

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K05866

研究課題名(和文)担子菌の菌糸成長・子実体形成を促進する天然有機分子の普遍性解明と産業応用化

研究課題名(英文)The molecular and functional generality of the Basidiomycetous siderophore that promotes mycelial growth and fruiting body formation

研究代表者

恒松 雄太 (Tsunematsu, Yuta)

名古屋大学・生命農学研究科・准教授

研究者番号：30629697

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：我々がキノコ的一种ウシグソヒトヨタケ遺伝子改変株から発見した新規化合物CPFは環境中の鉄と結合することで、同菌の生活環において菌糸成長や子実体(キノコ)形成を促進する活性を有す。本研究では担子菌中のCPFの存在・生物活性機能の普遍性を調査した。まず、Coprinosia属の多くの種がCPF生合成遺伝子を保有すること、少なくともそのうち一種ザラミノヒトヨタケがCPFを生産することを見出した。また化学合成にてCPF分子を大量に調製することに成功した。加えてCPF生合成酵素Cpf1の機能解析を行い、本酵素が柔軟な基質許容性を示し多様な分子を創出できる有用酵素であることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では担子菌遺伝子改変をもとに得たオリジナル新規分子「CPF」について、担子菌内での存在・機能の普遍性を調査し、実際にC. cinereaと近縁種でCPF生合成系が保存されていること、一部の種でCPFが産生されることを示した。つまり、CPFは単なる二次代謝産物というよりも、担子菌の複数種で利用される共通した役目を果たす生理活性分子であるといえる。本研究ではその生合成の分子メカニズム解明を行い、興味深い三量体化機構について、一部を明らかにした。今後、CPFのキノコ形成に対する作用解明が進むことで効率的キノコ栽培法の樹立、栽培不能なキノコ種についても栽培化への道が拓かれることが期待される。

研究成果の概要(英文)：CPF was discovered from a genetically engineered strain of a mushroom, *Coprinosia cinerea*. CPF can enhance the growth of mycelium and facilitate fruiting body formation in the life cycle of this fungus through its affinity to bind environmental iron. This study explored the ubiquity of CPF's presence and its bioactive functions in basidiomycetes. Initially, we identified various *Coprinosia* species harboring genes responsible for CPF biosynthesis, and *Coprinus phlyctidosporus* was determined to produce CPF. We achieved total synthesis of CPF, which enabled us to confirm its molecular structure and biological activities unambiguously. Furthermore, functional assessment of the CPF biosynthetic enzyme Cpf1 demonstrated its valuable attributes, including substantial substrate adaptability and the ability to generate diverse molecules.

研究分野：天然物化学

キーワード：担子菌 生合成 遺伝子改変 子実体形成 シデロフォア コプリノフェリン 非リボソーム性ペプチド合成酵素 天然物

1. 研究開始当初の背景

我々は2018年にキノコ形成における細胞生物学・遺伝学上のモデル生物であるウシグソヒトヨタケ(*Coprinus cinerea*)の二次代謝系を攪乱させることを狙い、*laeA* 遺伝子を破壊することで新規化合物 coprinoferrin (以下、本化合物を CPF と略す) の生産を誘導させ、これを単離・構造決定した。その化学構造中には3つの N^6 -ヒドロキシオルニチンが含まれ、本化合物は鉄結合性分子、すなわちシデロフォアとして働くことを実証した。加えて、CPF の生合成遺伝子の一つとして非リボソーム性ペプチド合成酵素(NRPS)をコードする *cpf1* 遺伝子を同定し、以下の三点を突き止めた。すなわち、*cpf1* 欠損に起因する CPF 生合成不全により、(A)ヒトヨタケの菌糸成長が遅延化し、さらに(B)子実体(キノコ)形成不能になること、(C)上記(A)、(B)の表現型は外部から CPF を添加することにより、野生株と同等までに回復すること、を見出した(図1., 恒松雄太ら, *Org. Lett.*, 2019)。

