

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：31305

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K21310

研究課題名(和文)ケミカルエピジェネティクスと特殊培養条件の融合による新規糸状菌代謝産物の生産誘導

研究課題名(英文)Development of induced production method for dormant fungal secondary metabolites with a combination of chemical epigenetics and several culture conditions

研究代表者

山崎 寛之(YAMAZAKI, Hiroyuki)

東北医科薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：70525344

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：微生物が有する物質生産能の最大活用を目的に、様々な培養条件検討を基盤として休眠状態にある二次代謝産物生成遺伝子の解除を目指した。海洋糸状菌Trichoderma sp. TPU199株は、ハロゲン化物塩の添加培養により含ハロゲン代謝産物を生産することが既に分かっており、今回、NaI添加培養液を更に精査することで、含I代謝産物を中間体として得られた新規化合物を2成分見出した。これは、本手法が含ハロゲン物質の生産のみならず、構造多様性を広げる培養法へと繋がる可能性を提示した。また、本研究により見出したTPU199株も含む10株の微生物より17個の新規化合物の取得に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糸状菌や放線菌に代表される微生物資源は数多くの医薬シード(抗生物質の種)を提供してきたが、このような探索研究が積み重ねられるにつれて有用な抗生物質を見出すことが年々難しくなってきた。本研究では、これまでに利用されていない眠った状態にある二次代謝産物生成遺伝子に着目し、微生物遺伝子資源の新しい活用方法の提供に取り組んできた。休眠状態を解除する新しい手法が多くの微生物資源に応用できれば、既存資源の再開拓と新たな有用物質の発見、そして有効な抗生物質への開発が期待される。

研究成果の概要(英文)：We have investigated several culture conditions in order to utilize the dormant ability to produce various microbial secondary metabolites. During our efforts, further purification on the culture broth of Trichoderma sp. TPU199 with NaI-supplemented medium, which has been found as a producer of halogenated metabolites by sodium halides-containing culture, gave two new metabolites. These new compounds would be generated from I derivatives as intermediates, suggesting that this simple fermentation method in this study will expand the diversity of secondary metabolites. Moreover, seventeen new metabolites were isolated from the culture broths of nine fungal and one actinomycete strains (including TPU199 strain) in the course of this study.

研究分野：天然物化学

キーワード：休眠生成遺伝子 二次代謝産物 新規活性物質 海洋微生物 糸状菌 放線菌 誘導生産

1. 研究開始当初の背景

プラバスタチンやタクロリムスに代表される微生物二次代謝産物（抗生物質）の発見は、日本が世界に誇る研究成果として現代医療の躍進に大きく寄与してきた。しかしながら、画期的な抗生物質の発見は年々困難な状況となり、2000年代初頭には、多くの製薬企業が微生物創薬から撤退してしまった。その一方で、本研究領域の再加速に繋がる新たな展開として、ケミカルバイオロジーやゲノムマイニングが注目されている。特に、ゲノム解析研究の発展により、二次代謝産物生産に関わる多くの生合成遺伝子が休眠状態にあることが科学的に解明され (Ikeda, H. *et al.*, *Nat. Biotechnol.*, **2003**, *21*, 526–531)、通常の培養条件で生産される代謝物が全体のほんの一部であることも分かってきた。近年の研究では、物質生産に関わる生合成遺伝子の休眠状態を解除する手法として、OSMAC法、共培養法、ケミカルエピジェネティクスおよび生合成クラスターの異種発現や強制発現等の遺伝子工学に基づく手法が報告されてきた (Zarins-Tutt, J.S. *et al.*, *Nat. Prod. Rep.*, **2016**, *33*, 54–72)。とりわけ、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) や DNA メチル基転移酵素 (DNMT) に代表されるエピジェネティック因子に作用する低分子制御物質を利用したケミカルエピジェネティクス (Cichewicz, R.H. *et al.*, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.*, **2009**, *36*, 1199–1213) は、休眠生合成遺伝子の活性化に向けた興味深いアプローチであった。

