

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：13102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H03790

研究課題名(和文) ペプチダーゼ最大ClanPA唯一のエキソペプチダーゼファミリーの構造機能相関解明

研究課題名(英文) Elucidation of the structure-function relationship for the unique exopeptidase family in ClanPA that is the largest peptidase Clan.

研究代表者

小笠原 渉 (Ogasawara, Wataru)

長岡技術科学大学・工学研究科・教授

研究者番号：40292172

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、細菌の生育に関与するジペプチジルペプチダーゼ(DPP)Family-S46ペプチダーゼの構造機能相関を解析し、阻害化合物のスクリーニングを実施した。S46ペプチダーゼは基質のN末端の疎水性アミノ酸残基およびアスパラギン残基に特異性を持つことが明らかになった。さらにS46ペプチダーゼの立体構造解析による*in silico*スクリーニングの結果、世界で初めてS46ペプチダーゼの阻害化合物を見いだした。阻害化合物は大腸菌の生育を抑制せず、歯周病菌の生育を抑制した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

解析対象のS46ペプチダーゼは歯周病原菌や多剤耐性日和見感染菌の生育に重要な酵素である。加えてヒトはS46ペプチダーゼの類縁酵素を保持しないことから、本酵素は糖非発酵性病原性細菌に対する新規抗菌薬の有望な標的因子である。つまり本研究においてS46ペプチダーゼの構造機能相関を解析し阻害化合物の見いだすことは、微生物におけるタンパク質の資化機構解明に寄与するだけでなく、歯周病原菌や多剤耐性日和見感染菌を抑制可能な創薬開発につながる極めて意義のある研究である。

研究成果の概要(英文)：In this study, we analyzed the structure-function relationship of dipeptidyl peptidase (DPP) Family-S46 peptidase, which is involved in bacterial growth, and screened for inhibitory compounds. S46 peptidase showed specificity for hydrophobic amino acid residues at the N-terminus of the substrate and for asparagine residues. Furthermore, *in silico* screening of S46 peptidase by structural analysis revealed the first inhibitors of S46 peptidase in the world. The inhibitors had no effect for the growth of *Escherichia coli*, but inhibited the growth of periodontal bacteria.

研究分野：酵素工学、応用微生物学、分子生物学、発酵工学

キーワード：ペプチダーゼ インヒビター カイネティクス 立体構造

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) Clan PA で唯一のエキソ型酵素であるペプチダーゼの発見と Family S46 の確立

当研究グループでは 1994 年にエキソペプチダーゼ活性を指標にグラム陰性好気性桿菌 *Pseudoxanthomonas mexicana* W024 を環境中から単離した。*P. mexicana* W024 のペプチド分解機構において、アミノ末端からジペプチドを遊離するジペプチジルアミノペプチダーゼ (DAP または DPP)、カルボキシ末端からジペプチド遊離するジペプチジルカルボキシペプチダーゼ (DCP) およびジペプチドを分解するジペプチダーゼのジペプチドを遊離/分解する酵素が協調して作用している。本菌より当時の既存の Family に属さない DAP BII を分離した (*J. Bacteriol.* 178, 6288-6295 (1996))。後に DAP BII は Chymotrypsin などが属し約 6 万酵素が分類されているペプチダーゼ最大 Clan、Clan PA において唯一のエキソ活性を示す新規 Family S46 に分類され、Family S46 を樹立した (図 1)。

