

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H02445

研究課題名(和文) 微生物二次代謝遺伝子の改変、覚醒による新規生物活性物質の創出

研究課題名(英文) Creation of bioactive compounds by activation and engineering of microbial secondary metabolite biosynthetic genes

研究代表者

長田 裕之(Osada, Hiroyuki)

国立研究開発法人理化学研究所・環境資源科学研究センター・副センター長

研究者番号：80160836

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,500,000円

研究成果の概要(和文)：天然物、特に微生物代謝産物から、抗生物質、抗がん剤、免疫抑制剤など多くの医薬品が開発されてきた。近年、合成化合物が創薬の探索源として用いられることが多いが、生物活性の強さ、構造多様性では天然物が優れている。本研究では、微生物代謝産物を起点に、我々が構築してきた新世代ケミカルバイオロジー研究基盤を駆使することで、新規生物活性物質の創出法の確立に取り組んだ。その結果、新規微生物代謝産物を複数取得することができ、今後の新規生物活性物質発見、さらには医薬・農薬シーズ創出が大いに期待できる成果が得られた。

研究成果の概要(英文)：Natural products that possess structural diversity and show a wide range of specific biological activities have been an important resource for the development of pharmaceutical drugs and agrochemicals. In this project, we focused on secondary metabolites produced by microorganisms to establish a methodology for the discovery of new bioactive compounds by means of new chemical biology research tools constructed by ourselves, such as NPPlot, MorphoBase, ChemProteoBase, and photoaffinity beads. A number of new microbial metabolites were isolated by genetic engineering and manipulation of regulatory systems, and evaluated their biological activities, leading to a creation of seeds for the drug discovery.

研究分野：ケミカルバイオロジー

キーワード：生物活性物質 ケミカルバイオロジー 二次代謝産物

1. 研究開始当初の背景

天然物、特に微生物代謝産物から、抗生物質、抗がん剤、免疫抑制剤など多くの医薬品が開発されてきた。近年、創薬におけるケミカルバイオロジーの重要性が認知されつつあるが、研究を成功に導くためには、多様性に富んだ化合物ライブラリーが必要である。またそのようなライブラリー構築には、質の高い化合物群と構造や活性情報が充実したデータベースやデータマイニング技術などの創薬基盤の整備が不可欠である。我々は天然物(特に微生物二次代謝産物)を中心とした天然化合物バンク NPDepo を構築し、生物活性物質探索に活用してきた。培養、分離精製に多大な時間がかかること、高頻度で既知化合物が再分離されることなどの欠点から、製薬企業では天然物離れが進んだが、生物活性の強さ、構造多様性では天然物が優れている。我々は以下に述べる様々な技術開発やデータベース構築を行い、天然物スクリーニングにつきまとう個々の課題を克服してきた。

(1) 生合成経路改変技術(パスウェイ工学)

保有する土壌単離微生物(放線菌・糸状菌)を有用遺伝子資源として活用する手法の開発が必須である。微生物二次代謝に関わる遺伝子情報が蓄積し、ゲノム解読が迅速かつ安価に実施できるようになったことで、保有する有用化合物生産菌からの生合成遺伝子クラスター取得が容易となった。遺伝子情報に基づく生合成経路改変技術(パスウェイ工学)により、自在な化合物生産が可能となる。これまでに我々は、パスウェイ工学の適用により、有用物質生産微生物から、通常は取得が困難な生合成中間体や類縁体を得てきた。

(2) 生合成遺伝子クラスターの覚醒技術

二次代謝産物の生合成遺伝子クラスターは、特定の環境・条件下でのみ活性化されることが知られている。制御系の遺伝子改変は高確率の活性化が期待できる。その一方で、遺伝子改変に依らない、より汎用性の高い手法の開発にも注目が集まっている。微生物の共培養やエピジェネティック修飾剤処理である。我々は、経路特異的に遺伝子を活性化する外来性小分子(バイオメディエーター)が、トマトエキスを含む生産培地中に存在することを見出した。

(3) NPPlot データベース

我々はこれまでに、系統的精製法に準拠した独自の Natural Product Plot (NPPlot) データベースを構築し、微生物培養液からの新規化合物探索の効率化を推し進めてきた。微生物代謝産物の LC/MS 分析結果を登録した本データベースとの照合により、既知物質を初期段階で排除し、構造多様性に富んだ化合物の発見が可能になる。

