

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H02891

研究課題名(和文)担子菌の未利用生合成遺伝子を活用した有用物質生産法の開発

研究課題名(英文) Exploring new biologically active metabolites using unidentified gene clusters from Basidiomycota genomes

研究代表者

及川 英秋 (Hideaki, Oikawa)

北海道大学・理学研究院・特任教授

研究者番号：00185175

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,840,000円

研究成果の概要(和文)：担子菌由来天然物の生合成遺伝子を利用した合成法を確立するため、ゲノム編集を用いたCas9プラスミドのマーカリサイクリングと、高発現株のゲノム解析により同定したHot spotへのknock inを組み合わせた手法を開発した。神経成長因子の合成促進作用を持つジテルペンerinacine類および抗腫瘍性物質melleolideの全遺伝子の導入による麹菌による効率的生産を達成した。これに加え、Hot spot-ノックイン法の適用例を増やすべく、生物活性系状菌代謝産物の機能解析を行い、顕著な成果をあげることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生合成遺伝子の発現による物質生産は、近年実現した新たな物質生産法であり、現在までにゲノム解析株が1600株以上公開されているながら、我々の研究成果が報告されるまで、ほとんど例がなかった。今回担子菌由来の天然物生産におけるスプライシングの問題を解決するため、新たに汎用性の高いHot spot-ノックイン発現法を開発し、その適用により初めて汎用的な生産が可能になった。ここで開発された手法は、担子菌のみならず子囊菌を含めた糸状菌の代謝産物が生産にも応用出来る点は注目に値する。

研究成果の概要(英文)：To develop the versatile methodology for genome mining of mushroom metabolites, we examined the production of terpenes using genomic DNA sequences. In this report, we initially identified high expression loci (hot spots) in *Aspergillus oryzae* by sequencing the genomic DNAs from highly yielding transformants which were obtained in our previous biosynthetic studies. Genome editing knock-in of all biosynthetic genes directly to the hot spot showed that *A. oryzae* correctly spliced more than 90% of the introns in the mushroom genomic DNA gene sequences. Then, we reconstituted two biosynthetic gene clusters using multiple rounds of knock-in of the cDNAs and newly developed repeatable genetic engineering by plasmid recycling. At 100% transformation rate, we obtained a transformant that produced bioactive terpenoids such as nerve growth-factor synthesis activator erinacine antitumor agent melleolides and other fungal metabolites.

研究分野：生物有機化学

キーワード：担子菌 天然物 ゲノム編集 生合成 ゲノムマイニング

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

担子菌(キノコ)は古くから食用のみならず生薬として利用され、その薬効成分として抗腫瘍性、オピオイド受容体拮抗、神経成長因子誘導促進、脱分極など特異な作用を示す天然物が多数発見されている。その潜在的な利用価値の高さに反して、急激に増え続ける遺伝子情報(公開担子菌ゲノム > 700)を活用した天然物の生産は、ほとんど例がなかった。そこで果たして担子菌の遺伝子情報を活用した天然物の生産は可能かを検証する必要があった。

従来キノコの遺伝子機能解析は、当該遺伝子の cDNA を取得して、汎用宿主で発現させて行うのが一般的である。これに対しカビの遺伝子の場合、汎用宿主である麹菌にて発現させれば、ほとんどの場合 splicing が正常に起こるため、cDNA の調製は不要となる。pleuromutilin の異種発現による生産でも、一旦物質の生産条件で cDNA を調製してから実験を行ったが、カビと同様糸状菌であるキノコでもこの便利なホストの利用を考えた。

実際、pleuromutilin の生合成遺伝子で試してみたところ、原料供給酵素/環化酵素 Ple3/4 遺伝子(intron 数 3/4)導入株から調製した cDNA は 確実に除去され、intron の数が多いほか、異常に短い exon 配列があり、除去が困難とされる P450 酸化酵素 Ple5/6/1 (intron 数 13/11/10)でも一部残るだけであった(残存 intron 数 0/0/1)。しかも除去された intron と残存 intron は Augustus で予測した位置及び長さを実験結果が完全に一致していた。これは intron が残った場合でも、fusion-PCR 等の手法で容易に除去可能なことを示しており、キノコのゲノム配列を用いた天然物生産の可能性を示唆した。そこで今回様々な種由来のテルペン環化酵素遺伝子の網羅的発現解析で、本手法の汎用性を確認し、次いで修飾酵素遺伝子も同様な手法で麹菌異種発現することで官能基を具備した生物活性テルペンの生産ができるか確かめることを計画した。