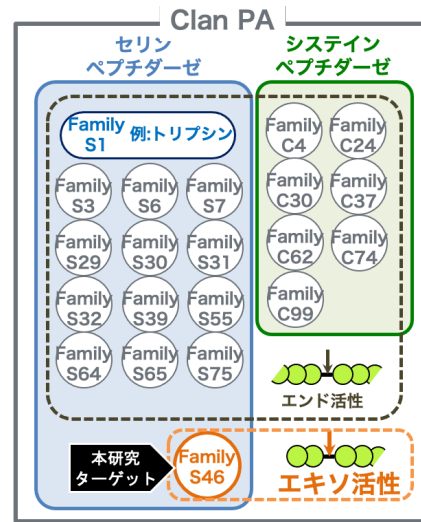


図 1 Clan PA に属するペプチダーゼ Family

(2) Family S46 ペプチダーゼ DAP BII の構造機能相関解明

Clan PA において Family S46 がエキソ活性を有する構造機能相関は不明であったため、当研究グループは DAP BII の構造機能相関の解明に取り組んだ。その結果、世界で初めて Family S46 ペプチダーゼの触媒残基同定 (*Sci. Rep.* 4, 4292 (2014)) および立体構造解析 (*Sci. Rep.* 4, 4977 (2014); *Acta Cryst. F* 70, 221 (2014)) に成功した。DAP BII は、Clan PA の触媒ユニットであるダブル β バレル構造と Family S46 ペプチダーゼに特異的な α -ヘリカルドメインで構成され、2 つのドメインの開閉に伴い触媒ユニット側のアミノ酸残基 Asn215、Trp216 および Asp674 と α -ヘリカルドメイン側の Asn330 が動いて、基質のアミノ末端を保持/遊離することでエキソ活性を発揮することが示唆された。

(3) 糖非発酵性グラム陰性細菌に対する狭域抗菌薬の標的因子

歯周病原菌 *Porphyromonas gingivalis* および多剤耐性日和見感染菌 *Stenotrophomonas maltophilia* を含む細菌は、糖ではなくタンパク質やペプチドをエネルギー源とすることから糖非発酵性グラム陰性細菌と呼ばれ、薬剤耐性を獲得しやすいことが報告されている。そのため、糖非発酵性グラム陰性細菌に特異的な新規作用機序を有する抗菌薬の開発が望まれる。近年、糖非発酵性グラム陰性細菌において、S46 ペプチダーゼ群 (DPP7 および DPP11) が生育に重要な役割を果たしていることが示唆された。ヒトは S46 ペプチダーゼの類縁酵素を保持しないことから、本酵素は糖非発酵性病原性細菌に対する新規抗菌薬の有望な標的因子である。つまり糖非発酵性病原性細菌由来 S46 ペプチダーゼの構造機能相関を解明することは、歯周病原菌、多剤耐性日和見感染菌を抑制可能な創薬開発につながる。

2. 研究の目的

本研究では歯周病原菌 *P. gingivalis* および多剤耐性日和見感染菌 *S. maltophilia* の S46 ペプチダーゼを研究対象とし、病原菌由来 S46 ペプチダーゼの網羅的な基質特異性解析およびサブサイトを中心とした構造機能相関の解明を目的とする。研究対象の S46 ペプチダーゼを表 1 に示す。

表 1 研究対象の S46 ペプチダーゼ

分類(門)	Proteobacteria 門		Bacteroidetes 門		
微生物種 / 病原性	<i>P. mexicana</i> W024 / 病原性なし	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> / 多剤耐性日和見感染	<i>Porphyromonas gingivalis</i> / 慢性歯周炎		
酵素	PmDAPBII	SmDPP7	SmDPP11	PgDPP7	PgDPP11

3. 研究の方法

(1) S46 ペプチダーゼの異種宿主発現と精製

P. gingivalis (Pg) 由来 DPP7、DPP11、*S. maltophilia* (Sm) 由来 DPP7、DPP11 をコードする遺伝子を pET22b(+)ベクターにクローニングし、大腸菌発現系を用いて発現させる。発現させた DPP 群は各種クロマトグラフィーを用いて均一な精製標品になるまで精製し、各種解析に用いる。

(2) 酵素の諸性質解析とジペプチドを用いた阻害試験

精製した DPP 群は各種合成基質を用いて基質特異性、酵素学的パラメーターを決定する。合成基質では基質のバリエーションが限られるため、合成基質分解に対するジペプチド（生成物）の競合阻害を定量することで、網羅的な基質特異性解析を実施する。

(3) 結晶構造解析

精製した DPP 群の結晶化条件を検討する。結晶化が得られた DPP 群について X 線結晶構造解析により立体構造を決定する。結晶化の際に生成物であるジペプチドを添加することで、リガンドとの共結晶構造解析を実施し、基質認識に関する残基を推定する。

