

令和 6 年 5 月 22 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的研究（開拓）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K18246

研究課題名（和文）腸内細菌による薬物代謝活性化の分子基盤の解明

研究課題名（英文）Molecular Basis of Activation of Drug Metabolism by Intestinal Bacteria

研究代表者

阿部 郁朗（Abe, Ikuro）

東京大学・大学院薬学系研究科（薬学部）・教授

研究者番号：40305496

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 20,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、ヒト腸内細菌による天然薬物プロドラッグの代謝活性化機構を取り上げた。生物活性の発現に重要な脱グリコシル化酵素の機能解析、構造解析を行い、立体構造、変異体に基づく反応機構の解明により、生体内においてイソフラボン類を吸収するための酵素的機構を明らかとした。エクオールをはじめとするイソフラボン類はその効果から特定保健用食品や健康食品にも利用されており、その吸収を促進する酵素の触媒反応メカニズムや生化学的特性を明らかとすることは、新たなプロドラッグ様化合物の創出や酵素の医薬品、食品添加などに対する利用へとつながり、薬学、食品化学の発展への貢献が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで腸内細菌による天然薬物のプロドラッグ代謝活性化機構の解明は未解決な問題として残されてきた。本研究により、分子レベルでの薬物代謝活性化の詳細なメカニズムが解明され、ヒト腸内共生細菌と薬物代謝の関わりを明らかにすることができ、学術的に大きな意義がある。また、自然界のこうした天然薬物プロドラッグの代謝活性化機構を応用することにより、ドラッグデリバリーの新たな方法論の開発などにも道を拓く。マイクロバイオーム研究を取り入れた分子創薬を中心とした学術や基礎科学の革新的進歩を引き起こすとともに、これまでにない分子創薬・治療戦略の先鞭をつけた。

研究成果の概要（英文）：This study addressed the mechanism of metabolic activation of natural medicine prodrugs by human intestinal bacteria. Functional and structural analyses of deglycosylating enzymes, which are important for the expression of biological activity, were conducted to elucidate the enzymatic mechanism for the absorption of isoflavones in vivo by clarifying the reaction mechanism based on structural and mutagenesis studies. Isoflavones such as equol are used in food for specified health uses and health foods due to their effectiveness, and clarification of the catalytic reaction mechanism and biochemical properties of the enzyme that promotes their absorption will lead to the creation of new prodrug-like compounds and the use of enzymes in pharmaceuticals, food additives, and other applications. This research is expected to contribute to the development of pharmacology and food chemistry.

研究分野：生物分子科学、酵素学、ケミカルバイオロジー

キーワード：腸内細菌 薬物代謝活性化 立体構造基盤 プロドラッグ 酵素

1. 研究開始当初の背景

従来の腸内難培養微生物の培養技術、善玉菌、悪玉菌などの系統分類などに加えて、近年のメタゲノム、メタボローム解析技術の進歩と相まって、マイクロバイオーム研究は大きく展開しつつある。機能性分子の同定、様々な疾患との相関関係、糞便移植による治療法の有効性などが実証され、微生物叢由来代謝産物の分子レベルでの全容の解明が待たれている。本研究では、ヒト腸内細菌による天然薬物プロドラッグの代謝活性化機構を取り上げた。教科書にも記述されているように、漢薬大黃の有効成分センノサイド類(プロドラッグ)が腸内細菌によって、還元的に C-C 結合が開裂を受けて真の活性成分であるレインアンスロンに変換されることは良く知られているものの、腸内細菌による薬物代謝活性化機構の解明は長い間未解決問題として残されてきた。このアンスロン二量体の単量体への開裂には *Peptostreptococcus intermedius* などの多くの嫌気性菌が関与し、菌体内に存在するフラビン補酵素により行われる反応であること、C-C 結合の開裂の容易さは二量体の酸化-還元電位と良く相関し、sennoside (配糖体) より sennidin (アグリコン) の方が開裂しやすいことなどが、富山大学和漢薬研究所の服部征雄名誉教授らにより報告されている(腸内細菌学雑誌, 26, 159, 2012)。同様に、天然薬物フラボン、クロモン、キサントン、没食子酸などの多くの C-配糖体が、腸内嫌気性菌によって C-C 結合が開裂して、その真の有効成分に変換されるメカニズムについても、今後の研究が待たれているのが現状である。

