

令和 3 年 6 月 2 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02581

研究課題名(和文) 海洋無脊椎動物由来天然医薬品資源の生合成遺伝子解析と利用

研究課題名(英文) Biosynthetic gene cluster of bioactive natural products from marine invertebrates

研究代表者

脇本 敏幸 (WAKIMOTO, Toshiyuki)

北海道大学・薬学研究院・教授

研究者番号：70363900

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：海綿動物は多種多様な共生微生物を宿す付着性の多細胞動物である。世界中の海に生息し、1万種が現存するといわれる海綿動物からは、これまで2万以上の生理活性物質が単離、報告されてきた。ランダムスクリーニングに由来するため細胞毒性物質の数が多く、 $\mu\text{M}$ 程度の濃度で強力な細胞毒性を示す化合物も少なくない。一方で、それら海綿由来細胞毒性物質のほとんどは共生微生物によって生産されることが示唆されている。本研究では医薬品資源として有望な海綿由来稀少生理活性物質の生合成遺伝子を探索し、生産菌や生合成経路を解明し、可培養化や異種生産を目指した基礎的知見を得る。

研究成果の学術的意義や社会的意義

二次代謝産物生合成遺伝子は生合成経路の詳細にとどまらず、生物活性天然物の起源や分布を高感度に解析するための重要な研究ツールである。さらに近年では、希少生物資源に依存しない合成生物学的な物質生産系の構築が可能になりつつあり、生合成遺伝子の有用性がさらに高まっている。特に海洋生物にはアクセスや栽培、培養が困難な生物資源が多いため、海洋天然物を基にした医薬品開発において、生合成遺伝子取得の意義は極めて高い。稀少かつ医薬品資源として有望な海洋無脊椎動物由来生理活性物質の生合成遺伝子および生産菌を同定し、可培養化や異種生産を目指した基礎的知見を得ることができる。

研究成果の概要(英文)：Marine sponges are sessile animals harboring vast array of symbiont microorganisms. They inhabit in global oceans and the number of species are estimated to be 10,000. More than 20,000 bioactive natural products have been isolated from the marine sponges thus far. The search based on the random screening is so common that cytotoxic compounds has been dominated and some of them exhibit significantly potent cytotoxicity with  $\mu\text{M}$  range of concentration. However, due to the scarcity and highly complex structure, most of them had not been developed to clinically useful anti-cancer agents. On the other hand, it has been suggested that many sponge-derived cytotoxins are produced by symbiont bacteria. In this study, we implanted the search for biosynthetic gene cluster of sponge-derived bioactive molecules and detailed analysis of biosynthetic pathway, and identification of producer symbiont.

研究分野：天然物化学

キーワード：生合成 遺伝子クラスター 海洋無脊椎動物

## 1. 研究開始当初の背景

海洋無脊椎動物を対象とした生物活性物質の探索はこれまで盛んに行われてきた。その成果によって陸上の動植物とは異なるユニーク構造と薬理作用を示す化合物群が多数見出されてきている。実際に海産毒の多くは陸上の研究からは得られたことのない極めて重要な薬理作用を示す。近年、遺伝子配列解析技術の目覚ましい発展によって、微生物代謝産物の生合成遺伝子に関しては、容易に取得が可能な時代になった。さらにモルヒネやタキソール、アルテミシニンなど高等植物由来の医薬品資源においても生合成経路が明らかになり、大腸菌や酵母を利用した合成生物学的な供給法の確立が進んでいる。しかし一方で、海洋無脊椎動物由来の生物活性物質に関する生合成研究は未だに世界的に難航している。このような状況において、我々は様々な思考錯誤を経て、メタゲノムマイニング法による海綿由来生物活性物質の生合成遺伝子の取得に成功してきた。我が国は幅広い気候帯に属する多様な海洋環境を有するため、海洋医薬品資源の生合成遺伝子の取得において世界に先駆けて解決策を見出す意義は大きい。

