

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 4 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K07784

研究課題名(和文)多様性指向型フラクションライブラリーの構築と新規活性化合物探索への応用

研究課題名(英文) Construction of a fraction library with wide diversity and application for discovery of new bioactive compounds

研究代表者

野川 俊彦 (Nogawa, Toshihiko)

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：40462717

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：微生物の多様な二次代謝産物生産能を活用した新規化合物の探索方法の構築と、それを利用した新規化合物の単離を目的として以下の4項目に沿って本課題を遂行した。(1)多様性指向型フラクションライブラリーの作製、(2)ライブラリーのLC/MS分析およびスペクトルデータベースの作成、(3)ライブラリーの活性評価、(4)新規活性化合物の探索。19種の糸状菌を3種の培地を用いて培養し、フラクションライブラリーを作製した。これをLC/MSで分析するとともに各種生物活性試験に供した。この結果をもとに新規活性物質の探索を行った。結果を学会や学術論文として報告した。本研究により本方法の有効性を確認することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

微生物二次代謝産物は、多様な構造と生理活性から創薬資源として重要である。しかし、精製の手間や量の確保の難しさ、最近では新規の構造や活性を有する化合物発見の難しさなどからも研究の継続が困難になっている。大手製薬企業なども同様の状況である。本課題では、これら欠点を解消するため、微生物本来の二次代謝産物生産能を活用するとともに、従来法では見落とされていた微量代謝産物にもフラクションライブラリーの手法を応用することで注目した。ここで確立した方法の活用により、医薬品などのリード化合物およびバイオプロープの創出につなげることが期待できる。また、限りある微生物資源を有効活用することにおいても重要である。

研究成果の概要(英文)：I constructed a method to search and isolate structurally and biologically interesting secondary metabolites efficiently from microbes by the following 4 tasks: (1) construction of a fraction library with high diversity, (2) construction of spectral database based on LC/MS analysis, (3) evaluation of biological activities, and (4) search and isolation of new active metabolites. As the results, a fraction library was prepared from culture broths of 19 fungi by 3 different culture conditions. The library was analyzed by LC/MS for constructing a database and evaluated its biological activities including cytotoxicity and antimicrobial activities. Based on the database search coupled with activity tests, some interesting compounds were identified. The results were presented in conferences and published in academic journals. I confirmed the efficiency and importance of the method for isolating new active compounds from microbes.

研究分野：天然物有機化学

キーワード：微生物代謝産物 フラクションライブラリー スペクトルデータベース 新規化合物 活性物質

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

糸状菌や放線菌などの微生物は、多様な構造や活性を有する二次代謝産物を生産することで知られている。そのような二次代謝産物は、その多様性から創薬資源として広く利用されており、製薬企業においてもその探索研究は重要であった。しかし、天然物からの新規化合物の単離報告は減少傾向にあり、特に新しい骨格を有する化合物の単離は困難になってきていた。さらに、精製に多くの手間と時間がかかることや、量の確保が困難であることなどから、製薬企業では探索研究から手を引かざるを得ない状況にあった。一方で、近年のゲノム解読の進展から、微生物は単離が報告されている以上の多種多様な未知の代謝産物の生産能を有していることがわかってきていた。それらは実際には生産されていない可能性もあるが、生産量や構造の多様性などから従来の探索方法では見落とされていた可能性もあった。そこで本課題実行者は、微生物代謝産物の粗精製物を収集したフラクションライブラリーと、代謝産物の物性情報を収蔵したオリジナルのデータベース NPPlot\* (Natural Product Plot) を組み合わせた構造に特化した新規化合物の探索系を構築した<sup>1)</sup>。この方法を用いることで数種の新規骨格を有する二次代謝産物を単離してきた。その一つ opantimycin A は、 $\gamma$ -lactone を含む天然物として非常に珍しい骨格を有していた<sup>2)</sup>。また、pyrrolizilactone は、特徴的な pyrrolizidinone 骨格を有するだけでなく、興味深い活性も示した<sup>3)</sup>。このようにフラクションライブラリーとスペクトルデータベースを組み合わせる方法は、新規化合物の探索に非常に有用であった。しかし、この方法にも作製方法の簡略化や活性評価との組み合わせなど、改良・発展させる余地があった。また、微生物の代謝産物生産能は培養条件への依存度が高いが、従来法ではその検討は行われていなかった。そこで本課題では微生物の生産能を引き出し、且つ分離方法の改良により多様性に富んだフラクションライブラリーを作製し、それを活性評価と組み合わせることで新規活性物質の探索系を構築することとした。

