

令和2年度(2020年度)

ストレス微生物科学(高木研究室)

Laboratory of Applied Stress Microbiology



Manhattan from Empire State Building

Manhattan from Hoboken

Originality !!



Serendipity !!

ストレス微生物科学(高木研究室)

教授: 高木 博史 (西宮 → 吹田 → 静岡 → 名古屋)
(1982: 味の素 → 1995: 福井県立大 → 2006: 奈良先端大)

准教授: 木俣 行雄

助教: 那須野 亮、西村 明

秘書: 鳥澤 陽子

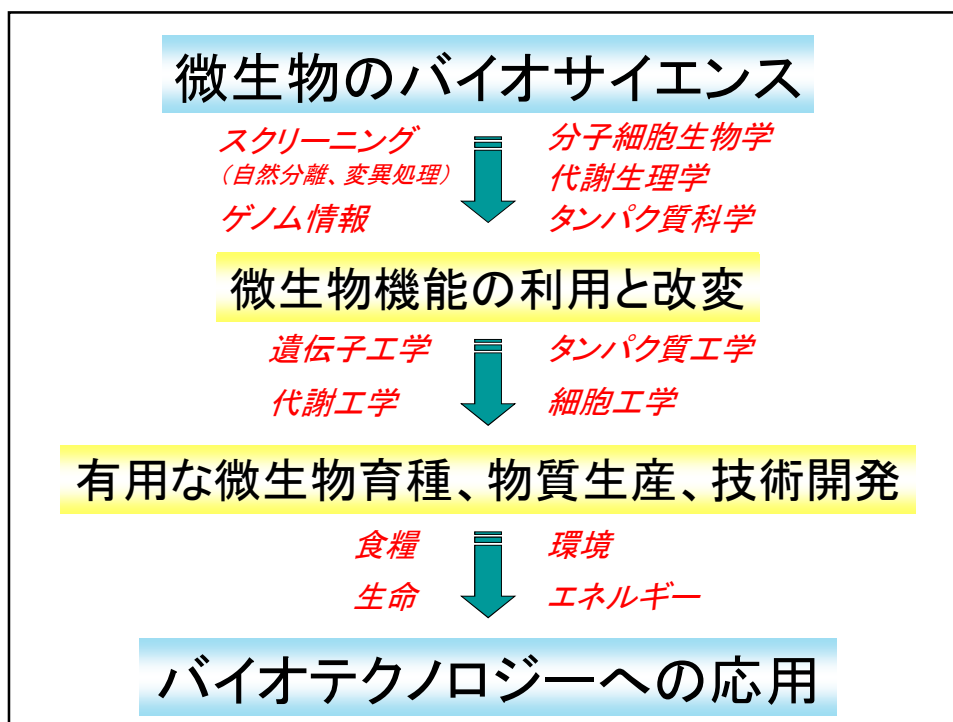
博士研究員 4 名、研究技術員 1 名
DC学生 11 名、MC学生 7 名 **+7名?**

留学生 7名!!

酵母
(実験室・産業)

細菌
(大腸菌・乳酸菌)

応用分子微生物学
(Applied Molecular Microbiology)



ストレス微生物科学(高木研究室)

酵母・大腸菌におけるストレス応答・適応・耐性機構

①プロリン ②アセチル化酵素Mpr1 ③一酸化窒素
④ユビキチンシステム ⑤ アミノ酸機能工学

<Keywords> 酸化ストレス、活性(酸素・窒素・硫黄)種、レドックス制御、アミノ酸(プロリン、アルギニン、バリン、ロイシン、リジン、システイン、グルタミン酸、フェニルアラニン、アラニン)、トランスポーター、ミトコンドリア、一酸化窒素、タンパク質活性制御(ニトロソ化、ユビキチン化、アセチル化、リン酸化) etc.

<企業との共同研究> テーブルマーク(パン酵母)、アサヒビール(ビール酵母)、月桂冠・奈良産振総センター(清酒酵母)、キッコーマン(醤油酵母)、三和酒類(焼酎酵母)、バイオジェット・石川酒造場(泡盛酵母)、テクノーブル(化粧品)、日揮(建設エンジニアリング)





酵母「小胞体」ストレス応答・タンパク質分泌機構

<Keywords> オルガネラ、タンパク質分泌、変性タンパク質、脂質、分子シャペロン、ストレスセンサー、神経変性疾患、エタノール etc.



酵母は基礎・応用研究の両面で重要な微生物

高等生物のモデル生物



細胞の自食「オートファジー」

大隅教授がノーベル賞
生理学・医学賞受賞!!

沖縄の伝統蒸留酒「泡盛」

高木教授が開発した
酵母による泡盛実用化!!

高いアルコール生産能

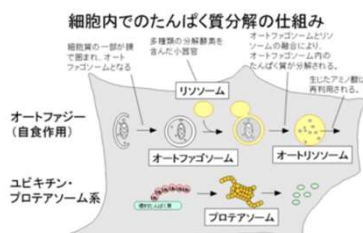
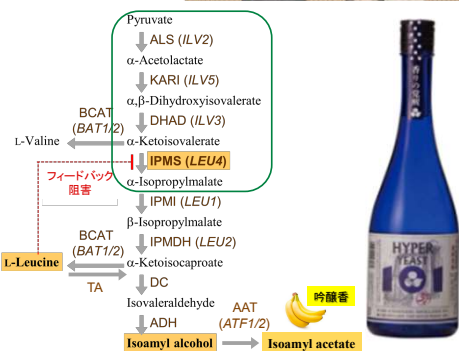


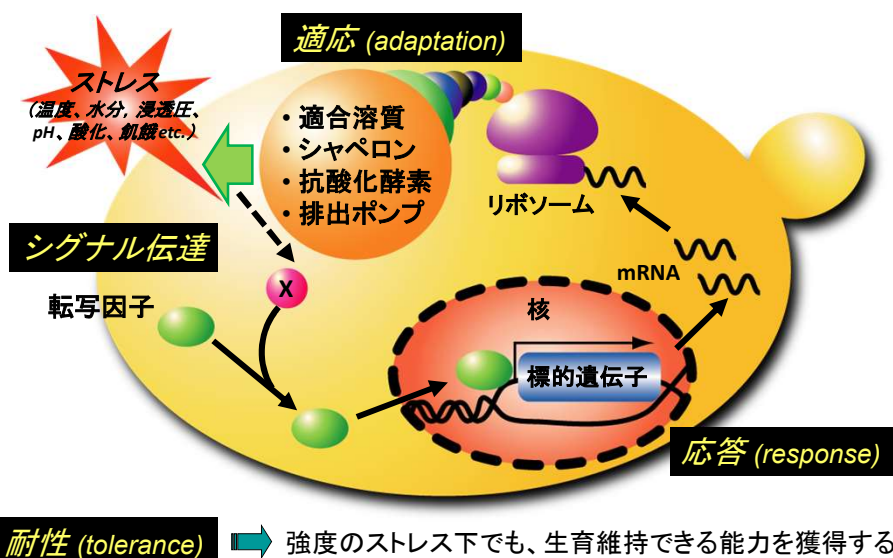
図1 オートファジーとユビキチン・プロテアソーム系の模式図

オートファジーではまず細胞質の一部が隔離膜によって取り囲まれ、細胞の成分をそのまま含んだオートファゴソームが形成されます。次にオートファゴソームと、分解酵素を含んだリソソームが融合することによってオートファゴソームの内容物がまとめて分解されます。
一方ユビキチン・プロテアソーム系では、ユビキチンという小さな標識が結合したたんぱく質だけがプロテアソームによって分解されます。



ストレスに対する細胞の応答・適応機構

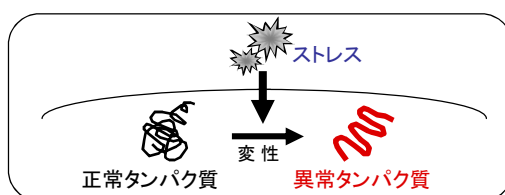
ストレス下で遺伝子発現を変化させ、必要な物質を合成し、障害を回避する



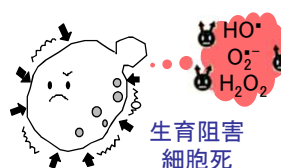
ストレス耐性機構の解明と産業酵母の育種への応用



タンパク質が変性、異常タンパク質として蓄積



活性酸素種の発生

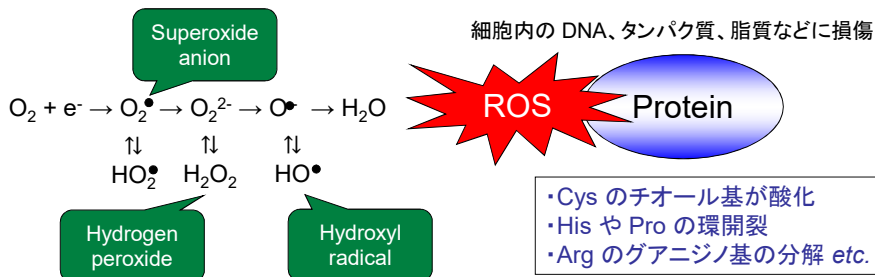


酵母の有用機能が制限、発酵生産力に限界

活性酸素種 (ROS) と酸化ストレス

活性酸素種 (Reactive Oxygen Species)