ここで、多くの生物が共通して合成・利用する一次代謝産物とは異なり、CPF のような NRPS 等酵素によって生合成される天然物は生物種特異的に生産され、二次代謝産物(または特化代謝物)と呼ばれる。上記研究は、ヒトヨタケが CPF を生合成し、自身の成長・分化・種の保存のために実際に利活用することを示唆しており、CPF は「一次代謝産物の定義」と合致すると考えられる。一方で、*cpf1* 欠損が致死の表現型を示さないことから、本化合物は生育に必須ではない(CPF 一次代謝産物)。すなわち、CPF は一次・二次代謝産物の両方の性質を示す、特殊な代謝産物であると言える。一般論では、ヒトヨタケが進化の過程で CPF 生合成遺伝子を獲得し、利用可能に独自に系統進化したと推測され得る。一方、実際には *cpf1* 遺伝子を含む近傍の遺伝子群(遺伝子クラスター)は、多くの担子菌種(ゲノム解読株のうち200種を超える)において高度に保存されていることが判明した(図2.)。マイタケなど、我々が普段口にする担子菌種にも CPF 生合成系が含まれていた。加えて、クラスター中では、CPF 分子骨格の形成を担う酵素に限らず、一次代謝様の機能が予測される遺伝子も高度に保存されていた。以上の情報を集約し、CPF はヒトヨタケの産生する一つの二次代謝産物というよりも、担子菌門において普遍的に産生され、成長・分化促進という共通した役割を担う分子でないか、と仮説立てた。一方、別の疑問はゲノムを見る限り CPF 生合成系を有さないと考えられる、マツタケのような担子菌種に対しても CPF が成長作用を示し得るのだろうか、という点である。本系の実験は、担子菌における遺伝子獲得という進化過程を化合物投与(CPF)にて代替する試みである。マツタケが CPF 投与という摂動に対し、寛容に適応し利用可能に変化するかという問いに対する解は、微生物における二次代謝系遺伝子の獲得進化を説明し得る例となる。またマツタケ等の難栽培性担子菌に対する CPF の成長促進・子実体形成活性が認められた場合、その産業的波及効果は小さくない。加えて、きのこは食品としてだけでなく医薬品・健康食品としての地位が確立している。そのため CPF の生理活性解明は様々なかたちで社会に還元されると期待できる。

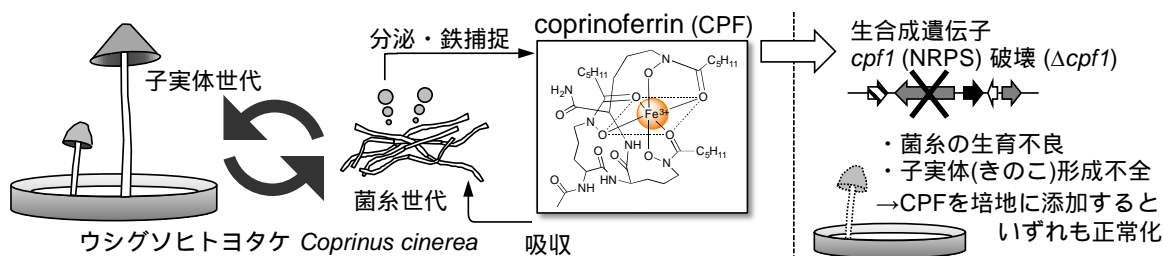


図1. ウシグソヒトヨタケより見出した鉄結合性分子coprinoferrinは菌糸成長・子実体形成を促進する CPF生産性 菌糸成長活性 子実体形成活性

種	CPF生産性	菌糸成長活性	子実体形成活性
ウシグソヒトヨタケ	○	○	○
ブナシメジ	?	?	?
ワライタケ	?	?	?
ナミダタケ	?	?	?
...			
少なくとも約200種の担子菌にて保存	→ 担子菌門におけるCPFの存在・機能の普遍性の解明		

図2. CPF生合成クラスターは多くの担子菌で保存されている...CPFは普遍的な成長促進物質?

2. 研究の目的

立案した仮説「担子菌門における CPF の存在と生理機能の普遍性」について明確にすることを旨とした(研究項目)。同時に CPF の生合成経路解明を旨とした(研究項目)。

3. 研究の方法

[研究項目]

1. 市販キノコにおける CPF 検出系の確立

市販の食用キノコ種(子実体部分)に CPF が含有されるかどうかを調査した。約 10 種の食用キノコ子実体部を凍結乾燥後、有機溶媒にて抽出し LC-MS にて分析した。続いて、本測定法を改良すべく非放射性同位体標品をもちいた定量法を確立した。

2. *Coprinus* 属担子菌ゲノム解析と CPF 検出

C. cinerea と系統的に近い *Coprinus* 属担子菌を対象と 8 種の担子菌について、ゲノム解読を行った。ゲノム DNA および RNA-seq のデータからアセンブリおよびアノテーションを行い、AntiSMASH 解析に供した。これらの株について代謝産物解析を行った。

