

令和 6 年 5 月 22 日現在

機関番号：32689

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H01734

研究課題名（和文）生物のキラリティ制御に学ぶ生理活性物質の新規合成法の開発

研究課題名（英文）Development of new synthetic methods for bioactive compounds based on chirality control in living organisms

研究代表者

木野 邦器 (KINO, Kuniki)

早稲田大学・理工学術院・教授

研究者番号：60318764

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,800,000円

研究成果の概要（和文）：アミノ酸がつながったペプチドは、タンパク質の加水分解や有機合成によって得られており、血圧降下作用、抗疲労効果、脳機能改善効果などの生理機能を有するペプチドが多く市販されている。また、抗体に代わる新たな中分子医薬品としても注目されているが、これらペプチドの効率的合成法は確立されていない。

本研究では自然界における微生物のペプチド性抗生物質合成メカニズムに学び、非天然アミノ酸も含むキラリティを制御した任意のペプチドや、環状ジペプチドのような多様な構造を有するアミド化合物の革新的合成法を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多様な機能を有するペプチドは産業上も有用であり、機能性食品や創薬原料などとして天然タンパク質の加水分解や有機合成によって生産されている。しかし、製法は煩雑で非効率のため供給に課題があり、ペプチドの可能性が十分に発揮されていない。

本研究成果は、微生物が産生するペプチド性抗生物質の生合成機構を学ぶことで、酵素の新たな潜在的機能や代謝制御系の曖昧さなどを顕在化し、タンパク質の進化や生命システムにおける新たな知見を見出すなど学術的意義を示した。また、それら知見を活用して革新的な合成法を開発し、関連分野への波及効果などその可能性をさらに拡張できることを示すなど社会的意義も大きい。

研究成果の概要（英文）：Peptides, which are linked amino acids, are obtained by protein hydrolysis or organic synthesis. Many peptides with physiological functions such as blood pressure reduction, anti-fatigue, and brain function improvement are commercially available. They are also attracting attention as new middle-molecular drugs that can replace antibodies. However, efficient synthetic methods for these peptides have not been established.

In this study, we learned from the mechanism of peptide-based antibiotic synthesis in microorganisms and developed innovative synthetic methods for chirality-controlled arbitrary peptides, including nonnatural amino acids, and amide compounds with diverse structures such as cyclic dipeptides.

研究分野：応用生物化学（微生物酵素利用工学）

キーワード：ジペプチド ジケトピペラジン 環状ジペプチド 非リボソーム型ペプチド合成酵素 アデニル化ドメイン キラリティ ジケトモルホリン アミド化合物

## 様式 C-19、F-19-1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ペプチドはアミノ酸が連結した化合物で、構造はタンパク質ほど複雑ではないがその機能は多様であり、医薬品、化成品、健康食品などで幅広い用途が期待されている。血圧降下作用や抗疲労効果などの生理的機能を有するペプチドの多くは天然のタンパク質の加水分解物から探索されたものである。また、抗体に代わる新たな中分子医薬品としてペプチドが注目され有機合成法が開発されているが、効率的合成法は確立されていない。一方、自然界には多様なペプチド性抗生物質が存在しており、それらは、微生物の生存戦略に基づいて D-アミノ酸を含有するものや環状構造を有するものなど、多岐にわたり多様化している。我々は、これら多様なアミド化合物の生合成機構を学ぶことで、無保護のアミノ酸から任意のペプチドを合成する画期的な酵素法を開発してきた。さらに、微生物由来非リボソーム型ペプチド合成酵素のアデニル化ドメインを利用する化学酵素的アミド結合形成反応法を開発し、非天然アミノ酸などを任意に含む多様なアミド化合物の革新的合成法も開発してきた。しかし、当該合成法は限定的であり、多くの産業分野への波及を図るにはさらなる機能拡張を図る必要があった。

### 2. 研究の目的

我々が開発したアデニル化酵素を用いるキラリティ制御可能なアミド結合形成反応を基盤として、新規機能性アミド化合物創製への拡張と効率的な合成法の開発を目指す。具体的には、L-アミノ酸のみならず D-アミノ酸や非天然型アミノ酸を含有する任意のジペプチド及びその誘導体で環状のジケトピペラジンやジケトモルホリンのような特殊構造を有する機能性分子、さらにはポリアミノ酸やペプチドに限定されない多様なアミド化合物の創製を可能とする効率的な合成法を開発し、中分子医薬品や機能性化成品の開発研究に貢献することを目的とする。