通常の酸素分子よりも活性化された状態 (不十分な還元状態)

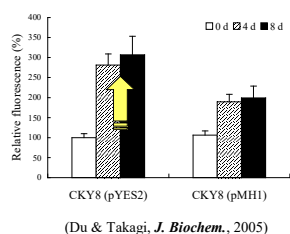


酸化ストレス (oxidative stress)

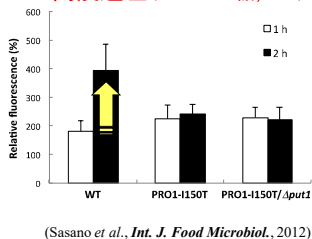
- 細胞内に生じる ROS を十分処理できない状態 (「抗酸化酵素」が働くが、処理しきれない)
- 好氣的生物は酸素呼吸により効率良く ATP を生産するが、ROS により酸化ストレスを受ける
- 動脈硬化、糖尿病、免疫疾患、ガン、老化、細胞死などとの関連性あり

発酵生産環境は酵母にとって酸化ストレスである

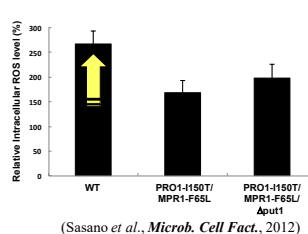
冷凍 (-20°C, 8 d)



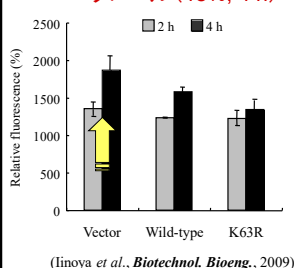
高浸透圧 (30%ショ糖, 2 h)



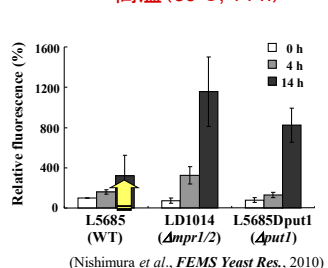
高温乾燥 (42°C, 90 min)



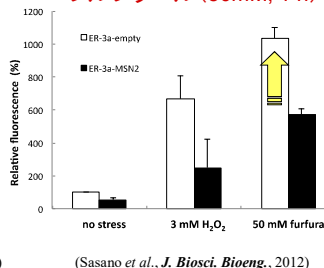
エタノール (18%, 4 h)



高温 (39°C, 14 h)



フルフラール (50mM, 1 h)



2020年度
日本農芸化学賞

酵母の新しいストレス耐性機構

ストレス!!

プロリン・アルギニン
代謝による保護

保護

変性

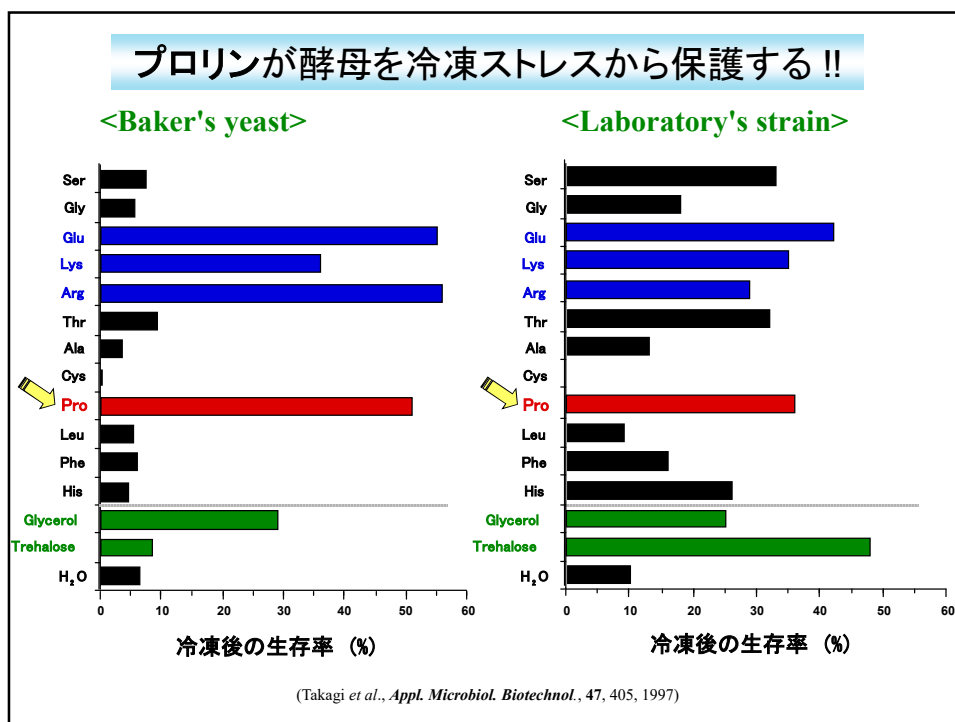
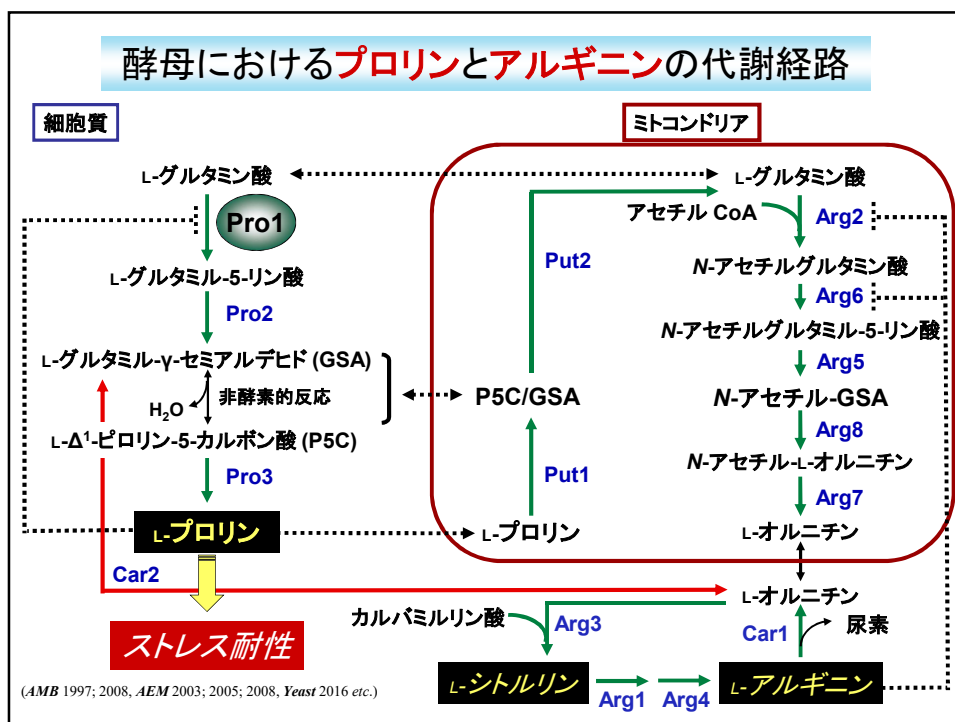
修復