(4) リガンド結合時の熱力学的プリファイリング

等温滴定型カロリメトリー (ITC) を用いて DPP 群とジペプチド（生成物）の結合時の熱量変化を測定する。エントロピーおよびエンタルピー変化から DPP 群とリガンド結合様式を推定する。

4. 研究成果

(1) 基質特異性の網羅的解析

S46 ペプチダーゼである DPP7 と DPP11 は基質 P1 位のアミノ酸特異性が異なる。DPP7 は疎水性アミノ酸、DPP11 は酸性アミノ酸を持つ基質に対して活性を持ち（図 2）、その特異性は PgDPP11 の 673 番目のアミノ酸残基によって基質 P1 残基を認識している。基質 P1 位残基特異性が解明されている一方で、基質 P2 残基特異性の分子基盤は明らかになっていない。本研究では基質 P2 残基が異なるジペプチドを用意し、阻害試験を実施することで、基質 P2 残基特異性を評価した。S46 ペプチダーゼは基質 P2 位の疎水性アミノ酸残基に特異性を示すことが明らかになった。加えて、親水性アミノ酸であるアスパラギンに対しても例外的な強い特異性を示すことが明らかになった（図 3）。[引用文献①]

(2) S46 ペプチダーゼの立体構造解析

本研究開始当時、S46 ペプチダーゼの立体構造は我々が構造決定した DAPBII および PgDPP11 のみであった。本研究では SmDPP7、SmDPP11、PgDPP7 の立体構造の決定を目指した。SmDPP7、SmDPP11、PgDPP7 の結晶は得られたものの、解析に十分な回折角が得られた酵素は SmDPP7 のみであり、SmDPP7 の立体構造を最大 1.86 Å の分解能で決定した。PgDPP11 に関しては 1.50 Å という高分解能な構造決定に成功した（図 4）。[引用文献①、③]

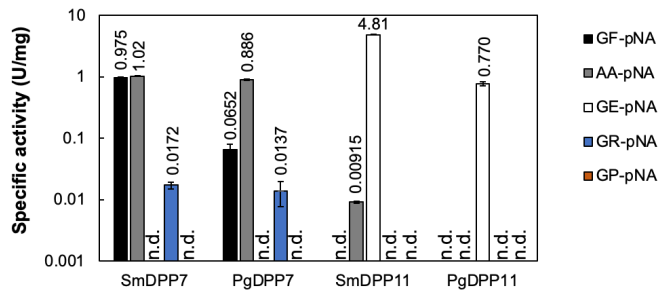


図 2 S46 ペプチダーゼの基質特異性

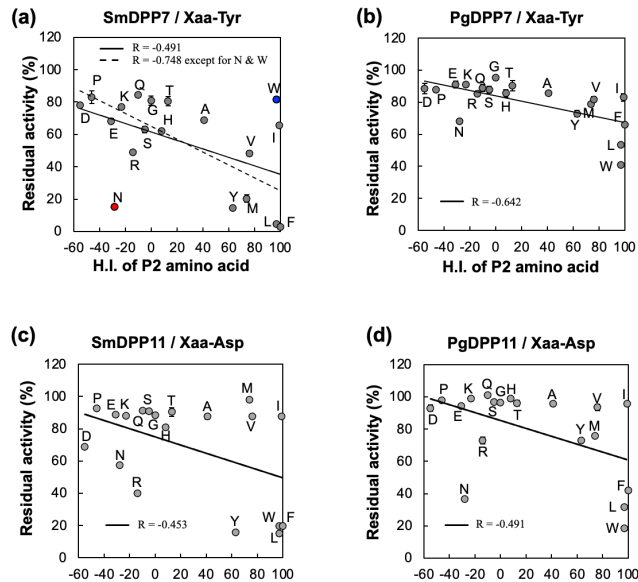


図 3 S46 ペプチダーゼの基質 P2 残基の特異性

(3) 基質 P2 位アミノ酸の認識機構

(1)で明らかにした疎水性アミノ酸およびアスパラギンへの基質 P2 残基特異性のメカニズムを分子レベルで解析するため、SmDPP7 と 4 つのジペプチド (Tyr-Tyr、Val-Tyr、Phe-Tyr、Asn-Tyr) との共結晶構造解析および ITC を用いたジペプチド結合時の熱量変化測定を実施した。ジペプチドとの共結晶構造解析は例外的な P2 位のアスパラギン残基特異性が基質ポケット下部における水素結合ネットワークに起因することを示した (図 5)。さらに ITC による熱力学解析は Asn-Tyr の結合が結合に有利な高いエンタルピー変化を示し、水素結合ネットワークによる P2 位のアスパラギン残基の認識を裏付けた (図 6)。また熱力学的プロファイリングはジペプチド結合において DPP7 がエンタルピー駆動型、DPP11 はエンタルピー優勢なエンタルピー-エントロピー駆動型であるという、相違点を示唆した。[引用文献①]