申請者においても、平成25年度から平成27年度に採択された若手研究 (B) (No. 25870660) において、より効果的な物質生産に関わるエピジェネティック因子の探索と新しい二次代謝産物を効率的に生産させる最適な培養条件および培養法の確立を並行して進めてきた。製薬企業の多くが天然物探索に消極的なこの時代において、新たな培養手法に基づいた探索アプローチの開発は、アカデミアに求められる本分野の重要課題と考えられる。そこで、微生物が有する物質生産能を効果的に引き出す手法を構築し、より多くの菌株へ本手法を応用させる研究の継続に着手した。

2. 研究の目的

上述したように微生物が有する二次代謝産物生合成遺伝子の多くが休眠状態にあり、汎用される培養条件で得られる微生物代謝物は限られていることが近年の研究報告から示唆されている。そこで本研究では、糸状菌や放線菌が有する物質生産能を最大限に引き出すため、微生物の物質生産に関わる細胞内因子の探索と各種培養条件の検討に加え、様々な培養条件を組み合わせることで、生合成遺伝子の休眠解除および新規二次代謝産物を生産させる簡便な培養方法の構築を目的とした。また、培養検討の工程により得られる培養液から独自のライブラリーを構築し、種々の生物活性スクリーニングの実施から新規有用物質の発見も目指す。

3. 研究の方法

本研究期間において、下記の (1)~(4) の実験項目について重点的に検討した。

- (1) インドネシア北スラウェシ州、沖縄県八重山諸島および東北地方において、海洋や植物に由来する微生物（糸状菌や放線菌）を中心に分離を行い、本実験に適応した。
- (2) 当研究室が所有する微生物と本研究期間中に分離した微生物を用いて、種々の培養条件検討を行った。通常の生産培地（真水を利用）に加え、海水、ハロゲン化物塩 (NaBr や NaI) および重金属塩 (CoCl₂ 等) を添加した培地を利用し、sirtuin 活性化剤 resveratrol、ヒストンアセチル化酵素 (HAT) 阻害剤 curcumin やヒストン脱メチル化酵素 (KDT) 阻害剤 tranylcypromine 等のエピジェネティック制御物質、HSP90 阻害剤の 17-*N*-allylamino-17-demethoxygeldanamycin (17-AAG) や epigallocatechin-3-gallate およびジメチルスフォキシド (DMSO) などの添加培養を検討した。
得られた培養液はライブラリーとして保存し、代謝物の変化を HPLC-DAD および LC/MS により比較して分析した。条件検討により代謝産物の生産に変化が確認された菌株については、適切な条件を用いて大量培養を行い、通常条件の生成物と特殊条件で得られる生成物を単離して比較する。最終的には、質量分析や NMR などの各種スペクトル解析を駆使して、立体を含めた化学構造を決定する。

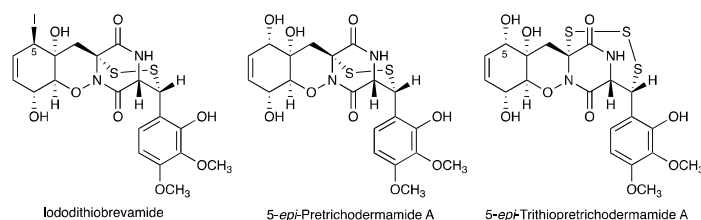
上記の検討で得られた微生物培養液を用いて、生活習慣病および感染症に着目した以下の生物活性スクリーニングを行った。