2. 研究の目的

本研究では予備実験で好結果を示した麹菌を宿主としたゲノム配列による遺伝子発現に基づいて、担子菌ゲノム上に多数見出され、発現容易なテルペン環化酵素で物質生産を行う。これにより困難なキノコの遺伝子操作を簡便化して新たな有用天然物生産法を確立する。また異種発現で問題となる形質転換効率および高生産株の取得を改善するため、ゲノム編集を用いた迅速化を検討する。具体的にはまだ適用例が少ない遺伝子導入法を使って天然物生産を行う。この際、宿主の最適な導入場所を確定するため、申請者が選抜してきた天然物高生産株をゲノム解析し、得られた hot spot にノックインすることで、高効率で高生産株を得る。次いで担子菌では intron 数が多く、扱いが困難な酸化酵素 P450 などの発現も行い、多様な天然物の生産を行う。さらに機能未知遺伝子の発現による天然物のゲノムマイニングに挑戦する。合わせて新規酵素合成法を用いて、広く糸状菌代謝産物の生産に適用し、その汎用性を検証する。

3. 研究の方法

我々が開発したカビ由来の有用物質のモデルホスト株での生産法は、標的物質の生合成に関与する遺伝子を特定し、ゲノム情報を用いて異種株で発現する必要があった。その前提として、あらゆるカビの遺伝子をモデル宿主のカビが正確にスプライシングすることを想定している。カビからカビの場合機能したシステムは、同じ糸状菌でもキノコでも正常に機能するかが、最大の課題であった。テルペン環化酵素(TC)の発現を指標に、スプライシング機構を調べた結果、ホスト株はキノコの遺伝子を約 90%の効率でイントロンを除去するが、残る 10%は、人工的に除去する必要があった。

高々10%ながら実用的な生産には 100%除去する必要があり、どの遺伝子が機能しないかを特定し、どこに残存イントロンがあるかの決定を要した。このためには、100%の効率で遺伝子導入が可能で、100%の発現効率でなければ、異種発現は実用性がないことになった。そこで、麹菌モデル株に特化したゲノム編集システムを導入し、さらに導入遺伝子数に制限をなくすため、不要になった Cas9 ベクターを除去する方法を検討した。また 100%の発現効率を達成するため、我々がこれまでの研究で取得した高発現株のゲノム解析を行い、麹菌ゲノム上にあるホットスポットの特定を行うことにした。

最終的には、マーカーリサイクリング用ホスト株 *A. oryzae* PID1 を用いて、導入遺伝子の導入・発現ともに、約 100%を達成することに成功し、これを使って実際に物質生産に成功した。

4. 研究成果

担子菌由来天然物の生合成遺伝子を利用した合成法を確立するため、麹菌にセスキテルペン環化酵素(STS)遺伝子をゲノム DNA として導入する方法を検討した。30 種の STS 遺伝子のうち、約半数が正常にスプライシングされ、環化体が生成。残る半数も単純なイントロンスキップが 1-2 箇所/遺伝子であったため、PCR 法で除去したものを再導入するとほとんど(29/30 種)で、生産が確認できた。次いで当研究室の生合成研究において高収量を与えた形質転換体のゲノム解析を行い、標的とする遺伝子座を同定した。当該箇所上記 STS 遺伝子導入にゲノム編集を利用したところ、>90%の高確率で導入され、ほぼ 100%が 20-50mg/L と好収量で環化体を与えた。

こうした結果を踏まえ、神経成長因子の合成促進作用を持つ担子菌 *Hericium erinaceus* が生産するジテルペン、erinacine 類の生合成経路の解明および酵素を用いた物質生産を上記方法の適用を検討した。当初 3 種のシトクロム P450 の 2 種で発現に問題が生じたが、生産菌の P450 還元酵素 およびクラスター内の酸化還元酵素遺伝子を共発現することで解決した。糖転移酵素は、その活性を *in vitro* 実験で確認できたものの、*in vivo* ではほとんど生成しなかった。その原因を糖転移酵素の基質供給系に問題があると考え、生産菌由来の 2 種の酵素遺伝子を導入することで高生産株の調製に成功した。

これまで担子菌自身の遺伝子操作が困難で、優れた異種発現系がなく、生合成遺伝子クラスター再構築による物質生産は困難であったが、以上の研究成果をもとに、生産条件が特定できず、cDNA が入手できない場合でも、ゲノム情報のみを頼りに実現可能であることを実証した。