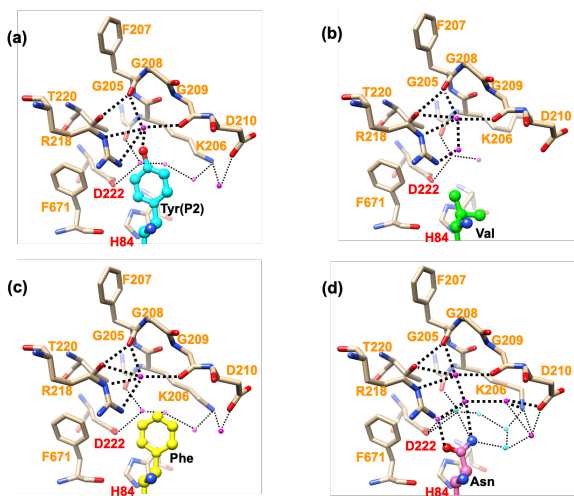


図 5 SmDPP7 とジペプチドの立体構造

(4) S46 ペプチダーゼ阻害化合物の探索

(2)で得られた PgDPP11 高分解能な立体構造を用いて、ドッキングシミュレーションを介し、世界で初めてとなる S46 ペプチダーゼの非ペプチド系阻害化合物を見出した。PgDPP11 の結晶構造は S1 サブサイトにクエン酸イオンが結合した状態で得られた。クエン酸イオンは PgDPP11 の基質である酸性アミノ酸の結合を模倣していたため、クエン酸イオンを元にファーマコフォアをデザインし、*in silico* 阻害剤スクリーニングを実施した。約 400 万の市販化合物を含むライブラリーから選抜された 13 の候補化合物を用いて PgDPP11 に対する競合阻害試験を実施した結果、PgDPP11 に対して 8.45 μM の阻害定数 (K_i) を有する非ペプチド低分子化合物 SH-5 が得られた。SH-5 の PgDPP11 への結合様式は共結晶構造解析により確認された。さらに SH-5 およびその親油性類似化合物は大腸菌の生育は阻害せず、*P. gingivalis* の成長に対して用量依存的な阻害効果を示した (図 7)。また、SH-5 は他の病原性細菌由来 S46 ペプチダーゼに対しても阻害活性を有することが実証された。SH-5 およびその親油性類似化合物 (NPPB) は S46 ペプチダーゼの選択的阻害剤開発のためのリード化合物として期待される。[引用文献②、③]