- (3) プロテインチロシンホスファターゼ (PTP) 1B は、インスリンやレプチンによる細胞内シグナル伝達を負に制御する因子であり、その阻害剤は 2 型糖尿病や肥満症のみならず 1 型糖尿病に対しても有望な治療薬になると考えられている。活性試験に用いる酵素としては市販のヒト PTP1B (Enzo Life Sciences) を使用する。基質には *p*-ニトロフェニルリン酸化ナトリウム (*p*NPP, Sigma) を用いて、*p*NPP の脱リン酸化による発色の吸光度 (405 nm) を測定し、試験サンプルによる酵素阻害活性を評価する。
同様に、T 細胞 PTP (TCPTP)、CD45 チロシンホスファターゼ (CD45) や両特異性型 *vaccinia* H-1-related phosphatase (VHR) 等のタイプの異なるホスファターゼに対する選択性評価も実施する。

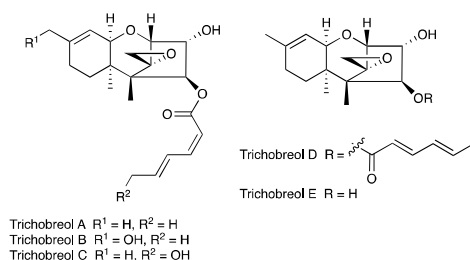
- (4) 深在性真菌症の原因菌である 4 種の病原真菌 *Candida albican*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus* および *Rhizopus oryzae* や耐性菌として社会問題となっているメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に対する抗菌活性はペーパーディスク法と微量液体希釈法による試験で評価する。また、非感染性で早生型型の *Mycobacterium smegmatis* を結核菌 (*M. tuberculosis*) の代替検定菌として同様に評価する。得られた活性物質に関しては、結核菌と同じ遅生型型の *M. bovis* (ウシ型結核菌) や非結核性抗酸菌症として近年問題となっている MAC 症起因菌 (*M. avium* と *M. intracellulare*) も用いて再評価を行う。必要に応じ、当研究グループで構築したカイコ簡易 *in vivo* 感染モデルを各種病原微生物に応用し、サンプル投与による延命効果を検証する。

4. 研究成果

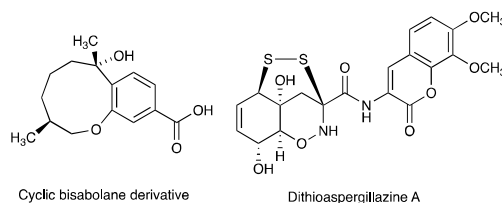
- (1) これまでの研究から、ハロゲン化物塩 (NaBr や NaI) 添加培地による含ハロゲン代謝産物の生産 (Yamazaki, H. *et al.*, *J. Nat. Prod.*, **2015**, 78, 2319–2321) や DMSO 添加培養による新規化合物の生産 (Yamazaki, H. *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **2015**, 56, 6262–6265) を、パラオ産の海洋糸状菌 *Trichoderma* sp. TPU199 株を用いて示してきた。本菌株の NaI 添加培地により得られた培養液をさらに精査したところ、既に見出していた iododithiobrevamide (含 I 化合物) に加え、これを中間体として生成されたと考えられる 2 成分の新規類縁体 5-*epi*-pretrichodermamide A と 5-*epi*-trithiopretrichodermamide A を単離した。これらは希少な gliovirin 型 epipolythiodiketopiperazine に分類され、中でも 5 位置換基が α 配置を向く誘導体の報告は今回で 2 例目であった。



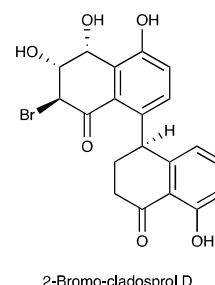
また、本培養液からは新規 trichothecene 類である trichobreols A–C も同時に見出された。興味深いことに trichobreol A の生産は、他の培養条件下でも検出されたが、B と C 体は NaI 添加条件でのみ確認された。3 成分の trichobreol 類は酵母型糸状菌である *C. albican* と *C. neoformans* に対して抗真菌活性を示したため、通常条件下 (真水培地, 振とう条件) で得られた本菌株の培養液を抗 *C. albican* 活性を指標に精製を進めたところ、新たに 2 成分の新規 trichobreol 類縁体 (D と E 体) を見出した。構造活性相関の解明を目的に trichobreol A より 5 成分の誘導体も調製し、*A. fumigatus* と *R. oryzae* も加えて抗真菌活性を改めて評価した。その結果、本化合物類は、酵母型糸状菌にのみ生育阻害を示し、ジエン側鎖とその幾何異性が本活性発現に重要であることが分かった。



