

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：14603

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25252065

研究課題名(和文) 酵母における一酸化窒素の生成機構と生理的役割の解明

研究課題名(英文) Synthetic mechanism and physiological role of nitric oxide in yeasts

研究代表者

高木 博史 (Takagi, Hiroshi)

奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス研究科・教授

研究者番号：50275088

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,900,000円

研究成果の概要(和文)：酵母 *Saccharomyces cerevisiae* において、Dre2がTah18依存的なNO合成を阻害すること、酸化ストレスに応答して、Dre2がTah18との複合体から解離することを見出し、Dre2によるNO合成の制御機構を提唱した。また、NOは高温ストレス耐性に寄与する一方で、高濃度の過酸化水素存在下で細胞死を誘導することから、二面性(細胞保護・細胞毒性)が示唆された。さらに、病原真菌(*Candida glabrata*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*) において、NOと増殖・感染・病原性との関連を示唆する結果を得た。

研究成果の概要(英文)：The flavoprotein Tah18 is involved in NO synthase (NOS)-like activity and Tah18-dependent NO synthesis confers high-temperature stress tolerance on the budding yeast *Saccharomyces cerevisiae*. We showed that NOS-like activity requiring Tah18 induced cell death upon treatment with H₂O₂. Our findings indicate that the Tah18-Dre2 complex regulates cell death as a molecular switch via Tah18-dependent NOS-like activity in response to oxidative stresses. We also studied the antioxidative mechanism by NO. NO increased the transcription of the CTR1 gene encoding copper transporter, the intracellular copper content, the activity of superoxide dismutase Sod1, and the cell viability in a manner dependent on Mac1. Thus, Tah18-dependent NO synthesis exhibits dual effects, cell protection and death, in yeast. Our results also suggest that NO is involved in the growth, infection and pathogenicity of the pathogenic yeasts and fungi, *Candida glabrata*, *Cryptococcus neoformans* and *Aspergillus fumigatus*.

研究分野：応用微生物学

キーワード：酵母 一酸化窒素 酸化ストレス シグナル伝達 病原真菌

1. 研究開始当初の背景

哺乳類の細胞内でアルギニンと酸素から NO 合成酵素 (NOS) によって生成する NO は、血圧調節、神経伝達、アポトーシス、感染・炎症・免疫、酸化ストレス耐性など幅広い生命現象に関わっている (*J. Exp. Biol.*, **211**, 114, 2008)。NO はグアニル酸シクラーゼを活性化し、cGMP レベルを増加させる。増加した cGMP が二次メッセンジャーとして、リン酸化酵素やイオンチャネル、ホスホジエステラーゼなどに結合し、血管機能や神経伝達など様々な生理反応を調節している。また、NO は直接的なニトロソ化やニトロ化を通して、タンパク質の翻訳後修飾を行っている。特に、システインのチオール基に NO が共有結合する S-ニトロソ化は、転写因子などの活性を制御することで遺伝子の転写を調節し、多くの生理機能に関与している。さらに、NO は活性酸素種 (ROS) との反応によって毒性の高い活性窒素種 (パーオキシナイトライト) を生成し、タンパク質や脂質、核酸に酸化やニトロ化を惹起するため、様々な病態との関連も注目されている。

酵母 *Saccharomyces cerevisiae* においても、NO はストレス応答経路に関与していると考えられ、低濃度の NO 処理が細胞に高静水圧や銅に対する耐性を付与するという結果が報告されている (*FEMS Yeast Res.*, **3**, 341, 2003)。また、過酸化水素で誘導されるアポトーシスに NO が関与している可能性もある (*J. Cell Sci.*, **120**, 3279, 2007)。これまでに、酵母の細胞内で一般的な NOS 活性が検出されること、哺乳類 NOS の抗体に反応するタンパク質が存在することが報告されている (*Biochem. Mol. Biol. Int.*, **45**, 1081, 1998)、酵母のゲノムには哺乳類 NOS のオルソログが存在しないため、NO の生成機構や生理機能についてはほとんど研究が進んでいない。