ナラタケ *Armillaria mellea* が生産する抗腫瘍性物質 melleolide の全遺伝子の導入による麹菌による効率的生産を目指して研究を行った。問題の水酸化酵素 P450 は、ナラタケ由来の P450 還元酵素遺伝子を共発現することで機能し、重要中間体である protoilludene のトリヒドロキシ体を得た。一つの立体化学が望む立体配置ではなかったため、4 種の redox 酵素をスクリーニングして、そのうち 2 種を共発現することで、立体化学の反転に成功した。残る 9 遺伝子中 7 遺伝子を追加導入することで、反応工程は不明ながら、懸案であった二重結合の異性化のほか、5 段階の反応が一挙に進行し、melleolide の水酸化体の合成に成功した。>200mg/L と生産菌を遥かに上回る収量であった。

担子菌のゲノム上に存在する生合成遺伝子クラスター (BGC) を用いた物質生産において、酵素触媒は時々極めて興味深い変換反応を触媒することが知られる。今回抗腫瘍性物質 melleolide の生合成において、鍵中間体の二重結合の異性化する特異な酸化酵素を見つけたが、その詳細を解明すべく検討した。その結果、通常半反応しか触媒しない酸化酵素が逆反応である還元も触媒する際、他の酸化還元酵素と共同で二重結合を異性化することを見出した。先に発見した 2 種の酸化還元酵素による立体化学の反転や erinacine における酸化補助機能とともに、担子菌の BGC 上に存在する類似の redox 酵素の異常反応で、天然物に構造多様性を付与する戦略が採用されていることを明らかにした。

この好結果を受けて、ツキヨタケの毒成分であり、抗腫瘍性物質としても知られる illudin の異種発現も検討した。文献に報告された遺伝子情報を元に、候補となる必要遺伝子 14 種の cDNA の調製に成功するとともに 4 種のベクターに分割してプラスミドを作成して、illudin の生産を試みている。またゲノム編集を用いた Cas9 プラスミドのマーカールサイクリングとよる Hot spot-knockin 法を組み合わせた手法により、担子菌由来代謝産物の原料である sterpurene, hirsutene 生産株のゲノム上に存在する BGC をモデルホストである麹菌に導入し、異種発現を検討した。水酸化酵素チトクローム P450 など修飾遺伝子の導入により、重要中間体を得ることに成功した。BGC の最終産物が不明なため、今後追加導入により、活性物質の生産が期待される。