分解

正常
タンパク質

異常
タンパク質

ユビキチンシステム
による修復・分解

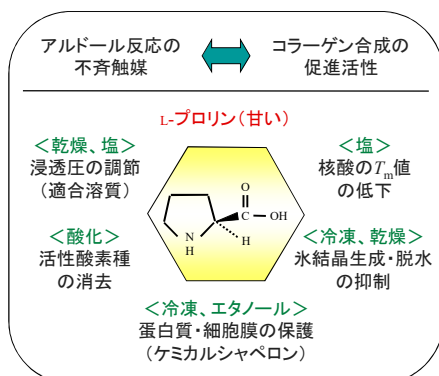


プロリン

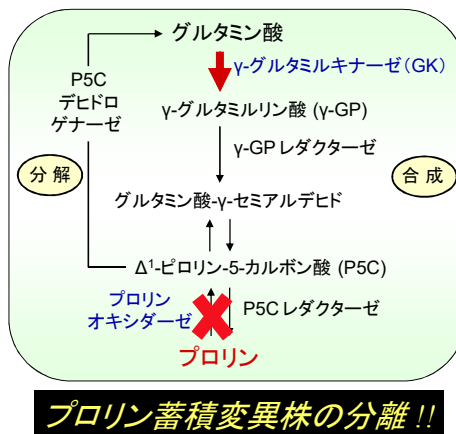
<植物、細菌> 乾燥や塩ストレスに応答し、浸透圧調節物質として機能

<酵母> 細胞内における生理機能や代謝調節機構は不明な点が多い

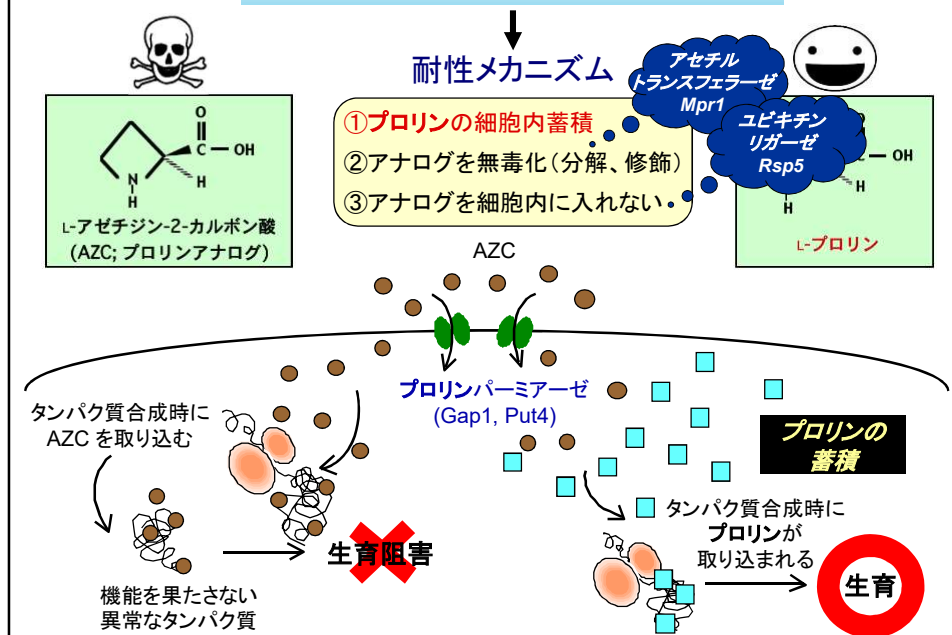
プロリンの生理機能



プロリンの代謝調節機構

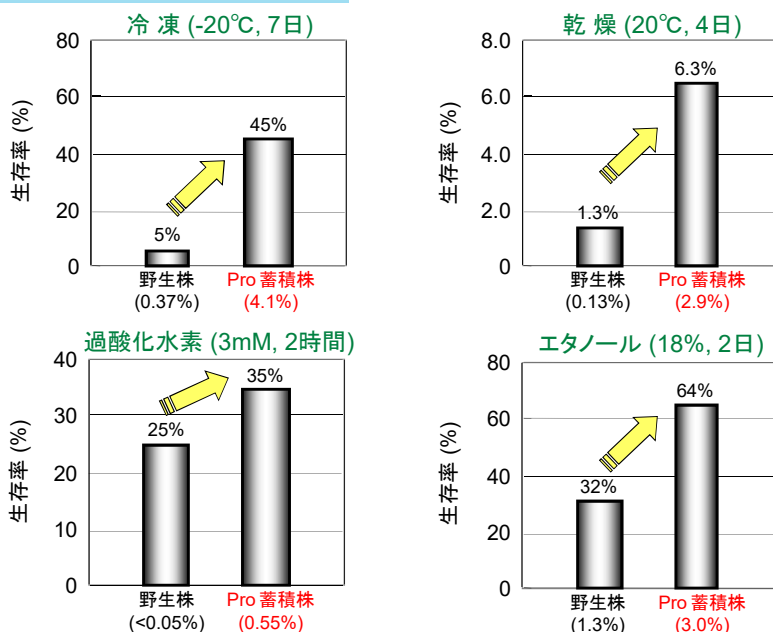


プロリンアナログによる生育阻害

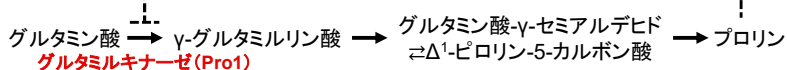


プロリンの細胞保護効果

Appl. Microbiol. Biotechnol., **47**, 405, 1997; *FEMS Microbiol. Lett.*, **184**, 103, 2000; *Appl. Environ. Microbiol.*, **69**, 6527, 2003; **71**, 8656, 2005.

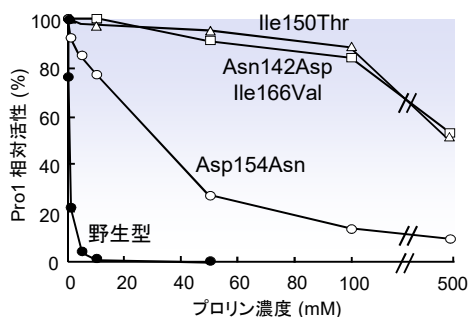


プロリンの高生産メカニズム



<変異型 Pro1>

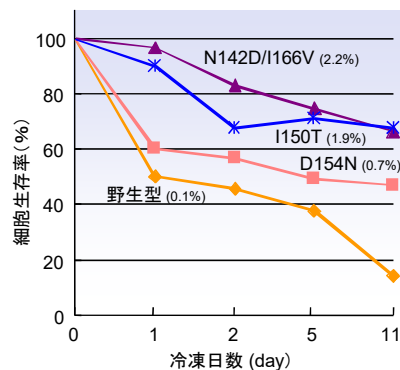
フィードバック阻害非感受性 $\rightarrow$ プロリン過剰合成



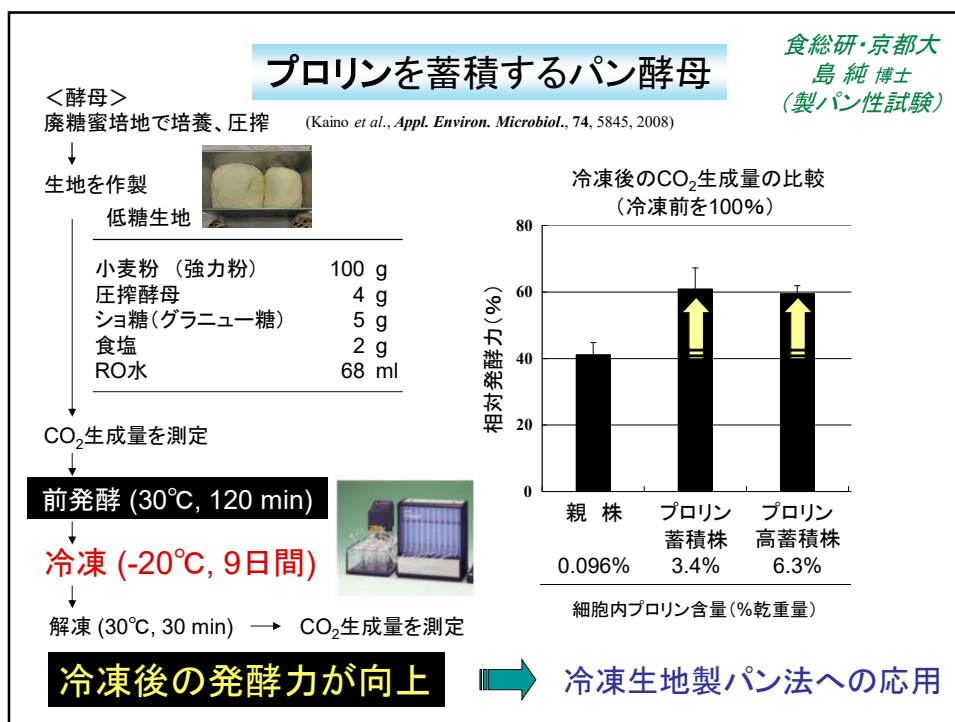
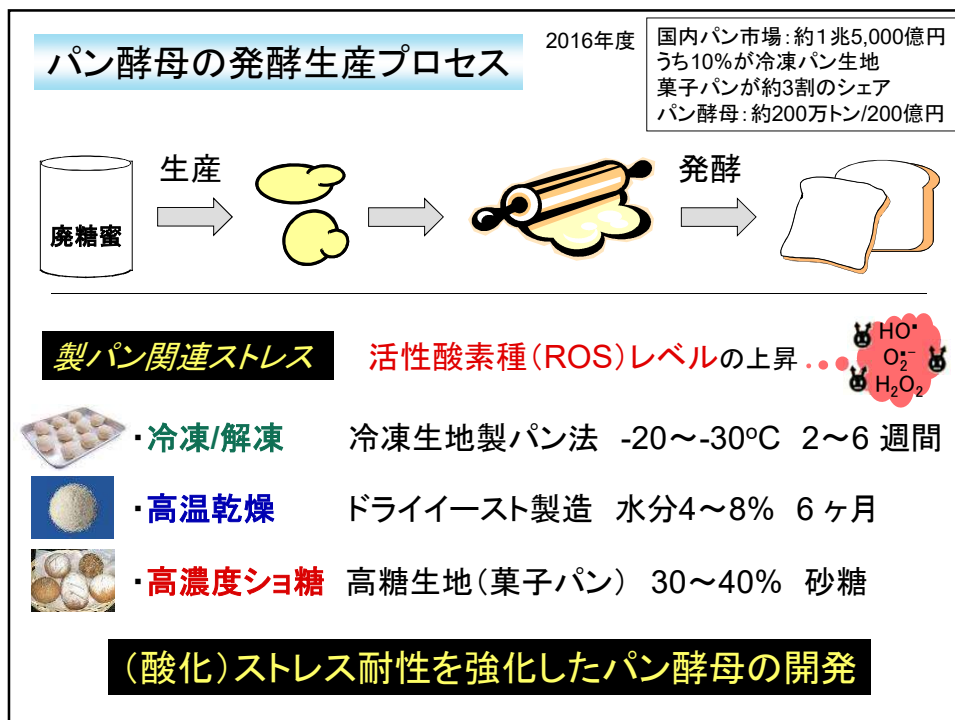
変異型 Pro1: プロリン合成能 (冷凍ストレス耐性) が向上