次いで、本菌株の培養期間についても検討したところ、5 週間の長期培養を適応することで、これまでに検出されなかった代謝産物の生産が確認された。振とう条件による長期間培養液からは、9 員環を有する新しい bisabolane 型セスキテルペンが単離された。これは、(+)-12-hydroxysydonic acid が酸性条件の HPLC 精製により環化されたアーティファクトであると考えている。一方、静置条件を用いた長期間培養液中には aspergillazine A と同様の UV スペクトルを示す代謝物が認められ、単離精製および構造解析の結果、aspergillazine A 中のモノスルフィド架橋がジスルフィド架橋に置き換わった新規化合物 dithioaspergillazine A であると明らかになった。



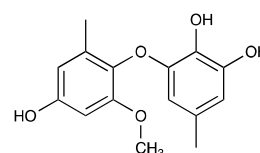
- (2) 上記の TPU199 株において確立したハロゲン化物塩添加培養をその他の微生物に応用し、代謝産物に変化する菌株のスクリーニングを遂行したところ、沖縄県石垣島にて採集した植物由来の糸状菌 *Cladosporium* sp. TMPU1621 株が選択された。本菌株は塩を含まない培地中で種々の cladosprol 類を生産しており、その分離過程において Cl 基を有する新規 2-chloro-cladosprol D が単離された。この Cl 体は培地中に NaCl を添加することで生産性が向上したため、NaBr 添加培養も検討した結果、新規 2-bromo-cladosprol D の誘導生産に成功し、MRSA に対する抗菌活性も確認された。本菌株は、NaI 添加培地に対しても生産性の変化を示しており、代謝産物の解析を進めている。



- (3) TPU199 株や TMPU1621 株のように、培地中のハロゲン源を代謝物に取り込む糸状菌株を現在までに 2 株見出しているが、このような能力を有する菌株の取得率は非常に低い。そこで、より効率的にユニークな物質生産能を有する菌株を取得するため、分離源を変異剤である MNNG で処理した後に、高濃度 (10%) NaBr を含む寒天培地に塗布し、耐性菌株の選択分離を試みた。仙台市内で採取した土壌サンプルを用いた予備実験より得られた 2 株 (TMPU3M-1 および 4M-1 株) においては、TMPU4M-1 株より Br を取り込んだ新規代謝物の生産を確認し、TMPU3M-1 株からは Br を含まない新規化合物を取得した (未発表データ)。

本検討過程により得られた培養液ライブラリーを用いて生物活性スクリーニングを実施した結果、以下に記す (4) から (8) の糸状菌 5 株に PTP1B 阻害活性を見出し、新規活性物質を提供した。

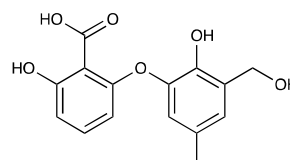
- (4) 青森県早掛沼の採水サンプルより分離した糸状菌 *Phoma* sp. TPU1222 株を、真水培地による振とう条件で培養したところ、1 成分の新規化合物 (1-methoxy-3,5'-dimethyl-2,3'-oxybiphenyl-5,1',2'-triol) を含むビフェニルエーテル類 3 成分を単離した。本新規物質は、PTP1B が主に局在する肝細胞 (ヒト肝



1-Methoxy-3,5'-dimethyl-2,3'-oxybiphenyl-5,1',2'-triol

がん由来 Huh-7 細胞) に対して 50 μM まで毒性を示すことなく、PTP1B の酵素活性を IC_{50} 値 13 μM で阻害した。また、TCPTP、CD45 および VHR に対する阻害活性も評価したところ、PTP1B と相同性の高い細胞質型 TCPTP や受容体型 CD45 の酵素活性は阻害せずに、両特異性 VHR に対し IC_{50} 値 13 μM で阻害活性を示した。