### 3. 研究の方法

#### (1) アデニル化ドメインの基質特異性の評価

非リボソーム型ペプチド合成酵素(NRPS)にはケト酸や脂肪酸、芳香族カルボン酸などアミノ酸以外の化合物のカルボキシ基をアデニル化するドメインも存在する。アデニル化活性を有する新規活性ドメインの取得と機能検証を行い、基質特異性の解析評価を進め、構造の多様化と高機能アミド化合物候補の創出を目指す。

#### (2) 多様なアミド化合物からの環状ペプチド及び類縁化合物の合成法の検討

我々が開発したアミド結合形成反応によって従来にはない多様なアミド化合物の効率的合成が可能となったが、基質にアミノ酸、求核剤にアミノ酸エステルを使用すると、任意のジペプチドエステルが合成し、その後進行する自発的な分子内環化によって環状ジペプチドであるジケトピペラジン(DKP)が合成する。化学酵素的アミド結合形成反応によるジペプチドエステルを合成する前段階の律速点や反応条件等を検討して、ワンポットでのDKPの効率的合成法を開発する。また、環状デブシペプチドのジケトモルホリン(DKM)合成についても検討する。

#### (3) ポリアミノ酸合成の検討

化学酵素的アミド結合形成反応の特性を踏まえ、アデニル化されるカルボキシ基と求核攻撃を行うアミノ基を有する化合物を基質とすれば、ホモポリアミドの合成が可能と考えられる。

#### (4) 各種ジペプチドやアミド化合物の生物活性などの評価

ジペプチドをはじめアミド化合物は多様な生物活性を有することが期待できる。アミノ酸のキラリティを制御し、かつ非天然型アミノ酸を含む多様なペプチドや環状ジペプチドの創出は、その構造多様性に連動してこれまでにない新たな生物活性などが期待できる。そこで、活性評価系を有している研究室や企業との共同研究によって機能ならびに活性評価の検討を行う。

### 4. 研究成果

#### (1) NRPS 由来アデニル化ドメインの基質特異性に関する特性と活性評価

我々は、エピメリ化ドメインの上流に存在するアデニル化ドメイン(Aドメイン)は、基質アミノ酸の光学異性に関わらずアデニル化するものが多いことを明らかにしている(*Appl. Environ. Microbiol.*, **85**e00120-19(2019) 生化学: **93**(3), 338 (2021))。その実験的事実を踏まえ、 $\alpha$ -ケト酸を含有するペプチド合成を担うNRPSにおいて、ケトレダクターゼドメイン(KRドメイン)の上流に位置するAドメインは生理基質である $\alpha$ -ケト酸に加え $\beta$ -ヒドロキシ酸も基質にするという仮説を立てた。そこで、15員環テトララクトン構造を有するデブシペプチドであるneoantimycin類を産生する*Streptomyces orinoci* NBRC13466由来neoantimycin synthetaseの中から候補となる3つのAドメイン(NatB2-A, NatB3-A, NatD-A)を選択し、L-Proを求核剤とした化学酵素的アミド結合形成反応によるジペプチド類似体の合成の可否によってこの仮説の検証を行った。その結果、予想通り、全てのAドメインが生理基質である $\alpha$ -ケト酸に加え $\beta$ -ヒド

ロキシ酸を認識し、ケトイソ吉草酸など 16 種類のカルボン酸をアデニル化することを見出した (Fig.1)。その結果、本手法で合成可能な  $\alpha$ -ケトアミドや  $\alpha$ -ヒドロキシアミドの大幅な拡張に成功した。

我々が *Brebibacillus parabrevis* IAM1031 由来 tyrocidine synthetase のアデニル化ドメイン (TycA-A) などで見出した NRPS 由来アデニル化ドメインが有する寛容な基質認識と同じように、厳密な生命制御システムに潜む分子進化の可能性を裏付ける現象と思われ、興味深い。

さらに、我々の開発した化学酵素的アミド化合物合成法を適用することで、多様なジペプチド類似体の合成にも成功した。 $\alpha$ -ケトアミドは多重結合形成などの有機合成反応に利用されており、 $\alpha$ -ヒドロキシアミドは生理活性を有する天然化合物、特にデブシペプチドの合成において有用な構造となっている。さらに、 $\alpha$ -ケトアミドや  $\alpha$ -ヒドロキシアミドを骨格に持つ化合物は免疫抑制剤や抗菌剤など生理活性を有しており、構造多様性の拡張により、新規生理活性を見出すことも可能であると思われる。