<変異型 Pro1 発現酵母>

プロリン増加に伴い、冷凍ストレス耐性が向上



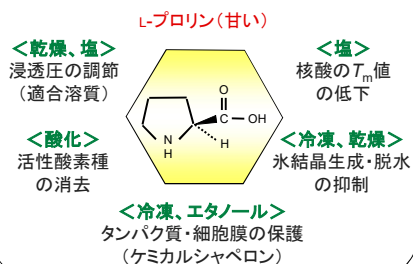
(Sekine et al., *Appl. Environ. Microbiol.*, **73**, 4011, 2007)
(特許4837335号)



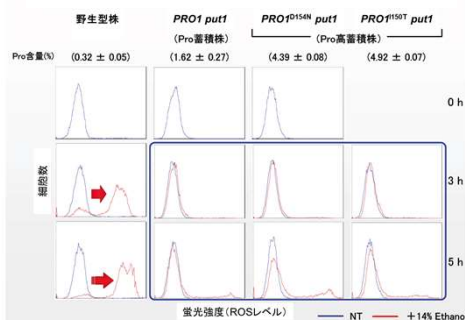
プロリンの生理機能

<植物・細菌> 乾燥や塩ストレスに応答し、
浸透圧調節物質として機能
<酵母> 細胞内における生理機能や
代謝調節機構は不明な点が多い

アルドール反応の
不斉触媒 $\longleftrightarrow$ コラーゲン合成の
促進活性

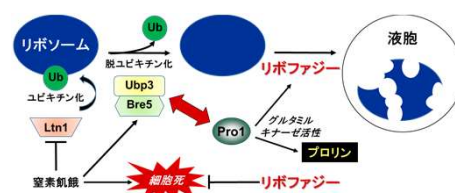


ストレス下でのROSレベルの制御



(Takagi *et al.*, *Yeast*, 33, 355, 2016)

窒素飢餓時のリボファジーに関与

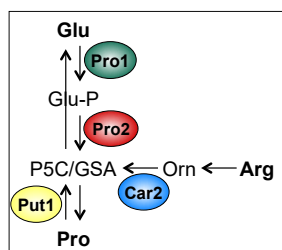


(Tatehashi *et al.*, *FEBS Lett.*, 590, 2906, 2016)

プロリン代謝が 分裂寿命を制御

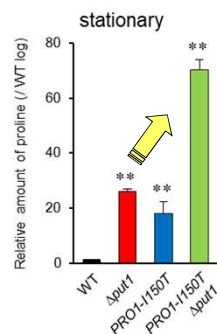
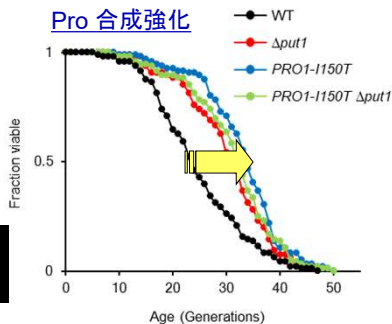
(Mukai *et al.*, *Microbial Cell*, 6, 482, 2019)

プロリン含量増加株 分裂寿命が延長

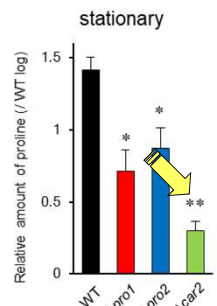
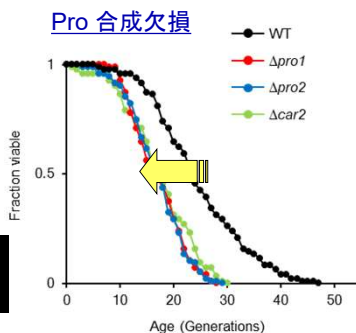


プロリン含量減少株 分裂寿命が短縮

Pro 合成強化



Pro 合成欠損



プロリン

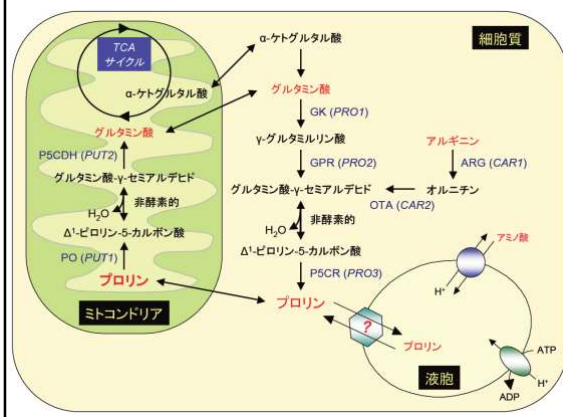
Appl. Microbiol. Biotechnol., 47, 405, 1997; 79, 273, 2008, 81, 211, 2008; *FEMS Microbiol. Lett.*, 184, 103, 2000; *Appl. Environ. Microbiol.*, 69, 212, 2003; 69, 6527, 2003; 71, 8656, 2005; 73, 4011, 2007; 74, 5845, 2008; *J. Biosci. Bioeng.*, 94, 2002; 100, 538, 2005; 103, 277, 2007; 116, 576, 2013; *Biosci. Biotech. Biochem.*, 73, 2131, 2009; 76, 454, 2012; *Int. J. Food Microbiol.*, 152, 40, 2012; 238, 233, 2016; *J. Gen. Appl. Microbiol.*, 62, 132, 2016; *Yeast*, 33, 353, 2016; *FEBS Lett.*, 590, 2906, 2016; *Microbial Cell*, 3, 522, 2016; 6, 482, 2019.

★ プロリンにストレスからの細胞保護機能を発見

ROSレベルの低下、異常タンパク質の生成を回避(ケミカルシャペロン)?