研究代表者は最近、実験室酵母 *S. cerevisiae* Σ 1278b 株の細胞内で、高温処理 (39°C) のような ROS レベルが上昇する酸化ストレスに伴い、プロリンオキシダーゼ Put1 と N-アセチルトランスフェラーゼ Mpr1 (*PNAS*, **101**, 12616, 2004) の発現が誘導され、プロリンからのアルギニン (Arg) 合成が亢進されること、および増加した Arg から NO が生成されることを見出した (Nishimura *et al.*, *FEMS Yeast Res.*, **10**, 687, 2010; *BBRC*, **430**, 137, 2013)。また、NOS 活性依存的に生成する NO が細胞の酸化ストレス耐性に寄与することも判明した。興味深いことに、パン酵母 (産業酵母) にも同様の機構が存在し、NO 合成系の強化により製パン過程の酸化ストレス (乾燥、冷凍) に対する耐性と生地発酵力の向上に成功した (*Microbial Cell Fact.*, **11**:40 doi:10.1186/1475-2859-11-40, 2012)。

酵母 *S. cerevisiae* のオキシドレダクターゼと推定される機能未知タンパク質 (27 種) の中から、フラボタンパク質 Tah18 が NO 生成に関与し、細胞のストレス耐性に寄与するこ

とを見出した。Tah18 は基質特異性や補酵素要求性などの点で哺乳類 NOS と類似の性質を示すが、一次構造上オキシゲナーゼドメインがなく、活性化にカルモジュリンは必要ない。Tah18 は複合体を形成する Dre2 の鉄硫黄クラスターに FAD と FMN を介して電子を転移するタンパク質として報告されている (*Nat. Chem. Biol.*, **6**, 758, 2010)、NO 生成への関与は初めての知見である。また、Dre2 が Tah18 依存的な NOS 活性を阻害していることも判明した。さらに、NO の下流シグナル経路を解析したところ、NO が銅代謝に関与する転写因子 Mac1 の活性を制御し、スーパーオキシドジスムターゼ Sod1 の活性上昇を介して、酸化ストレス耐性を付与している可能性が示された。以上の結果から、「酵母は酸化ストレスに伴って増加した Arg から Tah18 依存的に NO を生成し、ストレス耐性を獲得する」という新しいモデルを提唱し (図 1)、酵母における NO の生成機構と生理的役割の解明をめざす研究を着想した。

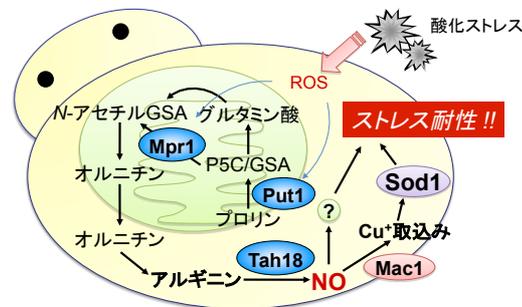


図1 酵母におけるNOの生成機構と生理的役割

一方、深在性真菌症の重要な起因菌である病原真菌 (*Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* など) はヒトに感染する際、温度・低酸素・栄養などのストレスに応答して耐性を獲得し、病原性を示すことから、NO がストレス耐性や病原性に関与する可能性があるが、これまで NO に関する研究はほとんど行われていない。

2. 研究の目的

本研究では、酵母 *S. cerevisiae* で見出した NO の生成機構と生理的役割について、以下の3点に取り組む。

(1) NO の生成機構の解析

Tah18 が関与する NOS 活性に着目し、Dre2 による NOS 活性制御機構の解析、Tah18 が関与する NOS 活性発現機構の解析 (Tah18 の相互作用タンパク質の探索・機能部位・細胞内局在の解析など)、哺乳類の Tah18 オルソログ (Ndor1) の機能解析などを行う。