(4) ハイコンテンツスクリーニング

我々は、がん細胞が与えられた薬剤の作用に応じて特異な形態変化を示すことをヒントに、形態変化と薬理作用を関連づけたデー

タベース MorphoBase を開発し、新規抗がん物質の作用機序解明に役立ててきた。本データベースには代表的な抗がん剤の表現型が登録されており、簡便な形態変化比較で既存抗がん剤とは作用機序が異なる化合物を迅速に選りすぐることが可能である。

(5) 作用機序予測技術 (ChemProteoBase)

細胞内タンパク質の発現量や修飾は、与えられた薬剤の作用に応答して変化する。我々は約 50 種の既知薬剤を処理した HeLa 細胞のプロテオーム変化から成るデータベース ChemProteoBase を構築した。これまでに様々な新規化合物のプロテオーム変化を本データベースに照合し、その標的分子同定に用いてきた。

(6) 光親和型化合物固定化ビーズ

ジアジリンを先端に有する光親和型リンカーを導入した担体を開発し、官能基非依存的に化合物を固定化できる手法を開発した(光親和型化合物ビーズ法)。生物活性に影響のない官能基を介した固定化が一般的には望まれるが、適切な官能基が不明な場合もある。我々の手法はこの問題を回避することができ、様々な薬剤の標的分子の同定に用いてきた。

2. 研究の目的

本研究では、我々が構築してきた新世代ケミカルバイオロジー研究基盤を利用して新規生物活性物質の創出を目指す。具体的には、微生物代謝産物の取得から、生物活性物質の探索までを一気通貫して行うことで、新規微生物代謝産物の効率的取得法、ならびにその有効活用法の確立を目的とした。

(1) 新規微生物代謝産物の取得

パスウェイ工学と遺伝子覚醒技術という異なる 2 つの手法を用い、微生物が潜在的に有する代謝産物生産能を最大限に引き出す。パスウェイ工学では、生合成研究で得られた知見に基づいた経路改変を行うことで、生合成経路が持つ構造多様性の拡張を図るとともに、高活性誘導体の選択的生産と収量向上に取り組んだ。遺伝子覚醒技術では、経路特異的転写因子やエピジェネティック制御系を標的とした遺伝子改変により、発現が極めて微弱で産物が不明な遺伝子クラスターを活性化させた。また、これら制御系を介して遺伝子発現を活性化させる小分子化合物を探索した。

独自に構築した NPPlot データベースを組み合わせることで、遺伝子改変や化合物処理を施した微生物培養液から新規化合物を迅速かつ効率的な取得を行った。

(2) 生物活性物質の探索

ユニークな生物活性を有する新規化合物を発見するには、如何に早く既存薬との差別化を図るか、如何に早くその作用機序を明らかにするかが重要である。MorphoBase は簡単な形態変化比較で薬剤作用を類推することができ、データベースに登録されていない表

現型を選べば、これまでにないユニークな化合物を迅速に得ることができる。本研究では新たに真菌の形態変化を収集し、医薬・農薬開発につながる MorphoBase を構築した。取得した新規化合物について、MorphoBase を基盤としたハイコンテンツスクリーニングを実施し、高次評価に資する化合物を探索した。さらには ChemProteoBase や光親和型化合物ビーズ法で作用標的分子を探索した。ユニークな生物活性物質を見出し、その作用標的を同定することを期間内の課題とした。

3. 研究の方法

(1-1) パスウェイ工学による代謝産物取得

生合成経路のある段階を担う遺伝子を破壊すると、その段階の基質となる中間産物が蓄積する。それが不安定な場合、あるいは高度に蓄積した場合には、野生株における通常の生合成プロセスでは起こりにくい反応が進み、類縁化合物(シャント代謝物)が産生する。生物活性物質生産菌に由来する遺伝子破壊株において、蓄積する中間産物とその関連化合物を収集した。また、新たに見出した新規化合物の生産菌ゲノム解読を行い、生合成遺伝子クラスターを同定した。遺伝子破壊実験を行うことで生合成経路の全容を明らかにするとともに、中間産物やシャント代謝物を含め関連化合物の網羅的収集を行った。

(1-2) 制御系改変による遺伝子クラスター活性化

微生物二次代謝産物生合成遺伝子クラスターには通常、経路特異的転写因子をコードする遺伝子が含まれる。それら制御因子はクラスターに含まれる遺伝子の発現を一括で制御している。そこで、これまで解析を行ってきた遺伝子クラスターに含まれる経路特異的制御因子を改変することで、高活性化合物の安定的高生産を試みた。またゲノム解読した様々な有用物質生産放線菌・糸状菌について、改変の対象となる経路特異的制御因子を探索し、遺伝子クラスター活性化による新規化合物取得を試みた。

