomycetology*, **20**, 30 (2006).
- 8) Y. Takahashi, S. Katoh, N. Shikura, H. Tomoda & S. Ōmura: *J. Gen. Appl. Microbiol.*, **49**, 263 (2003).
- 9) T. Nakashima, T. Seki, A. Matsumoto, H. Miura, E. Sato,

Y. Niwano, M. Kohno, S. Ōmura & Y. Takahashi: *J. Biosci. Bioeng.*, **110**, 304 (2010).

- 10) T. Nakashima, S. Ōmura & Y. Takahashi: *J. Biosci. Bioeng.*, **14**, 275 (2012).
- 11) Y. Takahashi, A. Matsumoto, K. Morisaki & S. Ōmura: *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, **56**, 401 (2006).
- 12) 高橋洋子: *Japanese J. Antibiot.*, **65**, 133 (2012).
- 13) T. Seki, A. Matsumoto, S. Ōmura & Y. Takahashi: *J. Antibiot.*, doi: 10.1038/ja.2015.67 (2015).
- 14) Y. Inahashi, A. Matsumoto, H. Danbara, S. Ōmura & Y. Takahashi: *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, **60**, 2652 (2010).
- 15) Y. Inahashi, M. Iwatsuki, A. Ishiyama, A. Matsumoto, T. Hirose, J. Oshita, T. Sunazuka, W. Panbangred, Y. Takahashi, M. Kaiser *et al.*: *Org. Lett.*, **17**, 864 (2015).
- 16) A. Matsumoto, Y. Kawaguchi, T. Nakashima, M. Iwatsuki, S. Omura & Y. Takahashi: *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, **64**, 2706 (2013).
- 17) 高橋洋子: バイオサイエンスとインダストリー, **72**, 366 (2014).
- 18) T. Nakashima, R. Okuyama, Y. Kamiya, A. Matsumoto, M. Iwatsuki, Y. Inahashi, K. Yamaji, Y. Takahashi & S. Omura: *J. Antibiot.*, **66**, 311 (2013).
- 19) T. Nakashima, M. Iwatsuki, J. Ochiai, Y. Kamiya, K. Nagai, A. Matsumoto, A. Ishiyama, K. Otoguro, K. Shiomi, Y. Takahashi *et al.*: *J. Antibiot.*, **67**, 253 (2014).
- 20) T. Nakashima, R. Miyano, M. Iwatsuki, T. Shirahata, T. Kimura, Y. Asami, Y. Kobayashi, K. Shiomi, Y. Takahashi & S. Ōmura: *J. Antibiot.*, in press.
- 21) D. J. Newman & G. M. Greg: *J. Nat. Prod.*, **75**, 311 (2012).
- 22) K. Tiwari & R. K. Gupta: *Crit. Rev. Biotechnol.*, **32**, 108 (2012).

プロフィール

高橋 洋子 (Yoko TAKAHASHI)

＜略歴＞1969年北里衛生科学専門学院卒業／1967年(社)北里研究所職員／1985年保健学博士／2001年北里大学北里生命科学研究客員教授／2003年同教授／2004年北里大学大学院感染制御科学府教授 (2013年退任)／2013年北里大学北里生命科学研究客員教授創薬資源微生物学寄附講座コーディネーター, 現在に至る＜研究テーマと抱負＞微生物培養液を用いて, 化学物質の物理化学的性状から新規性を予測して物質を探索する。人間の役に立つ物質を生産していないからと言って, 放置されてきた微生物も実は将来役に立つ化合物を生産している可能性が大きい＜趣味＞演劇鑑賞, 庭いじり

Copyright © 2016 公益社団法人日本農芸化学会
DOI: 10.1271/kagakutoseibutsu.54.10