(2) NO の生理的役割の解析

シグナル分子としての NO に着目し、NO による Mac1 のニトロソ化と抗酸化機構の解明、NO によるニトロソ化タンパク質の同定と抗酸化能との関連性の解析、NO に応答する新規なシグナル伝達系・代謝系の解析などを行う。

(3) 病原真菌における NO の生成機構・生理的役割の解析と病原性への寄与の検証

S. cerevisiae の NO 生成に關与する酵素 (Mpr1, Tah18) のオルソログ遺伝子が存在し、深在性真菌症の重要な起因菌である病原真菌 (*C. neoformans*, *C. albicans*, *A. fumigatus* など) を用いて、NO と増殖、感染、病原性との關連性に着目し、解析する。

3. 研究の方法 および 4. 研究成果

(1) NO の生成機構の解析

研究代表者は、酵母 *S. cerevisiae* において、高温ストレスにตอบสนองして Arg 依存的に NO が合成され、細胞のストレス耐性に寄与すること、この NOS 活性にフラボタンパク質の Tah18 が關与することを明らかにした。既知の NOS は NADPH からの電子の受け渡しを行なうレダクターゼドメインと、基質の結合を行なうオキシゲナーゼドメインから構成される。しかし、Tah18 には NOS 活性に必須のオキシゲナーゼドメインが欠落しており、Tah18 が關与する NO 合成の詳細な機構は不明である。最近、Tah18 との相互作用が知られている Dre2 タンパク質が酵母の NOS 活性を阻害する可能性を見出した (図 2)。

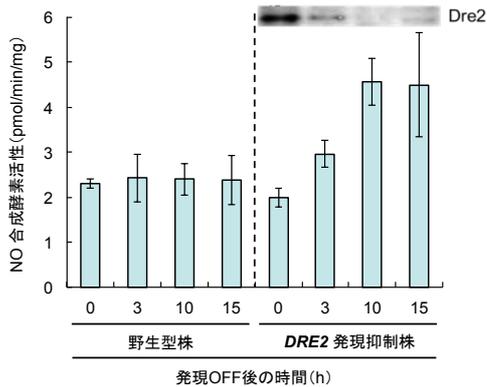


図2 Dre2によるTah18依存的なNOS活性の阻害

本研究では、これまでの知見から「非ストレス下では Dre2 が Tah18 と相互作用することで Tah18 依存的な NOS 活性を抑制し、ストレスに応じた Tah18-Dre2 複合体の解離により遊離した Tah18 が NOS 活性に寄与する」という仮説を立て、酵母の新規ストレス応答的な NO 合成とその制御機構の解析を行った。

上記モデルの検証のため、Tah18 と Dre2 それぞれにタグを融合した共過剰発現株を作製し、プルダウン後のウェスタン解析により、高温や過酸化水素処理後の Tah18-Dre2 複合体の割合を非ストレス下のものと比較した。その結果、興味深いことに、高温や過酸化水素処理後5分でTah18-Dre2複合体の割合が低下した。また、過酸化水素処理1時間でその割合はさらに減少した (図 3)。

以上の結果は「非ストレス下では、Dre2 は Tah18 と相互作用することで Tah18 依存的な NOS 活性を抑制し、NO が過剰合成されない

よう制御しているが、酸化ストレスにตอบสนองして Dre2 が Tah18 から解離・分解することによって遊離した Tah18 が NOS 活性に寄与する。」という仮説を支持している。酵母 *S. cerevisiae* において、Dre2 が酸化ストレスのセンサー分子として働き、NO 合成を制御する機構を初めて提唱した (図 4)。

