

令和 3 年 5 月 10 日現在

機関番号：10101

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2016～2020

課題番号：16H06452

研究課題名(和文)高機能性生体分子の創成をめざした生合成マシナリーの基盤解明

研究課題名(英文)Studies on biosynthetic machinery of biologically active natural products

研究代表者

大利 徹(Dairi, Tohru)

北海道大学・工学研究院・教授

研究者番号：70264679

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 57,700,000円

研究成果の概要(和文): 海洋性原核細菌由来のエイコサペンタエン酸(EPA; C20, 3)、ドコサヘキサエン酸(DHA; C22, 3)、アラキドン酸(ARA; C20, 6)生合成酵素の詳細な機能解析を行った。これら遺伝子を大腸菌で異種宿主発現させ、遺伝子とドメイン交換により二重結合の生成位置の制御(3と6)と炭素鎖長(C20とC22)の制御に關与するドメインを各々同定した。さらに各種中間体基質と組換え酵素を用いたin vitro実験により、それらの制御機構を明らかにした。本結果に基づき、DHA合成酵素の制御ドメインのアミノ酸残基を対応するEPAの残基に置換した結果、1アミノ酸置換でEPA合成酵素に改変できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、ヒトの必須脂肪酸である多価不飽和脂肪酸は、原料として魚油が用いられているが安定的な供給が難しく、また資源の枯渇も危惧されている。そこで新たな供給源が探索され、海洋微細藻類を用いたDHA生産と糸状菌を用いたARA生産が実用化されている。しかし、EPAの実用的生産システムは確立されていない。今回、海洋性原核微生物由来のDHA、EPA、ARA合成酵素を用いて、これらを作り分けるメカニズムを解明できたことから、得られた結果に基づき、微細藻類の実用DHA合成酵素をEPA合成酵素に改変することができれば、改変酵素を用いたEPAの実用発酵生産が期待される。

研究成果の概要(英文): Polyunsaturated fatty acids (PUFAs) such as docosahexaenoic acid (DHA), eicosapentaenoic acid (EPA), and arachidonic acid (ARA) are essential fatty acids for humans. PUFAs are biosynthesized by either desaturases/elongases from oleic acid or PUFA synthases from acetyl units. PUFA synthases are composed of three or four subunits and each creates a specific PUFA even though the multiple catalytic domains in each subunit are very similar. We dissected these PUFA synthases by in vivo and in vitro experiments and elucidated how the enzymes control PUFA profiles. Moreover, for the first time, we converted a DHA synthase into an EPA synthase by one amino acid substitution.

研究分野：生合成工学

キーワード：多価不飽和脂肪酸 合成酵素 ポリケチド合成酵素 炭素鎖長制御 シス二重結合生成機構 酵素工学
アミド結合形成酵素

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19, F-19-1, Z-19 (共通)

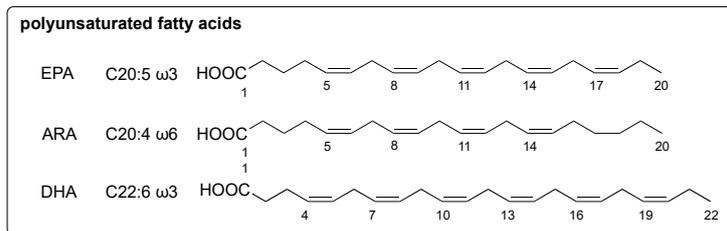
1. 研究開始当初の背景

(1) ゲノム解析技術の進展と個々の天然物生合成マシナリーの解析により、ゲノム情報から生合成される化合物の基本骨格をある程度予測できるようになった。しかし、未解明な点も多く、系統的理解が可能になるためには更なる解析が必要である。なかでもポリケチド生合成に関与する iterative 型 (繰り返し型) 酵素はモジュールが繰り返し使用されるため、ゲノム情報から生成物の構造を推定するのは困難である。そこで iterative 型ポリケチド合成酵素に属する多価不飽和脂肪酸合成酵素を題材に詳細な解析を行った。

(2) 以前見出した ATP-grasp モチーフを持つ新規アミド結合形成酵素 (ATP-grasp ligase) は極めて幅広い基質特異性を有する。本酵素の相同遺伝子は多種多様な微生物に分布しているが、それらの生理機能は不明であることから網羅的な機能解析を試みた。

2. 研究の目的

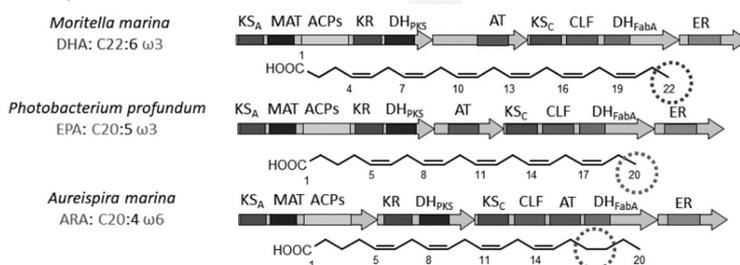
(1) ドコサヘキサエン酸 (DHA) やエイコサペンタエン酸 (EPA) は炭素間に cis 二重結合を複数持ち多価不飽和脂肪酸 (PUFA) と総称される。PUFA はメチル末端 (ω 末端) からの最初の cis 二重結合の位置によって区別され、DHA や EPA は ω 3 系、アラキドン酸 (ARA) は ω 6 系に分類される (下図)。これらは必須脂肪酸であり主に魚油等の海洋資源から摂取している。しかし、医薬品やサプリメントとしての需要が増加していることから、海洋資源に依存しない製造法が確立され、真核微細藻類 *Schizochytrium* 属を用いた DHA (C22) 発酵生産や糸状菌を用いた ARA 発酵生産が商業化されている。しかし既知の EPA (C20) 生産海洋性細菌の生産性は極めて低く商業化に至っていない。そこで筆者は上記真核微細藻類の DHA 生合成酵素の炭素鎖長制御機構の解明を行い、得られた結果を基に実用 EPA 合成酵素に改変することを最終目的とした。



PUFA を合成する多くの生物は、脂肪酸合成経路で供給されたオレイン酸 (C18) を出発基質として炭素鎖の伸長反応と cis 二重結合形成反応により段階的に PUFA を生合成する。

上述の糸状菌による ARA 生産系は本システムを利用する。しかし、ある種の海洋性原核微生物や上述の真核微細藻類 *Schizochytrium* は iterative 型ポリケチド合成酵素 (PUFA 合成酵素) で PUFA を合成する。PUFA 合成酵素は複数の触媒ドメインを持つ 3 または 4 つのサブユニットから構成され (下図)、脂肪酸合成酵素のようにアセチル単位 (C2) からマロニル-アシルキャリアタンパク質 (ACP) を伸長基質として 2 炭素の増炭、還元、脱水等の反応サイクルが連続的に進行し、逐次 cis 二重結合を形成しながら PUFA を合成する。

DHA, EPA & ARA合成酵素 (海洋原核細菌由来)