★ プロリンの蓄積とストレス耐性(冷凍、エタノール、酸化)の向上に成功

合成系の強化 (AZC 耐性変異株:プロリン蓄積) + 分解系の遮断

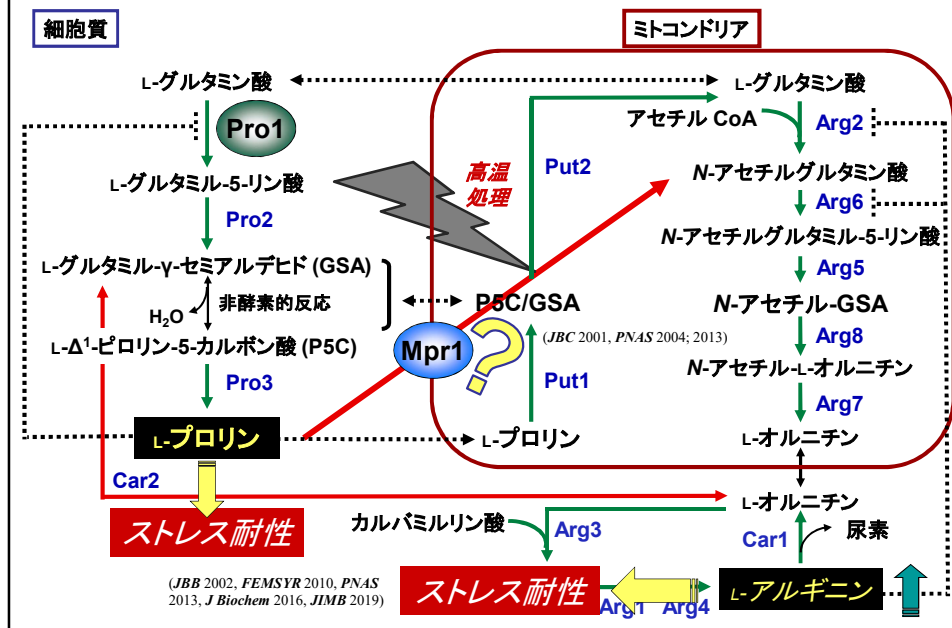


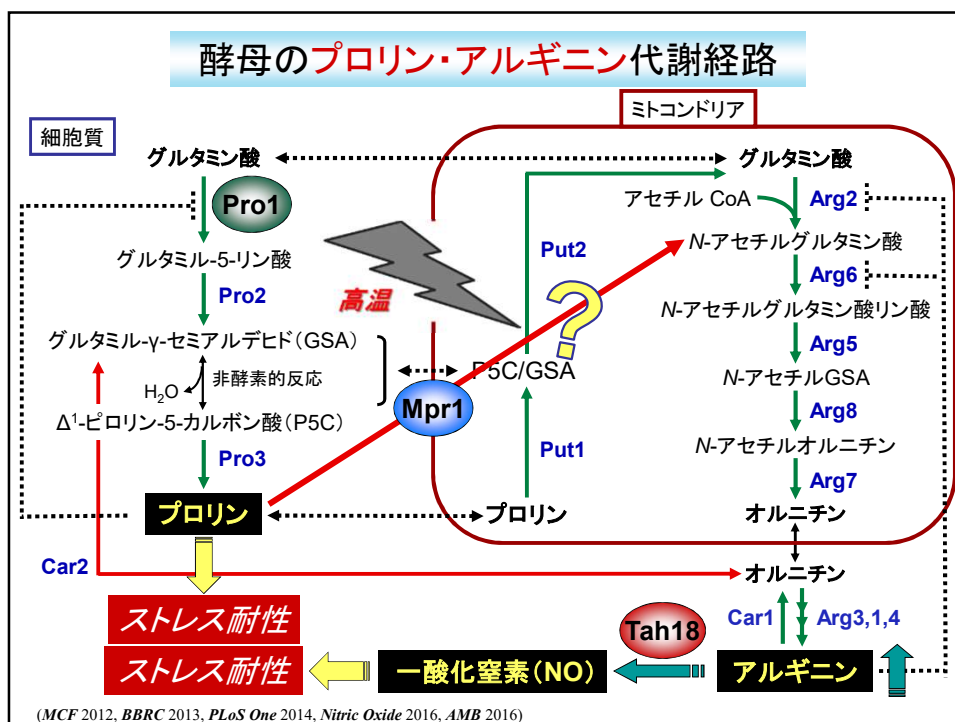
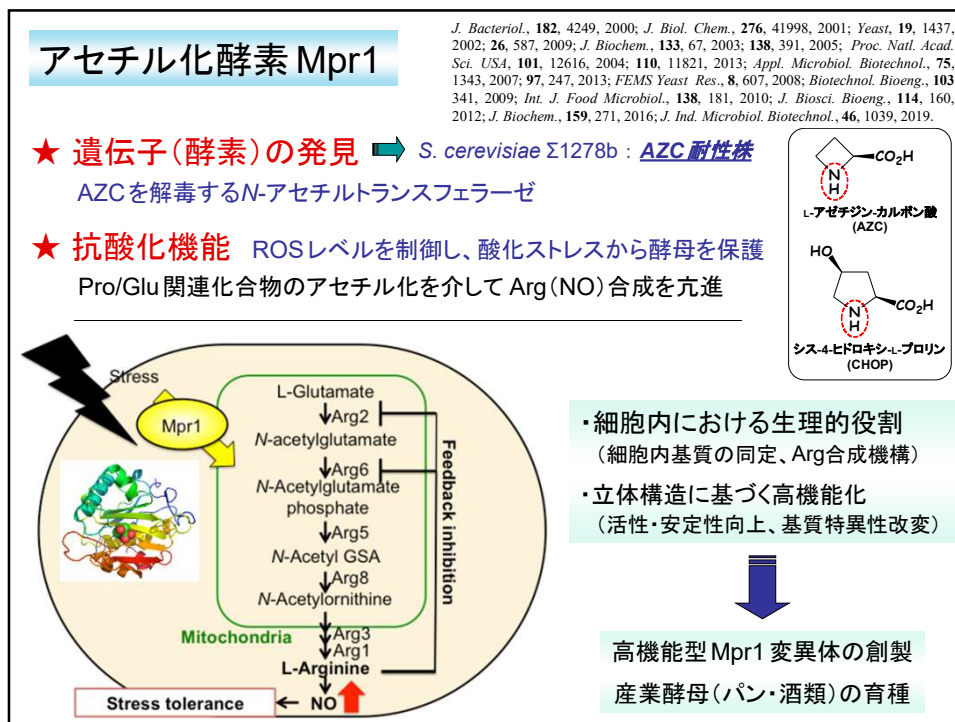
- γ -グルタミルキナーゼの新機能
リボソームのオートファジーへの関与
- 分裂寿命の延長メカニズム
カロリー制限・TORシグナルとの関連
- ケミカルシャペロンとしての機能
異常タンパク質の生成回避機構



産業酵母(パン、酒類)の育種
新しい生理機能の解明・活用

酵母におけるプロリンとアルギニンの代謝経路





一酸化窒素(NO)の合成機構・生理機能

1992: Science誌
Molecule of the Year
1998: ノーベル生理学・医学賞
Murad, Ignarro, Furchgott博士



窒素酸化物(排気ガス, 光化学スモッグ, 温室効果ガス, 酸性雨)

NOの生理機能(シグナル伝達物質)

NO合成酵素

哺乳類: 血圧調節, 神経伝達, アポトーシス, 感染・炎症・免疫など

○

植物, 藻類: 形態形成, 気孔の開閉, 感染防御, 乾燥耐性など

×(?)

細菌: バイオフィーム形成, 抗生物質耐性, 放射線耐性, 抗酸化など

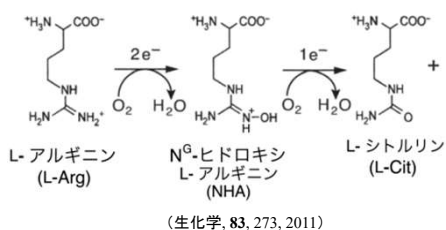
△/×

真菌(糸状菌, 酵母): 硝酸呼吸, 高静水圧耐性, 銅耐性など

?

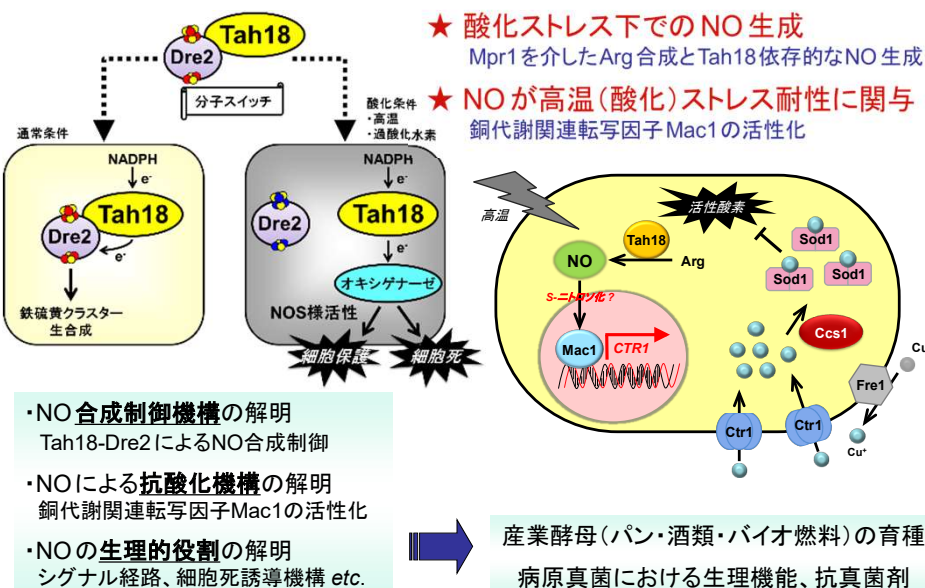
NO合成酵素(NOS)