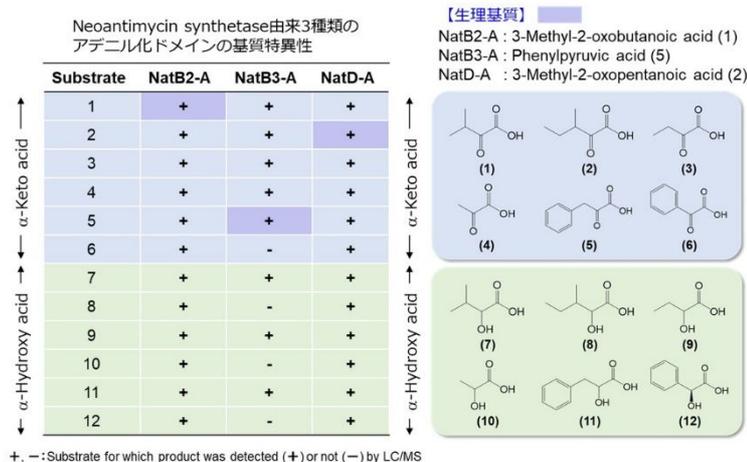


Fig. 1 ネオアンチマイシン合成酵素由来アデニル化ドメインの基質特異性

## (2) 多様なアミド化合物からの環状ペプチド及び類縁化合物の合成法の検討

我々が開発した NRPS 由来アデニル化ドメインを利用する画期的なジペプチド合成法において、求核剤となるアミノ酸をエステル体とすると、分子内環化によって容易に環状ジペプチド(ジケトピペラジン:2,5-DKP)が合成可能であることを見出している (Fig.2- )。

アデニル化ドメインの有する寛容な基質特異性から、ヒドロキシ酸とアミノ酸エステルがアミド結合したヒドロキシアミドの合成と分子内環化によって環状デブシペプチドであるジケトモルホリン(2,5-DKM)の合成も可能であることを確認した (Fig.2- )。但し、DKP 合成に比較して DKM 合成では求核性が劣るため (-NH<sub>2</sub> > -OH)、環化活性が弱く、合成量も低い。この点に関しては、酸の添加と水の除去によって大幅に活性が向上することを見出している。

多様な生物活性を評価のため DKP を対象として合成収量を高める反応条件を検討した。DKP のワンポット合成にて 100 種類を超える DKP の合成に成功しているが、中間体ジペプチドエステルの蓄積や原料アミノ酸からの変換率が低く、改良の余地がある。環化反応は pH が 6.5~9.5 では効率的に進行するがそれ以外では顕著に抑制され、pH 条件が重要であることを見出した。

その結果、モデル化合物とした cyclo(L-Trp-L-Pro) の合成では、至適反応条件にて 1.13g/L (対 L-Trp モル収率 41%) を達成した。

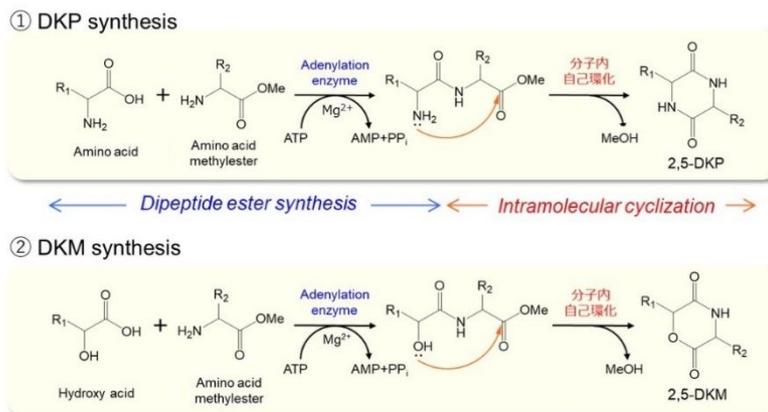


Fig. 2 化学酵素的アミド結合形成反応と分子内環化による環状ジペプチド類の合成  
 ① 2,5-Diketopiperazine (2,5-DKP)、② 2,5-Diketomorpholine (2,5-DKM) の合成スキーム