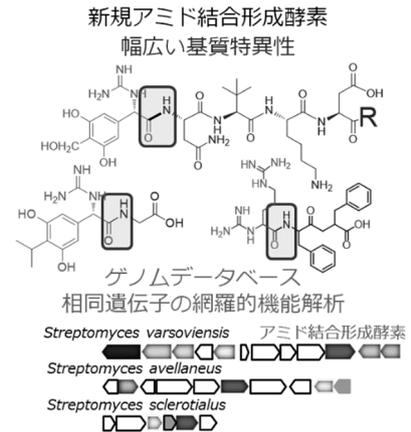
DHA合成酵素 (真核微細藻類由来)



これまでに取得されている海洋性原核微生物の DHA, EPA, ARA 合成酵素は、極めて類似した触媒ドメイン構造を持つにも関わらず、炭素鎖長 (C20/C22) や cis 二重結合導入位置 (ω 3/ ω 6) が異なる PUFA を特異的に合成する。そこで、これら生産物の作り分け機構を解明するため、大腸菌を宿主に用いた PUFA 合成酵素遺伝子の異種宿主発現と組換

え酵素を用いた *in vitro* 実験を行った。また、真核微細藻類 *Schizochytrium* 属由来 DHA 合成酵素や海洋性原核微生物の PUFA 合成酵素が持つタンデム型 ACP の機能解明も行った。

(2) 以前見出した ATP-grasp ligase 類は、基質のカルボキシ末端を ATP を用いてリン酸化後、アミノ基の求核攻撃によりアミド結合を形成する酵素である。右図に示すように幅広い基質特異性を有することが分かったが、酵素の一次配列から基質や生成物を予測することは困難である。そこで相同遺伝子を網羅的に探索し、近傍の遺伝子とともに近縁の異種宿主に導入し、特異的に生産される化合物の構造から酵素機能の推測を試みた。



3. 研究の方法

(1) PUFA 生産菌の遺伝子組換え技術は確立されていないため、大腸菌に PUFA 合成酵素遺伝子を導入し *in vivo* で評価した。また *in vitro* 実験ではアシル基質を有機合成し酵素的に ACP へロードし基質として使用した。組換え酵素は各ドメインを部分発現したものをを用いた。

(2) 相同性が異なる 10 個の ATP-grasp ligase のオルソログ遺伝子を近傍の遺伝子とともに PCR で増幅後、近縁の *Streptomyces lividans* に導入し特異的産物が生産されるか検討した。ペプチドグリカンの生合成に関しては、基質 UDP-MurNAc-L-Ala を酵素合成し組換え酵素を用いた *in vitro* 解析を行った。

4. 研究成果

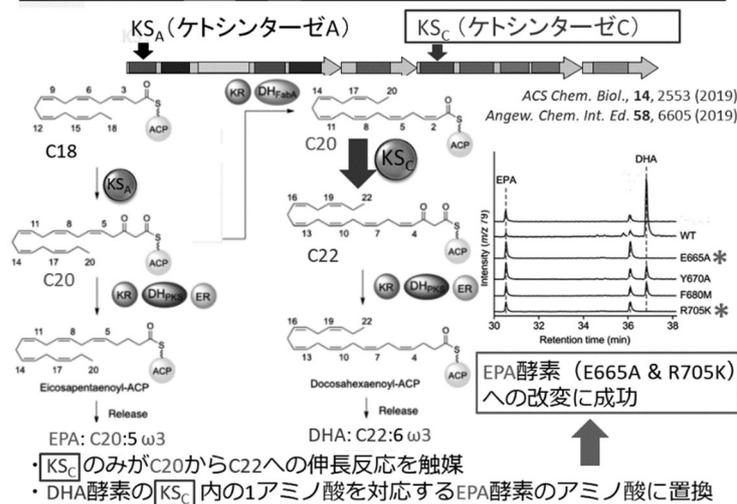
(1) ①PUFA 合成酵素遺伝子に存在するタンデム型の ACP の機能解明；
海洋性原核微生物 *Shewanella* 属の EPA 合成酵素は 4 個、真核微細藻類 *Schizochytrium* 属の DHA 合成酵素は 9 個の連続した ACP ドメインを持つ。これらの機能解明のため、ACP ドメイン数を遺伝子工学的に増減させた結果、いずれも ACP ドメイン数に依存して PUFA 生産性が増減した。

②炭素鎖長 (C20 と C22) 制御機構；

炭素鎖長の制御 (C20 と C22) に関与するドメインの同定を試みた。DHA と EPA を生産する海洋性原核生物である *Moritella marina* と *Photobacterium profundum* から、各々 4 つの生合成酵素遺伝子 (A~D) を取得後、大腸菌に導入し生産物を解析した。その結果、組換え大腸菌は導入遺伝子に対応した PUFA を生産したことから、各遺伝子が 大腸菌内で正確に機能することが分かった。次に、各遺伝子内のドメイン構造が極めて類似していることから、4 つの遺伝子のうち 1 つ

を対応する遺伝子と交換し生産物を解析した。その結果、C 遺伝子の交換により生産物が相互に転換した。制御ドメイン同定のため、DHA と EPA 合成酵素の C 遺伝子の一部を入れ替えたキメラ遺伝子を構築し、同様に解析した結果、KS_C/CLF ドメインが生産物の決定に関与することが明らかになった。さらに、化学/酵素合成した基質と精製酵素を用いた *in vitro* 解析から、DHA 合成酵素の KS_C ドメインのみが炭素鎖長 20 から 22 へ

原核酵素のC20と22の作り分け機構の解明と応用



の伸長活性をもつことがわかった（前ページ図）。

③DHA 合成酵素の EPA 合成酵素への転換；

DHA 合成酵素の KS_C ドメインが炭素鎖長 20 から 22 への伸長活性を持つことから、変異導入による EPA 合成酵素への機能改変を試みた。海洋性原核生物の DHA と EPA 合成酵素の KS_C/CLF ドメインのアミノ酸配列は極めて類似しているが、各々の酵素群に特異的に保存されているアミノ酸残基が存在する。これらのうち、酵素の活性ポケットに近接するアミノ酸残基を酵素の立体構造モデリングから予想した。次いで選抜した DHA 合成酵素の各アミノ酸残基を対応する EPA 合成酵素のアミノ酸残基と置換した結果、CLF ドメインにある 665 番目のグルタミン酸残基と 705 番目のアルギニン残基の変異体がそれぞれ完全に EPA のみを合成した。したがって、真核微細藻類 *Schizochytrium* 属の DHA 合成酵素においても CLF ドメインへの変異導入により実用 EPA 合成酵素に変換できる可能性が示唆された。