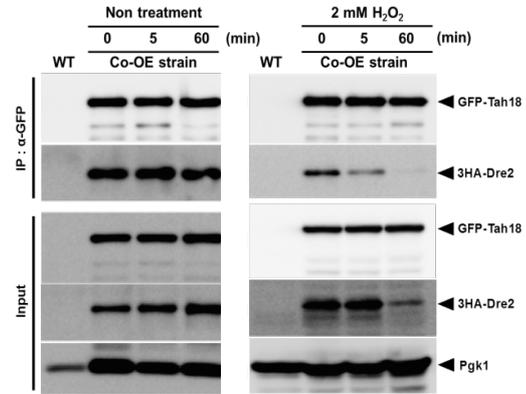


図3 酸化ストレスにตอบสนองしたTah18-Dre2複合体の解離



図4 Dre2によるTah18依存的なNO合成の制御機構

(2) NO の生理的役割の解析

これまでの結果から、高温ストレス下で生成した NO によって活性化された転写因子 Mac1 が銅の取り込みを促進し、Sod1 を活性化することで、高温に伴い細胞内に発生する ROS が除去され、ストレス耐性を獲得するというモデルを考えている。そこで、哺乳類 NOS の阻害剤 (NAME) を添加した条件で、高温ストレス処理後の生存率を測定したところ、Mac1 遺伝子破壊 ($\Delta mac1$) 株では野生型株に比べて有意な生存率の低下が認められた。また、野生型株では細胞内銅含量、Sod1 活性ともに高温ストレス下で上昇するのに対し、 $\Delta mac1$ 株や NAME 処理した野生型株では両者の上昇は見られなかった。高温ストレス下では Mac1 の標的である銅トランスポーター遺伝子 *CTR1* の転写量が増加していたが、NAME 処理によって転写量の増加は抑制された。これらの結果は、高温ストレス下で発生する NO が Mac1 を活性化し、銅の取り込み系を亢進することで銅含量を増加させ、Sod1 活性の上昇を引き起こし、耐性を獲得するという仮説を支持している (図 5)。

一方、過酸化水素処理条件下において *TAH18* 遺伝子の過剰発現が細胞死を誘導することが報告されている。そこで、Tah18 依存的に生成する NO と細胞死との關連性を検証した。まず、NO 特異的蛍光プローブ (DAF-FM DA) を用いて細胞内の NO レベルを測定した。その結果、酵母の野生型株を過酸化水素処理した時に観察される NO 生成が、

TAH18 遺伝子の発現抑制や NAME により抑制された。この結果から、過酸化水素処理条件下で Tah18 依存的な NOS 様活性により NO が合成されることが示された (図 6)。

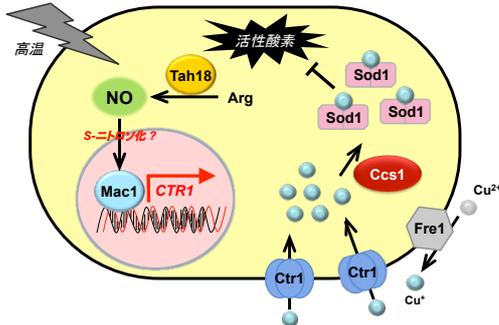


図5 NOによる高温ストレス耐性機構

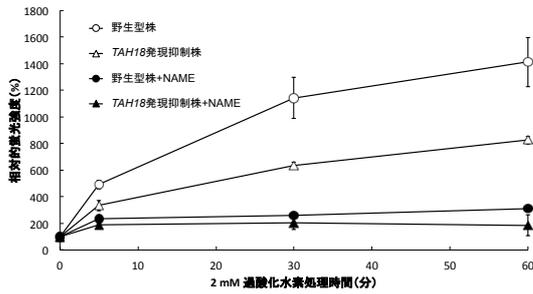


図6 Tah18依存的なNOS様活性によるNO合成

また、DRE2 過剰発現株では、TAH18 発現抑制株と同程度まで NO 合成が低下したことから、Dre2 が酵母の NOS 様活性を阻害することが示唆された。さらに、過酸化水素処理後の細胞生存率測定により細胞死の程度を評価したところ、TAH18 発現抑制や NAME 処理により細胞死は有意に阻害された。興味深いことに、TAH18 発現抑制株に NAME を処理しても細胞死の阻害効果は見られなかったことから、Tah18 依存的な NOS 様活性により合成される NO が細胞死誘導に寄与するものと考えられた。