\*NPPlot: LC/MS 分析より得られた化合物の保持時間 (極性の情報) とマスナンバー  $m/z$  (分子量の情報) をそれぞれ縦軸と横軸に取り、化合物を二次元プロットしたもの。化合物が二次元上の分布として表現され、そのパターンが菌株固有であるため容易に菌株固有の化合物群を探索可能である。

### 2. 研究の目的

微生物が生産する二次代謝産物から新規活性物質を探索する方法の構築と、その方法を利用した新規活性物質の単離を本研究課題の目的とした。具体的には、微生物を3種の異なる培養条件で培養し、微生物が本来有する二次代謝産物生産能を引き出すことと、それを利用したフラクションライブラリーの作製を行う。フラクションライブラリー作製についても、従来法を改良し、より多様性に富んだライブラリーをより簡便に作製することとする。作製したライブラリーを LC/MS で分析するとともに、各種生物活性評価を行い、それらの結果を組み合わせることで構造と活性の両面から新しい化合物の探索を行い、本方法の有用性を確認する。

### 3. 研究の方法

本研究課題は、その目的を達成するために大きく以下の4項目に沿って行った。

#### (1) 多様性指向型フラクションライブラリーの作製

日本国内で採集した土壌より単離した19種の糸状菌を、それぞれ2L程度の規模で培養した。各糸状菌に対して、1. PDB (2.4% potato dextrose broth)、2. YES (2% yeast extract, 15% sucrose, 0.05%  $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ , 0.00005%  $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ , 0.001%  $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ )、3. YMGS (0.5% yeast extract, 0.5% malt extract, 1% glucose, 1% soluble starch) の3種の培地を用いて培養を行った。その他の条件 (温度、振とう速度、培養日数) は一定とした。得られた各培養液を酢酸エチル/水により溶媒分画し、酢酸エチル可溶性画分 (低~中極性化合物含有) と水溶性画分を得た。水溶性画分をさらにブタノールにより溶媒分画し、ブタノール可溶性画分 (高極性化合物含有画分) を得た。この溶媒分画操作により、ひとつの菌株より9種 (培養液1株あたり3種の培養液×3種の抽出

物／酢酸エチル、ブタノール、水)の抽出物を得た。各培養より得られた2種の有機溶媒可溶性画分をそれぞれシリカゲル中圧液体クロマトグラフィー (MPLC) により8分画し、フラクションを作製した。各フラクションの一部を用いて、1 mg/mL MeOH 溶液と 10 mg/mL DMSO 溶液を各 100  $\mu$ L 調製し、それぞれ LC/MS 分析と活性評価に用いた。残りのサンプルは乾燥状態で保管し化合物の単離に用いた。

#### (2) ライブラリーの DAD-LC/MS 分析およびスペクトルデータベースの作成

作製した全てのフラクションについて DAD-LC/MS 分析を行い、フラクション中に含有される代謝産物の物性情報を収集した。物性情報として、保持時間 (化合物の極性)、マスナンバー :  $m/z$  (分子量)、UV 吸収スペクトルを収集した。保持時間とマスナンバーを用いて各菌株に対してスペクトルデータベース (NPPlot) を作成した。

#### (3) ライブラリーの活性評価系への適用

活性は、細胞毒性、抗菌活性、抗マalaria活性を評価した。細胞毒性試験には以下の動物細胞を用いた。ヒト子宮頸がん細胞 HeLa、ヒト前骨髄性白血病細胞 HL-60、ラット腎細胞由来繊維芽細胞 NRK の v-Src 温度感受性株 *src<sup>ts</sup>-NRK*、ヒト骨肉腫細胞 MG-63、およびマウス胎仔由来線維芽細胞 C3H10T1/2。抗菌活性は、*Staphylococcus aureus*、*Escherichia coli*、*Aspergillus fumigatus*、*Pyricularia oryzae*、*Candida albicans* に対して評価した。マalaria原虫は、*Plasmodium falciparum* を用いた。