これまで難培養共生微生物のゲノム解析は非常に困難で、腸内細菌による天然薬物のプロドラッグ代謝活性化機構の解明は挑戦的な未解決問題として残されてきた。しかし、近年のマイクロバイオーム研究やメタゲノム解析技術の向上により、腸内難培養性微生物のゲノム情報が次々と明らかになっている現在、申請者がこれまでにメタゲノム解析などで得たノウハウを最大限活用することにより、また、上述した、服部名誉教授らによる先行研究を参考にすることで、これら未解決の問題を一気に解明できる。本研究により、分子レベルでの薬物代謝活性化の詳細なメカニズムが解明され、ヒト腸内共生細菌と薬物代謝の関わりを明らかにすることができれば、学術的に大きな意義がある。また、自然界に存在するこうした天然薬物プロドラッグの代謝活性化機構を応用することにより、ドラッグデリバリーの新たな方法論の開発などにも道を拓く。マイクロバイオーム研究を取り入れた分子創薬を中心とした学術や基礎科学の革新的進歩を引き起こすとともに、これまでにない分子創薬・治療戦略の先鞭を付ける。

一方、酵素が触媒する化学反応には、C-C 結合形成による複数の不斉中心の一举構築、選択的 C-H 結合の活性化など、有機合成化学が格段に進歩した今日にあっても、酵素のみが唯一効率よく行うことが可能なものも少なくない。アンスロン二量体や C-配糖体の C-C 結合を開裂する反応は、有機化学的にも大変興味深い。このような薬物活性化の新奇な反応を触媒する酵素(生体触媒)の反応機構を解明することで、有機合成化学の新たな触媒概念の確立などが可能になる。生体触媒を用いた合成法の利点は計り知れないものがあり、クリーンかつ経済的な新しい技術基盤として期待できることから、社会的にも意義があり、医薬品のみならず、エネルギー、新規素材の生産技術の革新に直結する。

2. 研究の目的

ヒトの生体内には数多くの種類の細菌が生育しており、これらがどのように薬物の代謝活性化に関わっているか、未知の部分が多い。例えば、教科書にも記述されているように、漢薬大黃の有効成分センノサイド(プロドラッグ)は腸内細菌により、還元的に C-C 結合が開裂を受けて、真の活性成分であるレインアンスロンに変換される。このアンスロン二量体の単量体への開裂には *Peptostreptococcus intermedius* などの多くの嫌気性菌が関与し、菌体内に存在するフラビン補酵素により行われる反応であること、C-C 結合の開裂の容易さは二量体の酸化-還元電位と良く相関し、sennoside (配糖体) より sennidin (アグリコン) の方が開裂しやすいことなどが、富山大学和漢薬研究所の服部征雄名誉教授らにより報告されている(腸内細菌学雑誌, 26, 159, 2012)。同様に、フラボン、クロモン、キサントン、没食子酸などの生薬有効成分の C-配糖体(プロドラッグ)についても、腸内嫌気性菌によって C-C 結合が開裂することが報告されているものの、その詳細なメカニズム解明については非常に困難で、長い間未解決の問題として残されてきた。