海綿-共生微生物系が生み出す二次代謝産物の生合成研究は、放線菌などの単一バクテリアによる生合成研究とは大きくことなり、対象が複雑系なために、単なるゲノム解析だけでは遺伝子を突き止めることはできない。また、生産菌の多くは未培養微生物であるために、遺伝子破壊実験や同位体ラベル実験も不可能な研究対象である。そのため、海綿二次代謝産物の生合成研究は遅れており、生合成遺伝子の取得ですら困難な状況である。我々が行ったカリクリン A 生合成遺伝子の探索は海綿由来代謝物の生合成遺伝子としては数少ない成功例の1つである。したがって本研究の独自性は世界的にも高く、海綿由来生物活性物質の産生機構を明らかにする先駆的な研究成果となる。

## 2. 研究の目的

二枚貝や海綿動物などの海洋無脊椎動物からはこれまで数多くの生理活性物質が報告されてきた。その理由の一つはともに濾過食性であり、生物濃縮を経て海中の有機物や微生物を極めて効率的に濃縮・利用が可能なためだと考えられる。そのため、生物活性物質の多くは海洋無脊椎動物によって摂取された微生物、あるいは共生する微生物によって生産されている場合が多い。海洋無脊椎動物に含まれる二次代謝産物の生合成遺伝子は、突き詰めれば微生物ゲノムにコードされることになる。しかし、研究対象が複雑系であり、生産微生物の多くが不明であるため、海洋無脊椎動物由来二次代謝産物の生合成研究は著しく遅れており、生合成遺伝子の取得すら困難な状況にある。一方で、海洋生物には生物資源へのアクセスや栽培、培養が困難な生物資源が多いため、海洋天然物を基にした医薬品開発において、生合成遺伝子取得の意義は極めて高い。そこで、本研究では海洋無脊椎動物由来の生物活性天然物の中で、医薬品資源として稀少かつ有望な化合物を選別し、それらの生合成遺伝子を明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

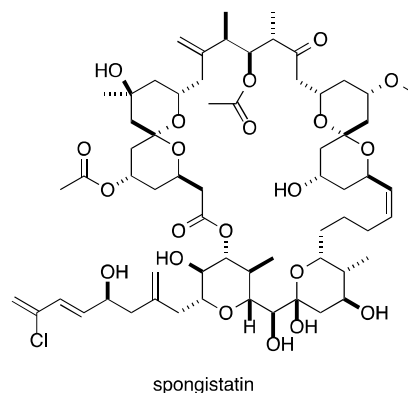
申請者は伊豆半島産、チョコガタイシカイメンに含まれる強力な細胞毒性物質であるカリクリン A の生合成遺伝子の探索を行った。メタゲノムライブラリーに基づく試行錯誤を経て、約 150 kbp に及ぶ生合成遺伝子の取得に成功している。その遺伝子の大部分は非リボソーム依存型ペプチド合成酵素と型ポリケタイド合成酵素をコードしており、海綿共生微生物である未培養バクテリア *Candidatus Entotheonella* sp. に由来することを明らかにした。本研究では同様の手法を踏襲する。一方で対象はより稀少かつ医薬品資源として有望視されながら、これまで開発の手が及ばなかった海綿由来生理活性天然物である。そのため、カリクリン A の場合とことなり、本研究で対象とする天然物は稀少化合物であるため、その生合成遺伝子の海綿メタゲノム中の存在量も少ないことが予想される。そのため、より詳細なメタゲノム解析技術によってこの課題を克服する必要がある。