これに加え、本プロジェクトで開発された Hot spot-ノックイン法の適用例を増やすため、インドールジテルペン-ロリトレム、マイコトキシン-プレビアナミド、酸無水物二量体ゾフィエリン宿主特異的毒素 ACR-toxin、黄変米中毒原因毒素 cyclochlorotine、特異な 5 環性構造を有するセスタテルペン aspterpenacid など生物活性系状菌代謝産物の機能解析を行い、顕著な成果をあげることに成功するとともに、ポリケタイド系天然物の鎖状生成物の立体制御における論理的予測則の提案などへの適用も行った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 6件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Shota Nagamine, Chengwei Liu, Jumpei Nishishita, Takuto Kozaki, Kaho Sogahata, Yoshiro Sato, Atsushi Minami, Taro Ozaki, Claudia Schmidt-Dannert, Jun-ichi Maruyama, Hideaki Oikawa	4. 巻 85
2. 論文標題 Ascomycete <i>Aspergillus oryzae</i> Is an Efficient Expression Host for Production of Basidiomycete Terpenes by Using Genomic DNA Sequences	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Appl. Environ. Microbiol.	6. 最初と最後の頁 e00409-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/AEM.00409-19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Hideaki Oikawa	4. 巻 84
2. 論文標題 Reconstitution of Biosynthetic Machinery of Fungal Natural Products in Heterologous Hosts	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biosci. Biotechnol. Biochem.	6. 最初と最後の頁 433-444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2019.1690976	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Liu, C.; Minami, A.; Ozaki, T.; Wu, J.; Kawagishi, H.; Maruyama, J.; Oikawa, H.	4. 巻 141
2. 論文標題 Efficient reconstitution of Basidiomycota diterpene erinacine gene cluster in Ascomycota host <i>Aspergillus oryzae</i> based on genomic DNA sequences	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Am. Chem. Soc.	6. 最初と最後の頁 15519-15523
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.9b08935	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Tetsuya Shiina, Kazuya Nakagawa, Yukiko Fujisaki, Taro Ozaki, Chengwei Liu, Tomonobu Toyomasu, Masaru Hashimoto, Hiroyuki Koshino, Atsushi Minami, Hiroshi Kawaide, Hideaki Oikawa	4. 巻 83
2. 論文標題 Biosynthetic study of conidiation-inducing factor conidiogenone: heterologous production and cyclization mechanism of a key bifunctional diterpene synthase	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biosci. Biotechnol. Biochem.	6. 最初と最後の頁 192-201
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2018.1536518	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 H. Oikawa	4. 巻 96
2. 論文標題 Heterologous production of fungal natural products: Reconstitution of biosynthetic gene clusters in model host <i>Aspergillus oryzae</i>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci	6. 最初と最後の頁 420-430
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2183/pjab.96.031	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 A. Minami, T. Ugai, T. Ozaki, H. Oikawa	4. 巻 10
2. 論文標題 Predicting the chemical space of fungal polyketides by phylogeny-based bioinformatics analysis of polyketide synthase-nonribosomal peptide synthetase and its modification enzymes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 13556
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-70177-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Y. Jiang, T. Ozaki, M. Harada, T. Miyasaka, H. Sato, K. Miyamoto, J. Kanazawa, C. Liu, J. Maruyama, M. Adachi, A. Nakazaki, T. Nishikawa, M. Uchiyama, A. Minami, H. Oikawa	4. 巻 59
2. 論文標題 Biosynthesis of Indole Diterpene Lolitrems: Radical-Induced Cyclization of an Epoxyalcohol Affording a Characteristic Lolitremane Skeleton	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angew Chem Int Ed.	6. 最初と最後の頁 17996-18002
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202007280	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Y. Ye, L. Du, X. Zhang, S. A. Newmister, M. McCauley, J. V. Alegre-Requena, W. Zhang, S. Mu, A. Minami, A. E. Fraley, M. L. Adrover-Castellano, N. A. Carney, V. V. Shende, F. Qi, H. Oikawa, H. Kato, S. Tsukamoto, R. S. Paton, R. M. Williams, D. H. Sherman, S. Li	4. 巻 3
2. 論文標題 Fungal-derived Brevianamide assembly by a stereoselective semi-pinacolase	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nat Catal	6. 最初と最後の頁 497-506
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41929-020-0454-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 T. Shiina, T. Ozaki, Y. Matsu, S. Nagamine, C. Liu, M. Hashimoto, A. Minami, H. Oikawa	4. 巻 22
2. 論文標題 Oxidative Ring Contraction by a Multifunctional Dioxygenase Generates the Core Cycloocatadiene in the Biosynthesis of Fungal Dimeric Anhydride Zopfiiellin	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Org Lett	6. 最初と最後の頁 1997-2001
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c00340	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 R. Tanifuji, A. Minami, H. Oguri, H. Oikawa	4. 巻 37
2. 論文標題 Total synthesis of alkaloids using both chemical and biochemical methods	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nat Prod Rep	6. 最初と最後の頁 1098-1121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c9np00073a	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 南 篤志、尾崎太郎、及川英秋	4. 巻 49
2. 論文標題 糸状菌由来生物活性天然物の全合成	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ファインケミカル	6. 最初と最後の頁 19-24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 A. Kotani, T. Ozaki, J. Takino, S. Mochizuki, K. Akimitsu, A. Minami, H. Oikawa	4. 巻 86