#### (4) 活性評価結果とスペクトルデータベースを組み合わせた新規活性化合物の探索

LC/MS 分析結果と活性評価結果を組み合わせ、新規性の高い化合物を探索するとともに、特定の培養条件で生産されるような化合物の探索を行った。見出した化合物について、フラクションより HPLC 等を用いて精製・単離を行った。単離した化合物は、NMR や MS といった分光学的手法により構造を決定するとともに、活性評価を行った。

### 4. 研究成果

#### (1) 多様性指向型フラクションライブラリーの作製

糸状菌 19 種より、900 を超えるフラクションを含むフラクションライブラリーを作製した。ライブラリーは、含有二次代謝産物の単離に備えて乾燥保存した。また、再培養することを考慮し、ストック用の菌株を調製し、 $-80^{\circ}$ にて保管するようにした。

#### (2) ライブラリーの DAD-LC/MS 分析およびスペクトルデータベースの作成

作製したライブラリーを全て DAD-LC/MS にて分析し、含有する二次代謝産物の UV 吸収スペクトルおよびマススペクトルを測定した。これらのデータを化合物探索に用いられるようにデータベースに登録した。NPPlot を用いることで、同じ菌株であっても培養条件を変えることにより、異なる化合物が生産されていることを明らかにすることができた。

#### (3) ライブラリーの活性評価への適用

ライブラリーの細胞毒性、抗菌活性、抗マalaria活性を評価した。フラクションを作製し活性評価することで、ブrossの段階では検出できなかった活性を示すものを見出した。また、同じ菌株由来のフラクションであっても、培養条件により活性が異なるものがあり、新しい活性物質が生産されていることを確認することができた。

#### (4) 活性評価結果とスペクトルデータベースを組み合わせた新規活性化合物の探索

フラクションライブラリーの活性評価結果より、いくつか菌株が培養条件の違いで異なる活性を示すことがわかった。その中の一つ RK11-F014 は、YMGS 培地で培養したときに HL-60 細胞に対して強い活性を示した (表 1)。さらに、NPPlot においても YMGS 培養由来のフラクションにのみ検出される類縁体と考えられるピーク群があることが示された。さらに、そのスペクトル情報から ergochrome 類であることが示唆された。Ergochrome 類は 2 量体であり、その結合様式で多様な類縁体が報告されているため、単離し構造を確認した。NMR と MS にて構造決定を行い、talaroxanthone と同定した<sup>4)</sup> (図 1)。同様にして、特定の培養条件でのみ生産される化

化合物として、harzianolide<sup>5)</sup>、nodulisporiviridin G<sup>6)</sup>、heptelidic acid<sup>7)</sup>などを同定した (図1)。

表1. 糸状菌RK11-F014の各培養エキスおよびフラクションの活性評価結果

フラクション	細胞毒性					抗菌活性					抗マalaria活性
	HeLa	HL60	tsNRK	MG63	C3H10	<i>S.aureus</i>	<i>E.coli</i>	<i>A.fumigatus</i>	<i>P.oryzae</i>	<i>C.albicans</i>	<i>P.falciparum</i>
PDB培養	EtOAc ext	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	EtOAc-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	EtOAc-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	EtOAc-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	EtOAc-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	EtOAc-5	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1
	EtOAc-6	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2
	EtOAc-7	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2
EtOAc-8	0	0	0	0	0	0	1	0	0	3	
YMGS培養	EtOAc ext	2	3	1	3	0	0	1	0	2	0
	EtOAc-1	3	3	2	3	0	0	2	0	2	0
	EtOAc-2	2	3	1	2	0	1	1	0	2	0
	EtOAc-3	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	EtOAc-4	0	3	0	0	0	0	1	0	1	0
	EtOAc-5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	EtOAc-6	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
	EtOAc-7	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0
EtOAc-8	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	
YES培養	EtOAc ext	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	EtOAc-1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	EtOAc-2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	EtOAc-3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	EtOAc-4	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	EtOAc-5	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	EtOAc-6	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	EtOAc-7	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
EtOAc-8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