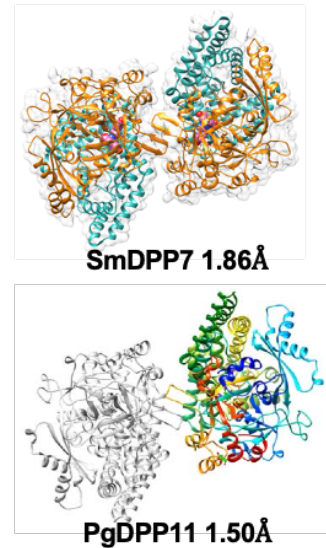


図 4 SmDPP7 および PgDPP11 の立体構造

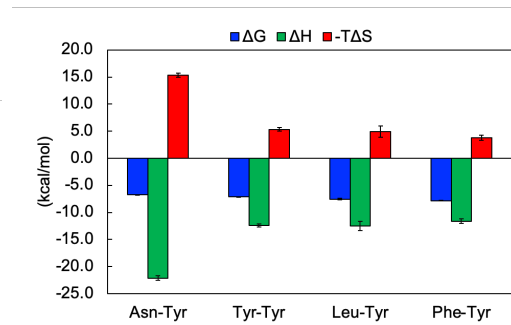


図 6 SmDPP7 とジペプチド結合時の熱量変化

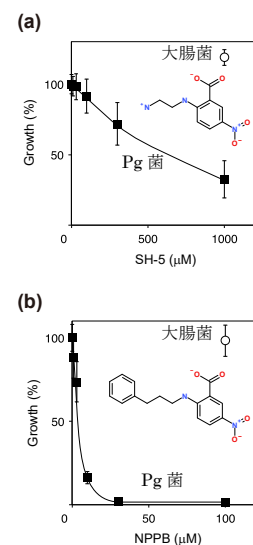


図 7 非ペプチド系阻害剤の抗菌作用

<引用文献>

- ① A. Nakamura, Y. Suzuki, Y. Sakamoto, S. Roppongi, C. Kushibiki, N. Yonezawa, M. Takahashi, Y. Shida, H. Gouda, T. Nonaka, N. Tanaka, and W. Ogasawara, “Structural basis for an exceptionally strong preference for asparagine residue at the S2 subsite of *Stenotrophomonas maltophilia* dipeptidyl peptidase 7” *Sci. Rep.* 11. 7929 (2021)
- ② S. Yasumitsu, Y. Suzuki, A. Nakamura, Y. Watanabe, M. Sekiya, S. Roppongi, C. Kushibiki, I. Iizuka, O. Tani, H. Sakashita, K. Inaka, H. Tanaka, M. Yamada, K. Ohta, N. Honma, Y. Shida, W. Ogasawara, M. Nakanishi-Matsui, T. Nonaka, H. Gouda, and N. Tanaka, “Fragment-Based Discovery of the First Nonpeptidyl Inhibitor of an S46 Family Peptidase” *Sci. Rep.* 9, 13587 (2019).
- ③ S. Yasumitsu, S. Roppongi, Y. Suzuki, T. Ishihara, K. Hidaka, A. Nakamura, N. Honma, W. Ogasawara, and N. Tanaka. The Crystal Structure of Peptidase Toward Drug Discovery. *Int. J. Microgravity Sci. Appl.*, 36 (1), 360106 (2019).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Sakamoto, Yasumitsu, Saori Roppongi, Yoshiyuki Suzuki, Tsukasa Ishihara, Koushi Hidaka, Akihiro Nakamura, Nobuyuki Honma, Wataru Ogasawara, and Hiroaki Tanaka	4. 巻 36
2. 論文標題 The Crystal Structure of Peptidase Toward Drug Discovery	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Microgravity Science and Application	6. 最初と最後の頁 360106
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15011//jasma.36.360106	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 Yasumitsu Sakamoto, Saori Roppongi, Yoshiyuki Suzuki, Tsukasa Ishihara, Koushi Hidaka, Akihiro Nakamura, Nobuyuki Honma, Wataru Ogasawara, and Hiroaki Tanaka	4. 巻 9
2. 論文標題 Fragment-Based Discovery of the First Nonpeptidyl Inhibitor of an S46 Family Peptidase	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13587
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-49984-3	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 阪本 泰光, 六本木 沙織, 鈴木 義之, 石原 司, 日高 興士, 中村 彰宏, 本間 宣行, 小笠原 渉, 田中 信志	4. 巻 36
2. 論文標題 微生物由来エキソ型ペプチド分解酵素の構造から創薬へ	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int. J. Microgravity Sci. Appl.	6. 最初と最後の頁 306106
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15011//jasma.36.360106	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 Saori Roppongi, Chika Tateoka, Mayu Fujimoto, Ippei Iizuka, Saori Morisawa, Akihiro Nakamura, Nobuyuki Honma, Yoshiyuki Suzuki, Yosuke Shida, Wataru Ogasawara, Nobutada Tanaka, Yasumitsu Sakamoto, Takamasa Nonaka	4. 巻 73 (11)
2. 論文標題 Periplasmic form of dipeptidyl aminopeptidase IV from Pseudoxanthomonas mexicana W024: purification, kinetic characterization, crystallization and X-ray crystallographic analysis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Acta Crystallographica Section F	6. 最初と最後の頁 601-606
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1107/S2053230X17014911	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 Saori Roppongi, Yoshiyuki Suzuki, Chika Tateoka, Mayu Fujimoto, Saori Morisawa, Ippei Iizuka, Akihiro Nakamura, Nobuyuki Honma, Yosuke Shida, Wataru Ogasawara, Nobutada Tanaka, Yasumitsu Sakamoto, Takamasa Nonaka	4. 巻 8(1)
2. 論文標題 Crystal structures of a bacterial dipeptidyl peptidase IV reveal a novel substrate recognition mechanism distinct from that of mammalian orthologues	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2714
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-21056-y.	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 22)Akihiro Nakamura, Yoshiyuki Suzuki, Yasumitsu Sakamoto, Saori Roppongi, Chisato Kushibiki, Natsuri Yonezawa, Masato Takahashi, Yosuke Shida, Hiroaki Gouda, Takamasa Nonaka, Nobutada Tanaka, Wataru Ogasawara	4. 巻 11
2. 論文標題 Structural basis for an exceptionally strong preference for asparagine residue at the S2 subsite of Stenotrophomonas maltophilia dipeptidyl peptidase 7	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7929
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-86965-x	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 -