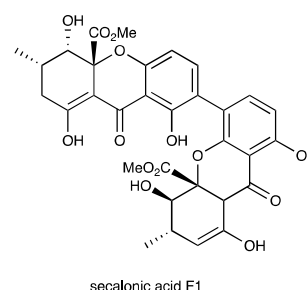
- (5) インドネシア産の群体ボヤより分離した海洋糸状菌 *Penicillium albiverticillium* TPU1432 株の培養液中 (海水培地、振とう条件) に確認された PTP1B 阻害活性は、既知ベンゾフェノン化合物である monodictyphenone により、36 μM の IC_{50} 値で阻害活性が再現された。同培養液から併せて単離されてきた新規のビフェニルエーテル化合物 (2-hydroxy-6-(2'-hydroxy-3'-hydroxymethyl-5-methylphenoxy)-benzoic acid) は 4 種のホスファターゼ (PTP1B、TCPTP、CD45 及び VHR) の中で、受容体型 CD45 選択的に IC_{50} 値 43 μM で阻害活性を示した。当研究室ではこれまでに、インドネシア産の海綿 *Lamellodysidea herbacea* から複数の臭素原子を有するビフェニルエーテル類を強力な PTP1B 阻



2-Hydroxy-6-(2'-hydroxy-3'-hydroxymethyl-5-methylphenoxy)-benzoic acid

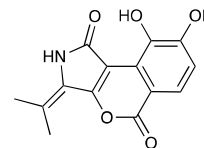
害剤 ($\text{IC}_{50} = 0.85 \mu\text{M}$) として見出しており (Yamazaki, H. *et al.*, *J. Nat. Med.*, **2013**, 67, 730–735), 化学構造中の臭素原子が PTP1B 活性の阻害に関与していると強く示唆された。

- (6) 沖縄県西表島の星砂の浜にて採取した湧き水より分離された糸状菌 *Aspergillus* sp. TPU1343 株の培養液 (真水培地、振とう条件) からは、これまでの研究から新規の tetrahydroxanthone 二量体化合物である asperdichrome を報告している (Yamazaki, H. *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **2016**, 57, 732–735). 本培養液の PTP1B 阻害活性を詳細に調査したところ、2 分子の tetrahydroxanthone が 2,4' 結合した新規二量体化合物 secalonic acid F1 を見出した。2,4' 結合型 tetrahydroxanthone のヘテロダイマーは初めての報告であり、PTP1B に対して IC_{50} 値 5.9 μM を示した。その他のホ



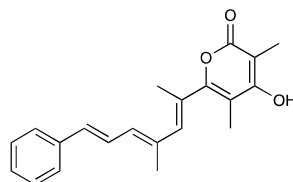
スファターゼとして TCPTP, CD45 および VHR に対しては, それぞれ IC_{50} 値 6.9, 14 および 6.2 μM で阻害活性が認められた.

- (7) インドネシア産の海綿より得られた海洋糸状菌 *Cladosporium* sp. TPU1507 株の培養液 (海水培地, 振とう条件) からは, バリンを含む 5/6/6 三環性の新規ポリケタイド cladosporamide A を見出した. 本化合物の生産は, 真水を用いた培養条件からは検出されなかった. Cladosporamide A は, IC_{50} 値 48 μM で PTP1B を阻害することが分かり, TCPTP に対しても同等の阻害活性を示した (IC_{50} = 54 μM). 構造中にバリンを含むことから, 種々のアミノ酸添加培養を実施し新規誘導体の生産を検討したところ, L-フェニルアラニンを追加することで代謝物生産に変化を与えることが分かった (D-フェニルアラニンでは生産変化は認められなかった). 現在, 代謝産物の解析を進めている.