1 : 20~50%阻害、2 : 50~80%阻害、3 : 80%以上阻害

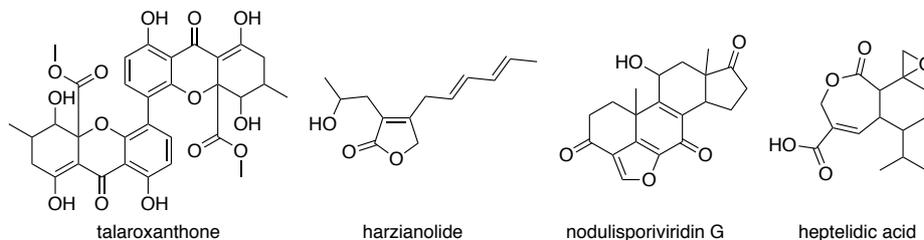


図1. フラクションライブラリーより同定した化合物の一部

糸状菌 *Pyrenochaetopsis* sp. RK10-F058 は、YMGS 培地で培養を行ったとき、特徴的な UV 吸収スペクトルを示す分子量 400 程度の化合物群を生産することが示された。そこでこの菌株について大量培養を行いそれら化合物群の単離を行った。その結果、既知物質である phomasetin とともに類似のデカリン骨格を有する化合物を2種単離した。それらの構造を NMR および MS により決定したところ、これらはデカリンにシクロペンタノンが縮合した3環性の骨格を有する新規化合物であることがわかり、それらを wakodecaline A および B と命名した<sup>8)</sup> (図2)。これらの絶対配置は、化学合成的手法と計算科学の手法を組み合わせることで決定した。このような3環性の骨格は天然物として非常に珍しいものであった。

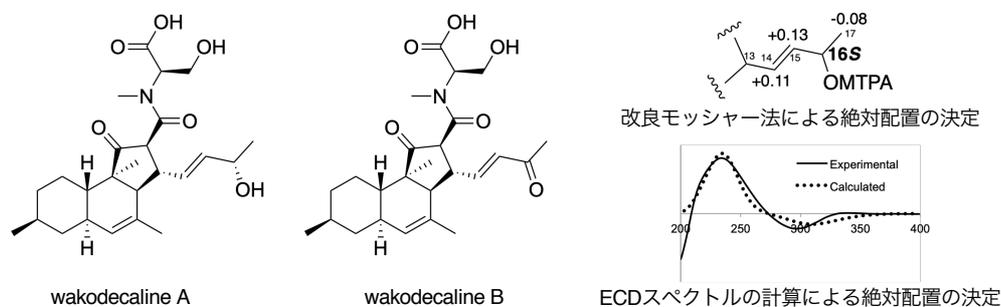


図2. Wakodecaline 類の構造および絶対配置の決定

糸状菌 *Tolypocladium album* RK17-F0007 は、YMG5 培養を行ったフラクションで、MG-63 細胞に対してグルコース欠乏下でのみ特異的に増殖を阻害する活性を示した。そこで LC/MS 分析結果およびデータベースから、活性を示したフラクションに特異的に含まれるピークの探索を行うとともに活性本体の同定を行った。その結果、活性本体と思われる化合物は糸状菌より単離の報告されている BR-050<sup>9)</sup>の類縁体であることが示唆された。そこで単離し詳細に構造を検討したところ、新規類縁体であることがわかり、metarhizin C と命名した<sup>10)</sup> (図 3)。BR-050 には数種の立体異性体が報告されており、その立体は曖昧であった。しかし、本結果により明確な絶対立体配置を報告することができた。Metarhizin C は、MG-63 細胞に対してグルコース非存在下でのみ増殖阻害活性を示し、ミトコンドリアの呼吸を阻害していることを明らかにした<sup>10)</sup> (図 3)。

