

平成 22 年 4 月 1 日現在

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2007～2009

課題番号：19310139

研究課題名 (和文) タイプ I 繰返し型ポリケタイド合成酵素の構造と反応制御

研究課題名 (英文) Studies on iterative type I polyketide synthases

研究代表者

藤井 勲 (FUJII ISA0)

岩手医科大学・薬学部・教授

研究者番号：70181302

研究成果の概要 (和文)：医薬資源として重要な化合物群であるポリケタイド化合物の基本炭素骨格を作り出すポリケタイド合成酵素 PKS、なかでもタイプ I 繰返し型 PKS を対象として、反応制御機構の解明を試みた。6-メチルサリチル酸合成酵素においては、これまで未同定であった新規機能ドメインとその機能を明らかにした。また、多環性芳香族化合物や還元型化合物合成の PKS、PKS とペプチド合成酵素が融合した PKS-NRPS についても反応制御に関わる新たな知見を明らかにした。

研究成果の概要 (英文)：Polyketide synthases (PKSs) are important enzymes involved in the construction of basic carbon skeletons of polyketides. In this study, structure and reaction control mechanisms by iterative type I PKSs were investigated. On the 6-methylsalicylic acid synthase, a new catalytic domain named “Thioester Hydrolase” domain was identified which is involved in the product release. In addition, new aspects on the reaction control mechanisms of non-reducing type I PKSs, reducing type I PKSs, and PKS-NRPS (non-ribosomal peptide synthase) were identified.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
2008 年度	4,700,000	1,410,000	6,110,000
2009 年度	5,100,000	1,530,000	6,630,000
年度			
年度			
総計	13,200,000	3,960,000	17,160,000

研究分野：天然物化学

科研費の分科・細目：生物分子化学・2401

キーワード：ポリケタイド、ポリケタイド合成酵素、生合成

## 1. 研究開始当初の背景

糸状菌の生産するポリケタイド化合物は、ロバスタチンなどのスタチン類や、グリセオフルビンに代表されるように様々な生理活性物質の供給源であるが、その構造がロバ

タチンなどの還元型化合物かグリセオフルビンなどの芳香族化合物であるかに関わらず、縮合酵素 KS、アシル基転移酵素 AT、アシルキャリアープロテイン ACP を基本ドメインとするほぼ同一の architecture からなる

タイプ I 繰返し型ポリケタイド合成酵素 (PKS) によって、各酵素特異的に生産されており、その反応制御の巧妙さとともに、タイプ I 繰返し型 PKS の有する物質生産の高いポテンシャルを示している。このタイプ I 繰返し型 PKS においては、各活性中心が繰返して反応に関与して化合物合成活性を示すことから、その反応制御機構に興味を持たれてきたが、その理解はほとんど進んでいなかった。また、タイプ I 繰返し型 PKS は、モジュール型 PKS の単独モジュールに相当するものの、最も小さな PKS であってもサブユニットの分子量が 20 万近くであり、その構造に関する情報はほとんど得られていなかった。

## 2. 研究の目的

糸状菌のタイプ I 繰返し型 PKS は、一本の大きなポリペプチド上にポリケタイド生成反応に関わる機能ドメインである KS、AT、ACP の基本ドメインの他、還元、脱水、メチル化、閉環などの修飾ドメインが存在し、これらが機能的に協調し、見掛け上、繰返して反応に関与し、最終的に各 PKS に特異的な炭素骨格が構築される。この基本的に同一の architecture をもつ PKS により生み出される化合物は、多環性芳香族化合物から高度に官能基化を受けた脂肪族化合物に至るまで、炭素鎖長、閉環様式など非常に多様性に富み、これが糸状菌タイプ I 繰返し型 PKS の特徴となっている。しかし、その反応制御機構、例えば生成物の炭素鎖長の制御や還元段階の制御などの機構については、未だ不明な点が多く、これを明らかにしていくことが本研究の目的である。研究代表者がこれまでに取得してきた芳香族、還元型の各種糸状菌由来のタイプ I 繰返し型 PKS 遺伝子を材料として、そのタンパク構造と反応制御機構をできるだけ詳細に解析し、そこで得られた情報を基盤としてタイプ I 繰返し型 PKS 反応制御機構のロジック組み立てを目指した。