以上の知見から、Tah18-Dre2 複合体が過酸化水素処理により解離することで遊離した Tah18 に依存的に合成される NO が細胞死を誘導するモデルを考えている (図 7)。また、ヒトの心臓血管系で報告されているように、酵母においても NO は、ストレスの種類や条件に応答して二面性 (細胞保護・細胞毒性) を有していることが示唆された (図 8)。

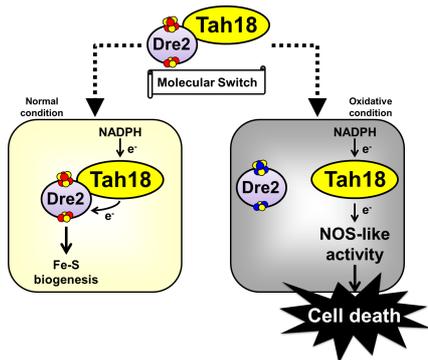


図7 Tah18-Dre2複合体によるNOの合成制御機構

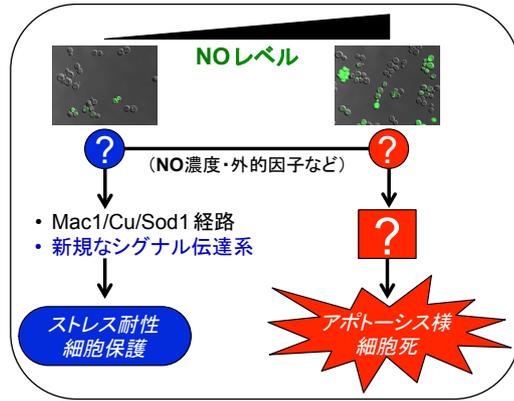


図8 酵母におけるNOの二面性

(3) 病原真菌における NO の生成機構・生理的役割の解析と病原性への寄与の検証

本研究では、近年の薬剤耐性株の出現率が高いこと、および研究分担者が遺伝子発現の制御系を確立したことなどの理由から、当初の研究目的に記載した *C. albicans* ではなく、*C. glabrata* を使用して研究を進めた。

まず、*C. glabrata* において Tah18 オルソログ遺伝子 (*CgTAH18*) の発現抑制株を作製し、マウスマクロファージに貪食させた。その結果、*CgTAH18* の発現抑制株は野生型株に比べてマクロファージ内での増殖率が高かったことから、*CgTAH18* が病原性に関与している可能性が示唆された。また、カイコ幼虫のテトラサイクリン転写抑制系を用いた *in vivo* 必須遺伝子の判定法を開発し、*CgTAH18* が *C. glabrata* の生育や病原性の発現に必須であることを示す結果を得た (図 9) (投稿中)。さらに、*CgTAH18* の発現抑制株は野生型株より毒性が低下したことから、NO 合成と感染との関連性が示唆された。

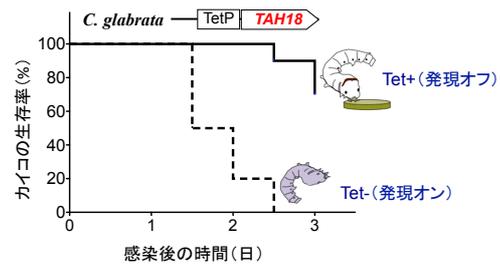


図9 *C. glabrata*のTAH18が病原性に及ぼす影響

次に、*C. neoformans* において、プロモーター部位を改変して Tah18 オルソログ遺伝子 (*CnTAH18*) の発現抑制株を構築したところ、生育が抑制されたことから、*CnTAH18* は生育に必須な遺伝子であることが示唆された。また、銅イオンによって *CnTAH18* の発現を誘導する系を構築し、銅キレーター添加によって生育が悪化することを確認した。さらに、Mpr1 オルソログ遺伝子 (*CnMPR1*) の破壊株を作製し、解析を行った。その結果、50°Cの熱ショックに対し、破壊株では野生型株より感受性が高くなることが示唆された。