[研究項目]

3. 化学全合成による CPF 化学構造・生物活性の確認

CPF の化学全合成を行った。加えて合成 CPF の生物活性についても評価を行った。以上にて単離 CPF の化学構造・生物活性の確認を行った。

4. CPF の生合成解明: NRPS 酵素 Cpf1 の機能解明

CPF の生合成経路解明を旨とした。 N^6 -hexanoyl- N^6 -hydroxylornithine (HHO, 化合物 1)を化学合成し、Cpf1 酵素の機能について解析を実施することとした。全長 7 kb の *cpf1* 遺伝子について、ウシグソヒトヨタケから調製した cDNA よりクローニングし、大腸菌用発現ベクターへ組み込んだ後、リコンビナント酵素の獲得を行った。獲得した Cpf1 酵素と基質 (HHO) を試験管内にて反応させ、その産物について解析した。続いて Cpf1 酵素の性状解析を実施した。HHO の脂肪酸部分の構造改変を行った各種類縁体を合成し、Cpf1 酵素による三量体化反応を検討した。

4. 研究成果

[研究項目]

1. 市販キノコにおける CPF 検出系の確立

市販の食用キノコ種(子実体部分)に CPF が含有されるかどうかを調査した。約 10 種の食用キノコ子実体部を凍結乾燥後、有機溶媒にて抽出し LC-MS にて分析した結果、いくつかのキノコ種で CPF が検出された。特にゲノム中に CPF の類似 BGC をもつキノコ種にて選択的に CPF が検出され、仮説が正しいものと思われた。しかし、本実験では再現性が得られておらず(処理中の CPF の分解の可能性や LC-MS イオン導入部汚染状況による検出閾値変化などが理由として想定された)、絶対的定量を行う必要があると考えた。そこで、CPF 分子のアセチル基を重水素化体で置換した D_3 -CPF を合成し、これを CPF 定量における内部標準として用いた分析法を樹立した。この D_3 -CPF を加えた溶媒にてキノコ抽出・前処理を行い LC-MS 定量を行った。しかし、検出された D_3 -CPF 量は理論値の 10%未満であった。これは試料処理中における D_3 -CPF の分解に起因する(つまり試料中の CPF もある程度分解している)と考察しており、その改善について現在方法を検討中である。

2. *Coprinus* 属担子菌ゲノム解析と CPF 検出

C. cinerea と系統的に近い *Coprinus* 属担子菌を対象とした検討を行った。既に入手していた 8 種の担子菌について、ゲノム解読を行った。ゲノム DNA および RNA-seq のデータからアセンブリおよびアノテーションを行い、AntiSMASH 解析に供したところ 6 種の担子菌において CPF 類似型 BGC を見出した。そこで全ての菌株を液体培養し、代謝産物解析したところ 1 種の担子菌 *Coprinus phlyctidosporus* にて再現良く CPF が検出された。以上の結果から、*Coprinus* 属担子菌にて遺伝子レベルで CPF 生合成系が保存されているが、化合物レベルでは CPF の産生度合いに差が認められることが判明した。但し前述の通り、未だ分析系が不十分な点も問題として残されており、未だ改善の必要がある。

表 1. 本研究にてゲノム解読した菌株名とその CPF 生合成遺伝子保有・CPF 生産性情報

学名	菌株名	和名	生合成遺伝子クラスター	CPF 生産 (LC-MS)
<i>Coprinellus angulatus</i>	NBRC30971	ケノヒトヨタケ	-	-
<i>Coprinus fissolanatus</i>	NBRC30124	ホソゲノウシグソヒトヨタケ	✓	-
<i>Coprinus comatus</i>	NBRC30325	ササクレヒトヨタケ	✓	-
<i>Coprinellus disseminatus</i>	NBRC7550	イヌセンボンタケ	✓	-
<i>Coprinus phlyctidosporus</i>	NBRC30327	ザラミノヒトヨタケ	✓	✓
<i>Coprinus atramentarius</i>	NBRC30626	ヒトヨタケ	✓	-
<i>Coprinus ochraceovelatus</i>	NBRC30121	和名無し	-	-
<i>Coprinus rhizophorus</i>	NBRC30197	ホソネヒトヨタケ	✓	-

[研究項目]