## 3. 研究の方法

これまでの研究からタイプ I 繰返し型 PKS の各ドメインの基本的な機能については明らかにされてはいるが、各酵素に特異的な機能、例えば、如何に縮合反応の回数が制御され、生成物の炭素鎖長が決定されるか、あるいは、還元反応やメチル化などの修飾反応の位置特異性がどのように制御されているかなどは未解明であった。このタイプ I 繰返し型 PKS のタンパク構造と反応制御機構を解明することが本研究の課題であり、単環性芳香族化合物合成の SA-PKS、多環性芳香族化合物合成の AR-PKS、還元型化合物合成の RD-PKS、PKS と非リボソームペプチド合成酵素のハイブリッドである PKS-NRPS について、以下の方法で検討した。

### (1) SA-PKS

単環性芳香族化合物合成の SA-PKS として、6-メチルサリチル酸合成酵素 MSAS とオルセリン酸合成酵素 OAS を取り上げた。糸状菌 *Aspergillus terreus* 由来の MSAS である ATX について、既に N-末欠失体と C-末欠失体の酵母での共発現実験により、subunit-subunit 間の相互作用と四次構造の推定を報告したが、これをより詳細に検討するため、各活性中心ドメインにマルチで変異を導入した変異体の共発現を行う。更に ATX タンパクを酵母あるいは糸状菌の高発現系を用い、タンパク精製、結晶化を試みる。また、OAS として、放線菌由来のタイプ I 繰返し型 PKS である AVIM を用い、その精製と結晶化を試みる。OAS は縮合酵素 KS、アシル基転移酵素 AT、およびアシルキャリアープロテイン ACP の基本ドメインのみからなる PKS タンパクであり、これにケト還元 KR、脱水 DH のドメインが付加した PKS が MSAS であり、OAS と ATX (MSAS) の構造を比較することにより、MSAS 反応における KR、DH ドメインの構造的、機能的関わりの解析を目指した。

### (2) AR-PKS

多環性芳香族化合物合成の AR-PKS は、縮合酵素 KS の上流、N-末部分に機能未同定の領域と C-末に申請者が同定した Claisen cyclase ドメイン CYC をもつ。AR-PKS は同一 architecture でありながら、2 環性ペンタケタイドから 4 環性ノナケタイド以上の生成物炭素鎖長を酵素特異的に規定しており、この炭素鎖長決定機構の解明が一つの課題であった。それまでの予備的検討を基に、N-末から KS-AT-ACP までの PKS 本体と C-末の Claisen cyclase ドメイン CYC を切り離しても、両者を共発現させることにより互いに機能相補し、本来の PKS 活性を示すことが考えられていた。そこで、これまで代表者がこれまでに取得した各種 AR-PKS 遺伝子を中心として、それぞれの CYC ドメインを単独酵素として発現させ、Claisen 閉環における基質特異性などについて検討した。

### (3) RD-PKS

還元型化合物合成の RD-PKS は、その生産化合物の構造が最も多様性に富むものであり、その反応制御機構もより複雑であることが想定された。そこで、既に遺伝子をクローニングし、発現、機能同定を報告しているアルタナピロンの合成酵素 PKSN についてまず検討した。その触媒する反応の特徴は、位置特異的なマルチ C-メチル化と還元剤の制御であり、9 回の縮合反応中、8 回のメチル基導入が PKSN 酵素中央のメチル基転移酵素ドメイン MeT の働きにより触媒されるため、このドメインに位置特異的な変異導入を行い、各ア