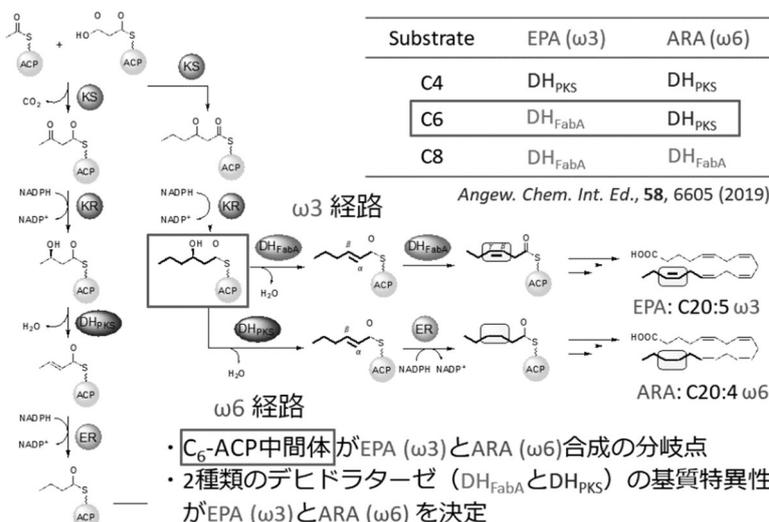
④cis-二重結合の導入位置制御機構；

上記同様に、EPA 合成酵素の各サブユニット遺伝子に対応する ARA 合成酵素遺伝子と交換することで制御に重要な遺伝子を推定した。その結果、EPA 合成酵素遺伝子 *epa-B* と *epa-C* を対応する ARA 合成酵素遺伝子と交換した結果、主生成物が EPA から ARA に転換したことから、両遺伝子が ARA 生産に必須であることがわかった。次に、各ドメインの活性残基の不活性化やドメイン交換を行い制御に重要なドメインを絞り込んだ結果、Ara-B のポリケチド型デヒドラターゼ (DH_{PKS}) ドメインと Ara-C の FabA 型 デヒドラターゼ (DH_{FabA}) ドメインが制御に関与することが示唆された。

サブユニット C の DH_{FabA} ドメインは細菌の cis 型不飽和脂肪酸合成に関与するデヒドラターゼ FabA と相同性を示す。FabA は脱水活性に加え、trans-cis 二重結合異性化活性も持つため、DH_{FabA} も同様の活性を持つと推定された。また EPA と ARA の構造から、これらの生合成経路は炭素鎖長 6 の中間体で分岐すると予想された（下図）。そこで基質を有機/酵素調製し、EPA と ARA 合成酵素の各々 2 種の DH ドメインの組換え酵素 (Epa-DH_{PKS}, Epa-DH_{FabA}, Ara-DH_{PKS}, Ara-DH_{FabA}) を用いて in vitro 解析を行った。

デヒドラターゼ反応は、正反応である脱水反応よりも逆反応が優位であるため、基質として炭素鎖長の異なる 2-トランス-不飽和アシル-ACP 基質を合成し逆反応で解析した。その結果、炭素鎖長が 4 の基質の場合、EPA と ARA 合成酵素ともに DH_{PKS} が高い酵素活性を示し、脱水反応後、二重結合の還元反応が進行すると示唆された。他方、炭素鎖長が 6 の基質の場合 EPA 合成酵素では DH_{FabA} が高い活性を示したが、ARA 合成酵素では DH_{PKS} が高い活性を示し、予想通り、EPA と ARA 合成酵素では異なる種類の DH が炭素鎖長 6 の中間体を認識することが示された。

DH_{FabA} の trans-cis 二重結合異性化活性についても検証した。ACP 基質では幾何異性を分析することが困難であるため、低分子であり ACP のミミックである *N*-acetylcyteamine (SNAC) 基質を用いた。また、FabA の異性化反応は cis から trans への異性化反応が優勢であるため、cis 体



の基質を調製し、cis から trans への異性化反応が進行するか検討した。その結果、酵素依存的に trans 体の生成が確認され、DH_{FabA} は二重結合の異性化反応も触媒することがわかった。以上より、PUFA 合成酵素は 2 種の DH ドメインを基質の炭素鎖長によって使い分け、その DH ドメインの基質特異性

の違いが二重結合導入位置を決定していることが明らかとなった。

⑤生産物切り出し機構；

ポリケチド合成酵素には、通常チオエステラーゼドメイン (TE ドメイン) が存在し、ACP からの生成物の切り出し反応を触媒する。しかし PUFA 生合成酵素には典型的な TE ドメインが存在せず生産物の切り出し機構は不明であった。そこで基質 (DHA-ACP と EPA-ACP) を有機/酵素合成し、PUFA 生合成酵素の各ドメインの組換え酵素と反応させた結果、アシルトランスフェラーゼと考えられていたドメイン (AT ドメイン) がチオエステラーゼとして働くことが分かった。

(2) 各種放線菌のゲノム探索で見出した、相同性が異なる 10 個の ATP-grasp ligase のオルソログ遺伝子を近傍の遺伝子とともに PCR で増幅後、近縁の *Streptomyces lividans* に導入し特異的産物が生産されるか検討した。しかし、培地や培養条件を種々検討したが何れにおいても特異的化合物の生産は認められなかった。

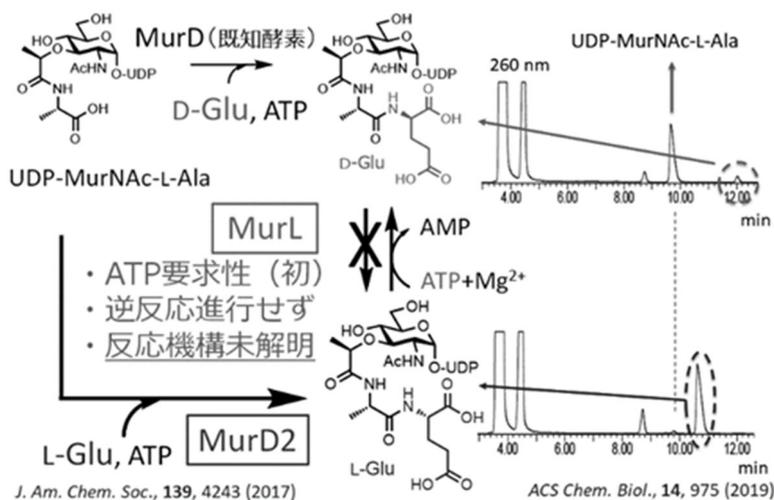
他方、本探索過程で微生物のペプチドグリカンの生合成に関与する ATP-grasp ligase に属する新規酵素、UDP-MurNAc-L-Ala-L-Glu synthetase (MurD2) を見出した。ペプチドグリカンの構成単位である UDP-*N*-アセチルムラミン酸 (UDP-MurNAc) ペンタペプチドは D-グルタミン酸 (D-Glu) を含む。一般に、UDP-MurNAc-L-Ala-D-Glu synthetase (MurD) がグルタミン酸ラセマーゼにより供給された D-Glu を UDP-MurNAc-L-Ala に連結するが、*Xanthomonas* 属のゲノムデータを精査した際、グルタミン酸ラセマーゼ遺伝子を見出せなかった。したがって、本菌株では D-Glu は新規酵素で供給されると考えられたことからその解明を試みた。