3. 化学全合成による CPF 化学構造・生物活性の確認

分担者早川らにより CPF の化学全合成が達成された。合成品の各種スペクトルデータ (NMR や MS など) は天然単離品 CPF と良く一致したことから、先に提唱していた化学構造の正当性について、立体化学を含めて確かめることができた。加えて合成 CPF の生物活性についても評価を行い、天然物と同様なヒトヨタケ菌糸成長・子実体形成促進活性が確認できた。

4. CPF の生合成解明: NRPS 酵素 Cpf1 の機能解明

CPF 普遍性の理解のためには、その生合成に関わる酵素・遺伝子の機能を明らかにしておくことが重要だと捉えた。そこで本研究期間では CPF の生合成経路解明を目指した。CPF 生合成において、非リボソーム性ペプチド合成酵素と相同性を示す Cpf1 酵素が、 N^{δ} -hexanoyl- N^{δ} -hydroxylornithine (HHO, 化合物 1) を基質として 3 つのペプチド結合を形成すると予想した。そこで HHO を化学合成し、本 Cpf1 酵素の機能について解析を実施することとした。全長 7 kb の *cpf1* 遺伝子について、ウシグソヒトヨタケから調製した cDNA よりクローニングし、大腸菌用発現ベクターへ組み込んだ後、リコンビナント酵素の獲得を行った。獲得した Cpf1 酵素と基質 (HHO) を試験管内にて反応させたところ、HHO の 3 量化物、すなわち CPF 生合成中間体の生成が確認できた (図 3.)。なお、当初は大腸菌での *cpf1* 発現量が乏しく、リコンビナント酵素の獲得量は僅かであったが、コドン最適化した *cpf1* 遺伝子配列を用いることで後の実験に用いる十分量の酵素獲得が可能になった。

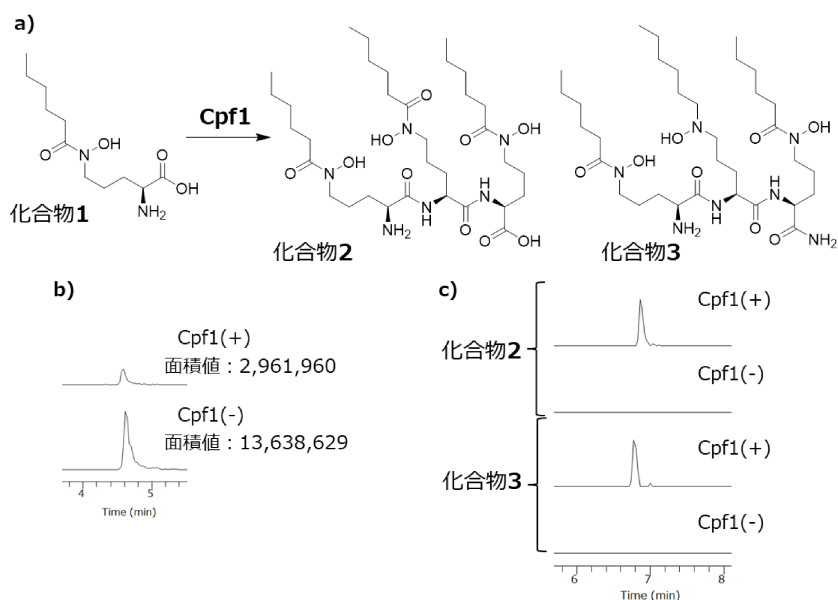


図 3. リコンビナント CPF1 酵素を用いた三量体化反応

a) 化合物 1 の三量体化反応, b) LC-MS 解析における化合物 1 の質量電荷比 (m/z : 247.1507 $[M+H]^+$) での観測, c) 化合物 2 鉄付加体の質量電荷比 (m/z : 756.3715 $[M+H]^+$) での及び、化合物 3 鉄付加体の質量電荷比 (m/z : 755.3875 $[M+H]^+$) での観測

続いて、Cpf1 酵素の性状解析について共同研究者の連携により実施した。前述の HHO はオルニチンに結合したアシル基として C6 の飽和脂肪酸構造を有している。この脂肪酸部分の構造改変を行った各種類縁体を合成し、Cpf1 酵素による三量体化反応を検討した(図 4.)。例えば C5 飽和脂肪酸誘導体を用いた場合、対応する化合物 4 や化合物 5 の生成が認められた(図 5.)。