ミノ酸残基の役割について検討した。また、PKSN を得たジャガイモ夏疫病菌 *Alternaria solani* よりソラナピロン生合成遺伝子クラスターのクローニングを行い、ソラナピロン生合成の初発酵素である RD-PKS プロソラナピロン合成酵素 PSS の機能についても検討した。

#### (4) PKS-NRPSハイブリッド酵素

研究代表者が進めてきた糸状菌 PKS 遺伝子のクローニングにおいて、また、糸状菌のゲノムプロジェクトの結果からもタイプ I 繰返し型 PKS の C-末に非リボソーム型ペプチド合成酵素 (NRPS) が付加した PKS-NRPS ハイブリッド酵素遺伝子の存在が見出されていた。しかし、遺伝子破壊などにより PKS-NRPS ハイブリッド酵素の関与が示されているものはいくつか報告されてはいたものの、PKS-NRPS ハイブリッド酵素の機能が直接同定されたものはなかった。そこで、麹菌 *Aspergillus oryzae* に見出された PKS-NRPS を機能的に発現させ、その機能を解析した。

### 4. 研究成果

#### (1) SA-PKS

単環性芳香族化合物合成の SA-PKS として、*A. terreus* 由来 6-メチルサリチル酸 (6MSA) 合成酵素 ATX について、その活性中心ドメイン KS、AT、脱水酵素 DH、還元酵素 KR、ACP 変異体の酵母での発現を行い、KR 変異体以外は、活性を失うこと、KR 変異体は triacetic lactone (TAL) を遊離することを確認した。次いで、各ドメイン変異体を全ての組合せで酵母にて共発現させ、いずれの組合せでも 6MSA 合成能を回復すること、さらに単独ドメイン変異体とそれ以外の 4 ドメイン多重変異体の共発現では、いずれの組合せにおいても 6MSA 合成能を回復することを確認した。この結果は、ATX において、各活性ドメインが他のサブユニット上の各ドメインと非常に大きな自由度で相互作用できることを示しており、そのサブユニット間相互作用モデルを提出した。この高次構造を確認するため、ATX の精製について検討してきたが、大腸菌を宿主として、ホスホパンテイン転移酵素と共発現させることにより、活性型として発現できること、また、His-tag を付加することにより、アフィニティーカラムで精製できることを確認した。

KR ドメインによる還元を受けて生成したトリケタイド還元中間体の水酸基を脱水すると考えられていた DH ドメインの変異体 DHm で生成物が確認されなかったことから、DH が中間体の脱水反応以外の機能をもつ可能性、特に生成物の ACP からの release などに関与する可能性について検討した。まず、ATX を

大腸菌において活性型として発現させ、アフィニティーカラムに供することで精製 ATX を調製した。次いで、[2-<sup>14</sup>C]malonyl-CoA を含む基質混合液と、野生型 ATX および DHm をそれぞれ反応させたところ、DHm タンパクのみが <sup>14</sup>C 標識され、一方、野生型 ATX 反応溶液からは <sup>14</sup>C 標識 6MSA が遊離された。この結果から、DH の反応が起これないと 6MSA は遊離せず、中間体が酵素に結合したままになることが明らかとなった。中間体が結合した DHm の化学的加水分解反応により 6MSA が検出され、DHm 結合中間体はテトラケタイドであり、ATX の反応において DH 様ドメインの関与なしにテトラケタイド中間体の形成まで反応が進行することが確認された。この結果はまた、DH が酵素から生成物を遊離するための機能ドメインであることを示唆した。そこで、中間体を結合した DHm と intact の ATX を incubate したところ、6MSA が酵素的に遊離されることが確認された。DHm 自身にはこの遊離活性は認められず、これまで DH と呼ばれてきたこのドメインが酵素から生成物を遊離するための機能ドメインであることを明らかにした。さらに、この DH 様ドメインと Inter Domain からなるフラグメントタンパクを発現させ、その活性をモデル基質である 6MSA S-NAC (N-acetylcysteamine) 体を用いて検討したところ、このフラグメントが 6MSA S-NAC 体の加水分解活性を持つことが確認された。そこで、この DH 様ドメインを新たな機能ドメイン Thioester Hydrolase (TH) と命名した。