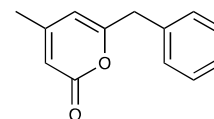
Cladosporamide A

- (8) 沖縄県石垣島で採集した植物由来の糸状菌 *Aspergillus* sp. TMPU1623 株の培養液 (真水培地, 振とう条件) は, PTP1B に対する阻害活性を示した. 本阻害活性を指標に代謝産物の分離を進めた結果, 新規 α -ピロン型ポリケタイド aspopyrone A を単離した. 本化合物は, PTP1B と TCPTP に対し, それぞれ 6.7 および 6.0 μM の IC_{50} 値で阻害活性を示した. 海水培地を用いた予備的な検討から γ -ピロン環を有する新規類縁体の生産も確認している.



Aspopyrone A

- (9) インドネシアのマメ科植物の根から分離した放線菌 *Streptomyces* sp. TPU1401A 株の培養液中 (真水培地, 振とう条件) より, 既知のイソフラボン配糖体に加えて α -ピロン型ポリケタイド streptpyrone A を天然物より初めて見出した. 生産培地の各種検討から, 本菌株は培地成分に含まれる大豆粉 (soybean flour) 由来のイソフラボンを配糖化することが明らかとなった. フラボノイドを基質に用いた変換実験では, その配糖化効率は極めて低く, 他のポリフェノール類では配糖化が認められなかったため, イソフラボン特異的に配糖体へ変換することが分かった. また, 配糖化されたイソフラボンにはアグリコンよりも強く本放線菌の生育を高める作用が見られ, マメ科植物と放線菌の共生関係の一端が示された.