さらに、*A. fumigatus* において、Mpr1 オル

ソログ遺伝子 (*AfMpr1*) の破壊株および高発現株を作製し、表現型解析を行った。その結果、*AfMpr1* 破壊株は *Mpr1* の基質であるアゼチジン-2-カルボン酸 (AZC) に対する感受性が観察されたことから、*Mpr1* が *N*-アセチルトランスフェラーゼとして機能することが示唆された。また、これらの株は高温ストレスや酸化ストレスに対して、野生型株と変わらない表現型を示した。一方、*Tah18* オルソログ遺伝子 (*AfTAH18*) の発現抑制株を構築したところ、生育が抑制されたことから、*AfTAH18* は生育に必須な遺伝子であることが示唆された。また、*A. fumigatus* の培養時に、過酸化水素添加や高温処理を行うと、NO 特異的蛍光プローブによる染色が菌糸内に確認できたことから、これらの酸化ストレスに応答した NO の生成が示唆された (図 10)。

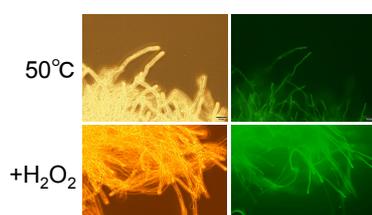


図10 *A. fumigatus*におけるNOの産生

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 7 件)

1. Yuki Yoshikawa, Ryo Nasuno, Nobuhiro Kawahara, Akira Nishimura, Daisuke Watanabe, Hiroshi Takagi: Regulatory mechanism of the flavoprotein *Tah18*-dependent nitric oxide synthesis and cell death in yeast. *Nitric Oxide*, **57**, 85-91 (2016). 査読有
2. Rika Indri Astuti, Daisuke Watanabe, Hiroshi Takagi: Nitric oxide signaling and its role in oxidative stress response in *Schizosaccharomyces pombe*. *Nitric Oxide*, **52**, 29-40 (2016). 査読有
3. 高木博史, 那須野 亮: 酵母に見出した新規な抗酸化酵素「*N*-アセチルトランスフェラーゼ *Mpr1*」. 化学と生物, **53**, 148-155 (2015). 査読有
4. Ryo Nasuno, Miho Aitoku, Yuki Manago, Akira Nishimura, Yu Sasano, Hiroshi Takagi: Nitric oxide-mediated antioxidative mechanism in yeast through the activation of the transcription factor *Macl*. *PLoS One*, **9(11)**, e113788 (2014). 査読有
5. 高木博史: 製パンプロセスにおけるパン酵母のストレス耐性: プロリン・アルギニン代謝と育種への応用. 日本食品微生物学会雑誌, **31**, 185-193 (2014). 査読有
6. 高木博史: 一酸化窒素を介した酵母の新しい抗酸化メカニズムとその応用. バイ

オサイエンスとインダストリー, **71**, 343-345 (2013). 査読有

[学会発表] (計 40 件)