本研究では、ヒト腸内細菌による天然薬物プロドラッグの活性化機構を取り上げる。近年の次世代シーケンサーや、メタゲノム、メタボローム解析技術の進歩と相まって、マイクロバイオーム研究の進展は目覚ましいものがある。本研究では、ヒト腸内細菌メタゲノムライブラリーのスクリーニングにより、還元的な C-C 結合開裂により、大黃アンスロン二量体から単量体への変換を触媒する酵素を同定し、基質特異性など、酵素の精密機能解析により、その性状と反応機構を明らかにすることを目的とする。また、漢薬葛根の有効成分イソフラボン C-配糖体の C-C 結合の開裂については、腸内嫌気性菌 PUE 株の DgpB-C 複合体によって触媒されることが報告

されている (Hattori *et al.*, *Bio. Pharm. Bull.* 31, 1621, 2008)。そこで、本酵素複合体についてもその結晶構造解析を行い、C-配糖体の C-C 結合開裂反応のメカニズムとその立体構造基盤を解明する。さらに、上記メタゲノムライブラリーより、ホモログ酵素を探索し、その性状を解明、生体触媒としての応用を検討する。自然界に存在するこうした天然薬物プロドラッグの活性化機構を応用することにより、ドラッグデリバリーの新たな方法論の開発などにも道を拓く。

3. 研究の方法

(1) イソフラボン C-配糖体の C-C 結合開裂酵素の立体構造基盤の解明

漢薬葛根の有効成分イソフラボン C-配糖体 3'-oxo-puerarin の C-C 結合開裂については、腸内嫌気性菌 PUE 株由来、分子量 15 kDa の機能未知の DgpB タンパクと、分子量 35 kDa の sugar phosphate isomerase に相同性を示す DpgC タンパクの複合体によって触媒されることが報告されている (Nakamura *et al.*, *Bio. Pharm. Bull.* 42, 417, 2019)。そこで本研究では、本酵素複合体についても、その結晶構造解析を進める。これら酵素は、大腸菌において異種発現を行い、His-tag 組み換え精製酵素を用いて、基質および生成物特異性などを精査する。また、His-tag 精製の他に、イオン交換、ゲル濾過クロマトグラフィー精製を行うことで高純度タンパク質を調製、結晶化スクリーニングに供し、C-配糖体の C-C 結合開裂反応のメカニズムとその立体構造基盤を解明する。結晶構造に基づくドッキングシミュレーションなどより、活性中心キャビティにおける中間体の静的配置及び酵素反応の進行に伴う動的変化を解明し、酵素反応の立体化学の制御に挑戦する。基質アナログなどを作用させることで、さらなる基質特異性の拡大と酵素触媒機能の拡張、最適化を実現する。また、上記ヒト腸内細菌メタゲノムライブラリーなどより、ホモログ酵素のスクリーニングを行い、その性状を明らかにする。構造機能相関の解明をめざす。

(2) アンスロン二量体から単量体への変換触媒酵素の同定と機能解析

漢薬大黃の有効成分アンスロン二量体から単量体への変換酵素については、上述した服部らの先行研究 (Hattori *et al.*, *Bio Pharm Bull* 31, 1621, 2008)、また、ドイツ Braune らによる報告 (Braune *et al.*, *Environ Microbiol* 13, 482, 2011) を参考に、ヒト糞便より腸内細菌メタゲノムを採集し、DNA ライブラリーを構築する。これを、常法に従い、大腸菌を宿主として異種発現し、sennidin A を基質として、還元的な C-C 結合開裂により、アンスロン二量体から単量体への変換触媒活性を指標として、スクリーニングを行い、酵素遺伝子を同定する。また、当該酵素遺伝子の同定にあたっては、フラビン補酵素により行われる反応であるとの報告、さらに、公開されているヒト腸内細菌のゲノム配列情報を、バイオインフォマティクスの技術を活用することにより行う。各酵素については、大腸菌において異種発現を行い、His-tag 組み換え精製酵素を用いて、基質および生成物特異性などを精査する。また、His-tag 精製の他に、イオン交換、ゲル濾過クロマトグラフィー精製を行うことで高純度タンパク質を調製、結晶化スクリーニングに供する。また、精製した組み換え酵素を用いて、pH 依存性、金属依存性、基質特異性など、*in vitro* における精密機能解析により、その性状を精査し、C-C 結合開裂の反応機構を明らかにする。