Streptpyrone A

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計31件（うち査読付論文 31件／うち国際共著 20件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Yamazaki, H.; Yagi, A.; Akaishi, M.; Kirikoshi, R.; Takahashi, O.; Abe, T.; Chiba, S.; Takahashi, K.; Iwakura, N.; Namikoshi, M.; Uchida, R.	4. 巻 59
2. 論文標題 Halogenated cladosporols produced by the sodium halide-supplemented fermentation of the plant-associated fungus <i>Cladosporium</i> sp. TMPU1621	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Tetrahedron Lett.	6. 最初と最後の頁 1913-1915
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.03.082	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 Rotinsulu, H.; Yamazaki, H.; Sugai, S.; Iwakura, N.; Wewengkang, D. S.; Sumilat, D. A.; Namikoshi, M.	4. 巻 72
2. 論文標題 Cladosporamide A, a new protein tyrosine phosphatase 1B inhibitor, produced by an Indonesian marine sponge-derived <i>Cladosporium</i> sp.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Nat. Med.	6. 最初と最後の頁 779-783
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1007/s11418-018-1193-y	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 Yamazaki, H.; Takahashi, K.; Iwakura, N.; Abe, T.; Akaishi, M.; Chiba, S.; Namikoshi, M.; Uchida, R.	4. 巻 71
2. 論文標題 A new protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory -pyrone-type polyketide from Okinawan plant-associated <i>Aspergillus</i> sp. TMPU1623	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Antibiot.	6. 最初と最後の頁 745-748
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1038/s41429-018-0054-y	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 Sumilat, D. A.; Yamazaki, H.; Endo, K.; Rotinsulu, H.; Wewengkang, D. S.; Ukai, K.; Namikoshi, M.	4. 巻 71
2. 論文標題 A new biphenyl ether derivative produced by Indonesian ascidian-derived <i>Penicillium albobiverticillium</i>	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Nat. Med.	6. 最初と最後の頁 776-779
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11418-017-1094-5	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 Rotinsulu, H.; Yamazaki, H.; Miura, T.; Chiba, S.; Wewengkang, D. S.; Sumilat, D. A.; Namikoshi, M.	4. 巻 70
2. 論文標題 A 2,4 -linked tetrahydroxanthone dimer with protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory activity from the Okinawan freshwater <i>Aspergillus</i> sp.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Antibiot.	6. 最初と最後の頁 967-969
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ja.2017.72	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 Rotinsulu, H.; Yamazaki, H.; Sugai, S.; Iwakura, N.; Wewengkang, D. S.; Sumilat, D. A.; Namikoshi, M.	4. 巻 72
2. 論文標題 Cladosporamide A, a new protein tyrosine phosphatase 1B inhibitor, produced by an Indonesian marine sponge-derived <i>Cladosporium</i> sp.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Nat. Med.	6. 最初と最後の頁 779-783
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11418-018-1193-y	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 Yamazaki, H.; Takahashi, K.; Iwakura, N.; Abe, T.; Akaishi, M.; Chiba, S.; Namikoshi, M.; Uchida, R.	4. 巻 71
2. 論文標題 A new protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory -pyrone derivative from the Okinawan plant-associated <i>Aspergillus</i> sp. T MPU1623	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Antibiot.	6. 最初と最後の頁 745-748
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41429-018-0054-y	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 Yamazaki, H.; Rotinsulu, H.; Takahashi, O.; Kirikoshi, R.; Namikoshi, M.	4. 巻 57
2. 論文標題 Induced production of a new modified dipeptide with a disulfide bridge by the long-term fermentation of a marine-derived <i>Trichoderma</i> cf. <i>brevicompactum</i>	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Tetrahedron Lett.	6. 最初と最後の頁 5764-5767
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2016.11.028	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 Maarisit, W.; Yamazaki, H.; Kanno, S.; Tomizawa, A.; Lee, J.-S.; Namikoshi, M.	4. 巻 71
2. 論文標題 Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory properties of seco-cucurbitane triterpenes obtained from fruiting bodies of <i>Russula lepida</i>	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Nat. Med.	6. 最初と最後の頁 334-337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11418-016-1061-6.	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 Sumilat, D.A.; Yamazaki, H.; Kanno, S.; Saito, R.; Watanabe, Y.; Namikoshi, M.	4. 巻 70
2. 論文標題 Biphenyl ether derivatives with protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory activity from a freshwater fungus <i>Phoma</i> sp.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Antibiot.	6. 最初と最後の頁 331-333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ja.2016.147.	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 Yamazaki, H.; Takahashi, O.; Kirikoshi, R.; Yagi, A.; Ogasawara, T.; Bunya, Y.; Rotinsulu, H.; Uchida, R.; Namikoshi, M.	4. 巻 73
2. 論文標題 Epipolythiodiketopiperazine and trichothecene derivatives from the Nal-containing fermentation of marine-derived <i>Trichoderma</i> cf. <i>brevicompactum</i>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Antibiot.	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41429-020-0314-5	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 Wewengkang, D.S.; Yamazaki, H.; Takahashi, M.; Togashi, T.; Rotinsulu, H.; Sumilat, D.A.; Namikoshi, M.	4. 巻 -
2. 論文標題 Production of an -pyrone metabolite and microbial transformation of isoflavones by an Indonesian <i>Streptomyces</i> sp.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Asia. Nat. Prod. Res.	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10286020.2019.1635588	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 Yamazaki, H.	4. 巻 139
2. 論文標題 Search for Protein Tyrosine Phosphatase 1B Inhibitors from Marine Organisms and Induced Production of New Fungal Metabolites by Modulating Culture Methods	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 YAKUGAKU ZASSHI	6. 最初と最後の頁 663-672
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.18-00221	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 -