生育に D-Glu を要求する大腸菌に *X. oryzae* ゲノム DNA を導入し、D-Glu を要求しなくなった相補株を選択した結果、X001319 と X001320 の 2 つの遺伝子を得た。前者は機能未知であったが、後者は上記 MurD と相同性を有していた。詳細な in vitro 解析の結果、X001320 が UDP-MurNAc-L-Ala に D-Glu ではなく L-Glu を結合した後、X001319 が生成物末端の L-Glu を ATP 依存的に異性化することが分かった。なお本酵素は ATP を補酵素に用いる初のエピメラーゼである。以上の結果より、UDP-MurNAc-L-Ala に L-Glu を結合する X001320 を MurD2、生成物末端の L-Glu を D-Glu に異性化する X001319 を MurL と命名した。

X. oryzae 由来 MurD2 と大腸菌の MurD には約 30% のアミノ酸同一性があるため、大腸菌 MurD の結晶構造をもとに MurD2 の立体構造を予測した。基質である L-Glu とのドッキングシミュレーションから、L-Glu 認識に重要なアミノ酸残基を推定できたので、MurD2 のアミノ酸残基を対応する大腸菌 MurD のアミノ酸残基に置換した結果、E197D/R358K の二重変異酵素は本来の基質である L-Glu ではなく D-Glu のみを基質とした。

また、本新規経路はイネ白葉枯病菌である *Xanthomonas oryzae* や日和見感染症病原菌 *Stenotrophomonas* 属が利用することから、既知経路 (Glu ラセマーゼと MurD を利用) と新規経路 (MurD2 と MurL を利用) を持つ菌株を被検菌に用いたアッセイにより、後者に特異的な阻害

剤を天然物に探索した。その結果、actinomycin D が MurD2 を特異的に阻害することが分かった。また最近、富山大学の森田教授との共同研究で kaempferol 3-O-(6'-galloyl)-β-D-glucopyranoside, astragalol, juglalin も MurD2 を阻害することを明らかにした。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計40件（うち査読付論文 34件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Feng Ruoyin, Satoh Yasuharu, Morita Hiroyuki, Ogasawara Yasushi, Dairi Tohru	4. 巻 14
2. 論文標題 Amino Acid Residues Recognizing Isomeric Glutamate Substrates in UDP-N-acetylmuramic acid-l-alanine-glutamate Synthetases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 975 ~ 978
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscchembio.9b00159	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 Naka Mai, Ikeuchi Kenshin, Hayashi Shohei, Satoh Yasuharu, Ogasawara Yasushi, Dairi Tohru	4. 巻 14
2. 論文標題 Subtle Control of Carbon Chain Length in Polyunsaturated Fatty Acid Synthases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 2553 ~ 2556
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscchembio.9b00803	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 Ogasawara Yasushi, Shimizu Yohei, Sato Yohei, Yoneda Tomoki, Inokuma Yasuhide, Dairi Tohru	4. 巻 73
2. 論文標題 Identification of actinomycin D as a specific inhibitor of the alternative pathway of peptidoglycan biosynthesis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Antibiotics	6. 最初と最後の頁 125 ~ 127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41429-019-0252-2	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 Hayashi Shohei, Ogasawara Yasushi, Satoh Yasuharu, Maruyama Chitose, Hamano Yoshimitsu, Dairi Tohru	4. 巻 15
2. 論文標題 Off-Loading Mechanism of Products in Polyunsaturated Fatty Acid Synthases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 651 ~ 656
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscchembio.0c00075	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 佐藤康治, 大津巖生, 大利 徹	4. 巻 94
2. 論文標題 抗酸化物質エルゴチオネインの組換え微生物による発酵生産	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 科学と工業	6. 最初と最後の頁 40 ~ 45
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 林 祥平, 小笠原泰志, 佐藤康治, 大利 徹	4. 巻 77
2. 論文標題 海洋微生物における多価不飽和脂肪酸生成酵素の解析と応用	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 B & I	6. 最初と最後の頁 448 ~ 452
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 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 -

1. 著者名 Hayashi Shohei, Naka Mai, Ikeuchi Kenshin, Ohtsuka Makoto, Kobayashi Kota, Satoh Yasuharu, Ogasawara Yasushi, Maruyama Chitose, Hamano Yoshimitsu, Ujihara Tetsuro, Dairi Tohru	4. 巻 58
2. 論文標題 Control Mechanism for Carbon Chain Length in Polyunsaturated Fatty Acid Synthases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 6605 ~ 6610
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201900771	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 Tanaka Naoyuki, Kawano Yusuke, Satoh Yasuharu, Dairi Tohru, Ohtsu Iwao	4. 巻 9
2. 論文標題 Gram-scale fermentative production of ergothioneine driven by overproduction of cysteine in Escherichia coli	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1895
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-38382-w	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 Hayashi Shohei, Satoh Yasuharu, Ogasawara Yasushi, Maruyama Chitose, Hamano Yoshimitsu, Ujihara Tetsuro, Dairi Tohru	4. 巻 58
2. 論文標題 Control Mechanism for cis Double-Bond Formation by Polyunsaturated Fatty-Acid Synthases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 2326 ~ 2330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201812623	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 Ogasawara Yasushi, Dairi Tohru	4. 巻 46
2. 論文標題 Searching for potent and specific antibiotics against pathogenic Helicobacter and Campylobacter strains	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology	6. 最初と最後の頁 409 ~ 414
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10295-018-2108-3	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 Joshi Sumedh, Fedoseyenko Dmytro, Mahanta Nilkamal, Manion Hannah, Naseem Saad, Dairi Tohru, Begley Tadhg P	4. 巻 47
2. 論文標題 Novel enzymology in futasoline-dependent menaquinone biosynthesis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Current Opinion in Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 134 ~ 141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cbpa.2018.09.015	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 Takusagawa Shun, Satoh Yasuharu, Ohtsu Iwao, Dairi Tohru	4. 巻 83
2. 論文標題 Ergothioneine production with Aspergillus oryzae	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 181 ~ 184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2018.1527210	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 Tazawa Akihiro, Ye Ying, Ozaki Taro, Liu Chengwei, Ogasawara Yasushi, Dairi Tohru, Higuchi Yusuke, Kato Nobuo, Gomi Katsuya, Minami Atsushi, Oikawa Hideaki	4. 巻 20
2. 論文標題 Total Biosynthesis of Brassicicenes: Identification of a Key Enzyme for Skeletal Diversification	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 6178 ~ 6182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.8b02654	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 Shimizu Yohei, Ogasawara Yasushi, Matsumoto Atsuko, Dairi Tohru	4. 巻 71
2. 論文標題 Aplasmomycin and boromycin are specific inhibitors of the futasoline pathway	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Antibiotics	6. 最初と最後の頁 968 ~ 970
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41429-018-0087-2	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 Ozaki Taro, Shinde Sandip S., Gao Lei, Okuizumi Ryo, Liu Chengwei, Ogasawara Yasushi, Lei Xiaoguang, Dairi Tohru, Minami Atsushi, Oikawa Hideaki	4. 巻 57
2. 論文標題 Enzymatic Formation of a Skipped Methyl-Substituted Octaprenyl Side Chain of Longestin (KS-505a): Involvement of Homo-IPP as a Common Extender Unit	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 6629 ~ 6632
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201802116	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 Osawa Ryo, Kamide Tomoyuki, Satoh Yasuharu, Kawano Yusuke, Ohtsu Iwao, Dairi Tohru	4. 巻 66
2. 論文標題 Heterologous and High Production of Ergothioneine in Escherichia coli	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Agricultural and Food Chemistry	6. 最初と最後の頁 1191 ~ 1196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jafc.7b04924	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 Niiikura Haruka, Maruyama Chitose, Ogasawara Yasushi, Shin-ya Kazuo, Dairi Tohru, Hamano Yoshimitsu	4. 巻 125
2. 論文標題 Functional analysis of methyltransferases participating in streptothricin-related antibiotic biosynthesis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Bioscience and Bioengineering	6. 最初と最後の頁 148 ~ 154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbiosc.2017.09.004	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 大利 徹	4. 巻 71
2. 論文標題 創薬を志向した微生物の生合成工学	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Japanese Journal of Antibiot.	6. 最初と最後の頁 1 ~ 11
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 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 -