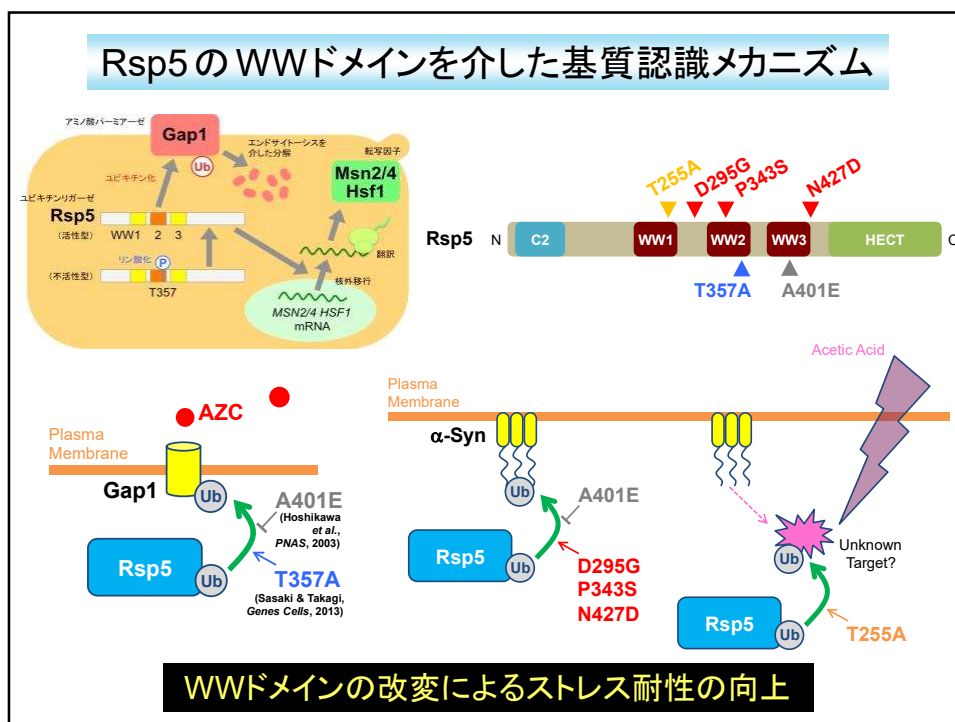
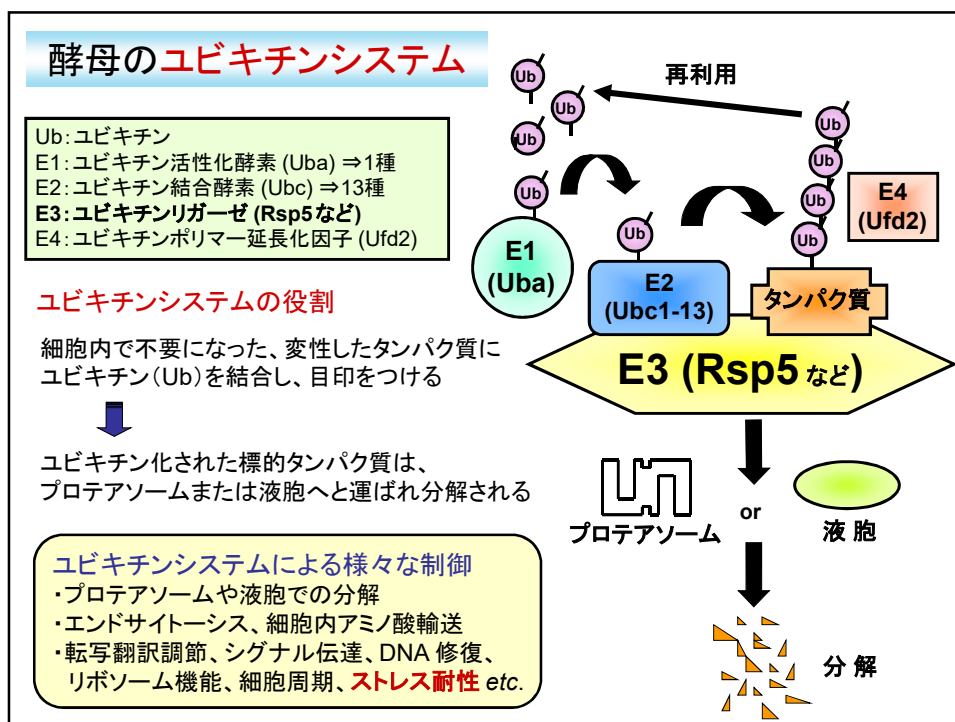
硝酸/亜硝酸還元酵素(NR/NiR)



一酸化窒素 NO

FEMS Yeast Res., 10, 687, 2010; Microb. Cell Fact., 11:40 doi:10.1186/1475-2859-11-40, 2012; Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 110, 11821, 2013; Biochem. Biophys. Res. Commun., 430, 137, 2013; PLoS One, 9, e113788, 2014; Nitric Oxide-Biol. Chem., 52, 29, 2016; 57, 85, 2016; Appl. Microbiol. Biotechnol., 100, 9483, 2016; Med. Mycol. 59, E63-E70, 2018; Sci. Rep., 10, 6015. doi: 10.1038/s41598-020-62890-3; Anal. Biochem., doi: 10.1016/j.ab.2020.113707.





プレスリリース

解禁時間 (テレビ、ラジオ、インターネット) : 平成30年4月7日 (土) 午前2時 (新聞) : 平成30年4月7日 (土) 朝刊付

報道関係者各位 平成30年4月5日 国立大学法人 奈良先端科学技術大学院大学

酵母が冷凍保存後も高い発酵力を維持する仕組みを解明
変性タンパク質を分解する酵素が重要な役割
～冷凍耐性や発酵力が向上したパン酵母の育種に期待～

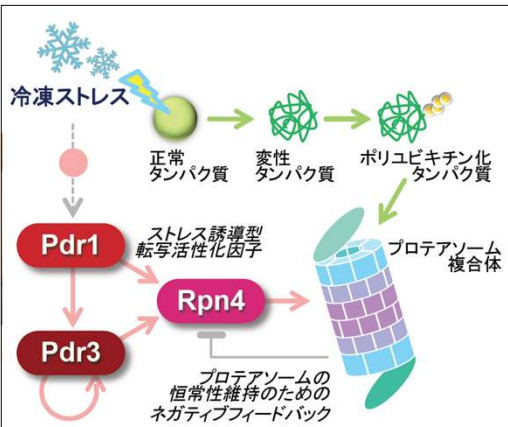
Importance of Proteasome Gene Expression during Model Dough Fermentation after Preservation of Baker's Yeast Cells by Freezing

Daisuke Watanabe,* Hiroshi Sekiguchi,* Yukiko Sugimoto,* Atsushi Nagasawa,* Naotaka Kida,* Hiroshi Takagi*

*Graduate School of Biological Sciences, Nara Institute of Science and Technology, Ikoma, Nara, Japan
*Food R&D Center, Sakurabak Co., Ltd., Tokyo, Japan



この研究は、冷凍食品で有名なテーブルマーク社との共同で行ったものです。テーブルマーク社とは当方が食品会社で「コンビニ向け冷凍パン生地」の製造会社の立ち上げに関わった25年前に一緒に仕事をさせていただきましたが、当時の担当の方と数年前の学会で偶然に出会い、その後共同研究が始まったことから「一期一会」を感じます。今回、テーブルマーク社で直面されていた技術課題（冷凍保存によりパン酵母の発酵力が低下）と当研究室の研究テーマ（酵母のストレス耐性機構）とがマッチングし、双方にメリットのある共同研究（現場ニーズ対応型研究）が実現しました。実験に取り組んだ助成の渡辺先生や研究技術員の杉本さん、テーブルマークの方々とお話を分かち合いたいと思います。今回、冷凍保存後にパン酵母の発酵力が減少した主な原因がプロテアソーム機能の低下であることを突き止め、それを強化することでパン酵母の冷凍ストレス耐性や発酵力が向上する可能性を提唱できたことは大きな成果です。今後は、得られた知見をもとに、タンパク質の変性を誘導する他のストレス（高温、エタノール、酸化など）についても同様の解析を行い、プロテアソーム機能の普遍性を検証するとともに、パン酵母をはじめ様々な産業酵母の育種に応用できればと考えています。

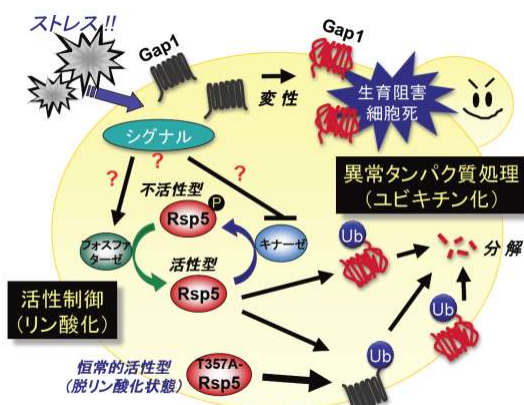


ユビキチンシステム

★ ストレス下における Rsp5 の新機能
ストレスで生じる異常タンパク質の処理 (修復・分解)

★ Rsp5 の活性制御機構 (リン酸化)
恒常的活性型 Rsp5 (AZC 耐性変異株: 脱リン酸化状態)

Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 100, 11505, 2003; FEBS Lett., 580, 3433, 2006; Biosci. Biotech. Biochem., 70, 2762, 2006; 73, 2268, 2009; FEMS Microbiol. Lett., 277, 70, 2007; Genes Cells, 13, 105, 2008; FEMS Yeast Res., 9, 73, 2009; 14, 567, 2014; 17, 108083, 2017; FEBS J., 276, 5287, 2009; J. Brew. Distill., 3, 1, 2012; Genes Cells, 18, 459, 2013; Eukaryot. Cell, 13, 1191, 2014; J. Biochem., 157, 251, 2015; Appl. Environ. Microbiol., 84, e00406-18, 2018.



・Rsp5 の生理機能の解明
異常タンパク質の認識・分解機構 (ストレス下における基質の同定)

・Rsp5 の分子機構の解明
活性制御機構 (リン酸化関連酵素の同定)

・Rsp5 の高機能化 (活性向上、特異性改変)

産業酵母 (パン・酒類) の育種
神経変性疾患の病態・原因解析
生理活性物質の探索

バイオテクノロジーへの応用

ストレス耐性産業酵母  新規発酵生産系

<酵母利用産業の発展>

・発酵生産性の改善と向上

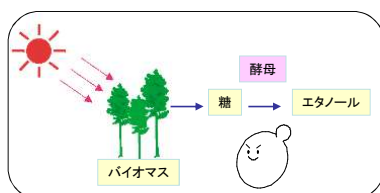
酒類、冷凍パン生地などの効率的生産
→ 省エネ、省コスト、低環境負荷
味・風味のバラエティー化



<酵母機能を活用した新産業の創出>

・バイオエタノール、有用物質(アミノ酸、酵素、タンパク質)の生産

高濃度生産(蒸留コスト↓)、生産性向上(発酵時間↓)



バイオテクノロジーへの応用

ヒト・病原真菌のモデル  創薬・治療への応用

<一酸化窒素> (筑波大学・千葉大学真菌医学研究センター)