## (3) ポリアミノ酸合成の検討

機能性素材として工業的利用が期待される多様なポリアミド化合物の合成法への展開可能性を検証した。TycA-A の基質となる 8 種類のアミノ酸の L-, D-体を単独基質として反応を行ったところ、LC-MS 分析にて解析した結果、何れのアミノ酸においてもオリゴマーの生成を確認し、Table 1 に示す鎖長のホモポリアミノ酸に相当するピークを検出した。本結果は、Fig.3 のスキームで合成が進行したことを示唆するものであり、鎖長に課題はあるがポリアミノ酸合成への可能性を明らかにすることができた。

さらに、当該反応が酵素・基質・求核剤の自由な組み合わせにより多様なアミド化合物の合成が可能であることから、クリック反応との連携によるポリアミドの合成法を検討した。クリック反応に必要な反応部位を両末端に有する二官能性のアミド化合物を当該反応によって調製し、クリック反応を試みた。その結果、そのアミド化合物をモノマー単位とするオリゴマーの合成を確認することができ、ポリアミド合成展開への可能性を見出した。本手法により、合成可能なポ

リアミドの多様性がさらに拡張され、新たな機能性高分子素材の開発の道を切り拓く有力な手段になり得ると期待できる。

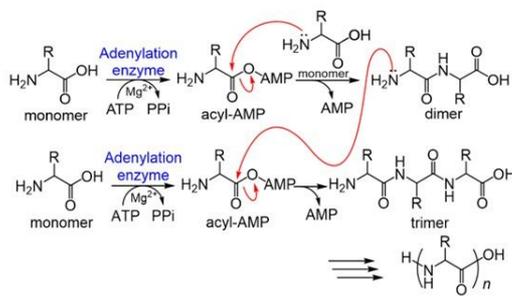


Fig. 3 アデニル化ドメインと化学的求核置換反応が共役したアミド化合物合成とポリアミノ酸合成

Table 1 TycA-Aを利用したポリアミノ酸合成

Substrate	Length	Substrate	Length
	L-Ala 2-9 mer		L-Met 2-6 mer
	D-Ala 2-9 mer		D-Met 2-6 mer
	L-Val 2-6 mer		L-Phe 2-4 mer
	D-Val 2-6 mer		D-Phe 2-4 mer
	L-Leu 2-6 mer		L-Trp 2-4 mer
	D-Leu 2-5 mer		D-Trp 2-4 mer
	L-Ile 2-5 mer		L-Tyr 2-5 mer
	D-Ile 2-6 mer		D-Tyr 2-5 mer

#### (4) 各種ジペプチドやアミド化合物の生物活性などの評価

DKP は 2 分子のアミノ酸が縮合・環化した化合物であり、構成アミノ酸の種類や立体異性により抗菌性や抗腫瘍性、抗高血糖性など様々な機能性を発揮する。我々はアデニル化酵素を利用した化学酵素的アミド結合形成反応によるジペプチドエステル合成とその自発的な分子内環化反応を連携させた DKP のワンポット合成法を開発しており (Fig.2) 100 種類を超える DKP の合成に成功している。そこで、DKP の多様な機能や生物活性を評価するために、不斉有機触媒としての活性確認や、オートファジー活性の評価や農薬としての可能性検証を行った。

本手法によって合成される DKP は、水系の反応溶液中から酢酸エチルで容易に抽出・単離することができる。DKP に期待される機能性の評価を目的に、遊離アミノ酸である L-Proline(Pro)で報告されている不斉アルドール反応触媒能に着目し、ペプチドである DKP の不斉有機触媒としての利用可能性を検討した。DMSO 溶媒中での Acetone と *p*-nitrobenzaldehyde の不斉アルドール反応において、Pro 含有 DKP に不斉有機触媒としての活性を初めて見出すことができた。

また、DKP に期待する生物活性評価は、食品成分によるオートファジー活性評価を研究している本学人間科学学術院の原太一教授と矢野敏史助教の協力を得て行った。細胞内リサイクリングシステムで、様々な疾患の予防やアンチエイジングに関与しているオートファジーへの影響の有無を初めて検証した。我々が提供した D-/L-アミノ酸を含む 28 種類の DKP を対象に一次評価を実施した結果、オートファジーを活性化する DKP を 4 種類、反対に抑制する DKP を 4 種類見出した。このように、アミノ酸の種類とその D-/L-の違いにより活性化と抑制の逆の効果を示す DKP の存在が明らかになったことは興味深い。また、その作用機序の解析から、オートファジーの主要な制御に関わる mTORC1 キナーゼに依存しないシグナルを介してオートファジーを活性化していることも示唆された。詳細は、別途報告を予定している。