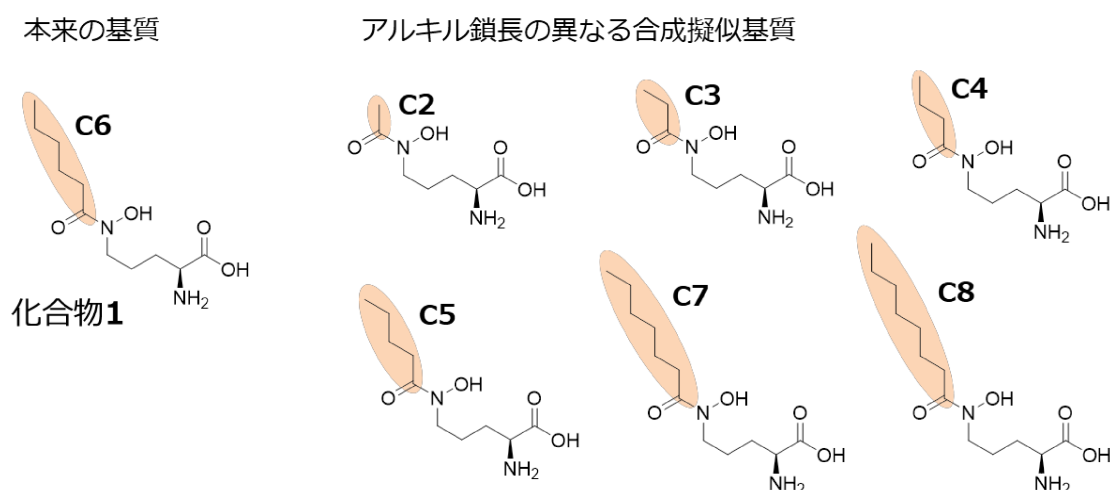


図 4. Cpf1 の本来の基質(化合物 1)及びアルキル鎖長の異なる合成擬似基質

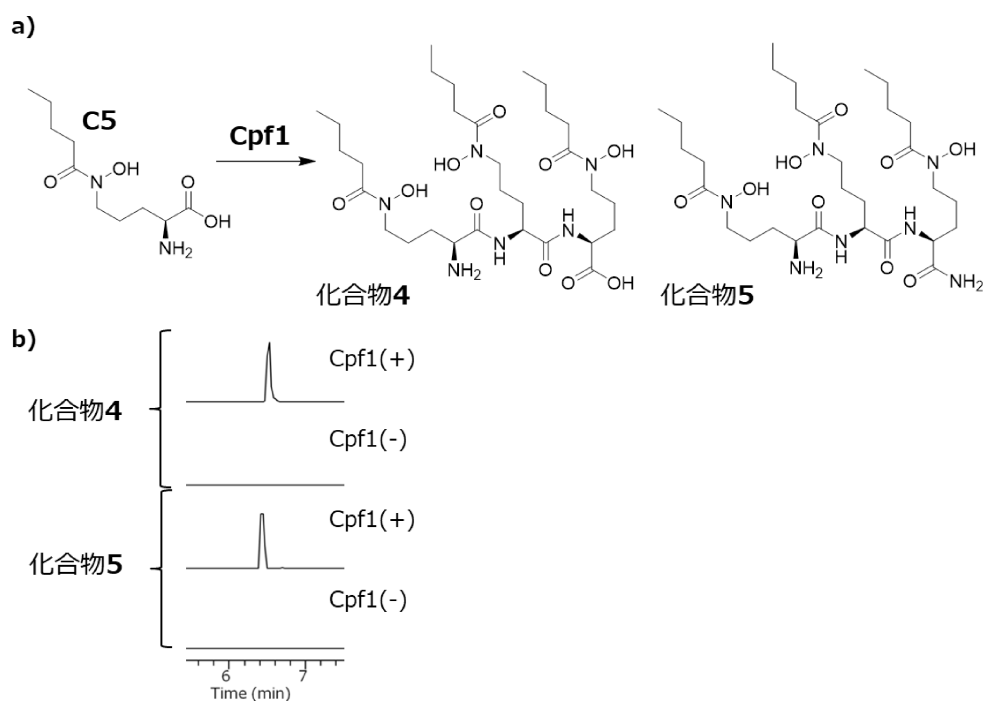


図 5. C5 飽和脂肪酸誘導体を用いた Cpf1 による三量体化試験

a) C5 誘導体の三量体化反応, b)化合物 4 鉄付加体の質量電荷比(m/z : 714.3245 [$M+H$] $^+$)て、及び化合物 5 鉄付加体の質量電荷比(m/z : 713.3405 [$M+H$] $^+$)での観測