2. 論文標題 Heterologous expression of a polyketide synthase ACRTS2 in <i>Aspergillus oryzae</i> produces host selective ACR-toxins: Co-production of minor metabolites	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biosci Biotechnol Biochem	6. 最初と最後の頁 287-293
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bbb/zbab214	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 K. Sogahata, T. Ozaki, Y. Igarashi, Y. Naganuma, C. Liu, A. Minami, H. Oikawa	4. 巻 60
2. 論文標題 Biosynthetic Studies of Phomopsins Unveil Posttranslational Installation of Dehydroamino Acids by UstYa Family Proteins	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Angew Chem Int Ed	6. 最初と最後の頁 25729-25734
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202111076 and 10.1002/ange.202111076	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 J. Takino, A. Kotani, T. Ozaki, W. Peng, J. Yu, Y. Guo, S. Mochizuki, K. Akimitsu, M. Hashimoto, T. Ye, A. Minami, H. Oikawa	4. 巻 60
2. 論文標題 Biochemistry-guided prediction of the absolute configuration of fungal reduced polyketides	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Angew Chem Int Ed	6. 最初と最後の頁 23403-23411
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202110658 and 10.1002/ange.202110658	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Y. Jiang, T. Ozaki, C. W. Liu, Y. Igarashi, Y. Ye, S. Tang, T. Ye, J. Maruyama, A. Minami, H. Oikawa	4. 巻 23
2. 論文標題 Biosynthesis of Cyclochlorotine: Identification of the Genes Involved in Oxidative Transformations and Intramolecular O,N- Transacylation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Org Lett	6. 最初と最後の頁 2616-2620
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c00525	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 L. Jiang, X. Zhang, Y. Sato, G. Zhu, A. Minami, W. Zhang, T. Ozaki, B. Zhu, Z. Wang, X. Wang, K. Lv, J. Zhang, Y. H. Wang, S. S. Gao, C. Liu, T. Hsiang, L. Zhang, H. Oikawa, X. Liu	4. 巻 23
2. 論文標題 Genome-based discovery of enantiomeric pentacyclic sesterterpenes catalyzed by the fungal bifunctional terpene synthases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Org Lett	6. 最初と最後の頁 4645-4650
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c00525	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 13件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Hideaki Oikawa
2. 発表標題 Biosynthetic Study and Genome Mining of Fungal Terpenoids
3. 学会等名 TERPNET2019（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 及川 英秋
2. 発表標題 生合成マシナリーの再構築を用いた生物活性天然物の生合成研究
3. 学会等名 2019 年度(第 34 回)日本放線菌学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 及川 英秋
2. 発表標題 生合成マシナリー再構築による生理活性物質の生産と多様性創出機構の解明
3. 学会等名 日本農芸化学会東北支部 第 154 回大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 及川 英秋
2. 発表標題 生合成酵素を用いた生理活性天然物の生産
3. 学会等名 日本農芸化学会 北海道支部第 2 回講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hideaki Oikawa
2. 発表標題 Efficient and versatile total biosynthesis of mushroom bioactive terpenoids
3. 学会等名 The Third A3 Roundtable Meeting on Chemical Probe Research Hub (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 及川英秋
2. 発表標題 糸状菌天然物の網羅的生産法の開発への挑戦:きのこ由来天然物も合成可能か?
3. 学会等名 高分子学会北海道支部 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 及川英秋
2. 発表標題 酵素合成による天然物供給法の 開発は応用研究につながるか
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 及川英秋
2. 発表標題 複雑な天然物の酵素合成における 質量分析
3. 学会等名 第69回質量分析総合討論会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 及川英秋
2. 発表標題 酵素を駆使した天然物合成を目指して
3. 学会等名 第47回反応と合成の進歩シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 及川英秋
2. 発表標題 酵素を用いた天然物合成の新展開
3. 学会等名 第32回万有仙台シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 及川英秋
2. 発表標題 複雑で驚異的生物活性を持つ 天然物の酵素合成を夢見て
3. 学会等名 日本農芸化学会北海道支部第2回支部講演会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hideaki Oikawa
2. 発表標題 Total biosynthetic study of bioactive fungal natural products: Pathway elucidation and genome mining
3. 学会等名 Pacifichem2021（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 及川英秋
2. 発表標題 発表標題 ゲノム情報を利用した生物活性天然物の酵素合成戦略およびその応用展開
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 Atsushi Minami, Taro Ozaki, Chengwei Liu, Hideaki Oikawa	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Elsevier	5. 総ページ数 4238 (該当ページ: 553-576)
3. 書名 Comprehensive Natural Products : Chemistry and Biology	

1. 著者名 C. Liu, A. Minami, T. Ozaki, and H. Oikawa	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Elsevier	5. 総ページ数 4238 (該当ページ: 446-466)
3. 書名 Comprehensive Natural Products : Chemistry and Biology	

1. 著者名 南 篤志、尾崎太郎、及川英秋	4. 発行年 2022年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 296
3. 書名 発酵・醸造食品の最前線II	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	南 篤志 (Minami Atsushi) (40507191)	北海道大学・理学研究院・准教授 (10101)	
研究 分 担 者	尾崎 太郎 (Ozaki Taro) (40709060)	北海道大学・理学研究院・助教 (10101)	令和1,2年のみ

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	University of Minnesota	University of Michigan		
中国	Northeast Forestry University	Peking University Shenzhen	Shandong University	他1機関
英国	University of Oxford			