オルセリン酸合成酵素 AVIM については、その大腸菌での発現を試みたが、タンパクとしては高発現するものの、酵素活性が認められなかった。現在、大腸菌のコドンに合わせた全長 AVIM 遺伝子を合成し、その発現を試みている。

#### (2) AR-PKS

多環性芳香族化合物生成の AR-PKS については、これまでにヘプタケタイド合成酵素である *Aspergillus nidulans* 由来 *wA*、*Aspergillus fumigatus* 由来 *alb1*、ノナケタイド合成酵素である *Phoma* sp. 由来 *pnk2*、*Colletotrichum lagenarium* 由来ペンタケタイド合成酵素である *pkS1* などの各 PKS 遺伝子の取得、発現と機能解析を行ってきた。AR-PKS の炭素鎖長制御機構解明のための新しい対象を得るため、*Wangiella dermatidis* より得られた WdPKS について、その異種糸状菌での発現を検討した。その結果、これがヘキサケタイドであるアセチルテトラヒドロキシナフタレン合成酵素であることを確認し、AR-PKS の炭素鎖長制御機構解明のための新しい対象を得ることができた。

ついで、ヘプタケタイドナフトピロン合成

酵素である Alb1 について、その C 末の Claisen サイクラゼドメイン CYC を欠失させた単独酵素として酵母にて発現させた。この欠失酵素はヘプタケタイド合成酵素としては機能するものの、CYC の欠失により非酵素的にデヒドロシトロクマリン DHCI を遊離する。そこで、異なる炭素鎖長を与える AR-PKS の CYC が Alb1 欠失体 ACP 上のヘプタケタイド中間体を認識し、Claisen 閉環と遊離を触媒できるかどうかを確認するため、ノナケタイド合成酵素 PNK2 の CYC、およびペンタケタイド合成酵素 PKS1 の CYC をそれぞれ Alb1 の CYC 欠失体と酵母にて共発現させた。その結果、PNK2-CYC は Alb1-CYC と同様の閉環活性を示しナフトピロン YWA1 を生成した。一方、PKS1-CYC においてはその活性は認められなかった。このことは、単に閉環基質となるポリケタイド鎖の鎖長認識の違いだけではなく、Alb1-CYC と PNK2-CYC が同様の反応機構で Claisen 型閉環反応を触媒するのに対して、PKS1-CYC は異なる反応機構で閉環反応を触媒するためと考えられる。マクロライドの閉環に関わるチオエステラーゼ TE として、DEBS TE についても検討してみたところ、Alb1-CYC の機能を相補することはできず、CYC と TE の機能的相違が確認された。

また、Alb1-CYC を大腸菌で発現させ、His-tag による精製法を確立した。今後、CYC による ACP 上のポリケタイド中間体の鎖長と閉環に関わる認識機構をその構造から検討する予定である。

### (3) RD-PKS

*Alternaria solani* のアルタナピロン合成の還元型 PKS である PKSN について、そのタンパク中央に存在するメチル基転移酵素ドメイン MeT の位置特異的なマルチメチル化能にアプローチするため、酵母発現系を構築し、これを利用して種々の位置特異的変異導入実験を行い、MeT 活性に重要な Motif とその活性アミノ酸残基を同定した。