以上のように Cpf1 酵素に対する基質許容性を調査したところ、唯一、C2 飽和脂肪酸誘導体のみが Cpf1 の基質とならなかったものの、その他に調査した C2 ~ C8 の飽和脂肪酸誘導体はいずれも Cpf1 に基質として認識され、三量体生成物を与えることが判明した。その他にも末端三重結合をもつ疑似基質など様々な基質が Cpf1 により変換されること、複数種の基質を混合した系からはヘテロ三量体が生成することなどから、Cpf1 酵素の基質許容性は広く、本 *in vitro* の系を利用すると様々な CPF 誘導体が調製できることを明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Tsunematsu Yuta, Hosomi Koji, Kunisawa Jun, Sato Michio, Shibuya Noriko, Saito Emiko, Murakami Haruka, Yoshikawa Yuko, Iwashita Yuji, Miyoshi Noriyuki, Mutoh Michihiro, Ishikawa Hideki, Sugimura Haruhiko, Miyachi Motohiko, Wakabayashi Keiji, Watanabe Kenji	4. 巻 21
2. 論文標題 Mother-to-infant transmission of the carcinogenic colibactin-producing bacteria	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Microbiology	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) 10.1186/s12866-021-02292-1	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 Iwasaki Motoki, Kanehara Rieko, Yamaji Taiki, Katagiri Ryoko, Mutoh Michihiro, Tsunematsu Yuta, Sato Michio, Watanabe Kenji, Hosomi Koji, Kakugawa Yasuo, Ikematsu Hiroaki, Hotta Kinichi, Kunisawa Jun, Wakabayashi Keiji, Matsuda Takahisa	4. 巻 113
2. 論文標題 Association of Escherichia coli containing polyketide synthase in the gut microbiota with colorectal neoplasia in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 277 ~ 286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15196	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 Matsuda Shinya, Tsunematsu Yuta, Matsushita Takuma, Ogata Yuji, Hachiya Shihomi, Kishimoto Shinji, Miyoshi Noriyuki, Watanabe Kenji	4. 巻 23
2. 論文標題 Toward Engineered Biosynthesis of Drugs in Human Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ChemBioChem	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) 10.1002/cbic.202100645	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 NARITA TAKUMI, TSUNEMATSU YUTA, MIYOSHI NORIYUKI, KOMIYA MASAMI, HAMOYA TAKAHIRO, FUJII GEN, YOSHIKAWA YUKO, SATO MICHIO, KAWANISHI MASANOBU, SUGIMURA HARUHIKO, IWASHITA YUJI, TOTSUKA YUKARI, TERASAKI MASARU, WATANABE KENJI, WAKABAYASHI KEIJI, MUTOH MICHIIRO	4. 巻 36
2. 論文標題 Induction of DNA Damage in Mouse Colorectum by Administration of Colibactin-producing Escherichia coli, Isolated from a Patient With Colorectal Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 628 ~ 634
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.12746	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 Ito Akinobu, Choi Jae-Hoon, Yokoyama-Maruyama Waki, Kotajima Mihaya, Wu Jing, Suzuki Tomohiro, Terashima Yurika, Suzuki Hyogo, Hirai Hirofumi, Nelson David C., Tsunematsu Yuta, Watanabe Kenji, Asakawa Tomohiro, Ouchi Hitoshi, Inai Makoto, Dohra Hideo, Kawagishi Hirokazu	4. 巻 20
2. 論文標題 1,2,3-Triazine formation mechanism of the fairy chemical 2-azahypoxanthine in the fairy ring-forming fungus <i>Lepista sordida</i>	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 2636 ~ 2642
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d2ob00328g	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 恒松雄太	4. 巻 11
2. 論文標題 担子菌休眠型生合成遺伝子の覚醒による新規天然物の発見とその菌糸成長・子実体形成作用	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 アグリバイオ	6. 最初と最後の頁 1063-1067
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Tsunematsu Yuta, Maeda Naoya, Sato Michio, Hara Kodai, Hashimoto Hiroshi, Watanabe Kenji, Hertweck Christian	4. 巻 143