4. 研究成果

漢薬葛根の有効成分イソフラボン C-配糖体の C-C 結合の開裂については、ヒト腸内嫌気性菌 PUE 株の DgpB-C 酵素複合体の結晶構造解析を行い、その結果、C-配糖体の C-C 結合開裂反応のメカニズムとその立体構造基盤を解明することに成功した。研究成果を *Nature Commun* 誌に印刷公表した。さらに加えて、C-C 結合の開裂反応など、特に化学結合の開裂・形成に関わる種々の関連酵素の性状や反応機構・立体構造基盤を明らかにし、生体触媒としての応用を検討した。これら研究成果を *Nature*, *Nature* 姉妹誌, *JACS*, *Angew Chem* など、トップジャーナルに印刷公表するとともに、各種国際学会で発表した。アンスロン二量体から単量体への変換触媒酵素については、現在なお研究が進行中である。

以下に、今回得られた代表的な研究成果について簡潔に記述する。その他、研究成果の詳細については、印刷公表した論文を参照されたい。

植物に含まれるイソフラボン類グリコシド化合物は、腸内細菌によって脱糖化反応や変換反応が進行した後に吸収され、エストロゲン様活性を示す。このため、乳癌や前立腺癌、骨粗鬆症などに予防効果があることが知られている。近年、大豆や葛に多く含まれる C-グリコシド化合物 puerarin や O-グリコシド化合物 daidzin の脱糖化を触媒する生合成遺伝子群 *dgp* クラスターおよび *dfg* クラスターが腸内細菌から報告された。これらは DgpA/DfgE (oxidoreductase) による糖部分の酸化反応と DgpB/DfgB (hypothetical protein)、DgpC (sugar phosphate isomerase) /DfgA (β -galactosidase) による C-C もしくは C-O 結合切断の二段階の反応により脱グリコシル化を行う。興味深いことに、二段階目の反応においては、DgpB と DgpC、DfgA と DfgB がヘテロ二量体を形成し、他の脱グリコシル化酵素では見られない巨大複合体構造を形成することが示唆されて

いた。しかし、これらの酵素の基質特異性や、金属要求性などの生化学的性質や立体構造を基盤とした反応機構などは明らかとされていなかった。そこで本研究においては、巨大複合体を形成する脱糖化酵素 DgpB/C および DfgA/B 複合体に着目して、*in vitro* での生化学的性質の解析やクライオ電子顕微鏡や X 線結晶構造解析を用いた酵素立体構造の解明を行った。

DgpA、DgpB/C および DfgA/B は大腸菌に発現させ、複数のカラムを用いて精製した。酵素反応は精製した酵素と各 C-グリコシド基質および 3-oxo-グルコースを混ぜ合わせることで行った。また、精製酵素について結晶化スクリーニングを行った結果、DgpB/C は PEG 4000 を、DfgA/B は硫酸アンモニウムを沈殿剤として用いた条件で結晶化に成功した。高エネルギー加速器研究機構 Photon Factory BL-1A にて回折強度の測定を行ない、DgpB/C の立体構造を 2.6 Å、DfgA/B の立体構造を 2.85 Å の分解能で解析することに成功した。クライオ電子顕微鏡の測定は高エネルギー加速器研究機構の Talos Arctica にて測定を行い、DgpB/C を 2.85 Å、DfgA/B を 2.54 Å の分解能で解析することに成功した。

まず、精製した酵素を用いた *in vitro* 反応により、基質特異性、金属要求性など生化学的性質の解析を行った。アグリコンの構造やリコシル化位置の異なる種々 C-グリコシド化合物 puerarin, orientin, isoorientin, vitexin, isovitexin, mangiferin を基質として DgpA と共に酵素反応を行い、両酵素の基質特異性を検討した。その結果、DgpB/C は C8-グリコシド化合物、DfgA/B は C6-グリコシド化合物に選択性を示すことが明らかとなった。また、至適 pH、温度を検討したところ、至適 pH は腸内の環境と一致し pH 6.0 を示した。一方、反応温度は 60 度が最適であり、複合体を形成することで熱安定性を獲得していることが示唆された。