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 中村 彰宏, 阪本 泰光, 鈴木 義之, 渡邊 友里江, 關谷 瑞樹, 六本木 沙織, 櫛引 千里, 飯塚 一平, 谷 修, 阪下 日登志, 伊中 浩治, 田仲 広明, 山田 貢, 大田 和敬, 本間 宣行, 志田 洋介, 中西 真弓, 野中 孝昌, 合田 浩明, 田中 信忠, 小笠原 渉
2. 発表標題 抗菌薬開発に資するPorphyromonas gingivalis 由来Dipeptidylpeptidase11の構造解析と阻害化合物探索
3. 学会等名 日本農芸化学会 2020年度 福岡大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Akihiro Nakamura, Yasumitsu Sakamoto, Yoshiyuki Suzuki, Saori Roppongi, Yosuke Shida, Koji Inaka, Hiroaki Tanaka, Kiyuito Kihira, Mitsugu Yamada, Izumi Yoshizaki, Hiroaki Gouda, Takamasa Nonaka, Nobutada Tanaka, Wataru Ogasawara
2. 発表標題 Fragment-based discovery of inhibitory compounds of bacterial proteases for the development of the novel antibiotics.
3. 学会等名 Tsukuba Conference 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名	Akihiro Nakamura, Yasumitsu Sakamoto, Yoshiyuki Suzuki, Saori Roppongi, Yosuke Shida, Koji Inaka, Hiroaki Tanaka, Kiyuito Kihira, Mitsugu Yamada, Izumi Yoshizaki, Hiroaki Gouda, Takamasa Nonaka, Nobutada Tanaka, Wataru Ogasawara
2. 発表標題	Fragment-based discovery of the first nonpeptidyl inhibitor of an S46 family peptidase
3. 学会等名	4th STI-Gigaku
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	本間 宣行, 中村 彰宏, 鈴木 義之, 志田 洋介, 野田 尚宏, 小笠原 涉
2. 発表標題	エマルション培養法を用いた微生物由来ペプチダーゼスクリーニング系基盤構築に向けて
3. 学会等名	第70回日本生物工学会大会
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	中村 彰宏, 橋口 太一, 本間 宣行, 鈴木 義之, 阪本 泰光, 田中 信忠, 小笠原 涉
2. 発表標題	Stenotrophomonas maltophilia 由来Dipeptidyl peptidase 7の基質P2認識機構の解析
3. 学会等名	日本農芸化学会2019年度大会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Akihiro Nakamura, Nobuyuki Honma, Saori Roppongi, Yoshiyuki Suzuki, Yosuke Shida, Yasumitsu Sakamoto, Koji Inaka, Hiroaki Tanaka, Kiyuito Kihira, Mitsugu Yamada, Izumi Yoshioka, Hiroaki Gouda, Takamasa Nonaka, Nobutada Tanaka, and Wataru Ogasawara
2. 発表標題	Elucidation of Substrate Recognition Mechanism of Dipeptidyl Aminopeptidase IV from Gram-negative Bacteria Pseudoxanthomonas mexicana W024
3. 学会等名	The 7th International GIGAKU Conference (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名 六本木沙織, 鈴木義之, 館岡千佳, 藤本真友, 森澤さおり, 飯塚一平, 中村彰宏, 本間宣行, 伊藤康広, 志田洋介, 小笠原渉, 田中信忠, 阪本泰光, 野中孝昌
2. 発表標題 Structure comparisons of dipeptidyl aminopeptidase IV family
3. 学会等名 2018年度量子ビームサイエンスフェスタ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村彰宏, 本間宣行, 六本木沙織, 鈴木義之, 志田洋介, 阪本泰光, 飯塚一平, 伊中浩治, 田仲広明, 木平清人, 山田貢, 吉崎泉, 合田浩明, 野中孝昌, 田中信忠, 小笠原渉