1. 高木博史: 酵母における酸化ストレス下における一酸化窒素の合成機構と生理機能の解析. 日本農芸化学会 2016 年度大会シンポジウム「酸素微生物学 ~微生物に学ぶ「酸素リモデリング」とその応用~」, 2016.3.27-30, 札幌コンベンションセンター (北海道札幌市).
2. 吉川雄樹, 那須野 亮, 渡辺大輔, 高木博史: 酵母に見出した酸化ストレス応答的な NO 生成とその制御機構. 第 38 回分子生物学会年会・第 88 回生化学会大会合同大会, 2015.12.1-4, 神戸ポートアイランド (兵庫県神戸市).
3. Hiroshi Takagi: Nitric oxide-mediated antioxidative mechanism in *Saccharomyces cerevisiae* and its application to baker's yeast. The 27th Annual Meeting of the Thai Society for Biotechnology and International Conference (TSB2015). 2015.11.17-20, Bangkok, Thailand.
4. Hiroshi Takagi: Nitric oxide-mediated antioxidative mechanism in *Saccharomyces cerevisiae* and its application to fermentation. *Microbial Stress: From Molecules to Systems*, 2015.11.12-15, Sitges, Spain.
5. 比留間淳一郎, 宇野 潤, 原田和俊, 矢口貴志, 比留間政太郎, 知花博治, 高木博史: *Candida glabrata* TC 転写抑制系によるカイコを用いた *in vivo* 必須遺伝子の評価系の構築. 第 59 回日本医真菌学会総会・学術総会, 2015.10.9-10, さっぽろ芸文館 (北海道札幌市).
6. Hiroshi Takagi: Nitric oxide-mediated antioxidative mechanism in *Saccharomyces cerevisiae* and its application to baker's yeast. The 27th International Conference on Yeast Genetics and Molecular Biology (ICYGMB), 2015.9.6-12, Trentino, Italy.
7. Yuki Yoshikawa, Ryo Nasuno, Hiroshi Takagi: Regulatory mechanism and physiological role of the flavoprotein *Tah18*-dependent nitric oxide synthesis in yeast. The 27th International Conference on Yeast Genetics and Molecular Biology (ICYGMB), 2015.9.6-12, Trentino, Italy.
8. 那須野 亮, 高木博史: 酵母 *Saccharomyces cerevisiae* における一酸化窒素の合成とその生理機能. 真菌 NO 研究会, 2015.8.11, 奈良先端科学技術大学院大学 (奈良県生駒市).
9. 宇野 潤, 佐藤美智代, 高木博史, 知花博治: 病原酵母 *Candida glabrata* の転写抑制系を用いた出芽酵母 NO 合成関連遺伝子のオルソログ (*Cg TAH18*) の機能解析. 真菌 NO 研究会, 2015.8.11, 奈良先端科学技術大学院大学 (奈良県生駒市).