次に、酵素反応機構の解明のため、DgpB/C および DfgA/B の立体構造解析に着手した。クライオ電子顕微鏡解析および X 線結晶構造解析により DgpB/C および DfgA/B の全体構造を明らかとし、共にヘテロ二量体を形成することによって活性部位が構築されることを見出した。ヘテロ二量体が 4 分子集合することでヘテロ 8 量体を形成して溶液中に存在している。また、金属結合部位は isomerase ドメイン DgpC、DfgA 中に位置し、活性部位のアミノ酸残基 His/Glu/Asp など配位することで金属イオンが固定されていた。

さらに、クライオ電子顕微鏡解析によって得られた構造と X 線結晶構造解析によって取得した構造の比較から、DgpB/C 複合体の isomerase ドメイン DgpC において、活性部位上部に位置し 4 つの α -ヘリックスから構成される N179~D244 部分 (lid domain) の電子密度が、結晶構造では見られるものの、クライオ電子顕微鏡の構造では欠損していることが判明した。一方、DfgA/B 複合体の isomerase ドメイン DfgA においてはこの部分が短いループに置換されているものの、代わりに DfgA/B の結晶構造では hypothetical ドメイン DfgB の Y113-H138 のループが活性部位に突き出し、同様にクライオ電子顕微鏡の構造では欠損していた。以上の結果より、これらの部分は溶液中においては柔軟性が高く、基質の結合によって活性部位構造のコンフォメーション変化が起き、活性部位を閉じると推察される。そこで、isomerase ドメインの N179~D244 部分を欠損した変異体を作成した結果、活性が劇的に減少し、この部分が活性に重要であることが示唆された。また、hypothetical ドメイン (DgpB) をスワッピング実験から DgpB/C および、DfgA/B の組み合わせが複合体形成に必須であることが明らかとなった。

また、活性部位における触媒残基を明らかとするために、金属配位残基および、DgpB/C、DfgA/B に保存されているアミノ酸残基に変異を導入した結果、金属を配位する残基やその近傍に位置している塩基性アミノ酸残基 His143 の変異体において顕著な活性の低下が見られた。これらの結果から、金属イオンに基質の糖部分が相互作用し、His143 が酸-塩基触媒として働くことで C-C 結合の切断を行うと考察した。

本研究では、生物活性の発現に重要な脱グリコシル化酵素の機能解析、構造解析を行い、立体構造、変異体に基づく反応機構の解明により、生体内においてイソフラボン類を吸収するための酵素的機構を明らかとした。エクオールをはじめとするイソフラボン類はその効果から特定保健用食品や健康食品にも利用されており、その吸収を促進する酵素の触媒反応メカニズムや生化学的性質を明らかとすることは、新たなプロドラッグ様化合物の創出や酵素の医薬品、食品添加などに対する利用へとつながり、薬学、食品化学の発展への貢献が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件/うち国際共著 6件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Barra Lena, Awakawa Takayoshi, Abe Ikuro	4. 巻 2
2. 論文標題 Noncanonical Functions of Enzyme Cofactors as Building Blocks in Natural Product Biosynthesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JACS Au	6. 最初と最後の頁 1950 ~ 1963
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacsau.2c00391	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 Tao Hui, Lauterbach Lukas, Bian Guangkai, Chen Rong, Hou Anwei, Mori Takahiro, Cheng Shu, Hu Ben, Lu Li, Mu Xin, Li Min, Adachi Naruhiko, Kawasaki Masato, Moriya Toshio, Senda Toshiya, Wang Xinghuan, Deng Zixin, Abe Ikuro, Dickschat Jeroen S., Liu Tiangang	4. 巻 606
2. 論文標題 Discovery of non-squalene triterpenes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 414 ~ 419
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-022-04773-3	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 該当する