(1-3) バイオメディエーター探索系構築

二次代謝産物生合成遺伝子クラスターを制御する転写因子ネットワーク解明を進め、生産調節に中心的に機能する経路特異的制御遺伝子を同定する。その支配下にある遺伝子プロモーターを用いた GUS レポーターアッセイ系を構築し、遺伝子発現を活性化する小分子化合物をスクリーニングした。ヒットした小分子化合物(バイオメディエーター)が標的代謝産物の生産を誘導することを確認した後、その作用標的分子を解析した。また、他の生合成遺伝子クラスターの活性化に関与しているか、他の微生物にも適応可能かどうかを検証した。

(1-4) NPPlot データベースを活用した新規化合物取得

我々が保有する有用代謝物生産菌株の多くは、生物活性を指標に特定の化合物群のみ

を単離精製しただけで、それら菌株本来の多様な代謝産物生産能は評価されていない。そこで、保有菌株の培養物を分析し NPPlot データベースと照合することで、これまで見落としていた新規化合物を探索した。その中から、構造的にユニークな新規化合物に絞って単離精製を行った。

(2-1) 形態変化に基づくデータベース (MorphoBase)

MorphoBase は約 200 種の標準化合物が誘導するがん細胞の形態変化を数値化し、統計的に薬理作用と表現型を関連づけたデータベースである。高分子合成や細胞骨格系などこれまでに抗がん剤標的として重要性が認知されている 14 種の標的については簡単に識別可能である。この手法をイネいもち病菌 *Pyricularia oryzae* へ適用し、既存抗真菌薬が誘導する形態変化を収集することで、真菌版 MorphoBase の構築に取り組んだ。

強力な活性を示す化合物ががん細胞や真菌に対して誘導する形態変化を数値化し、MorphoBase へ照合した。現在データベースにある化合物のデータと比較して、既存薬とは異なる標的を持つことが期待される化合物の絞り込みを行った。

(2-2) 生物活性評価

取得した新規化合物について様々ながん細胞や各種真菌に対する増殖阻害活性を評価した。その中で、強力活性を示す化合物は、MorphoBase による選定に供した。加えて、分化誘導活性、抗細菌活性や抗原虫活性など研究室で検討可能な生物活性を広く評価した。

高次評価の一環として、ChemProteoBase による作用機序予測、光親和型化合物ビーズによる標的分子同定を行った。光親和型固定化法により作製した化合物固定化ビーズを用い、細胞抽出液から結合タンパク質を探索した。化合物ビーズで有意に検出されるバンドについて TOF/MS 解析により標的分子候補を同定した。ChemProteoBase や化合物ビーズで見いだされた候補タンパク質の妥当性について、セルフリー系および細胞レベル系での阻害効果、siRNA による細胞応答、SPR を用いた化合物と候補タンパク質との物理的相互作用解析などで検証した。

4. 研究成果

(1) 新規微生物代謝産物の取得

パスウェイ工学、および NPPlot データベースを駆使し、新規微生物代謝産物の取得に取り組んだ。パーティシラクタムやフサリセチン、テヌアゾン酸、オカラミン、フォーマセチンなど、有用代謝産物探索に資する新規生合成遺伝子クラスターを多数発見した。それら生合成遺伝子クラスターの解析に取り組み、主要生合成経路を全容解明し、破壊株において蓄積する代謝産物の取得を行った。多様な構造の類縁化合物を収集し、生物活性評価に供することで、今後の医薬・農薬開発に資する構造活性相関を得た。

イネいもち病菌をモデルに、制御系改変による遺伝子クラスター活性化技術の開発に取り組んだ。その結果、植物感染との関連が指摘されている代謝物の生産制御を担う経路特異的転写活性化因子を同定するとともに、通常実験室条件では検出出来なかった代謝産物を生産させることに成功した。

リベロマイシン生産を制御する転写因子ネットワークの解析により、遺伝子クラスターに含まれる転写因子の中で主要な役割を担うマスター制御因子を同定した。この知見に基づき構築したリポーターアクセス系を用いて、リベロマイシン生合成遺伝子発現を活性化するバイオメディエーターの探索を行い、候補となる化合物を発見した。次いで、候補化合物の構造最適化を行い、その作用標的とそのメカニズム解明に取り組んだ。また、他の放線菌においても、二次代謝物生産誘導が可能であることを実証した。