1. 著者名 小笠原泰志、大利 徹	4. 巻 56
2. 論文標題 放線菌が生み出した疑似ペプチド化合物-疑似ペプチド(ケトメミシン)がもつカルボニルメチレンの生合成を解明-	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 化学と生物	6. 最初と最後の頁 76 ~ 78
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 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 -

1. 著者名 Feng Ruoyin, Satoh Yasuharu, Ogasawara Yasushi, Yoshimura Tohru, Dairi Tohru	4. 巻 139
2. 論文標題 A Glycopeptidyl-Glutamate Epimerase for Bacterial Peptidoglycan Biosynthesis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Am. Chem. Soc.	6. 最初と最後の頁 4243 ~ 4245
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.7b01221	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 Ogasawara Yasushi, Kondo Kensuke, Ikeda Ayumi, Harada Rikako, Dairi Tohru	4. 巻 70
2. 論文標題 Identification of tirandamycins as specific inhibitors of the futasine pathway	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Antibiot.	6. 最初と最後の頁 798 ~ 800
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ja.2017.22	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 Takeda Kunpei, Kemmoku Kohei, Satoh Yasuharu, Ogasawara Yasushi, Shin-ya Kazuo, Dairi Tohru	4. 巻 12
2. 論文標題 N-Phenylacetylation and Nonribosomal Peptide Synthetases with Substrate Promiscuity for Biosynthesis of Heptapeptide Variants, JBIR-78 and JBIR-95	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 ACS Chem. Biol.	6. 最初と最後の頁 1813 ~ 1819
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscchembio.7b00314	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 大利 徹	4. 巻 71-1
2. 論文標題 創薬を志向した微生物の生合成工学	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Japanese Journal of Antibiotics	6. 最初と最後の頁 1 ~ 11
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 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 -

1. 著者名 大利 徹	4. 巻 89
2. 論文標題 微生物を用いた生合成工学	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 221 ~ 229
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 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 -

1. 著者名 佐藤康治, 馮 若茵, 大川 徹	4. 巻 75
2. 論文標題 細菌ペプチドグリカンの新規生合成機構	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 B & I	6. 最初と最後の頁 422 ~ 423
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 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 -

1. 著者名 S. Hayashi, Y. Satoh, T. Ujihara, Y. Takata, T. Dairi	4. 巻 6
2. 論文標題 Enhanced production of polyunsaturated fatty acids by enzyme engineering of tandem acyl carrier proteins	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 35441
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep35441	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 R. Feng, Y. Satoh, Y. Ogasawara, T. Yoshimura, and T. Dairi	4. 巻 139
2. 論文標題 A Glycopeptidyl-Glutamate Epimerase for Bacterial Peptidoglycan Biosynthesis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Am. Chem. Soc.	6. 最初と最後の頁 4243-4245
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.7b01221	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 Kamide Tomoyuki, Takusagawa Shun, Tanaka Naoyuki, Ogasawara Yasushi, Kawano Yusuke, Ohtsu Iwao, Satoh Yasuharu, Dairi Tohru	4. 巻 68
2. 論文標題 High Production of Ergothioneine in Escherichia coli using the Sulfoxide Synthase from Methylobacterium strains	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Agricultural and Food Chemistry	6. 最初と最後の頁 6390 ~ 6394
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jafc.0c01846	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 Hayashi Shohei, Satoh Yasuharu, Ogasawara Yasushi, Dairi Tohru	4. 巻 59
2. 論文標題 Recent advances in functional analysis of polyunsaturated fatty acid synthases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Current Opinion in Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 30 ~ 36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cbpa.2020.04.015	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 Lee Yuan-E, Kodama Takeshi, Win Nwet Nwet, Ki Dae-Won, Hoang Nhat Nam, Wong Chin Piow, Lae Khine Zar Wynn, Ngwe Hla, Dairi Tohru, Morita Hiroyuki	4. 巻 36
2. 論文標題 Flavonoids from <i>Woodfordia fruticosa</i> as potential SmltD inhibitors in the alternative biosynthetic pathway of peptidoglycan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 127787 ~ 127787
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2021.127787	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 Feng Zhi, Ogasawara Yasushi, Dairi Tohru	4. 巻 12
2. 論文標題 Identification of the peptide epimerase MslH responsible for d-amino acid introduction at the C-terminus of ribosomal peptides	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 2567 ~ 2574
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0SC06308H	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 Ogasawara Yasushi, Nakagawa Yo, Maruyama Chitose, Hamano Yoshimitsu, Dairi Tohru	4. 巻 29
2. 論文標題 In vitro characterization of MitE and MitB: Formation of N-acetylglucosaminyl-3-amino-5-hydroxybenzoyl-MmcB as a key intermediate in the biosynthesis of antitumor antibiotic mitomycins	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 2076 ~ 2078
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2019.07.009	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 Ogasawara Yasushi, Shigematsu Mayuko, Sato Shota, Kato Hinata, Dairi Tohru	4. 巻 21
2. 論文標題 Involvement of Peptide Epimerization in Poly- γ -glutamic Acid Biosynthesis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 3972 ~ 3975
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b01121	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 Feng Zhi, Ogasawara Yasushi, Nomura Satoshi, Dairi Tohru	4. 巻 19
2. 論文標題 Biosynthetic Gene Cluster of ad-Tryptophan-Containing Lasso Peptide, MS-271	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ChemBioChem	6. 最初と最後の頁 2045 ~ 2048
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbic.201800315	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 Ogasawara Yasushi, Dairi Tohru	4. 巻 9
2. 論文標題 Peptide Epimerization Machinerics Found in Microorganisms	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2018.00156	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 Ogasawara Yasushi, Dairi Tohru	4. 巻 23
2. 論文標題 Biosynthesis of Oligopeptides Using ATP-Grasp Enzymes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 10714 ~ 10724
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201700674	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 Kawata Junpei, Naoe Taiki, Ogasawara Yasushi, Dairi Tohru	4. 巻 56
2. 論文標題 Biosynthesis of the Carbonylmethylene Structure Found in the Ketomemycin Class of Pseudotriptides	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 2026 ~ 2029
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201611005	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 Liu Chengwei, Minami Atsushi, Dairi Tohru, Gomi Katsuya, Scott Barry, Oikawa Hideaki	4. 巻 18
2. 論文標題 Biosynthesis of Shearinine: Diversification of a Tandem Prenyl Moiety of Fungal Indole Diterpenes	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 5026 ~ 5029
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.6b02482	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 Ogasawara Yasushi, Fujimori Michiko, Kawata Junpei, Dairi Tohru	4. 巻 26
2. 論文標題 Characterization of three amidinotransferases involved in the biosynthesis of ketomemycins	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 3662 ~ 3664
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2016.05.090	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 Ogasawara Yasushi, Kawata Junpei, Noike Motoyoshi, Satoh Yasuharu, Furihata Kazuo, Dairi Tohru	4. 巻 11
2. 論文標題 Exploring Peptide Ligase Orthologs in Actinobacteria-Discovery of Pseudopeptide Natural Products, Ketomemycins	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 ACS Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 1686 ~ 1692
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acschembio.6b00046	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78件（うち招待講演 15件 / うち国際学会 26件）