1. 著者名 Tao Hui, Ushimaru Richiro, Awakawa Takayoshi, Mori Takahiro, Uchiyama Masanobu, Abe Ikuro	4. 巻 144
2. 論文標題 Stereoselectivity and Substrate Specificity of the Fe(II)/ -Ketoglutarate-Dependent Oxygenase TqAL	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 21512 ~ 21520
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.2c08116	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 Tao Hui, Mori Takahiro, Chen Heping, Lyu Shuang, Nonoyama Akihito, Lee Shoukou, Abe Ikuro	4. 巻 13
2. 論文標題 Molecular insights into the unusually promiscuous and catalytically versatile Fe(II)/ -ketoglutarate-dependent oxygenase SptF	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 13-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-27636-3	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 Wang Xiao-Hui, Gao Bo-Wen, Nakashima Yu, Mori Takahiro, Zhang Zhong-Xiu, Kodama Takeshi, Lee Yuan-E, Zhang Ze-Kun, Wong Chin-Piow, Liu Qian-Qian, Qi Bo-Wen, Wang Juan, Li Jun, Liu Xiao, Abe Ikuro, Morita Hiroyuki, Tu Peng-Fei, Shi She-Po	4. 巻 13
2. 論文標題 Identification of a diarylpentanoid-producing polyketide synthase revealing an unusual biosynthetic pathway of 2-(2-phenylethyl)chromones in agarwood	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 348-348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-27971-z	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 Lyu Jiaqi, Ushimaru Richiro, Abe Ikuro	4. 巻 24
2. 論文標題 Characterization of Enzymes Catalyzing the Initial Steps of the β -Lactam Tabtoxin Biosynthesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 3337 ~ 3341
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.2c00878	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 Mori Takahiro, Nakashima Yu, Chen Heping, Hoshino Shotaro, Mitsunashi Takaaki, Abe Ikuro	4. 巻 58
2. 論文標題 Structure-based redesign of Fe(II)/2-oxoglutarate-dependent oxygenase AndA to catalyze spiro-ring formation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 5510 ~ 5513
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D2CC00736C	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 Mori Takahiro, Yu Ziheng, Tao Hui, Abe Ikuro	4. 巻 24
2. 論文標題 Rational Engineering of the Nonheme Iron- and 2-Oxoglutarate-Dependent Oxygenase SptF	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 1737 ~ 1741
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.2c00409	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 Mori Takahiro, Abe Ikuro	4. 巻 18
2. 論文標題 Structural basis for endoperoxide-forming oxygenases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Beilstein Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 707 ~ 721
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3762/bjoc.18.71	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 Mori Takahiro, Kumano Takuto, He Haibing, Watanabe Satomi, Senda Miki, Moriya Toshio, Adachi Naruhiko, Horii Sanae, Terashita Yuzu, Kawasaki Masato, Hashimoto Yoshiteru, Awakawa Takayoshi, Senda Toshiya, Abe Ikuro, Kobayashi Michihiko	4. 巻 12
2. 論文標題 C-Glycoside metabolism in the gut and in nature: Identification, characterization, structural analyses and distribution of C-C bond-cleaving enzymes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 6294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-26585-1	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 Barra Lena, Awakawa Takayoshi, Shirai Kohei, Hu Zhijuan, Bashiri Ghader, Abe Ikuro	4. 巻 600
2. 論文標題 -NAD as a building block in natural product biosynthesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 754 ~ 758
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-021-04214-7	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 Shimo Shotaro, Ushimaru Richiro, Engelbrecht Alicia, Harada Mei, Miyamoto Kazunori, Kulik Andreas, Uchiyama Masanobu, Kaysser Leonard, Abe Ikuro	4. 巻 143
2. 論文標題 Stereodivergent Nitrocyclopropane Formation during Biosynthesis of Belactosins and Hormaomycins	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 18413 ~ 18418
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.1c10201	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 Li Xinyang, Awakawa Takayoshi, Mori Takahiro, Ling Meiqi, Hu Dan, Wu Bin, Abe Ikuro	4. 巻 143
2. 論文標題 Heterodimeric Non-heme Iron Enzymes in Fungal Meroterpenoid Biosynthesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 21425 ~ 21432
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.1c11548	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 Ushimaru Richiro, Lyu Jiaqi, Ling Meiqi, Abe Ikuro	4. 巻 145
2. 論文標題 Multiple C-C Bond Cleavage Reactions Catalyzed by Tolyporphin Tetrapyrrole Biosynthetic Enzymes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 9834 ~ 9839
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.3c01993	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 Ushimaru Richiro, Abe Ikuro	4. 巻 5
2. 論文標題 C-N and C-S bond formation by cytochrome P450 enzymes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Trends in Chemistry	6. 最初と最後の頁 526 ~ 536
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.trechm.2023.04.008	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 Tsunoda Takeshi, Abuelizz Hatem A., Samadi Arash, Wong Chin Piow, Awakawa Takayoshi, Brumsted Corey J., Abe Ikuro, Mahmud Taifo	4. 巻 13
2. 論文標題 Catalytic Mechanism of Nonglycosidic C-N Bond Formation by the Pseudoglycosyltransferase Enzyme VIdE	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 13369 ~ 13382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.3c02404	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 Cao Zhi-Qin, Wang Gao-Qian, Luo Rui, Gao Yao-Hui, Lv Jian-Ming, Qin Sheng-Ying, Chen Guo-Dong, Awakawa Takayoshi, Bao Xue-Feng, Mei Qing-Hua, Yao Xin-Sheng, Hu Dan, Abe Ikuro, Gao Hao	4. 巻 146
2. 論文標題 Biosynthesis of Enfumafungin-type Antibiotic Reveals an Unusual Enzymatic Fusion Pattern and Unprecedented C-C Bond Cleavage	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 12723 ~ 12733
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.4c02415	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