NPPlot データベースの活用により、迅速かつ効率的な新規化合物探索が可能となり、当研究室が保有する有用代謝物生産菌株の培養物の中から、新規オキシインドール類やユニークな環構造を有する糸状菌代謝産物、抗マalaria活性物質など、多くの新規化合物の取得に成功した。

(2) 生物活性物質の探索

MorphoBase 拡張の一環として、真菌版 MorphoBase 構築に取り組んだ。構築したデータベースを駆使することで、新規作用機序を有する抗真菌物質のスクリーニングを行い、*Candida albicans* に対して興味深い形態変化を誘導する活性を発見した。当該活性エキスの生産微生物を培養し、その活性本体の特定に成功した。

また、本課題で取得した新規化合物の生物活性評価を行い、高次評価に資する候補化合物を見出し、ChemProteoBase や光親和型化合物固定化ビーズを用い、複数の生物活性物質について、それらの作用機序予測を行い、分子標的の同定に成功した。

以上のように、独自のデータベース群を核とした、新世代ケミカルバイオロジー研究基盤を駆使し、微生物二次代謝遺伝子から、その産物の生物活性評価、作用標的の同定までの一貫通貫した研究に取り組んだ結果、微生物二次代謝を活性化するバイオメディエーターや病原性真菌 *C. albicans* に対する興味深い作用を示す放線菌代謝物をはじめ、今後の新規生物活性物質発見、さらには医薬・農薬シーズ創出が大いに期待できる成果を得た。

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46件)すべて査読有

Kato N, Furutani S, Otaka J, Noguchi A, Kinugasa K, Kai K, Hayashi H, Ihara M, Takahashi S, Matsuda K, Osada H. Biosynthesis

and structure-activity relationship studies of okaramines that target insect glutamate-gated chloride channels, *ACS Chem Biol*, 13, 561-568 (2018).

10.1021/acscchembio.7b00878

Nogawa T, Kato N, Shimizu T, Okano A, Futamura Y, Takahashi S, Osada H. Wako-decalines A and B, new decaline metabolites isolated from a fungus *Pyrenochaetopsis* sp. RK10-F058, *J Antibiot*, 71, 123-128 (2018).

10.1038/ja.2017.103

Yun CS, Motoyama T, Osada H. Regulatory Mechanism of Mycotoxin Tenuazonic Acid Production in *Pyricularia oryzae*, *ACS Chem Biol*, 12, 2270-2274 (2017).

10.1021/acscchembio.7b00353

Otaka J, Hashizume D, Masumoto Y, Muranaka A, Uchiyama M, Koshino H, Futamura Y, Osada H. Hitoyol A and B, Two Norsesquiterpenoids from the Basidiomycete *Coprinopsis cinerea*, *Org Lett*, 19, 4030-4033 (2017).

10.1021/acs.orglett.7b01784

Nogawa T, Ogita N, Futamura Y, Negishi S, Watanabe N, Osada H. Trachyspic acid 19-butyl ester, a new inhibitor of Plk1 polo box domain-dependent recognition from uncharacterized fungus RKGS-F2684, *J Antibiot*, 70, 705-707 (2017)

10.1038/ja.2016.167

Jang JP, Nogawa T, Futamura Y, Shimizu T, Hashizume D, Takahashi S, Jang JH, Ahn JS, Osada H. Octaminomycins A and B, cyclic octadepsipeptides active against *Plasmodium falciparum*, *J Nat Prod*, 80, 134-140 (2017).

10.1021/acs.jnatprod.6b00758

Nogawa T, Okano A, Lim CL, Futamura Y, Shimizu T, Takahashi S, Ibrahim D, Osada H. Opantimycin A, a new metabolite isolated from *Streptomyces* sp. RK88-1355. *J Antibiot*, 70, 222-225 (2017).

10.1038/ja.2016.113

Jang JP, Takahashi S, Futamura Y, Nogawa T, Jang JH, Ahn JS, Osada H. RK-144171, a new benadrostin derivative produced by *Streptomyces* sp. RK88-1441. *J Antibiot*, 70, 102-104 (2017).

10.1038/ja.2016.65

Kawatani M, Muroi M, Wada A, Inoue G, Futamura Y, Aono H, Shimizu K, Shimizu T, Igarashi Y, Takahashi-Ando N, Osada H. Proteomic profiling reveals that collismycin A is an iron chelator. *Sci Rep*, 6, 38385 (2016).