また、*A. solani* よりクローニングした PKS 遺伝子のうち、Sol11 PKS を *A. oryzae* で発現させたところ、その形質転換体生産産物がソラナピロン生合成の最初の前駆体である desmethylprosolanapyrone I であることを同定し、本遺伝子がソラナピロン生合成の PKS 遺伝子であること確認した。次いで、ゲノムウォーキングにより *sol* 生合成遺伝子クラスター 21 kb の全塩基配列を決定し、このクラスターがソラナピロン生合成に必要な各酵素をコードしていることを確認した。なかでも Diels-Alder 環化反応によりソラナピロンのデカリン骨格生成を触媒する酸化酵素をコードすると予想された *sol15* 遺伝子を *A. oryzae* で発現させることにより、この酸化酵素 Sol15 が prosolanapyrone II から

solanapyrone A への *exo* 選択的な Diels-Alderase であることを確認した。次いで本酵素の精製を試みたが、大腸菌での発現では活性を示さなかったため、*Pichia* 発現系を用いることにより活性酵素として高発現させることに成功し、精製標品を得た。精製酵素においても *exo* 選択的な Diels-Alder 環化を触媒することを確認した。ロバスタチン生合成の PKS である LovB は、PKS 反応と同時に Diels-Alder 反応も触媒するとされており、Sol システムと対比させることにより、LovB の Diels-Alder 活性に関わる領域についてもアプローチすることが可能になると考えられる。

### (4) PKS-NRPS

ゲノム解析された麹カビ *A. oryzae* RIB40 株には全長 PKS-NRPS をコードする 3 つの遺伝子に加え、欠失のある不完全長 PKS-NRPS 遺伝子が存在している。その周辺遺伝子情報の検討から、これが、元々はマイコトキシンとして知られるシクロピアズン酸 (CPA) の生合成に関わっていたことが推定された。RIB40 株は CPA を生産しないため、*A. oryzae* の CPA 生産株 NBRC4177 と比較したところ、生産株では対応する完全長の PKS-NRPS をコードする ORF を持つこと、また、CPA 生産株において、この遺伝子を破壊すると CPA 生産能が失われることから、この PKS-NRPS 遺伝子が CPA 生合成に関与することを確認した。次いで、*A. oryzae* のゲノム情報をもとに CPA の生合成遺伝子クラスターを生産菌 *Aspergillus flavus* のゲノムに見出した。その機能を確認するため、対応する *A. flavus* の PKS-NRPS 遺伝子 *cpaA* を  $\alpha$ -アミラーゼプロモーター下に *A. oryzae* で発現させたところ、CPA 生合成前駆体であるシクロアセトアセチルトリプトファン (cAATrp) の生産が確認され、その機能を確定することができた。

以上の本研究の結果から、繰返しタイプ I 型 PKS においても、6-メチルサリチル酸合成酵素の Thioester Hydrolase ドメインや AR-PKS の Claisen cyclase ドメインなどの機能ドメインが単独の酵素タンパクとしても本体 PKS と機能的相互作用し、活性を示すことが明らかとなった。全長 PKS は極めて大きなタンパクであることから、当初目的の一つとした全長タンパクの精製、結晶化、構造解析には至らなかったが、上記の Thioester Hydrolase ドメインや Claisen cyclase ドメインなど、単独でも機能しうるドメインを見出すことができ、また、その精製にも目途をつけることができた。これは、繰返しタイプ I 型 PKS の構造解析を目指す今後の研究において基盤となるものである。