〔学会発表〕 計27件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 八木瑛穂, 山崎寛之, 内田龍児
2. 発表標題 カイコ <i>Mycobacterium avium</i> complex 症モデルの構築と天然化合物ライブラリーの評価
3. 学会等名 日本薬学会 第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎寛之, 高橋健太, 岩倉夏樹, 赤石将成, 阿部 樹, 千葉聡美, 浪越通夫, 内田龍児
2. 発表標題 石垣島由来植物内生糸状菌 <i>Aspergillus</i> sp. TMPU1623株が生産する新規protein tyrosine phosphatase 1B阻害剤
3. 学会等名 第56回 日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 八木瑛穂, 赤石将成, 阿部 樹, 高橋健太, 千葉聡美, 山崎寛之, 内田龍児
2. 発表標題 植物内生糸状菌 <i>Cladosporium</i> sp. TMPU1621株が生産する抗生物質に関する研究
3. 学会等名 第56回 日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山崎寛之
2. 発表標題 海洋生物由来protein tyrosine phosphatase 1B阻害剤に関する研究および培養法検討による新規糸状菌二次代謝産物の誘導生産
3. 学会等名 第39回 東北薬学セミナー（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 八木瑛穂，赤石将成，桐越亮太，高橋央宜，阿部 樹，高橋健太，千葉聡美，山崎寛之，内田龍児
2. 発表標題 植物内生糸状菌Cladosporium sp. TMPU1621株が生産する抗生物質およびハロゲン化物塩を用いた新規類縁体の生産誘導
3. 学会等名 日本薬学会 第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Wilmar Maarisit, Jong-Soo Lee, Delfly B. Abdjul, Hiroyuki Yamazaki, Syu-ichi Kanno, Ohgi Takahashi, Ryota Kirikoshi, Michio Namikoshi
2. 発表標題 Structures and PTP1B inhibitory activities of triterpenes and sesquiterpenes obtained from Russula lepida
3. 学会等名 第58回 天然有機化合物討論会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 山崎 寛之，菅野 秀一，齊藤 亮，渡辺 裕太，浪越通夫
2. 発表標題 青森県早掛沼由来Phoma sp. TPU1222株が生産する新規protein tyrosine phosphatase 1B阻害剤に関する研究
3. 学会等名 第55回 日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 山崎 寛之, Delfly B. Abdjul, 菅野 秀一, 鶴飼 和代, 浪越 通夫
2. 発表標題 西表島産海洋生物より得られたprotein tyrosine phosphatase 1B阻害活性物質
3. 学会等名 第21回天然薬物の開発と応用シンポジウム
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 山崎 寛之, 高橋 央宜, 桐越 亮太, 文屋 友希, 浪越 通夫
2. 発表標題 パラオ産海洋糸状菌Trichoderma cf. brevicompactum TPU199株のNaI添加培養による新規二次代謝産物の生産誘導
3. 学会等名 日本薬学会 第137回年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山崎 寛之, Henki Rotinsulu, Defny S. Wewengkang, Deiske A. Sumilat, 菅井 紫乃, 鶴飼 和代, 浪越 通夫
2. 発表標題 インドネシア産海洋糸状菌Cladosporium sp. TPU1507株が生産するprotein tyrosine phosphatase 1B阻害剤
3. 学会等名 日本薬学会 第137回年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山崎 寛之
2. 発表標題 インドネシアにおける海洋天然資源の調査研究および微生物による含ハロゲン二次代謝産物の効率的生産
3. 学会等名 日本生薬学会 第66回年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 八木 瑛穂 , 山崎 寛之 , 斉藤 杏里 , 浪越 通夫 , 内田 龍児
2. 発表標題 海洋糸状菌Trichoderma cf. brevicompactum TPU199株が生産する新規trichothecene類の抗真菌活性
3. 学会等名 第58回 日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口 優雅, 千葉 まれの, 山崎 寛之, 内田 龍児
2. 発表標題 放線菌TMPU-A0004株が生産する抗真菌活性物質
3. 学会等名 第58回 日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口 優雅, 八木 瑛穂, 山崎 寛之, 内田 龍児
2. 発表標題 放線菌TMPU-A0287株が生産する抗真菌活性物質に関する研究
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東北医科薬科大学 薬学部 天然物化学教室 ホームページ http://www.tohoku-mpu.ac.jp/laboratory/tennen/index.html</p>

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
--	---------------------------	-----------------------	----