## 4. 研究成果

### (1) スポンジスタチン生合成遺伝子の探索

スポンジスタチン (spongistatin) は、アリゾナ州立大学 G. R. Pettit らがモルジブ近海の高綿 *Spongia* sp. より見出した細胞毒性物質である。約 400 kg もの高綿から 10 mg の化合物の精製に成功し、1993 年にその構造を報告している。興味深いことに全く同じ骨格を有する化合物が異なる高綿から見出され、同年、日本の 2 つの研究グループから報告された。大阪大学薬学部の北川らは沖縄産高綿 *Hyrtios altum* 112 kg から 0.5 mg の altohyrtin (= spongistatin) を精製し、構造決定した。また東京大学農学部の伏谷らは伊豆諸島産高綿 *Cinachyra* sp. 6.6 kg より cinachyrolide A (= altohyrtin = spongistatin) 1.1 mg を単離、構造決定した。これらはいずれも同時に報告されたために、同じ化合物に対して 3 つの異なる名前が付けられた。またいずれの高綿も系統的に異なる高綿であり、その生産者は異なる高綿動物に共生する共通の微生物である可能性を示唆している。しかしいずれの高綿においても含有量が低く、稀少な化合物であるため、生産菌は共生微生物叢の主要種ではない可能性が高い。スポンジスタチンの細胞毒性活性は極めて強力であり、各種が

ん細胞に対して数十 pM の IC<sub>50</sub> 値を示す。微小管重合阻害作用が作用機序として明らかになり、抗がん剤として有望視されているため、ペンシルベニア大学の A.B. Smith とエーザイ株式会社が有機合成を基盤とした臨床開発に着手し、グラムスケールの合成に成功している。しかし、複雑な構造を有するため化学合成による供給は容易ではない。本研究では生産菌を同定することで、spongistatin の量産化へ向けた基礎的知見を得る。



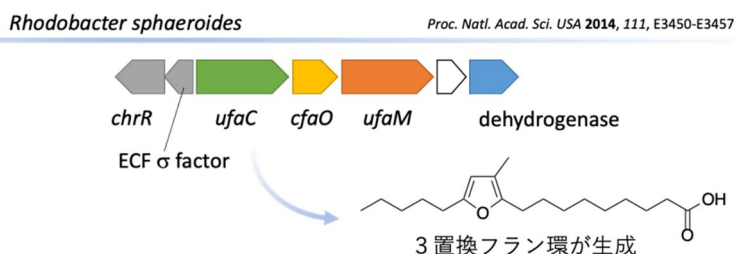
我々は伊豆半島産、海綿 *D. calyx* から calyculin 生合成遺伝子クラスターの取得に成功しているが、spongistatin の海綿中の含有量は極めて僅かである点が、これまで我々が取り組んできた先行研究例とは大きく異なる点である。従って、spongistatin 生合成遺伝子の探索はより困難なことが予想された。Spongistatin の構造には -branch 構造やピラン環が含まれることから、calyculin A と同様に *trans*-AT PKS によって生合成されることが予想できる。まず初めに、海綿に含まれる細胞を分画することを目的に、海綿破砕液を段階的に遠心分離 (200 x g、600 x g、1,500 x g および 20,000 x g) に供し、これによって得られた *H. altum* の細胞画分を用いて、spongistatin の生産菌叢の絞り込みを行った。各画分をテンプレートに PCR スクリーニングを行った結果、-branch の生合成に関わる KS ドメイン特異的プライマーを用いた場合にのみ遺伝子断片の増幅が見られた。そのため、ライブラリーのスクリーニングには -branch をターゲットとしたプライマーを用いることにした。また、20,000 x g の分離画分のみにて増幅断片が得られたことから、spongistatin 生合成遺伝子は 20,000 x g の遠心にて得られる比較的小さい微生物に由来すると考えられる。また、得られた DNA 断片をシーケンス解析に供した結果、増幅断片には、難培養性バクテリアの産生する psymberin の 20,000 x g の分離画分より抽出した DNA を鋳型とした PCR により、spongistatin 1 に特徴的な -branch 構造の生合成に関わる遺伝子の増幅が見られた。本画分は過去に海綿由来天然物の生産菌として報告されている *Entotheonella* sp. が含まれる 200 x g 画分とは異なるため、新たな有用化合物生産菌の発見につながることを期待される。

ゲノムライブラリーの PCR スクリーニングの結果、spongistatin 1 生合成遺伝子を含んだコスミド DNA を得られた可能性が高いと考えられる。今後は、得られたコスミドクローンが含む挿入配列のサブクローニングと、周辺領域をコードするクロンの探索によって spongistatin 1 生合成遺伝子クラスター全体の取得が可能になると考えられる。生合成に関与する PsyA (GenBank accession number ADA82581.1) の KS ドメインに相同性 (identity 82%) を示すタンパク質がコードされていた。