2. 論文標題 Specialized Flavoprotein Promotes Sulfur Migration and Spiroaminal Formation in <i>Aspirochlorine</i> Biosynthesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 206 ~ 213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.0c08879	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 Zhou Tao, Hirayama Yuichiro, Tsunematsu Yuta, Suzuki Nanami, Tanaka Seiji, Uchiyama Nahoko, Goda Yukihiro, Yoshikawa Yuko, Iwashita Yuji, Sato Michio, Miyoshi Noriyuki, Mutoh Michihiro, Ishikawa Hideki, Sugimura Haruhiko, Wakabayashi Keiji, Watanabe Kenji	4. 巻 143
2. 論文標題 Isolation of New Colibactin Metabolites from Wild-Type <i>Escherichia coli</i> and In Situ Trapping of a Mature Colibactin Derivative	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 5526 ~ 5533
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.1c01495	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 Sato Michio, Kishimoto Shinji, Yokoyama Mamoru, Jamieson Cooper S., Narita Kazuto, Maeda Naoya, Hara Kodai, Hashimoto Hiroshi, Tsunematsu Yuta, Houk Kendall N., Tang Yi, Watanabe Kenji	4. 巻 4
2. 論文標題 Catalytic mechanism and endo-to-exo selectivity reversion of an octalin-forming natural Diels?Alderase	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Catalysis	6. 最初と最後の頁 223 ~ 232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41929-021-00577-2	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 Kobayashi Takuma, Toyoda Takeshi, Tajima Yuya, Kishimoto Shinji, Tsunematsu Yuta, Sato Michio, Matsushita Kohei, Yamada Takanori, Shimamura Yuko, Masuda Shuichi, Ochiai Masako, Ogawa Kumiko, Watanabe Kenji, Takamura-Enya Takeji, Totsuka Yukari, Wakabayashi Keiji, Miyoshi Noriyuki	4. 巻 34
2. 論文標題 o-Anisidine Dimer, 2-Methoxy-N4-(2-methoxyphenyl) Benzene-1,4-diamine, in Rat Urine Associated with Urinary bladder Carcinogenesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical Research in Toxicology	6. 最初と最後の頁 912 ~ 919
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.chemrestox.0c00536	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 Asai Shihori, Tsunematsu Yuta, Masuya Takahiro, Otaka Junnosuke, Osada Hiroyuki, Watanabe Kenji	4. 巻 73
2. 論文標題 Uncovering hidden sesquiterpene biosynthetic pathway through expression boost area-mediated productivity enhancement in basidiomycete	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Antibiotics	6. 最初と最後の頁 721 ~ 728
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41429-020-0355-9	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 Yoshikawa Yuko, Tsunematsu Yuta, Matsuzaki Nobuo, Hirayama Yuichiro, Higashiguchi Fumi, Sato Michio, Iwashita Yuji, Miyoshi Noriyuki, Mutoh Michihiro, Ishikawa Hideki, Sugimura Haruhiko, Wakabayashi Keiji, Watanabe Kenji	4. 巻 73
2. 論文標題 Characterization of Colibactin-Producing <i>Escherichia coli</i> Isolated from Japanese Patients with Colorectal Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 437 ~ 442
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7883/yoken.JJID.2020.066	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 Watanabe Daiki, Murakami Haruka, Ohno Harumi, Tanisawa Kumpei, Konishi Kana, Tsunematsu Yuta, Sato Michio, Miyoshi Noriyuki, Wakabayashi Keiji, Watanabe Kenji, Miyachi Motohiko	4. 巻 10
2. 論文標題 Association between dietary intake and the prevalence of tumourigenic bacteria in the gut microbiota of middle-aged Japanese adults	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15221
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-72245-7	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 Uchikawa Misaki, Kato Mai, Nagata Akika, Sanada Shunsuke, Yoshikawa Yuto, Tsunematsu Yuta, Sato Michio, Suzuki Takuji, Hashidume Tsutomu, Watanabe Kenji, Yoshikawa Yuko, Miyoshi Noriyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 Elevated levels of proinflammatory volatile metabolites in feces of high fat diet fed KK-Ay mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5681