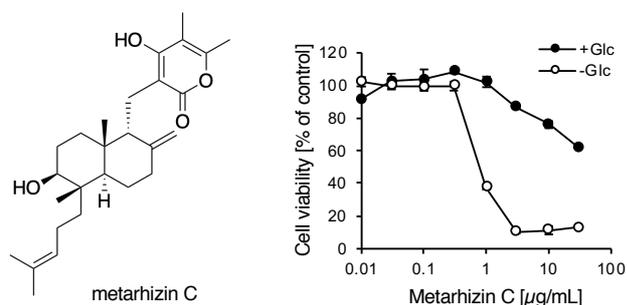


図 3. Metarhizin C の構造および MG-63 細胞に対する増殖阻害活性

以上、本研究課題を通して、多様性を拡張したフラクションライブラリーの作製と、その活性評価への応用を検討した。そして、この方法を利用した化合物探索についても検討を行った。培養条件を増やすことによって、微生物の本来有する二次代謝産物生産能を活用することができることを確認した。さらに、抽出条件を増やすことによって、比較的容易にフラクションライブラリーの多様性を拡張できることがわかった。本方法を利用し化合物探索を行った結果、特定の培養条件に依存する化合物を数種同定することができた。既知物質ではあったが、培養依存的な化合物生産は、今後生合成研究などにおいて重要な知見を与えることができると考えられる。さらに、いくつかの新規活性物質を単離することができた。以上のように、本研究課題の目標を達成することができた。