抗真菌薬(深在性真菌症治療薬)の探索

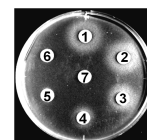
病原真菌(酵母・カビ)におけるNOと増殖、感染、病原性との関連
→ NO合成・耐性に関与するタンパク質(遺伝子)の同定



<ユビキチンシステム> (岩手大学農学部・University of Bayreuth, Germany)

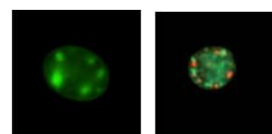
新規な生理活性物質の探索

ヒトに有効な毒性の低い活性物質をポジティブスクリーニングで探索
→ Rsp5変異株のストレス感受性を相補する化合物の同定



神経変性疾患の病態・原因の解析

ユビキチンリガーゼ(創薬の重要な標的)と疾患との関連
→ Rsp5によるα-シヌクレイン(パーキンソン病)、
TDP43(筋萎縮性側索硬化症)の分解機構の解析

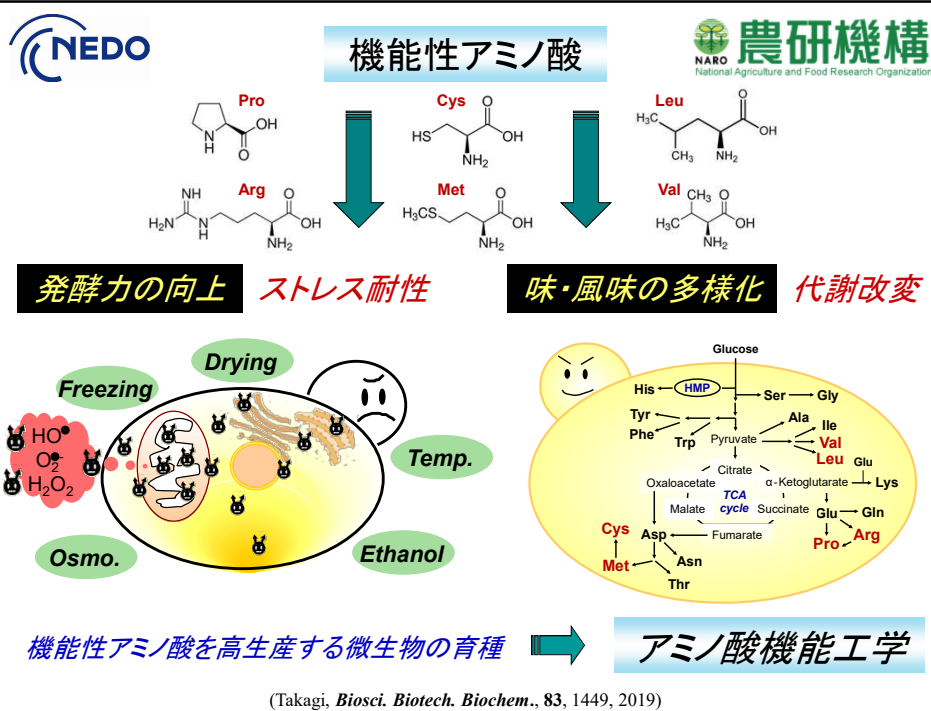


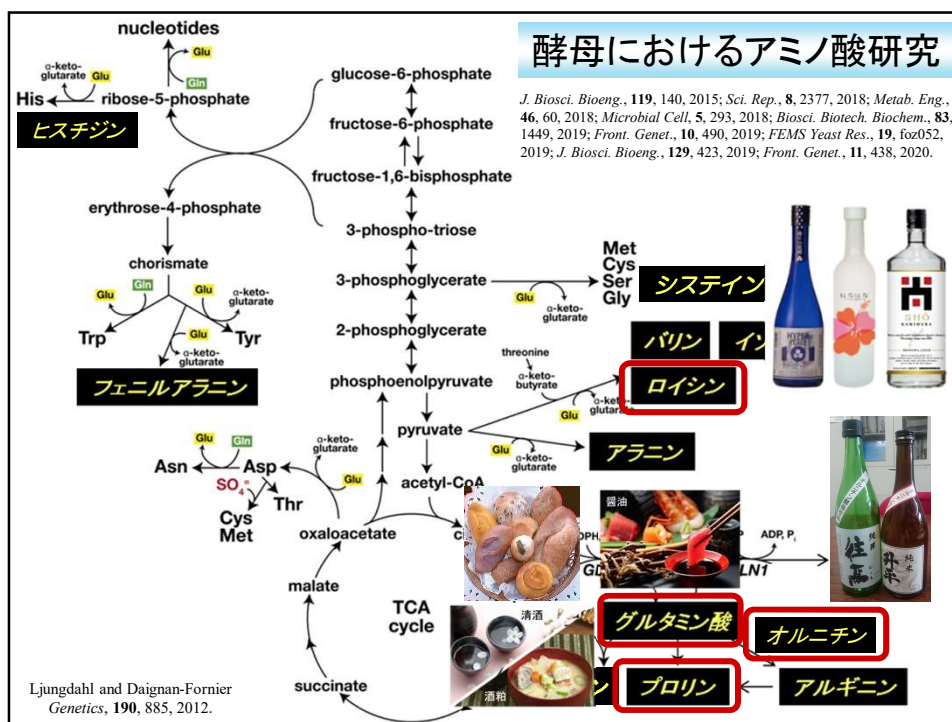
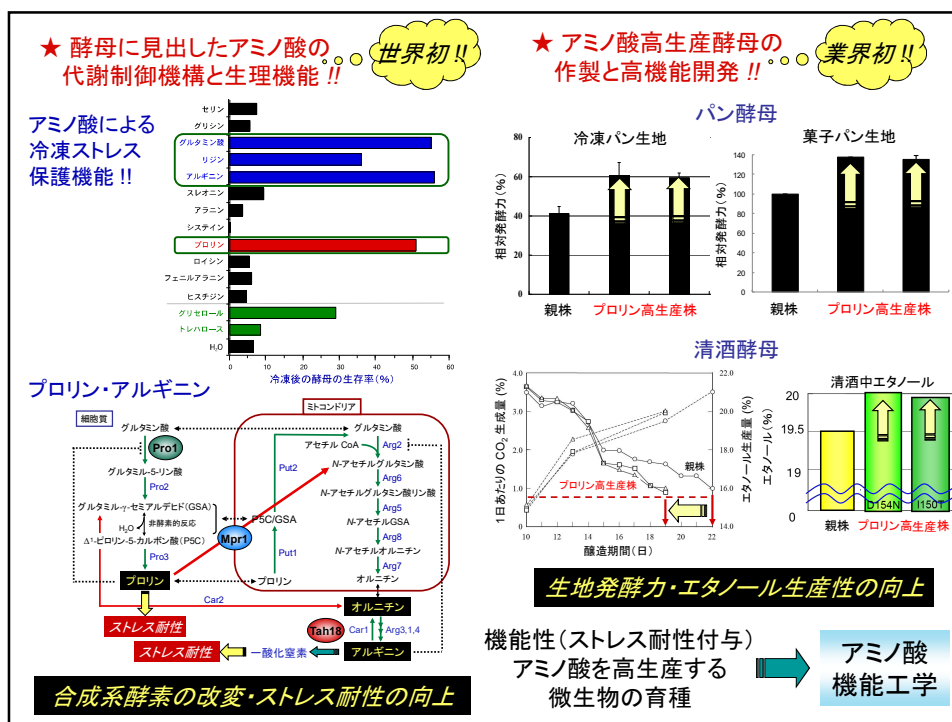
2017年度
生物工学
功績賞

微生物に学ぶアミノ酸の代謝制御機構と生理機能



細胞内や血漿などに遊離した形で存在 → 生体内で様々な役割
一般の微生物(植物も) → すべてのアミノ酸を細胞内で合成





ロイシン・酢酸イソアミル 高生産泡盛酵母

(Takagi *et al.*, *J. Biosci. Bioeng.*, 119, 140, 2015)

泡盛酵母101号 **変異育種**

LEU4変異

産業まつりで登場

吟醸香

2016.5

The diagram illustrates the metabolic pathway for the production of isovalerolaldehyde and its subsequent conversion to isoamyl alcohol and isoamyl acetate. The pathway starts with Pyruvate, which is converted to α-Acetolactate by ALS (ILV2), then to α,β-Dihydroxyisovalerate by KARI (ILV5), and then to DHAD (ILV3). DHAD is converted to α-Ketoisovalerate by BCAT (BAT1/2), which can then be converted to L-Valine or α-Ketoisovalerate. α-Ketoisovalerate is converted to α-Isopropylmalate by IPMS (LEU4), which is inhibited by a feedback loop (フィードバック阻害). α-Isopropylmalate is converted to IPMI (LEU1), then to β-Isopropylmalate, and then to IPMDH (LEU2). IPMDH is converted to α-Ketoisocaproate by BCAT (BAT1/2), which can then be converted to L-Leucine or α-Ketoisocaproate. α-Ketoisocaproate is converted to DC by TA, then to Isovaleraldehyde, and finally to ADH. ADH is converted to Isoamyl alcohol by AAT (ATF1/2), which can then be converted to Isoamyl acetate. The diagram also shows the chemical structures of Leu, Val551, Phe542, and Ser542Phe/Ala551Val, and the resulting isomeric composition of the yeast: 100% α-Isopropylmalate, 100% α-Ketoisovalerate, 100% α-Ketoisocaproate, 100% Isovaleraldehyde, 100% Isoamyl alcohol, and 100% Isoamyl acetate.