1. 発表者名 大利 徹
2. 発表標題 精密解析に基づく多価不飽和脂肪酸生成酵素の論理的機能改変
3. 学会等名 科研費新学術領域研究「生合成リデザイン」第6回公開シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Y. Shimizu, K. Kondo, Y. Sato, Y. Ogasawara, and T. Dairi
2. 発表標題 Exploration of futasoline pathway specific inhibitors
3. 学会等名 International Symposium on Biopolymer Synthesis and Degradation (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 M. Ohtsuka, K. Ikeuchi, S. Hayashi, M. Naka, K. Kobayashi, Y. Satoh, Y. Ogasawara, and T. Dairi
2. 発表標題 Engineering of polyunsaturated fatty acid synthase to alter the product specificity
3. 学会等名 International Symposium on Biopolymer Synthesis and Degradation (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 S. Hayashi, Y. Satoh, Y. Ogasawara, and T. Dairi
2. 発表標題 Dissecting polyunsaturated fatty acid synthases for product control
3. 学会等名 Annual Meeting of the Society for Industrial Microbiology and Biotechnology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Y. Ogasawara, M. Shigematsu, S. Sato, H. Kato, and T. Dairi
2. 発表標題 Involvement of peptide epimerization in poly-glutamic acid biosynthesis
3. 学会等名 Annual Meeting of the Society for Industrial Microbiology and Biotechnology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大塚 慎、池内 健心、林 祥平、中 真以、小林 洸太、小笠原 泰志、佐藤 康治、氏原 哲朗、大利 徹
2. 発表標題 多価不飽和脂肪酸合成酵素の機能改変
3. 学会等名 第3回 新学術領域研究「生合成リデザイン」若手シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林 祥平、佐藤 康治、丸山 千登勢、濱野 吉十、小笠原 泰志、大利 徹
2. 発表標題 多価不飽和脂肪酸生合成酵素の精密解析
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 林 祥平、佐藤 康治、小笠原 泰志、大利 徹
2. 発表標題 精密解析に基づく多価不飽和脂肪酸生合成酵素の機能改変
3. 学会等名 第71回日本生物工学会大会シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水 庸平、佐藤 洋平、小笠原 泰志、米田 友貴、猪熊 泰英、大利 徹
2. 発表標題 ペプチドグリカン新規生合成経路阻害剤の探索
3. 学会等名 2019年度（第34回）日本放線菌学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 成富 駿、小笠原 泰志、大利 徹
2. 発表標題 ペプチドリガーゼ相同遺伝子の探索と機能解析
3. 学会等名 2019年度（第34回）日本放線菌学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 青木 風花、小笠原 泰志、松本 厚子、大利 徹
2. 発表標題 メナキノン新規生合成経路阻害剤の探索
3. 学会等名 2019年度（第34回）日本放線菌学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 T. Dairi
2. 発表標題 Dissecting polyunsaturated fatty acid synthases for product control
3. 学会等名 Enzyme Engineering XXV (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 成富 駿, 小笠原 泰志, 大井 徹
2. 発表標題 ペプチドリガーゼ相同遺伝子の探索と機能解析
3. 学会等名 2019年度日本生物工学会北日本支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水 庸平, 佐藤 洋平, 小笠原 泰志, 米田 友貴, 猪熊 泰英, 大井 徹
2. 発表標題 ペプチドグリカン新規生合成経路阻害剤の探索
3. 学会等名 2019年度日本生物工学会北日本支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 T. Dairi
2. 発表標題 Unique enzymes involved in biosynthesis of natural products produced by actinomycetes
3. 学会等名 International Workshop on Biology and Applications of Actinomycetes (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 S. Hayashi, Y. Satoh, Y. Ogasawara, and T. Dairi
2. 発表標題 Dissecting polyunsaturated fatty acid synthases for product control
3. 学会等名 3rd International Conference on Natural Product Discovery and Development in the Genomic Era (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 林 祥平、小笠原 泰志、佐藤 康治、丸山 千登勢、濱野 吉十、大利 徹
2. 発表標題 多価不飽和脂肪酸合成酵素の生産物リリース機構の解明
3. 学会等名 2020年度日本農芸化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水 庸平、佐藤 洋平、小笠原 泰志、米田 友貴、猪熊 泰英、大利 徹
2. 発表標題 新規ペプチドグリカン生合成経路阻害剤の探索
3. 学会等名 2020年度日本農芸化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大利 徹
2. 発表標題 高機能性生体分子の創成をめざした生合成マシナリーの基盤解明
3. 学会等名 科研費新学術「生合成リデザイン」、第4回公開シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ruoyin Feng, Yasuharu Satoh, Yasushi Ogasawara, Tohru Yoshimura, and Tohru Dairi
2. 発表標題 New enzymes for bacterial peptidoglycan biosynthesis
3. 学会等名 15th Japan-China-Korea Joint Symposium on Enzyme Engineering (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tohru Dairi
2. 発表標題 New enzymes for bacterial peptidoglycan biosynthesis
3. 学会等名 The 3rd foresight symposium on Chemical & Synthetic Biology of Natural Products (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tohru Dairi
2. 発表標題 Dissecting prokaryotic polyunsaturated fatty acid synthases
3. 学会等名 9th International Congress on Biocatalysis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shohei Hayashi, Mai Naka, Yasuharu Satoh, Yasushi Ogasawara, and Tohru Dairi
2. 発表標題 Dissecting the biosynthetic machinery in bacterial polyunsaturated fatty acid synthases
3. 学会等名 3rd European Conference on Natural Products (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ruoyin Feng, Yasuharu Satoh, Yasushi Ogasawara, and Tohru Dairi
2. 発表標題 An unprecedented glutamate epimerase for bacterial peptidoglycan biosynthesis
3. 学会等名 3rd European Conference on Natural Products (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 清水庸平、小笠原泰志、松本厚子、大利 徹