#### <引用文献>

- 1) 野川俊彦、科研費基盤研究 C : 26450148, 2014 ~ 2016.
- 2) Nogawa T., *et al.*, *J. Antibiot.* **70**, 222, 2017.
- 3) Nogawa T., *et al.*, *J. Antibiot.* **66**, 621, 2013.
- 4) Koolen H.H.F., *et al.*, *J. Braz. Chem. Soc.* **24**, 880, 2013.
- 5) Claydon N., *et al.*, *Phytochemistry* **30**, 3802, 1991.
- 6) Zhao Q., *et al.*, *J. Nat. Prod.* **78**, 1221, 2015.
- 7) Itoh Y., *et al.*, *J. Antibiot.* **33**, 468, 1980.
- 8) Nogawa T., *et al.*, *J. Antibiot.* **71**, 123, 2018.
- 9) Kagamizono T., *et al.* PCT international Application WO 9506646, 1995.
- 10) Nogawa T., *et al.*, *J. Antibiot.* **72**, 996, 2019.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nogawa Toshihiko, Kawatani Makoto, Okano Akiko, Futamura Yushi, Aono Harumi, Shimizu Takeshi, Kato Naoki, Kikuchi Haruhisa, Osada Hiroyuki	4. 巻 72
2. 論文標題 Structure and biological activity of Metarhizin C, a stereoisomer of BR-050 from Tolypocladium album RK17-F0007	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Antibiotics	6. 最初と最後の頁 996 ~ 1000
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41429-019-0229-1	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 Lopez Julius Adam V., Nogawa Toshihiko, Futamura Yushi, Shimizu Takeshi, Osada Hiroyuki	4. 巻 72
2. 論文標題 Nocardamin glucuronide, a new member of the ferrioxamine siderophores isolated from the ascamycin-producing strain Streptomyces sp. 80H647	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Antibiotics	6. 最初と最後の頁 991 ~ 995
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41429-019-0217-5	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 Amir Rawa Mira Syahfrien, Hassan Zurina, Murugaiyah Vikneswaran, Nogawa Toshihiko, Wahab Habibah A.	4. 巻 245
2. 論文標題 Anti-cholinesterase potential of diverse botanical families from Malaysia: Evaluation of crude extracts and fractions from liquid-liquid extraction and acid-base fractionation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Ethnopharmacology	6. 最初と最後の頁 112160 ~ 112160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jep.2019.112160	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 Kato Sho, Motoyama Takayuki, Futamura Yushi, Uramoto Masakazu, Nogawa Toshihiko, Hayashi Toshiaki, Hirota Hiroshi, Tanaka Akira, Takahashi-Ando Naoko, Kamakura Takashi, Osada Hiroyuki	4. 巻 84
2. 論文標題 Biosynthetic gene cluster identification and biological activity of lucilactaene from Fusarium sp. RK97-94	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 1303 ~ 1307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2020.1725419	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 Kato Sho, Motoyama Takayuki, Uramoto Masakazu, Nogawa Toshihiko, Kamakura Takashi, Osada Hiroyuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Induction of secondary metabolite production by hygromycin B and identification of the 1233A biosynthetic gene cluster with a self-resistance gene	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Antibiotics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41429-020-0295-4	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 Kato N, Nogawa T, Takita R, Kinugasa K, Kanai M, Uchiyama M, Osada H, Takahashi S	4. 巻 57
2. 論文標題 Control of the stereochemical course of [4+2] cycloaddition during trans-decalin formation by Fsa2-family enzymes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Angew Chem Int Ed Engl	6. 最初と最後の頁 9754-9758
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201805050	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 Motoyama T, Nogawa T, Hayashi T, Hirota H, Osada H.	4. 巻 20
2. 論文標題 Induction of nectriapyrone biosynthesis in the rice blast fungus Pyricularia oryzae by disturbance of the two-component signal transduction system	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chembiochem	6. 最初と最後の頁 693-700
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbic.201800620	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 Nogawa T, Futamura Y, Okano A, Suto M, Nakamura J, Ishihara K, Osada H.	4. 巻 83
2. 論文標題 Construction of a potato fraction library for the investigation of functional secondary metabolites	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biosci Biotechnol Biochem	6. 最初と最後の頁 65-75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2018.1525273	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 Futamura Y, Muroi M, Aono H, Kawatani M, Hayashida M, Sekine T, Nogawa T, Osada H.	4. 巻 1867