また、ブドウの葉で発生する絶対寄生菌(らん菌)による伝染病のベト病は、ブドウ栽培(ワイン製造)に大きな被害を与えているが、cyclo(L-Leu-L-Phe)など一部の DKP に防除効果が報告されている。そこで、山梨大学ワイン科学研究センターの鈴木俊二教授と青木是直助教の協力を得て、cyclo(L-Leu-L-Phe)を基本とした類似 DKP によるベト病菌に対する防除活性を評価した。現時点で新たに 1 種類の DKP に再現性良く防除活性を認めている。

以上、特殊構造を有する環状ジペプチドでは、遊離アミノ酸とは異なる物性や構造特性に起因する多様な生物活性が期待でき、今後、具体的な評価系によって新たな機能を有する DKP や DKM が見出されるものと思われる。こうしたアミノ酸誘導体やペプチドは、加工食品中にも多く含まれているが、一方で、生体に取り込まれたタンパク質が分解されて生成するなど、私たちは普段の食生活の中で、微量ではあるが多種類の DKP などを摂取していると考えられる。それらは、特異的な生体内シグナルとして機能している可能性が高く、本研究の展開として、食と健康(生命維持)における新たなメカニズムの発見につながるものと思われる。また、本研究成果によって合成可能となる DKP の拡張は、オートファジーのみならず多くの生物活性の発見や用途開発に貢献すると確信している。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Karakama Shota, Suzuki Shin, Kino Kuniki	4. 巻 106
2. 論文標題 One-pot synthesis of 2,5-diketopiperazine with high titer and versatility using adenylation enzyme	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Applied Microbiology and Biotechnology	6. 最初と最後の頁 4469 ~ 4479
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00253-022-12004-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 Kino Kuniki, Komabayashi Takuma, Hashida Ayaka, Kuramoto Ayumu	4. 巻 87
2. 論文標題 Improving the enzymatic activity of<sc>l</sc>-amino acid -ligase for imidazole dipeptide production by site-directed mutagenesis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 389 ~ 394
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bbb/zbac213	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 木野 邦器、鈴木 伸、原 良太郎	4. 巻 93
2. 論文標題 アミノ酸リガーゼやアデニル化酵素を利用したジペプチドの合成	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 338-348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14952/SEIKAGAKU.2021.930338	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 Ohnuki Jun, Arimura Yasuhiro, Kono Tomonori, Kino Kuniki, Kurumizaka Hitoshi, Takano Mitsunori	4. 巻 145
2. 論文標題 Electrostatic Ratchet for Successive Peptide Synthesis in Nonribosomal Molecular Machine RimK	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 15963 ~ 15970
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.3c03926	査読の有無 無
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19件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 永瀬あゆみ, 鈴木伸, 木野邦器
2. 発表標題 非リボソーム型ペプチド合成酵素におけるモジュール構成とアデニル化ドメインの基質認識との関係性
3. 学会等名 日本農芸化学会関東支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 本元敦也, 佐怒賀悠, 木野邦器
2. 発表標題 菌体反応系を用いたチロシン及びDopa含有ジペプチドの効率的合成法の開発
3. 学会等名 日本農芸化学会関東支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴木達也, 唐鎌翔太, 鈴木伸, 木野邦器
2. 発表標題 化学酵素的アミド結合形成反応を利用したポリアミド合成への展開
3. 学会等名 第74回日本生物工学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 本元敦也, 佐怒賀悠, 木野邦器
2. 発表標題 脳機能改善に資する生体内安定ジペプチドの創製と効率的生産法の開発
3. 学会等名 第12回CSJ化学フェスタ2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内田頌太郎, 唐鎌翔太, 鈴木伸, 木野邦器
2. 発表標題 アデニル化酵素を利用した環状ジペプチドの化学酵素的合成と機能性評価
3. 学会等名 第12回CSJ化学フェスタ2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永瀬あゆみ, 鈴木伸, 木野邦器
2. 発表標題 化学酵素的アミド結合形成反応によって合成可能なジペプチド類似体を拡張するアデニル化ドメインの効率的探索法の開発
3. 学会等名 第12回CSJ化学フェスタ2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 古渡 翔、木野 邦器
2. 発表標題 コラーゲン由来ジペプチドであるヒドロキシプロリルグリシンの菌体反応系による生産
3. 学会等名 第73回日本生物工学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 唐鎌 翔太、鈴木 伸、木野 邦器
2. 発表標題 化学酵素的アミド結合形成反応と分子内環化反応の連携による環状ジペプチド化合物のワンポット合成法の開発：ジケトピペラジンの合成
3. 学会等名 第73回日本生物工学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 唐鎌 翔太、鈴木 伸、木野 邦器
2. 発表標題 化学酵素的アミド結合形成反応と分子内環化反応の連携による環状ジペプチド化合物のワンポット合成法の開発：ジケトモルフォリンの合成
3. 学会等名 第73回日本生物工学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 倉本 歩、木野 邦器、佐藤 謙一郎、岡田 行夫
2. 発表標題 バイオプロセスによるイミダゾールジペプチドの工業的生産技術
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 唐鎌 翔太、鈴木 伸、木野 邦器
2. 発表標題 化学酵素的アミド結合形成反応と分子内環化反応の連携によるジケトピペラジン合成におけるpHの影響と制御系導入による生産性向上
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永瀬 あゆみ、鈴木 伸、木野 邦器
2. 発表標題 非リボソーム型ペプチド合成酵素のモジュール構成に着目したアデニル化ドメインの探索とジペプチド類似体合成への展開
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本元 敦也、佐怒賀 悠、古渡 翔、中森 俊宏
2. 発表標題 脳機能改善に資するチロシンあるいはDopaを含むジペプチドの効率的生産
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木野 邦器
2. 発表標題 生命システムの曖昧さを利用した特殊構造ペプチド合成法の開発
3. 学会等名 日本生物工学会第10回SBJシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 木野 邦器
2. 発表標題 創薬研究に資する低分子アミノ酸誘導体合成法の開発
3. 学会等名 理研-早稲田シンポジウム2023 化学と微生物の接点（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 永田 理彩子、鈴木 伸、木野邦器
2. 発表標題 非リボソーム型ペプチド合成酵素由来エピメリ化ドメインの単独発現と活性評価
3. 学会等名 第75回日本生物工学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 神谷 愛香、鈴木 伸、木野 邦器
2. 発表標題 Fatty acyl-AMP ligaseを用いたN-アシルエタノールアミンの化学酵素的合成
3. 学会等名 第75回日本生物工学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 倉本 歩、木野 邦器、佐藤 謙一郎、岡田 行夫
2. 発表標題 バイオプロセスによるカルノシン生産法の開発
3. 学会等名 第75回日本生物工学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 矢野 敏史、内田 頌太郎、唐鎌 翔太、鈴木 伸、木野 邦器、原 太一
2. 発表標題 オートファジーを制御するジケトピペラジンのスクリーニングと栄養シグナルに及ぼす影響の検討
3. 学会等名 日本農芸化学会2024年度大会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 木野 邦器、古屋 俊樹	4. 発行年 2022年
2. 出版社 公益社団法人 日本生物工学会	5. 総ページ数 200
3. 書名 日本生物工学会100年史：第3章 生物工学の研究100年 3-6 酵素探索・改良技術	