次に *H. altum* よりメタゲノム DNA を抽出し、*H. altum* メタゲノムライブラリーを作製し、3D-gel 法によりゲノムスクリーニングを行った。3D-gel 法は、室温で半固体状態を維持できるアガロースを含んだ LB 培地 (3D-ゲル LB 培地) を用いることで、大量の候補の中から目的の遺伝子をもつクローンを効率的に選別できる方法である。50,000 cfus (colony forming units) の *H. altum* メタゲノムライブラリーを 1,000 cfu となるよう希釈・分割し、これらをテンプレートに PCR を行った結果、2 つの画分にて遺伝子断片の増幅が見られた。それぞれの画分に対し、さらに PCR スクリーニングを行い、コロニー PCR の結果から増幅が見られた単一コロニーからフォスミド DNA を抽出した。現在挿入配列のシーケンス解析を行っている。

## (2) フラン脂肪酸生合成遺伝子の探索

紅色光合成細菌の一種である *Rhodobacter sphaeroides* は一重項酸素への防御センサーとしてアンチ 因子 ChrR を有する。酸化ストレスを感受した ChrR は 因子と乖離し、下流遺伝子群の転写が促進される。2015 年に ChrR によって転写制御される遺伝子産物の一つが 3 置換フラン環を有するフラン脂肪酸であることが報告された。一方で、3 置換フラン脂肪酸よりも強力な酸化活性を示す 4 置換フラン脂肪酸の生産菌は未だに報告例がない。そこで、*R. sphaeroides* で見出された生合成酵素のホモログをデータベースで検索した結果、放線菌 *Streptomyces* 属や *Burkholderia* 属においても *R. sphaeroides* と同様の推定生合成遺伝子クラスターが見出した。さらに、それらの遺伝子配列の上流もしくは下流にはメチル基転移酵素をコードする UfaM ホモログがもう一つ存在することが分かった。この 2 つの UfaM の働きによって 4 置換フラン脂肪酸が生産される可能性を探るべく、放線菌 *Streptomyces* 属及び *Burkholderia* 属の培養菌体から脂質を抽出し、脂肪酸メチルエステルを調製し、GCMS による分析を行った。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Matsuda Kenichi, Fujita Kei, Wakimoto Toshiyuki	4. 巻 45
2. 論文標題 PenA, a penicillin-binding protein-type thioesterase specialized for small peptide cyclization	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jimb/kuab023	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 Rumengan Inneke F. M., Roring Vera I. Y., Haedar Jabal R., Siby Mayse S., Luntungan Aldian H., Kolondam Beivy J., Uria Agustinus R., Wakimoto Toshiyuki	4. 巻 84
2. 論文標題 Ascidian-associated photosymbionts from Manado, Indonesia: secondary metabolites, bioactivity simulation, and biosynthetic insight	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Symbiosis	6. 最初と最後の頁 71 ~ 82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13199-021-00766-4	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 松田研一、脇本敏幸	4. 巻 -
2. 論文標題 新規ペプチド環化酵素PBP-type TEの発見と機能解析	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ファインケミカル	6. 最初と最後の頁 in press
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 Kuranaga Takefumi, Matsuda Kenichi, Takaoka Masachika, Tachikawa Chisato, Sano Ayae, Itoh Kosei, Enomoto Ayumu, Fujita Kei, Abe Ikuro, Wakimoto Toshiyuki	4. 巻 21
2. 論文標題 Total Synthesis and Structural Revision of Kasumigamide, and Identification of a New Analogue	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ChemBioChem	6. 最初と最後の頁 3329 ~ 3332
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbic.202000409	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 Kenichi, Zhai Rui, Mori Takahiro, Kobayashi Masakazu, Sano Ayae, Abe Ikuro, Wakimoto Toshiyuki	4. 巻 3
2. 論文標題 Heterochiral coupling in non-ribosomal peptide macrolactamization	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Catalysis	6. 最初と最後の頁 507 ~ 515
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41929-020-0456-7	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 -