2. 論文標題 Bioenergetic and proteomic profiling to screen small molecule inhibitors that target cancer metabolisms	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochim Biophys Acta	6. 最初と最後の頁 28-37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbapap.2018.06.001	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 Jang JP, Takahashi S, Futamura Y, Nogawa T, Jang JH, Ahn JS, Osada H	4. 巻 70
2. 論文標題 RK144171, a new benadrostin derivative produced by Streptomyces sp. RK88-1441	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Antibiotics	6. 最初と最後の頁 102-104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ja.2016.65	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 Jang JP, Nogawa T, Futamura Y, Shimizu T, Hashizume D, Takahashi S, Jang JH, Ahn JS, Osada H	4. 巻 80
2. 論文標題 Octaminomycins A and B, cyclic octadepsipeptides active against Plasmodium falciparum	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Natural Products	6. 最初と最後の頁 134-140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.6b00758	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 Nogawa T, Ogita N, Futamura Y, Negishi S, Watanabe N, Osada H	4. 巻 70
2. 論文標題 Trachyspic acid 19-butyl ester, a new inhibitor of PIK1 polo box domain-dependent recognition from uncharacterized fungus RKGS-F2684	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Antibiotics	6. 最初と最後の頁 705-707
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ja.2016.167	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 Nogawa T, Kato N, Shimizu T, Okano A, Futamura Y, Takahashi S, Osada H	4. 巻 71
2. 論文標題 Wakodecalines A and B, new decaline metabolites isolated from a fungus <i>Pyrenochaetopsis</i> sp. RK10-F058	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Antibiotica	6. 最初と最後の頁 123-128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ja.2017.103	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 Takagi H, Nogawa T, Futamura Y, Takahashi S, Osada H	4. 巻 71
2. 論文標題 Kinanthraquinone, a new anthraquinone carboxamide isolated from <i>Streptomyces reveromyceticus</i> SN-593-44	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Antibiotics	6. 最初と最後の頁 480-482
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41429-017-0020-0	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35件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 古山 祐貴、本山 高幸、野川 俊彦、鎌倉 高志、長田 裕之
2. 発表標題 放線菌由来抗生物質により生産誘導されるイネいもち病菌二次代謝産物の生理機能解析
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 本山 高幸、野川 俊彦、清水 猛、川谷 誠、二村 友史、尹 忠銖、長田 裕之
2. 発表標題 新しいタイプの二次代謝酵素TAS1のホモログを活用した新規生理活性天然化合物の発掘
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 野川 俊彦、寺井 淳高、新家 一男、池田 治生、高橋 俊二、長田 裕之
2. 発表標題 放線菌異種発現によるverticilactam新規類縁体の生産と単離・構造決定
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 本山 高幸、野川 俊彦、長田 裕之
2. 発表標題 イネいもち病菌におけるnectriapyrone類の生産誘導と生理機能解析
3. 学会等名 19回糸状菌分子生物学研究会コンファレンス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 本山 高幸、野川 俊彦、尹 忠銖、長田 裕之
2. 発表標題 イネいもち病菌における二次代謝活性化
3. 学会等名 第10回発行学フォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mira Syahfrien Amir Rawa, Nogawa Toshihiko, Habibah A. Wahab, Osada Hiroyuki
2. 発表標題 Acetylcholinesterase inhibitors from malaysian plants
3. 学会等名 日本生薬学学会 第66回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 本山高幸、野川俊彦、石井友彬、尹忠銖、長田裕之
2. 発表標題 イネいもち病菌における二次代謝活性化
3. 学会等名 第61回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野川俊彦
2. 発表標題 糸状菌からのデカリン含有化合物の単離と構造
3. 学会等名 理研シンポジウム:デカリン化合物の化学合成と生合成
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toshihiko Nogawa, Hiroyuki Osada
2. 発表標題 A microbial broth library and new compounds from microbes
3. 学会等名 URICAS Symposium 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naoki Kato, Toshihiko Nogawa, Ryo Takita, Kiyomi Kinugasa, Hiroyuki Osada, Shunji Takahashi
2. 発表標題 Functional analysis of Fsa2-family decalin synthase responsible for stereoselective [4+2] cycloaddition
3. 学会等名 2nd China-Japan Joint Symposium on Natural Product Biosynthesis (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高尾 理沙、鬼頭 奈央子、高木 海、野川 俊彦、長田 裕之、高橋 俊二
2. 発表標題 Kinanthraquinone生合成遺伝子クラスターの解析
3. 学会等名 第33回日本放線菌学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野川俊彦、二村 友史、岡野 亜紀子、須藤 麻里、中村 純也、石原 克之、長田 裕之