10.1038/srep38385

Kondoh Y, Honda K, Hiranuma S, Hayashi T, Shimizu T, Watanabe N, Osada H. Comparative chemical array screening for p38 γ/δ MAPK inhibitors using a single gatekeeper residue difference between p38 α/β and p38 γ/δ . *Sci Rep*, 6, 29881 (2016).

10.1038/srep29881

Kawamura T, Kawatani M, Muroi M, Kondoh

Y, Futamura Y, Aono H, Tanaka M, Honda K, Osada H. Proteomic profiling of small-molecule inhibitors reveals dispensability of MTH1 for cancer cell survival. *Sci Rep*, 6, 26521 (2016). 10.1038/srep26521

Lim CL, Nogawa T, Okano A, Futamura Y, Kawatani M, Takahashi S, Ibrahim D, Osada H: Unantimycin A, a new neoantimycin analog isolated from a microbial metabolite fraction library. *J Antibiot*, 69, 456-458 (2016). 10.1038/ja.2015.124

Miyazawa T, Takahashi S, Kawata A, Panthee S, Hayashi T, Shimizu T, Nogawa T, Osada H. Identification of middle chain fatty acyl-CoA ligase responsible for the biosynthesis of 2-alkylmalonyl-CoAs for polyketide extender unit. *J Biol Chem*, 290, 26994-27011 (2015). 10.1074/jbc.M115.677195

Yun CS, Motoyama T, Osada H. Biosynthesis of the mycotoxin tenuazonic acid by a fungal NRPS-PKS hybrid enzyme. *Nat Commun*, 6, 8758 (2015). 10.1038/ncomms9758

Jang JP, Nogawa T, Uramoto M, Okano A, Futamura Y, Shimizu T, Takahashi S, Jang JH, Ahn JS, Osada H. RK-270A-C, new oxindole derivatives isolated from a microbial metabolites fraction library of *Streptomyces* sp. RK85-270. *J Antibiot*, 68, 293-295 (2015). 10.1038/ja.2014.141

Kato N, Nogawa T, Hirota H, Jang JH, Takahashi S, Ahn JS, Osada H. A new enzyme involved in the control of the stereochemistry in the decalin formation during equisetin biosynthesis. *Biochem Biophys Res Commun*, 460, 210-215 (2015). 10.1016/j.bbrc.2015.03.011

〔学会発表〕(計139件)

長田裕之, 破骨細胞を標的とするリベロマイシン A: 生物活性研究から生合成研究への展開, 日本薬学会第138回年会, 2018年3月26日, 金沢, 石川

長田裕之, 尹忠銖, 本山高幸, いもち病菌におけるテヌアゾン酸生合成とイネへの感染戦略, 日本農芸化学会 2018 年度大会, 2018年3月15-18日, 名古屋, 愛知

加藤直樹, 野川俊彦, 衣笠清美, 高橋俊二, 長田裕之, 立体選択的デカリン形成を担う Fsa2 ファミリー-Diels-Alderase の機能解析, 日本農芸化学会 2018 年度大会, 2018年3月15-18日, 名古屋, 愛知

二村友史, 青野晴美, 佐竹華子, 室井誠, 川谷誠, 野川俊彦, 井本正哉, 長田裕之, がん代謝を阻害するプレニルフラボノイドの作用機序解析, 日本農芸化学会 2018 年度大会, 2018年3月15-18日, 名古屋, 愛知

長田裕之, 二村友史, 室井誠, がん代謝を標的とする小分子阻害剤の探索, 第76回日本癌学会学術総会, 2017年9月28-30日, 横

浜, 神奈川

二村友史, 青野晴美, 川谷誠, 長田裕之, Exploration of small molecules targeting cancer metabolism, 第76回日本癌学会学術総会, 2017年9月28-30日, 横浜, 神奈川

二村友史, 川谷誠, 青野晴美, 長田裕之, エネルギー代謝を標的とした小分子化合物の探索, 第21回日本がん分子標的治療学会学術集会, 2017年6月14-16日, 福岡

加藤直樹, 大高潤之介, 衣笠清美, 古谷章悟, 高橋俊二, 松田一彦, 長田裕之, プレニル化インドールアルカロイド okaramine 生合成における azetidine 環合成酵素の同定, 日本農芸化学会 2017 年度大会, 2017年3月17-20日, 京都

加藤直樹, 衣笠清美, Jang JA, 高橋俊二, Ahn JS, 長田裕之, フサリセチン A の特徴的な環構造形成を担う環化酵素の同定, 第16回糸状菌分子生物学コンファレンス, 2016年11月17-18日, 宇治市, 京都府