ハイビスカス酵母

(Abe *et al.*, *Front. Genet.*, 10, 490, 2019)

バイオジェット
神谷酒造所
神村酒造
との共同研究

採取 酵母採取 評価・選抜 小仕込み試験 優良株取得

ハイビスカス酵母 HC02-5-2株

原料米 製麹 麹 仕込み もろみ 発酵 蒸留熟成

LEU4変異

HC-02-5-2

T6G Gly516

ロイシン

Gly516

T25

TGA Ser516

Ser516

変異育種

C14株

T25株

酵母のはなし
ハイビスカスC14酵母

は、奈良先端科学技術大学院大学とバイオジェットが開発したフルーティで味わい深い泡盛を造る新しい酵母です。

名称: はなはな 27度
内容量: 500ml アルコール分: 21度
原材料: 米こうじ(タイ産米)
製造元: 神谷酒造所 神谷正彦
沖縄県島尻郡八重瀬町世名城510-3

はなはな

2018.1

SHO
KAMIMURA

2019.10

日本のハードリカーへ
蒸溜を重ねた柔らかさ 新世代の泡盛

尚 KAMIMURA

オルニチン高生産酵母 育種と清酒の商品化

奈良県産業振興総合センターとの共同研究

オルニチン：生理機能を有する遊離アミノ酸

- ・肝臓の解毒作用を促進する成分
- ・アルコール性疲労の抑制効果
- ・成長ホルモンの分泌促進

NCCCC[C@H](N)C(=O)O

商品化までの道のり

実験室レベル試験

- ・キラ性試験(既存の清酒酵母に害を与えないことを確認)
- ・総米5kgでの三段仕込み試験（再現性確認）

試験醸造

- ・H27年10月 芳村酒造株式会社による総米350kg試験醸造

商品化

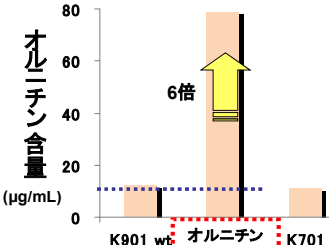
・H29年10月
八木酒造
株式会社
販売開始



・H31年 3月
菊司酒造
株式会社
販売開始

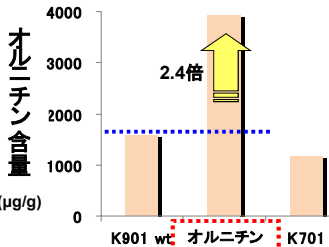


【清酒中のオルニチン量】



酵母	オルニチン含量 (μg/mL)
K901 wt	~10
オルニチン蓄積酵母	~60 (6倍)
K701	~10

【酒粕中のオルニチン量】



酵母	オルニチン含量 (μg/g)
K901 wt	~1500
オルニチン蓄積酵母	~3600 (2.4倍)
K701	~1200

プレスリリース

報道関係者各位
国立大学法人 奈良先端科学技術大学院大学

酵母による必須アミノ酸「バリン」の高生産に成功
合成酵素の制御機構を解除して実現
～バイオ燃料「イソブタノール」生産にも期待～

奈良先端科学技術大学院大学 第1生命工学研究センターは、必須アミノ酸「バリン」の生産に成功しました。バリンは、通常の食料から生産することが困難なため、酵母を用いた高生産技術の開発が求められています。本研究成果は、バリンの生産量を4倍に増やすことに成功し、バイオ燃料「イソブタノール」の生産にも期待が持たれています。

必須アミノ酸 生産4倍

奈良先端科学技術大学院大学 第1生命工学研究センター

合成酵素の制御機構を解除して実現

～バイオ燃料「イソブタノール」生産にも期待～

ミトコンドリア

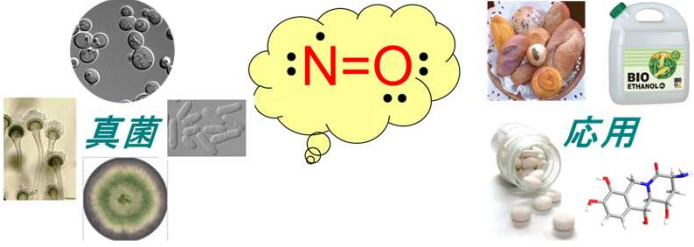
サイトゾル

フィードバック阻害

Metabolic Engineering
Contents lists available at ScienceDirect
www.elsevier.com/locate/meng
Journal homepage: www.elsevier.com/locate/meng
Metabolic Engineering 46 (2018) 46–60, 2018
High-level production of valine by expression of the feedback inhibition-insensitive acetoaldehyde synthase in *Saccharomyces cerevisiae*
Nathaphorn Takpho, Daisuke Watanabe, Hiroshi Takagi*
Graduate School of Biological Sciences, Nara Institute of Science and Technology, 891-0293 Takoma, Nara, Japan

科研費
一酸化窒素
酵母・糸状菌
2019-2023度

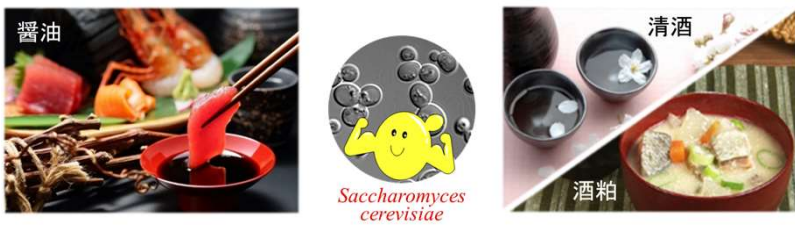
**真菌における一酸化窒素の統合的理解と
育種・創薬への応用**



真菌 **応用**

農研機構
アミノ酸
酵母・大腸菌
2018-2020度

**機能性アミノ酸高含有酵母の育種技術を活用した
発酵・醸造食品の高付加価値化および海外ブランド化**



醤油 **清酒** **酒粕**

ストレス微生物科学(高木研究室)

研究ポリシー

➡ **労を惜まず、時間を惜しもう!! 研究を楽しもう!!**

- ① 「環境(酸化・還元)ストレス」に対する細胞の応答・適応・耐性機構
- ② 「アミノ酸」、「タンパク質(酵素)」の生理機能、代謝・活性制御機構
- ③ 基礎(独創性)と応用(実用化)のバランス

教育ポリシー

➡ **人間力(マナー、元気、熱意)を身につけよう!!**

- ① 国際的・学際的研究へのチャレンジ精神の醸成
- ② テーマ設定・課題解決能力の養成
- ③ バイオ産業・技術に強い関心を持つ人材の育成

社会貢献ポリシー

➡ **地球や社会との共存を意識しよう!!**

- ① 企業と新設公立大での経験と人脈の活用
- ② 産官学や地域社会との連携強化
- ③ 社会に対する情報発信と説明責任

「今が故郷・・・」



The 13th ANNIVERSARY

ストレス微生物科学(高木研究室)

<楽しい年間行事の数々!!> ➡ 研究についても、大いに議論しよう!!

5月: 新M1歓迎会
夏: Beer & BBQ パーティー(キャンパス内)
秋: 研究室旅行(宿泊)
12月: 忘年会(Bowling → Eating/Drinking → Singing)
3月: 修了祝賀会 その他、随時歓送迎会、イベントあり

<活発な研究活動!!> ➡ 面白いデータを出して、学会で発表しよう!!

5月: 日本農芸化学会支部例会(京都), 日本生化学会支部例会(本学)
6月: 日本NO学会学術集会(鳥取)
8月: International Specialized Symposium on Yeasts (Austria)
9月: 日本生物工学会大会(仙台), 酵母遺伝学フォーラム(横浜), 日本生化学会(横浜) etc.
10月: International Union of Microbiological Societies (S. Korea)
12月: 日本分子生物学会年会(神戸), 日本農芸化学会支部例会(神戸)
3月: 日本農芸化学会大会(仙台)tc.

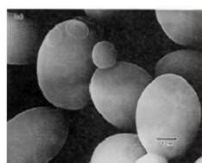
<抜群の就職実績!!> ➡ 博士号を取って、社会で活躍しよう!!

雪印乳業, 高梨乳業, 大関, 日本製紙, 栄研化学, ヒガシマル醤油, メルシャン, 雪印メグミルク, 横浜ゴム, 日本食研, カネカ, ちとせ研究所, 資生堂, 長瀬産業, マルハニチロ, J&J, 味の素ネラルフーズ, カルビー, サラヤ, 異人ライフサイエンス, 天野エンザイム, オリエンタル酵母, アステラス製薬, 三井化学シンガポール, フジパン, ユニチャーム, ファイザー, 三栄源エフエフアイ, サントリー, ヤクルト, カゴメ, コカ・コーラ, 住江織物

ストレス微生物科学(Applied Stress Microbiology)



酵母 *Saccharomyces cerevisiae*



微生物は裏切らない!!