2. 発表標題 じゃがいもフラクションライブラリーを利用した新規機能性成分の探索
3. 学会等名 第60回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤 直樹、野川 俊彦、滝田 良、衣笠 清美、金井 美紗衣、内山 真伸、長田 裕之、高橋 俊二
2. 発表標題 [4+2]環化付加反応におけるデカリン合成酵素Fsa2の機能解析
3. 学会等名 第60回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤直樹、野川俊彦、衣笠清美、長田裕之、高橋俊二
2. 発表標題 デカリン合成酵素遺伝子置換による非天然型天然物誘導体の創出
3. 学会等名 第18回糸状菌分子生物学コンファレンス
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河村 達郎、二村 友史、室井 誠、川谷 誠、Erchang SHANG、Petra JANNING、近藤 恭光、野川 俊彦、Slava ZIEGLER、渡辺 信元、Herbert WALDMANN、長田 裕之
2. 発表標題 がん細胞に活性酸素種産生を誘導する化合物RKN9055の発見と作用解析
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 野川 俊彦、川谷 誠、岡野 亜紀子、青野 晴美、清水 猛、長田 裕之
2. 発表標題 糸状菌RK17-F0007より単離したBR-050立体異性体の構造と活性評価
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 Lopez Julius, Nogawa Toshihiko, Futamura Yushi, Shimizu Takeshi, Hashizume Daisuke, Osada Hiroyuki
2. 発表標題 Isolation of Secondary Metabolites from Streptomyces sp. Cultured in Different Media
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 廣澤 早香、加藤 直樹、野川 俊彦、衣笠 清美、高橋 俊二、長田 裕之
2. 発表標題 糸状菌Pleiosporales sp. RKB3564の生産するpyrrolizilactone生合成経路の解析
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 本山高幸、野川 俊彦、長田裕之
2. 発表標題 イネいもち病菌のネクトリアピロン類の生産誘導と生理機能解析
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 古山祐貴、本山高幸、野川俊彦、清田洋正、鎌倉高志、長田裕之
2. 発表標題 Pyricularia oryzaeにおけるpyriculol類生成に関わるNADPH-dependent aldo/keto reductase (PYR7) の研究
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 石井友彬、本山高幸、野川 俊彦、鎌倉高志、長田裕之
2. 発表標題 Tolypocladium albumにおいてNPD938によって生産誘導されるpyridoxatinとF14329の生合成と生産制御の解析
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 野川俊彦、二村友史、岡野亜紀子、石原克之、須藤麻里、伊藤政喜、長田裕之
2. 発表標題 じゃがいもの新規機能性成分探索に向けたフラクションライブラリーの作製
3. 学会等名 日本農芸化学会2017年度大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 須藤麻里、吉澤潮梨、石原克之、野川俊彦、二村友史、岡野亜紀子、長田裕之
2. 発表標題 じゃがいもフラクションライブラリーを用いた抗糖化活性の検討
3. 学会等名 日本農芸化学会2017年度大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 古山祐貴、本山高幸、鎌倉高志、野川俊彦、長田裕之
2. 発表標題 イネいもち病菌におけるピリクロール類生合成に関わるFAD依存性モノオキシゲナーゼ遺伝子の解析
3. 学会等名 日本農芸化学会2017年度大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nogawa T, Okano A, Futamura Y, Shimizu T, Watanabe N, Takahashi S, Osada H
2. 発表標題 Application of a fraction library for new metabolites search
3. 学会等名 3rd KRIBB-RIKEN Chemical Biology Joint Symposium (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kato N, Nogawa T, Kinugasa K, Takahashi S, Osada H
2. 発表標題 Fsa2-family Diels-Alderases are responsible for the stereoselective decaline formation
3. 学会等名 3rd KRIBB-RIKEN Chemical Biology Joint Symposium (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 野川俊彦、加藤直樹、清水猛、岡野亜紀子、二村友史、高橋俊二、長田裕之
2. 発表標題 糸状菌Pyrenochaetopsis sp. RK10-F058より単離した新規デカリン骨格含有二次代謝産物の構造
3. 学会等名 第59回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nogawa T, Osada H
2. 発表標題 New approach to search and isolate novel secondary metabolites from microbes for a chemical biology study
3. 学会等名 International Symposium on Himalayan Biodiversity Bioresources (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野川俊彦、加藤直樹、清水猛、岡野亜紀子、二村友史、高橋俊二、長田裕之
2. 発表標題 糸状菌Prenochaetopsis sp. RK10-F058より単離した新規デカリン骨格含有二次代謝産物wakodecaline Cの構造
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 室井誠、二村友史、青野晴美、川谷誠、関根朋美、野川俊彦、林田莉奈、長田裕之
2. 発表標題 がん代謝阻害剤スクリーニングと呼吸阻害作用解析
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 佐竹華子、二村友史、室井誠、野川俊彦、川谷誠、井本正哉、長田裕之
2. 発表標題 がん代謝研究を加速するオミックス解析基盤の構築
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 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
2. 発表標題 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
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 加藤直樹、野川俊彦、衣笠清美、高橋俊二、長田裕之
2. 発表標題 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
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 古山祐貴、本山高幸、野川俊彦、清田洋正、鎌倉高志、長田裕之
2. 発表標題 イネいもち病菌におけるpyr iculol類合成関連aldo/keto reductase遺伝子の機能解析
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 高木海、野川俊彦、二村友史、長田裕之、高橋俊二
2. 発表標題 新規アントラキノkinanthraquinoneの同定と生物活性評価
3. 学会等名 日本農芸化学会2018年度大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Nogawa T, Lopez J.A.V., Osada H.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 355
3. 書名 Cutting-Edge Organic Synthesis and Chemical Biology of Bioactive Molecule	

〔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