2. 発表標題 メナキノン新規生合成経路阻害剤の探索
3. 学会等名 2018年度 農芸化学会北海道支部・東北支部 合同支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林 祥平、佐藤康治、小笠原泰志、大利 徹
2. 発表標題 多価不飽和脂肪酸生合成酵素の不飽和度制御機構の解明
3. 学会等名 2018年度 農芸化学会北海道支部・東北支部 合同支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池内健心、林 祥平、大塚 慎、小林洸太、佐藤康治、大利 徹
2. 発表標題 多価不飽和脂肪酸生合成酵素の機能改変
3. 学会等名 2018年度 農芸化学会北海道支部・東北支部 合同支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 馮若茵、佐藤康治、小笠原泰志、森田洋行、吉村徹、大利徹
2. 発表標題 微生物に見出したペプチドグリカン新規生合成酵素の解析
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 清水庸平、小笠原泰志、大利 徹
2. 発表標題 メナキノン新規生合成経路阻害剤の探索
3. 学会等名 2018年度日本生物工学会北日本支部札幌シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林 祥平、佐藤康治、小笠原泰志、大利 徹
2. 発表標題 多価不飽和脂肪酸生合成酵素の不飽和度制御機構の解明
3. 学会等名 2018年度日本生物工学会北日本支部札幌シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池内健心、林 祥平、大塚 慎、小林洸太、佐藤康治、大利 徹
2. 発表標題 多価不飽和脂肪酸生合成酵素の機能改変
3. 学会等名 2018年度日本生物工学会北日本支部札幌シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tohru Dairi
2. 発表標題 Dissecting the biosynthetic machinery in bacterial polyunsaturated fatty acid synthases
3. 学会等名 NOVEL ENZYMES 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 清水庸平、小笠原泰志、大利 徹
2. 発表標題 メナキノン新規生合成経路阻害剤の探索
3. 学会等名 2018年度 農芸化学会北海道支部第二回講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田草川隼、佐藤康治、大津巖生、大利 徹
2. 発表標題 Aspergillus oryzaeを用いたergothioneine生産
3. 学会等名 2018年度 農芸化学会北海道支部第二回講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池内健心、林祥平、大塚慎、小林洸太、佐藤康治、小笠原泰志、大利徹
2. 発表標題 多価不飽和脂肪酸合成酵素の機能改変
3. 学会等名 2018年度 農芸化学会北海道支部第二回講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shohei Hayashi, Yasuharu Satoh, Yasushi Ogasawara, and Tohru Dairi
2. 発表標題 Dissecting polyunsaturated fatty acid synthases for product profile control
3. 学会等名 2nd China-Japan Joint Symposium on Natural Product Biosynthesis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ruoyin Feng, Yasuharu Satoh, Yasushi Ogasawara, Hiroyuki Morita, Tohru Yoshimura, and Tohru Dairi
2. 発表標題 A Glycopeptidyl-Glutamate Epimerase for Bacterial Peptidoglycan Biosynthesis
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 林 祥平、中 真以、佐藤 康治、氏原 哲朗、大利 徹
2. 発表標題 in vivo解析による多価不飽和脂肪酸生成酵素の生成物制御ドメインの同定
3. 学会等名 2019年度日本農芸化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林 祥平、小笠原 泰志、佐藤 康治、丸山 千登勢、濱野 吉十、氏原 哲朗、大利 徹
2. 発表標題 in vitro解析による多価不飽和脂肪酸生成酵素のcis二重結合形成機構の解明
3. 学会等名 2019年度日本農芸化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林 祥平、小笠原 泰志、佐藤 康治、丸山 千登勢、濱野 吉十、氏原 哲朗、大利 徹
2. 発表標題 in vitro解析による多価不飽和脂肪酸生成酵素の炭素鎖長制御機構の解明
3. 学会等名 2019年度日本農芸化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池内 健心、中 真以、林 祥平、大塚 慎、小林 洸太、佐藤 康治、小笠原 泰志、氏原 哲朗、大利 徹
2. 発表標題 多価不飽和脂肪酸生成酵素の論理的機能改变
3. 学会等名 2019年度日本農芸化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ruoyin FENG, Yasuharu SATOH, Hiroyuki MORITA, Yasushi OGASAWARA, and Tohru DAIRI
2. 発表標題 Recognition mechanism of substrate chirality in UDP-MurNac-L-Ala-Glu synthetase
3. 学会等名 2019年度日本農芸化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林 祥平、佐藤 康治、小笠原 泰志、大利 徹
2. 発表標題 精密解析に基づく多価不飽和脂肪酸生成酵素の機能改变
3. 学会等名 2019年度日本農芸化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 T. Dairi
2. 発表標題 New enzymes for peptide biosynthesis in microorganisms
3. 学会等名 9th US-Japan Seminar on Natural Product Biosynthesis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Feng R., 佐藤康治, 小笠原泰志, 大利 徹
2. 発表標題 細菌のペプチドグリカン生合成に関与する新規酵素
3. 学会等名 平成29年度 日本農芸化学会 北海道支部第1回講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大利 徹
2. 発表標題 高機能性生体分子の創成をめざした生合成マシナリーの基盤解明
3. 学会等名 科研費新学術「生合成リデザイン」、第2回公開シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 R. Feng, Y. Satoh, Y. Ogasawara, T. Yoshimura, T. Dairi
2. 発表標題 An unprecedented glutamate epimerase for bacterial peptidoglycan biosynthesis
3. 学会等名 第32回(2017年度)日本放線菌学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 林 祥平、佐藤 康治、小笠原 泰志、氏原 哲朗、大利 徹
2. 発表標題 多価不飽和脂肪酸合成酵素における3-ケトアシルリダクターゼとデヒドラーゼの機能解析
3. 学会等名 第69回日本生物工学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 竹田 薫平、見目 晃平、佐藤 康治、小笠原 泰志、新家 一男、大井 徹
2. 発表標題 ペプチド系天然化合物JBIR-78およびJBIR-95の生合成研究
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 T. Dairi
2. 発表標題 New enzymes for peptide biosynthesis in microorganisms
3. 学会等名 China/Japan Symposium on Natural Product Biosynthesis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 T. Dairi
2. 発表標題 New enzymes for peptide biosynthesis in microorganisms
3. 学会等名 Italy-Japan Joint Symposium New Trends in Enzyme and Microbial Science in the Translational Biology Era (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大井 徹
2. 発表標題 微生物に見出した多様なペプチド合成酵素
3. 学会等名 第10回北陸合同バイオシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2017年