1. 著者名 Jomori Takahiro, Shiroyama Shuji, Ise Yuji, Kohtsuka Hisanori, Matsuda Kenichi, Kuranaga Takefumi, Wakimoto Toshiyuki	4. 巻 73
2. 論文標題 Scrobiculosides A and B from the deep-sea sponge Pachastrella scrobiculosa	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Natural Medicines	6. 最初と最後の頁 814 ~ 819
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11418-019-01315-6	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 Kenichi, Kuranaga Takefumi, Sano Ayae, Ninomiya Akihiro, Takada Kentaro, Wakimoto Toshiyuki	4. 巻 67
2. 論文標題 The Revised Structure of the Cyclic Octapeptide Surugamide A	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 476 ~ 480
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c19-00002	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 Kenichi, Kuranaga Takefumi, Wakimoto Toshiyuki	4. 巻 77
2. 論文標題 A New Cyclase Family Catalyzing Head-to-Tail Macrolactamization of Non-ribosomal Peptides	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan	6. 最初と最後の頁 1106 ~ 1115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaishi.77.1106	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 Iwao Yasunori, Ishida Hitoshi, Kimura Shin-ichiro, Wakimoto Toshiyuki, Kondo Hiromu, Itai Shigeru, Noguchi Shuji	4. 巻 67
2. 論文標題 Crystal Structures of Flavone C-Glycosides from Oolong Tea Leaves: Chafuroside A Dihydrate and Chafuroside B Monohydrate	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 935 ~ 939
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c19-00166	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 松田研一、倉永健史、脇本敏幸	4. 巻 55
2. 論文標題 ペニシリン結合タンパク質によるペプチド環化	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 650-654
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14894/faruawpsj.55.7_650	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 松田研一、脇本敏幸	4. 巻 77
2. 論文標題 バクテリアが有する新たな非リボソームペプチド環化酵素	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 バイオサイエンスとインダストリー	6. 最初と最後の頁 306-307
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 Matsuda Kenichi, Kobayashi Masakazu, Kuranaga Takefumi, Takada Kentaro, Ikeda Haruo, Matsunaga Shigeki, Wakimoto Toshiyuki	4. 巻 17
2. 論文標題 SurE is a trans-acting thioesterase cyclizing two distinct non-ribosomal peptides	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 1058 ~ 1061
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C8OB02867B	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 Uria Agustinus R., Piel Joern, Wakimoto Toshiyuki	4. 巻 604
2. 論文標題 Biosynthetic Insights of Calyculin- and Misakinolide-Type Compounds in “ Candidatus Entotheonella sp.”	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Methods in Enzymology	6. 最初と最後の頁 287 ~ 330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/bs.mie.2018.02.017	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 Matsuda Kenichi, Tomita Takeo, Shin-ya Kazuo, Wakimoto Toshiyuki, Kuzuyama Tomohisa, Nishiyama Makoto	4. 巻 140
2. 論文標題 Discovery of Unprecedented Hydrazine-Forming Machinery in Bacteria	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 9083 ~ 9086
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.8b05354	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 Kuranaga Takefumi, Matsuda Kenichi, Sano Ayae, Kobayashi Masakazu, Ninomiya Akihiro, Takada Kentaro, Matsunaga Shigeki, Wakimoto Toshiyuki	4. 巻 57
2. 論文標題 Total Synthesis of the Nonribosomal Peptide Surugamide B and Identification of a New Offloading Cyclase Family	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 9447 ~ 9451
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201805541	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 Kuranaga Takefumi, Fukuba Atsuki, Ninomiya Akihiro, Takada Kentaro, Matsunaga Shigeki, Wakimoto Toshiyuki	4. 巻 66
2. 論文標題 Diastereoselective Total Synthesis and Structural Confirmation of Surugamide F	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 637 ~ 641
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c18-00072	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 Unno Yuka, Yamamoto Hirona, Takatsuki Shuto, Sato Yoshinori, Kuranaga Takefumi, Yazawa Kazunaga, Ono Yasuo, Wakimoto Toshiyuki	4. 巻 1863
2. 論文標題 Palmitoyl lactic acid induces adipogenesis and a brown fat-like phenotype in 3T3-L1 preadipocytes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids	6. 最初と最後の頁 772 ~ 782
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbailip.2018.04.003	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 13件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 脇本敏幸
2. 発表標題 海洋生物活性天然物の生合成に関する研究
3. 学会等名 日本薬学会第141年会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 脇本敏幸
2. 発表標題 新規ペプチド環化酵素PBP-type TEの機能解析
3. 学会等名 日本農芸化学会2021大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Wakimoto Toshiyuki
2. 発表標題 Discovery and functional analysis of a new peptide cyclase, PBP-type TE
3. 学会等名 1st GSD/GI-CoRE国際シンポジウム (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 脇本敏幸
2. 発表標題 非リボソームペプチド新規環化酵素の発見
3. 学会等名 第51回若手ペプチド夏の勉強会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 脇本敏幸
2. 発表標題 難培養微生物を起源とする希少医薬品資源の量産
3. 学会等名 生物合成系の再設計による複雑骨格機能分子の革新的創成科学、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 Wakimoto Toshiyuki
2. 発表標題 Chemical defense mechanism in a Japanese marine sponge, Discodermia calyx
3. 学会等名 Blue Pharmacy: from Sources to Clinical Reality（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Wakimoto Toshiyuki
2. 発表標題 A new off-loading cyclase in non-ribosomal peptide biosynthesis
3. 学会等名 3rd International Conference on Natural Product Discovery and Development in the Genomic Era（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 脇本敏幸
2. 発表標題 カリクリン生合成過程に内在する活性制御機構
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Toshiyuki Wakimoto
2. 発表標題 A new off-loading enzyme in non-ribosomal peptide biosynthesis
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 2018年