1. 著者名 古屋 俊樹、木野 邦器	4. 発行年 2021年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 515
3. 書名 バイオリクターのスケールアップと物質生産 第7章 バイオリクターを利用した物質生産の事例： 医薬品・食品・化粧品編 9節 固定化酵素・微生物を用いた香料化合物の生産	

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 ヒドロキシプロリル - グリシンの製造方法	発明者 木野 邦器	権利者 焼津水産化学工業株式会社
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-167756	出願年 2021年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 -Ala-DOPAの製造方法	発明者 木野 邦器	権利者 不二製油グループ本社株式会社、早稲田大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-032913	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>HASEGAWA LETTER online_No.4/2022.1. 地球存続の鍵を握るバイオテクノロジー：生き物たちの生存戦略に学ぶこれからの科学技術 <a href="https://hasegawa-letter.com/">https://hasegawa-letter.com/</a></p> <p>令和4年度一水会 会報春季号 一水会東京2月度例会講演：地球存続の鍵を握るバイオテクノロジーとバイオエコノミー社会の実現 <a href="https://www.issuikai.com/members/kaihou/kaihou003/">https://www.issuikai.com/members/kaihou/kaihou003/</a></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
研究協力者	原 太一  (HARA Taichi)		
研究協力者	矢野 敏史  (YANO Toshifumi)		

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	鈴木 俊二  (SUZUKI Shunji)		
研究協力者	青木 是直  (AOKI Korenao)		

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