1 . 発表者名 T. Dairi
2 . 発表標題 Alternative biosynthetic pathways for primary metabolites in microorganisms are targets for specific antibiotics?
3 . 学会等名 Natural Product Discovery and Development in the Genomic Era (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 S. Hayashi, Y. Satoh, Y. Ogasawara, T. Ujihara, and T. Dairi
2 . 発表標題 Functional analysis of 3-ketoacyl reductase and dehydratase domains in polyunsaturated fatty acid synthases
3 . 学会等名 International Symposium on Biomass Refinery: from Biomass Crops to Chemicals and Fuels (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 R Feng, Y. Satoh, Y. Ogasawara, T. Yoshimura, and T. Dairi
2 . 発表標題 An unprecedented glutamate epimerase for bacterial peptidoglycan biosynthesis
3 . 学会等名 International Symposium on Biomass Refinery: from Biomass Crops to Chemicals and Fuels (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 T. Dairi
2 . 発表標題 Heterologous and high production of ergothioneine in E. coli
3 . 学会等名 International Symposium on Biomass Refinery: from Biomass Crops to Chemicals and Fuels (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 大 利 徹
2. 発表標題 ペプチドグリカンの新しい生成機構
3. 学会等名 2018年度日本農芸化学会大会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林 祥平、佐藤 康治、小笠原 泰志、氏原 哲朗、大 利 徹
2. 発表標題 多価不飽和脂肪酸合成酵素における3-ケトアシルリダクターゼとデヒドラターゼの機能解析
3. 学会等名 2018年度日本農芸化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林 祥平、佐藤 康治、氏原 哲朗、大 利 徹
2. 発表標題 多価不飽和脂肪酸合成酵素の機能解析
3. 学会等名 日本生物工学会2016年度大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 中 真以、林 祥平、佐藤 康治、氏原 哲朗、大 利 徹
2. 発表標題 Photobacterium profundum 由来エイコサペンタエン酸合成酵素の異種宿主発現
3. 学会等名 日本生物工学会2016年度大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 林 祥平、佐藤 康治、氏原 哲朗、大井 徹
2. 発表標題 多価不飽和脂肪酸合成酵素におけるタンデムアシルキャリアプロテインの機能解明
3. 学会等名 日本生物工学会2016年度大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 藤村祐子, 小笠原泰志, 大井 徹
2. 発表標題 放線菌に見出された新規ペプチドライゲースオルソログの機能解析
3. 学会等名 2016年度日本農芸化学会北海道支部大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 S. Hayashi, Y. Satoh and T. Dairi
2. 発表標題 Functional analysis of tandem acyl carrier protein in polyunsaturated fatty acid synthases
3. 学会等名 US-Japan Seminar on the Biosynthesis of Natural Products for Young Researchers (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 R. Feng, Y. Satoh, Y. Ogasawara, and T. Dairi
2. 発表標題 An unprecedented glutamate epimerase for bacterial peptidoglycan biosynthesis
3. 学会等名 US-Japan Seminar on the Biosynthesis of Natural Products for Young Researchers (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤村 祐子、小笠原 泰志、大川 徹
2. 発表標題 放線菌に見出されたペプチドリガーゼオルソログの機能解析
3. 学会等名 2017年度日本農芸化学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 馮 若茵、佐藤 康治、大川 徹
2. 発表標題 An unprecedented glutamate epimerase for bacterial peptidoglycan biosynthesis
3. 学会等名 2017年度日本農芸化学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 S. Hayashi, Y. Satoh and T. Dairi
2. 発表標題 Functional analysis of tandem acyl carrier protein in polyunsaturated fatty acid synthases
3. 学会等名 US-Japan Seminar on the Biosynthesis of Natural Products for Young Researchers (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 S. Hayashi, Y. Satoh and T. Dairi
2. 発表標題 Functional analysis of tandem acyl carrier protein in polyunsaturated fatty acid synthases
3. 学会等名 Directing Biosynthesis V (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 青木風花、清水庸平、小笠原泰志、大利 徹
2. 発表標題 メナキノン新規生合成経路の最終段階の解明
3. 学会等名 第30回イソプレノイド研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤康治、田草川隼、小笠原泰志、大津徹生、大利徹
2. 発表標題 エルゴチオネインの組換え微生物による発酵生産
3. 学会等名 第1回エルゴチオネイン・セレノネイン研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中尾 優文、小笠原 泰志、佐藤 康治、大利 徹
2. 発表標題 新規A T P依存ペプチドエピメラゼMurLの反応機構解析
3. 学会等名 2020年度 日本農芸化学会北海道支部 / 日本栄養・食糧学会北海道支部 合同学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中川 陽、小笠原 泰志、大利 徹
2. 発表標題 抗腫瘍抗生物質マイトマイシンの生合成解析
3. 学会等名 2020年度 日本農芸化学会北海道支部 / 日本栄養・食糧学会北海道支部 合同学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤 陽菜多、小笠原 泰志、大利 徹
2. 発表標題 ポリグルタミン酸生成におけるエピメリ化酵素の同定
3. 学会等名 2020年度 日本農芸化学会北海道支部 / 日本栄養・食糧学会北海道支部 合同学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Zhi Feng, Yasushi Ogasawara, and Tohru Dairi
2. 発表標題 Identification and Characterization of the Peptide Epimerase Catalyzing Isomerization of the C-terminal L-Tryptophan Residue in the Biosynthesis of Lasso Peptide, MS-271
3. 学会等名 2020年度 日本農芸化学会北海道支部 / 日本栄養・食糧学会北海道支部 合同学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中川 陽、小笠原泰志、大利 徹
2. 発表標題 抗腫瘍抗生物質マイトマイシンの生合成解析
3. 学会等名 2021年度日本農芸化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中尾優文、小笠原泰志、佐藤康治、大利 徹
2. 発表標題 新規ATP依存ペプチドエピメラーゼMurLの反応機構解析
3. 学会等名 2021年度日本農芸化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Zhi Feng, Yasushi Ogasawara, and Tohru Dairi
2. 発表標題 Identification and Characterization of the Novel Peptide Epimerase Responsible for the C-terminal D-Tryptophan Introduction in the Biosynthesis of Lasso Peptide, MS-271
3. 学会等名 2021年度日本農芸化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤陽菜多、小笠原泰志、大利 徹
2. 発表標題 ポリグルタミン酸生成におけるエピメリ化酵素の同定
3. 学会等名 2021年度日本農芸化学会大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 技術情報協会 企画編集	4. 発行年 2017年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 557
3. 書名 ペプチド医薬品のスクリーニング・安定化・製剤化技術	

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 1. 多価不飽和脂肪酸ポリケチドシンターゼ及びその利用	発明者 大利 徹、佐藤康 治、林 祥平、氏原 哲朗	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特開2017-184690	取得年 2017年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

北海道大学プレスリリース（微細藻類がヒトの必須脂肪酸を作り分けるしくみを解明）
https://www.hokudai.ac.jp/news/190308_pr.pdf
 北海道大学プレスリリース（DHA合成酵素をEPA合成酵素に改変することでEPAの発酵生産に道を拓く）
<https://www.hokudai.ac.jp/news/2019/04/epadhadhaepa.html>
 有害微生物に特有な細胞壁合成経路を解明
https://www.hokudai.ac.jp/news/141125_pr_eng.pdf

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
連携研究者	小笠原 泰志 (Ogasawara Yasushi) (20732986)	北海道大学・工学研究院・准教授 (10101)	
連携研究者	佐藤 康治 (Satoh Yasuharu) (30360928)	北海道大学・工学研究院・助教 (10101)	
連携研究者	森田 洋行 (Morita Hiroyuki) (20416663)	富山大学・和漢医薬学総合研究所・教授 (13201)	

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