長田裕之, 分子標的治療薬開発の落とし穴, 第75回日本癌学会学術総会, 2016年10月6-8日, 横浜, 神奈川

二村友史, 青野晴美, 川谷誠, 室井誠, 長田裕之, エネルギー代謝プロファイリングを用いたがん代謝阻害剤の探索研究, 第75回日本癌学会学術総会, 2016年10月6-8日, 横浜, 神奈川

長田裕之, 化合物アレイ法による医薬シードの探索, 第89回日本生化学会大会, 2016年9月25日, 仙台, 宮城

二村友史, 川谷誠, 青野晴美, 室井誠, 田中美帆, 長田裕之, エネルギー代謝プロファイリングを用いたがん代謝阻害薬の探索研究, 第20回日本がん分子標的治療学会学術集会, 2016年5月30日-6月1日, 別府, 大分

長田裕之, 抗生物質学のすすめ, 第42回農芸化学「化学と生物」シンポジウム, 2016年3月27日, 札幌, 北海道

加藤直樹, 古谷章悟, 大高潤之介, 衣笠清美, 高橋俊二, 松田一彦, 長田裕之, プレニル化インドールアルカロイド okaramine の遺伝学的手法による生合成経路解析, 日本農芸化学会 2016 年度大会, 2016年3月27-30日, 札幌, 北海道

Osada H, Nogawa T, Takahashi S, Biosynthesis study aiming at creation of an anti-osteoclast drug, *Pacificchem* 2015, Dec 15-20, 2015, Hawaii, USA

Osada H, Futamura Y, Nogawa T, Discovery and target identification of pyrrolizilactone, a fungal metabolite, *Pacificchem* 2015, Dec 15-20, 2015, Hawaii, USA

Kato N, Nogawa T, Hirota H, Takahashi S, Jang JH, Ahn JS, Osada H. A new enzyme involved in the control of the stereochemistry in the decalin formation during equisetin biosynthesis, *Pacificchem* 2015, Dec 15-20, 2015, Hawaii, USA

Takahashi S, Miyazawa T, Osada H.
Characterization of fatty acyl-CoA ligase for the
biosynthesis of the extender unit of reveromycin
A, Pacifichem 2015, Dec 15-20, 2015, Hawaii,
USA

加藤直樹, 古谷章悟, 衣笠清美, 高橋俊二,
松田一彦, 長田裕之, 昆虫制御活性物質オカ
ラミンの生合成遺伝子クラスターの同定,
第 15 回糸状菌分子生物学コンファレンス,
2015 年 11 月 19-20 日, 府中, 東京

①高橋俊二, 長田裕之, リベロマイシン生
合成機構の解析, 第 67 回日本生物工学会
2015 年度大会, 2015 年 10 月 26-28 日, 鹿児
島

②加藤直樹, 野川俊彦, 廣田洋, 高橋俊二,
Jang JH, Ahn JS, 長田裕之, エキセチン生
合成における立体選択的なデカリン環形成
に関わる新規酵素遺伝子 *fsa2* の発見, 第 57
回天然有機化合物討論会, 2015 年 9 月 9-11
日, 横浜, 神奈川

③二村友史, 川谷誠, 室井誠, 青野晴美,
長田裕之, モルフォベースを基盤とした抗
がん物質探索: 特異な線状構造体を誘導する
NPD4152 の発見, 日本がん分子標的治療学会
第 19 回学術集会, 2015 年 6 月 10-12 日, 松
山, 愛媛

〔図書〕(計 1 件)

Osada H. (ed.), Bioprobes, 2nd edition,
Springer, 2017, 384

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.cbrg.riken.jp/csrs/ja/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

長田 裕之 (OSADA, Hiroyuki)

国立研究開発法人理化学研究所・環境資源科
学研究センター・副センター長

研究者番号: 8 0 1 6 0 8 3 6

(2) 研究分担者

加藤 直樹 (KATO, Naoki)

国立研究開発法人理化学研究所・環境資源科
学研究センター・研究員

研究者番号: 9 0 4 4 2 9 4 6

(3) 連携研究者

高橋 俊二 (TAKAHASHI, Shunji)

国立研究開発法人理化学研究所・環境資源科
学研究センター・ユニットリーダー

研究者番号: 3 0 3 1 1 6 0 8

二村 友史 (FUTAMURA, Yushi)

国立研究開発法人理化学研究所・環境資源科
学研究センター・研究員

研究者番号: 7 0 5 2 5 8 5 7