1. 発表者名 Toshiyuki Wakimoto
2. 発表標題 Marine Sponge-derived Metagenomes/uncultured Bacteria - a Rich Source of Novel Natural Product Biosynthetic Genes
3. 学会等名 International Seminar on Natural Products Medicines 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toshiyuki Wakimoto
2. 発表標題 Unusual Processes of PKS and NRPS Assembly Lines in Marine Bacteria
3. 学会等名 1st German-Japanese Joint Symposium on the Biosynthesis of Natural Products (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 脇本敏幸
2. 発表標題 生合成遺伝子から見出した新規天然物と難培養微生物
3. 学会等名 新化学技術推進協会ライフサイエンス技術部会講演会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 脇本敏幸
2. 発表標題 難培養微生物を起源とする希少医薬品資源の量産
3. 学会等名 生物合成系の再設計による複雑骨格機能分子の革新的創成科学、第2回公開シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 海老塚 豊、森田 博史、阿部 郁朗、脇本 敏幸、他	4. 発行年 2021年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 306
3. 書名 パートナー天然物化学(改訂第4版)	

1. 著者名 竹谷 孝一、木内 文之、小松 かつ子、脇本 敏幸、他	4. 発行年 2021年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 458
3. 書名 パートナー生薬学(改訂第4版)	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 ペプチド類の大環状化酵素	発明者 脇本敏幸、倉永健史、松田研一	権利者 北海道大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願PCT/JP2019/017707	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 ペプチド類の大環状化酵素	発明者 脇本敏幸、倉永健 史、松田研一	権利者 北海道大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-50797	取得年 2020年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

北海道大学大学院薬学研究院天然物化学研究室 <a href="http://www.pharm.hokudai.ac.jp/tennen/index.html">http://www.pharm.hokudai.ac.jp/tennen/index.html</a> 北海道大学プレスリリース <a href="https://www.hokudai.ac.jp/news/180618_pr.pdf">https://www.hokudai.ac.jp/news/180618_pr.pdf</a>
---

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

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