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Ikuro Abe
2. 発表標題 Unusual Enzyme Reactions in Natural Product Biosynthesis
3. 学会等名 Gordon Research Conference, Natural Products and Bioactive Compounds, Proctor Academy, NH, USA (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ikuro Abe
2. 発表標題 Unusual Enzyme Reactions in Natural Product Biosynthesis
3. 学会等名 4th Lijiang International Forum on Pharmaceutical Sciences, Guilin (Online), China (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ikuro Abe
2. 発表標題 Unusual Enzyme Reactions in Natural Product Biosynthesis
3. 学会等名 Conference on Synthetic Biology Approaches and its Applications, Osaka (Online), Japan (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ikuro Abe
2. 発表標題 Unusual Enzyme Reactions in Natural Product Biosynthesis
3. 学会等名 4th International Conference on Natural Product Discovery and Development in the Genomic Era, San Diego, USA (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ikuro Abe
2. 発表標題 Unusual Enzyme Reactions in Natural Product Biosynthesis
3. 学会等名 PSJ-PSK Joint Symposium: Natural Products in Drug Discovery, the 143rd Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan, Sapporo, Japan (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 森貴裕, 阿部郁朗	4. 発行年 2023年
2. 出版社 (株)エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 427
3. 書名 高度化するクライオ電子顕微鏡ハンドブック 11章「腸内細菌由来天然薬物C-配糖体活性化酵素の構造解析」	

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京大学大学院薬学系研究科天然物化学教室
<https://tennen.f.u-tokyo.ac.jp/head.htm>

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	森 貴裕 (Mori Takahiro) (60734564)	東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・准教授 (12601)	

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			
米国	オレゴン州立大学			
中国	暨南大学	武漢大学		