## 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 11 件)

- (1) Takayuki Itoh, Kinya Tokunaga, Yudai Matsuda, Isao Fujii, Ikuro Abe, Yutaka Ebizuka, Tetsuo Kushiro: Reconstitution of fungal meroterpenoid pyripyropene biosynthesis revealed the involvement of novel terpene cyclase family, **Nature Chemistry**, *in press*. (査読有り)
- (2) Ken Kasahara, Takanori Miyamoto, Takashi Fujimoto, Hiroki Oguri, Tetsuo Tokiwano, Hideaki Oikawa, Yutaka Ebizuka, Isao Fujii: Solanapyrone synthase, a possible Diels-Alderase and iterative type I polyketide synthase encoded in a biosynthetic gene cluster from *Alternaria solani*, **ChemBioChem**, *in press*. (査読有り)
- (3) Isao Fujii: Functional analysis of fungal polyketide biosynthesis genes, **J. Antibiot.**, *in press*. (査読有り)
- (4) Tomomi Moriguchi, Yuichiro Kezuka, Takamasa Nonaka, Yutaka Ebizuka, Isao Fujii: Hidden function of catalytic domain in 6-methylsalicylic acid synthase for product release, **J. Biol. Chem.**, 2010, **285**, 15637-15643. (査読有り)
- (5) P-K. Chang, K. C. Ehrlich, Isao Fujii: Cyclopiazonic acid biosynthesis of *Aspergillus flavus* and *Aspergillus oryzae*. **Toxins**, 2009, **1**, 74-79. (査読有り)
- (6) Y. Seshime, P. R. Juvvadi, M. Tokuoka, Y. Koyama, K. Kitamoto, Y. Ebizuka, Isao Fujii: Functional expression of the *Aspergillus flavus* PKS-NRPS hybrid CpaA involved in the biosynthesis of cyclopiazonic acid. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 2009, **19**, 3288-3292. (査読有り)
- (7) Isao Fujii: Heterologous expression systems for polyketide synthases. **Natural Product Reports**, 2009, **26**, 155-169. (査読有り)
- (8) M. Tokuoka, Y. Seshime, Isao Fujii, K. Kitamoto, T. Takahashi, Y. Koyama: Identification of a novel polyketide synthase-nonribosomal peptide synthetase (PKS-NRPS) gene required for the biosynthesis of cyclopiazonic acid in *Aspergillus oryzae*. **Fungal Genet. Biol.**, 2008, **45**, 1608-1615. (査読有り)
- (9) M. H. Wheeler, D. Abramczyk, L. S. Puckhaber, M. Naruse, Y. Ebizuka, Isao Fujii, P. J. Szaniszlo: New biosynthetic step in the melanin pathway of *Wangiella*

(*Exophiala dermatitidis*: evidence for 2-acetyl-1,3,6,8-tetrahydroxynaphthalene as a novel precursor. **Eukaryotic Cell**, 2008, **7**, 1699-1711. (査読有り)

(10) T. Moriguchi, Y. Ebizuka, Isao Fujii: Domain-domain interaction in the iterative type I polyketide synthase ATX from *Aspergillus terreus*. **ChemBioChem**, 2008, **9**, 1207-1212. (査読有り)

(11) Y-H. Chooi, D. M. Stalker, M. A. Davis, Isao Fujii, J. A. Elix, S. H. J. J. Louwhoff, A. C. Lawrie: Cloning and sequence characterization of a non-reducing polyketide synthase gene from the lichen *Xanthoparmelia semiviridis*. **Mycol. Res.**, 2008, **112**, 147-161. (査読有り)

[学会発表] (計 17 件)

招待講演・国際学会 (計 17 件)

(1) Isao Fujii: Expression and Functional Analysis of Fungal Polyketide Biosynthesis genes. International Symposium of Chemical Biology. (Xiamen, China, August 2009).

(2) 藤井 勲: 糸状菌ポリケタイド生合成系の発現と機能解析. 日本農芸化学会東北支部シンポジウム (仙台市、2009年7月)

(3) 藤井 勲: 糸状菌ポリケタイド生合成遺伝子の発現と機能解析. 第43回天然物化学談話会 (吹田市、2008年7月)

(4) Isao Fujii: Enzymes in Fungal Polyketide Biosynthesis (7th US-Japan Seminar on the Biosynthesis of Natural Products, San Diego, USA, 2008. 6.22-27)

(5) Tomomi Moriguchi, Isao Fujii, Yutaka Ebizuka: Functional Analyses on 6-Methylsalicylic Acid Synthase from *Aspergillus terreus* (7th US-Japan Seminar on the Biosynthesis of Natural Products, San Diego, USA, 2008. 6.22-27)