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-62541-7	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 Kawanishi Masanobu, Shimohara Chiaki, Oda Yoshimitsu, Hisatomi Yuuta, Tsunematsu Yuta, Sato Michio, Hirayama Yuichiro, Miyoshi Noriyuki, Iwashita Yuji, Yoshikawa Yuko, Sugimura Haruhiko, Mutoh Michihiro, Ishikawa Hideki, Wakabayashi Keiji, Yagi Takashi, Watanabe Kenji	4. 巻 42
2. 論文標題 Genotyping of a gene cluster for production of colibactin and in vitro genotoxicity analysis of Escherichia coli strains obtained from the Japan Collection of Microorganisms	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genes and Environment	6. 最初と最後の頁 12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41021-020-00149-z	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13件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 浅井 しほり, 中屋祥大, 高西 潤, 恒松 雄太, 石川文洋, 田邊元三, 磯谷智輝, 早川一郎, 坂倉 彰, 渡辺 賢二
2. 発表標題 キノコ由来子実体形成促進分子 coprinoferrin の生合成解明
3. 学会等名 日本生薬学会第67回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木詞也, 浅井 しほり, 恒松 雄太, 渡辺 賢二
2. 発表標題 キノコを宿主とした担子菌由来生合成遺伝子導入による物質生産法の構築
3. 学会等名 日本生薬学会第67回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 浅井 しほり, 中屋祥大, 高西 潤, 恒松 雄太, 石川文洋, 田邊元三, 礪谷智輝, 早川一郎, 坂倉 彰, 渡辺 賢二
2. 発表標題 担子菌由来子実体形成促進分子 coprinoferrin の生合成機構解明
3. 学会等名 第23回天然薬物の開発と応用シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 恒松雄太
2. 発表標題 コリバクチン産生菌制御に基づく大腸がん予防法樹立への挑戦
3. 学会等名 がん予防学術大会2020米子(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高西潤, 恒松雄太, 榎谷貴洋, 礪谷智輝, 早川一郎, 坂倉彰, 渡辺賢二
2. 発表標題 キノコ由来子実体形成促進分子コプリノフェリンの発見
3. 学会等名 第62回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤道大, 岸本真治, Cooper S. Jamieson, 原幸大, 橋本博, 恒松雄太, Houk N. Kendall, Yi Tang, 渡辺賢二
2. 発表標題 Diels-Alderase のジアステレオ選択性および生成物阻害回避メカニズムの解明
3. 学会等名 第62回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浅井しほり, 恒松雄太, 高西潤, 大高潤之介, 長田裕之, 渡辺賢二
2. 発表標題 担子菌キノコを宿主とした生合成遺伝子発現に基づく新規天然物生産系の確立
3. 学会等名 糸状菌分子生物学研究会若手の会第8回WS@Web
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浅井しほり, 恒松雄太, 高西潤, 大高潤之介, 長田裕之, 渡辺賢二
2. 発表標題 担子菌キノコを宿主とした生合成遺伝子発現に基づく新規天然物生産系の確立
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 尾形勇二, 石野皓哉, 佐藤道大, 恒松雄太, 渡辺賢二
2. 発表標題 コリバクチン生産制御に基づく大腸がん化学予防剤の開発
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 高西潤, 榎谷貴洋, 恒松雄太, 礪谷智輝, 早川一郎, 坂倉彰, 渡辺賢二
2. 発表標題 キノコ形成促進物質coprinoferrinの担子菌における普遍性証明と生合成解明
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 礪谷智輝, 早川一郎, 恒松雄太, 高_潤, 浅井しほり, 渡辺賢二, 坂倉彰
2. 発表標題 シデロフォアトリペプチド コプリノフェリンの合成と生物活性
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岸本真治, 佐藤道大, Jamieson Cooper, 横山葵, 成田一仁, 前田直哉, 恒松雄太, 原幸大, 橋本博, Houk Kendall N., 渡辺賢二
2. 発表標題 Diels-Alderase CghA の全容解明
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 佐藤道大, 岸本真治, Jamieson Cooper, 成田一仁, 前田直哉, 原幸大, 橋本博, 恒松雄太, Houk N. Kendall, Yi Tang, 渡辺賢二
2. 発表標題 酵素的Diels-Alder反応におけるジアステレオ選択性の制御機構
3. 学会等名 日本薬学会第140年会(京都)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 抗ウイルス活性を有する組成物	発明者 恒松雄太, 渡辺賢二	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-009901	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

研究業績紹介 https://swab.u-shizuoka-ken.ac.jp/~kenji55-lab/Yuta/index.html

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
研究分担者	早川 一郎 (Hayakawa Ichiro) (20375413)	日本大学・文理学部・教授 (32665)	

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