2. 発表標題 Pseudoxanthomonas mexicana W024由来Dipeptidyl aminopeptidase IVの基質認識機構の解明
3. 学会等名 日本農芸化学会2018年度大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 本間宣行, 中村彰宏, 六本木沙織, 鈴木義之, 志田洋介, 阪本泰光, 飯塚一平, 伊中浩治, 田仲広明, 木平清人, 山田貢, 吉崎泉, 合田浩明, 野中孝昌, 田中信忠, 小笠原渉
2. 発表標題 部位特異的変異導入解析によるFamily S46ペプチダーゼの基質認識残基の同定
3. 学会等名 日本農芸化学会2018年度大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akihiro Nakamura, Yasuhiro Ito, Yoshiyuki Suzuki, Saori Roppogi, Koushi Hidaka, Yasumitsu Sakamoto, Nobutada Tanaka, Wataru Ogasawara
2. 発表標題 Identification of Substrate Recognition Residues in Family S46 Peptidase from Pathogenic Non-Fermenting Gram- Negative Bacteria
3. 学会等名 IUMS2017 SINGAPORE (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Akihiro Nakamura, Yoshiyuki Suzuki, Saori Roppongi, Koushi Hidaka, Yasumitsu Sakamoto, Nobutada Tanaka, Wataru Ogasawara
2. 発表標題 Identification of Substrate Recognition Residues in Family S46 Peptidase from Gram-Negative Bacteria
3. 学会等名 The 6th International GIGAKU Conference (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木義之, Nayani Daranagama, 志田洋介, 森一樹, 油谷幸代, 小笠原涉
2. 発表標題 糸状菌 <i>Trichoderma reesei</i> における分泌プロテアーゼの生産応答機構の解析
3. 学会等名 第17回糸状菌分子生物学コンファレンス
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中村 彰宏, 本間 宣行, 六本木 沙織, 鈴木 義之, 志田 洋介, 阪本 泰光, 飯塚 一平, 伊中 浩治, 田中 広明, 木平 清人, 山田 貢, 吉崎 泉
2. 発表標題 W024由来Dipeptidyl aminopeptidase IVの構造
3. 学会等名 第12回日本ゲノム微生物学会年会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 ペプチド型細菌ジペプチジルペプチダーゼ7阻害剤	発明者 日高興士, 津田裕子, 阪本泰光, 小笠原 涉	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2018-151899	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 ペプチド型細菌ジペプチジルペプチダーゼ7阻害剤	発明者 柴田 望、小笠原 涉、志田 洋介	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2017-156345	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

長岡技術科学大学 生物機能工学専攻
<http://bio.nagaokaut.ac.jp/>
長岡技術科学大学 技術科学イノベーション専攻
<http://sti.nagaokaut.ac.jp/index.html>
長岡技術科学大学 小笠原研究室
<http://www.microorganisms.jp/ogasawara-lab/>
INTERNATIONAL SPACE STATION BENEFITS FOR HUMANITY
https://www.nasa.gov/sites/default/files/atoms/files/benefits-for-humanity_third.pdf
長岡技術科学大学小笠原研究室
<http://www.microorganisms.jp/ogasawara-lab/>
発酵を科学する まだ見ぬ'美'生物の世界～99%へのプロローグ～
<http://www.microorganisms.jp/>

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

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