10. 川本 進, 萩原大祐, 東江昭夫: 病原真菌病原真菌 (アスペルギルス糸状菌, クリプトコックス酵母) における一酸化窒素 (NO) の生成と生理機能の検討, 真菌 NO 研究会, 2015.8.11, 奈良先端科学技術大学院大学 (奈良県生駒市) .
 11. 吉川雄樹, 那須野 亮, 渡辺大輔, 高木博史: 酵母に見出した Tah18 タンパク質依存的な NO 生成と制御機構. 第 15 回日本 NO 学会学術集会, 2015.6.26-27, 千里ライフサイエンスセンター (大阪府豊中市) .
 12. Susumu Kawamoto, Eric V. Virtudazo, Zuzana Moranova, Misako Ohkusu, Kiminori Shimizu, Akio Toh-e, Hiroshi Takagi, Akiko Suganami, Yutaka Tamura, Vladislav Raclavsk: Towards understanding cell cycle regulation, hypoxic adaptation and nitric oxide (NO) signaling in *Cryptococcus neoformans*. 19th Congress of International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM), 2015.5.4-8, Merbourne, Australia.
 13. 吉川雄樹, 那須野 亮, 渡辺大輔, 高木博史: 酵母に見出したフラボタンパク質 Tah18 依存的な NO 合成とその制御機構. 日本農芸化学会 2015 年度大会, 2015.3.26-29, 岡山大学 (岡山県岡山市) .
 14. 佐藤裕士, 那須野 亮, 渡辺大輔, 高木博史: 酵母におけるフラボタンパク質 Tah18 依存的な細胞死誘導機構の解明. 日本農芸化学会 2015 年度大会, 2015.3.26-29, 岡山大学 (岡山県岡山市) .
 15. 知花博治: 病原性酵母を用いた病原性解明と抗真菌薬開発に向けた取り組み. 日本マイコトキシン学会第 76 回大会シンポジウム. 千葉大学亥鼻キャンパス記念講堂 (千葉県千葉市) .
 16. Hiroshi Takagi: Nitric oxide-mediated antioxidative mechanism in *Saccharomyces cerevisiae* and its application to baker's yeast. The 2014 International Meeting of the Federation of Korean Microbiological Societies (FKMS 2014), 2014.10.30-31, Seoul, South Korea.
 17. Hiroshi Takagi: Nitric oxide-mediated antioxidative mechanism of *Saccharomyces cerevisiae* and its application to industrial yeast. 31st International Specialized Symposium on Yeasts (ISSY31), 2014.10.9-12, Vipava, Slovenia.
 18. 那須野 亮, 相徳珠帆, 真砂裕紀, 西村明, 高木博史: 酵母における銅代謝関連転写因子 Mac1 を介した NO による高温ストレス耐性機構の解析. 酵母遺伝学フォーラム第 47 回研究報告会, 2014.9.1-3, 東京大学弥生講堂 (東京都文京区) .
 19. 高木博史: 酵母に見出した一酸化窒素による抗酸化機構とその応用. 第 186 回酵母細胞研究会例会, 2014.7.11, キリンビール (株) 横浜工場 (神奈川県横浜市) .
 20. Hiroshi Takagi: The flavoprotein Tah18-dependent NO synthesis confers high-temperature stress tolerance on yeast cells. The 8th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide, 2014.6.16-20, Cleveland, Ohio, U.S.A.
 21. Ryo Nasuno, Miho Aitoku, Yuki Manago, Akira Nishimura, Hiroshi Takagi: Nitric oxide-mediated antioxidative mechanism in yeast: the transcription factor Mac1-dependent activation of the superoxide dismutase Sod1. The 8th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide, 2014.6.16-20, Cleveland, Ohio, U.S.A.
 22. 吉川雄樹, 川原寛弘, 西村 明, 那須野亮, 高木博史: 酵母に見出した Tah18 タンパク質依存的な NO 生成の制御機構. 日本農芸化学会 2014 年度大会, 2014.3.27-30, 明治大学生田キャンパス (神奈川県川崎市) .
- [図書] (計 2 件)
1. Hiroshi Takagi, Jun Shima: Stress tolerance of baker's yeast during bread-making processes. "Stress Biology of Yeasts and Fungi: Application for Industrial Brewing and Fermentation" Hiroshi Takagi, Hiroshi Kitagaki (eds.) pp. 23-42 (2015).
 2. 高木博史: アミノ酸の代謝制御機構と産業酵母の育種への応用. 「酵母の生命科学と生物工学 一産業応用から基礎科学へ」(原島 俊, 高木博史 編), pp. 225-243 (2013).
- [その他]
- ホームページアドレス
<http://bsw3.naist.jp/takagi/takagi-j.html>
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
 高木 博史 (TAKAGI, Hiroshi)
 奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス研究科・教授
 研究者番号: 50275088
 - (2) 研究分担者
 川本 進 (KAWAMOTO, Susumu)
 千葉大学真菌医学研究センター・教授
 研究者番号: 80125921
 知花 博治 (CHIBANA, Hiroji)
 千葉大学真菌医学研究センター・准教授
 研究者番号: 30333488
 - (3) 研究協力者
 渡辺 大輔 (WATANABE, Daisuke)
 那須野 亮 (NASUNO, Ryo)