(6) Takayuki Itho, Yasuyo Seshime, Isao Fujii, Tetsuo Kushiro, Yutaka Ebizuka: Reconstituted Biosynthesis of Meroterpenoid in Fungi (7th US-Japan Seminar on the Biosynthesis of Natural Products, San Diego, USA, 2008. 6.22-27)

(7) Tetsuo Kushiro, Takayuki Itoh, Yasuyo Seshime, Isao Fujii, Yutaka Ebizuka: Functional Analysis of Fungal Meroterpenoid Gene Cluster (7th US-Japan Seminar on the Biosynthesis of Natural Products, San Diego, USA, 2008. 6.22-27)

(8) Masafumi Tokuoka, Tadashi Takahashi, Yasuyo Seshime, Isao Fujii, Katsuhiko Kitamoto, Yasuji Koyama: Identification of biosynthetic pathway of cyclopiazonic acid in *Aspergillus oryzae* (9th European

Conference on Fungal Genetics, Edinburgh, U.K., April 4, 2008)

(9) Natsuki Nambu, Isao Fujii, Yutaka Ebizuka: Reconstruction of Fungal Spore Pigment Biosynthesis in Yeast (The 4th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences, Tokyo, December 3-4, 2007)

(10) Tomomi Moriguchi, Isao Fujii, Yutaka Ebizuka: Functional Analysis of Fungal Iterative Type I Polyketide Synthases ATX from *Aspergillus terreus* (The 4th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences, Tokyo, December 3-4, 2007)

(11) Takayuki Itoh, Yasuyo Seshime, Isao Fujii, Tetsuo Kushiro, Yutaka Ebizuka: Polyketide Synthase Involved in the Biosynthesis of Fungal Meroterpenoid Terretonin (The 4th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences, Tokyo, December 3-4, 2007)

(12) Masafumi Tokuoka, Tadashi Takahashi, Yasuyo Seshime, Isao Fujii, Katsuhiko Kitamoto, Yasuji Koyama: Identification of Biosynthetic Pathway of Cyclopiazonic Acid in *Aspergillus oryzae* (The 4th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences, Tokyo, December 3-4, 2007)

(13) 藤井 勲: 糸状菌ポリケタイド生合成遺伝子の機能解析 (第7回糸状菌分子生物学コンフェレンス、東京、平成19年11月15-16日)

(14) Isao Fujii: Polyketide Biosynthesis in Phytopathogenic Fungus *Alternaria solani* (Society for Industrial Microbiology, Annual Meeting, Denver, USA, July 29 - August 2, 2007)

(15) Isao Fujii: Expression and Functional Analysis of Fungal Polyketide Biosynthesis Genes (Iterative Polyketide Synthases Conference. Banff, Canada. July 22-26, 2007)

(16) Yutaka Ebizuka, Shun Miyazaki, Natsuki Nambu, Isao Fujii: Polyketide Pathway for Conidial Pigment Biosynthesis (Iterative Polyketide Synthases Conference. Banff, Canada. July 22-26, 2007)

(17) Tomomi Moriguchi, Isao Fujii, Yutaka Ebizuka: Analysis on 6-Methylsalicylic Acid Synthase from *Aspergillus terreus* (Iterative Polyketide Synthases Conference. Banff, Canada. July 22-26, 2007)

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称: ポリケタイドシンターゼ・ノンリボゾーマルペプチドシンターゼ遺伝子

発明者: 徳岡 昌文, 高橋 理, 小山 泰二, 藤井 勲, 勢ノ 康代

権利者: 財団法人野田産業科学研究所

種類: 特願

番号: 2007-272465

出願年月日: 2007年10月19日

国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

<http://inpc.iwate-med.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤井 勲 (FUJII ISAO)

岩手医科大学・薬学部・教授

研究者番号: 70181302

(2) 研究分担者

( )

研究者番号:

(3) 連携研究者

( )

研究者番号: