

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：32680

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2023

課題番号：19H03385

研究課題名(和文) 生合成酵素の基質認識機構解明を基盤とする高度官能基化ナフトキノ型化合物の創製

研究課題名(英文) Generation of highly functionalized naphthoquinones based on the mechanistic understanding of biosynthetic enzymes

研究代表者

市瀬 浩志 (Ichinose, Koji)

武蔵野大学・薬学部・教授

研究者番号：40282610

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：高度に官能基化されたナフトキノ(NQ)型天然物の中には、有用な生物活性をもつものが多数知られている。本研究では、放線菌が生産するactinodhodinならびにlomaiviticinAの生合成酵素のうち、酸素添加と二量化に関与するもの(ActVA-5, ActVB, ActVA-4, ActVA-3, Lom-19)の機能解析を実施し、新たな高度官能基化NQ生産システム構築の基盤となる成果として、(1) ActVA-5/ActVBが二成分型酸素添加酵素として連続水酸化に関わること、(2) ActVA-4/ActVA-3が前例のない新規アリールカップリング酵素系であることを解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ビタミンE・Kやメナキノなどの内在性生理活性物質である他、強力な抗腫瘍活性を有するものまで、ナフトキノ(NQ)骨格を有する天然物は、魅力ある研究対象である。さらにNQ二量化により中分子NQ骨格に展開できれば、医薬品化学領域での応用可能性はさらに大きくなる。本研究により解明されたActVA-4/ActV-3システムによるヘテロ二量化反応は、ピアリール生成経路に新たな可能性を付与するものであり、関連領域への波及効果は大きい。

研究成果の概要(英文)：A number of highly functionalized naphthoquinone (NQ)-type natural products are known to possess useful biological activities. In this study, we analyzed the functions of the actinodhodin and lomaiviticin A biosynthetic enzymes involved in oxygenation and dimerization (ActVA-5, ActVB, ActVA-4, ActVA-3, and Lom-19) derived from actinomycetes, and obtained the following results, leading to the basis for the construction of a new highly functionalized NQ production system.

- (1) ActVA-5/ActVB is involved in continuous hydroxylation as a two-component oxygenase.
- (2) ActVA-4/ActVA-3 is an unprecedented new aryl coupling enzyme system.

研究分野：天然物化学

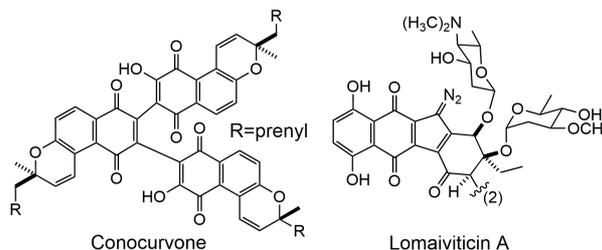
キーワード：生合成 ナフトキノ 酸素添加 二量化 モデリング 放線菌 酵素

## 様式 C-19、F-19-1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ビタミン E・K やメナキノンなどはナフトキノン (NQ) 骨格をもつ内在性生理活性物質である他、多様な生理活性をもつ二次代謝 NQ 天然物が報告されている。本研究で扱う Actinorhodin (ACT) と同じピロ NQ 骨格をもつ Nanaomycin A は皮膚糸状菌症の動物治療薬であり、Medermycin (MED) は抗癌剤開発から注目される Ser/Thr キナーゼ Akt の阻害活性を有する。さらにユニークな抗 HIV 活性をもつ植物由来の Conocurvone (CON) は、NQ 三量体であり、強力な抗腫瘍活性を有する、海洋放線菌由来 Lomaiviticin A (LOM) は、NQ 骨格を含む diazofluorene 誘導体の二量体である。酸素添加・多量体化・糖転移などが位置ならびに立体特異的に導入されるという高度に官能基化された NQ 骨格をもつ天然物が、有機合成化学や医薬品化学に挑戦的な研究対象である状況と、研究代表者らが、放線菌代謝産物 ACT の生合成酵素群の中に多段階酸素添加反応と位置特異的二量化反応を触媒する高度官能基化生合成酵素を同定したことを機に、「高度官能基化生合成酵素の基質認識機構の解明から多様な NQ 型化合物の効率的創製に応用できないか？」を本研究の学術的「問い」に掲げた。

研究代表者が研究対象としてきた ACT の生合成に関して、反応中間体支持タンパク Acyl carrier protein (ACP) から 7 種類の酵素による、ワンポットで 20 段階の反応を経て ACT 生合成中間体 (S)-DNPA を調製できる再構成系の構築に成功した (*ChemBioChem*, 2017, **18**, 316-323)。特に B 環の環化酵素 ActIV は、生合成中間体を ACP から分離する Thioesterase としても機能する二機能性であることも見出し、Type II 型ポリケチド生合成の基本骨格形成段階と構造修飾段階の分岐点を解明した初めての例となった。(S)-DNPA 以降に関しては、二成分型 FMO である ActVA/VB による連続酸素添加反応と単一反応型酸素添加 FMO として機能する Med-7 (ActVA-5 ホモログ) の発見 (*Chem. Biol.*, 2013, **20**, 510-520) ActVA4/VA3 による A 環特異的二量体化反応 (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, **22**, 5041-5045) を *in vivo* 解析により発見している。研究分担者熊本らは DDHK の合成法を確立 (日本薬学会第 136 年会, 28AB-pm025, 2016) し、ActVA5/VB の性状解析を共同研究中である (第 33 回日本放線菌学会大会, P-37, 2018)。一方、研究分担者熊本は CON の単量体相当の Teretifolione B の全合成に成功し (*Tetrahedron*, 2017, **73**, 5063-5071) LOM とその類縁体 kinamycin 類の合成研究にも取り組んでいる。LOM は、ACT と共通する高度官能基化 NQ 骨格をもち、生産する海洋放線菌から LOM 生合成遺伝子群を同定した論文 (*Tetrahedron*, 2014, **70**, 4156) では、actVA-4 の相同遺伝子 lom19 の存在を報告している。研究実施体制も具体的に整ったことを受けて本研究課題を着想した。



### 2. 研究の目的

ACT は、NQ 二量体の基本骨格を有し、Type II 型 polyketide synthase (PKS) を中核とする単機能酵素群による 23 段階の多段階反応の中に、C-6, 8 位の連続酸素添加並びに C-10 位の位置特異的二量体化という高度官能基化を伴って生合成される芳香族ポリケチド化合物である。ACT ならびに NQ の C-配糖体構造をもつ MED と granaticin (GRA) に関する生合成酵素群を利用して、NQ 骨格形成に含まれる高度官能基化機構の統合的解明を基盤として以下の年次目標 ~ を設定した。

- フラビン依存型酸素添加酵素 (FMO) ActVA-5/ActVB と類縁酵素の機能解析
- 改変型 FMO 酵素群の設計・調製と二量体化酵素 ActVA-4/ActVA-3 の機能解析
- 天然型および改変型各種 FMO による各種多環性基質への酸素添加システム構築
- ActVA-4/ActVA-3 による各種 NQ 型基質による多量体化反応の試行
- ActVA-4/ActVA-3 類縁酵素による NQ 型化合物の多量体化反応の実施
- 改変型高度官能基化酵素システムの設計

### 3. 研究の方法

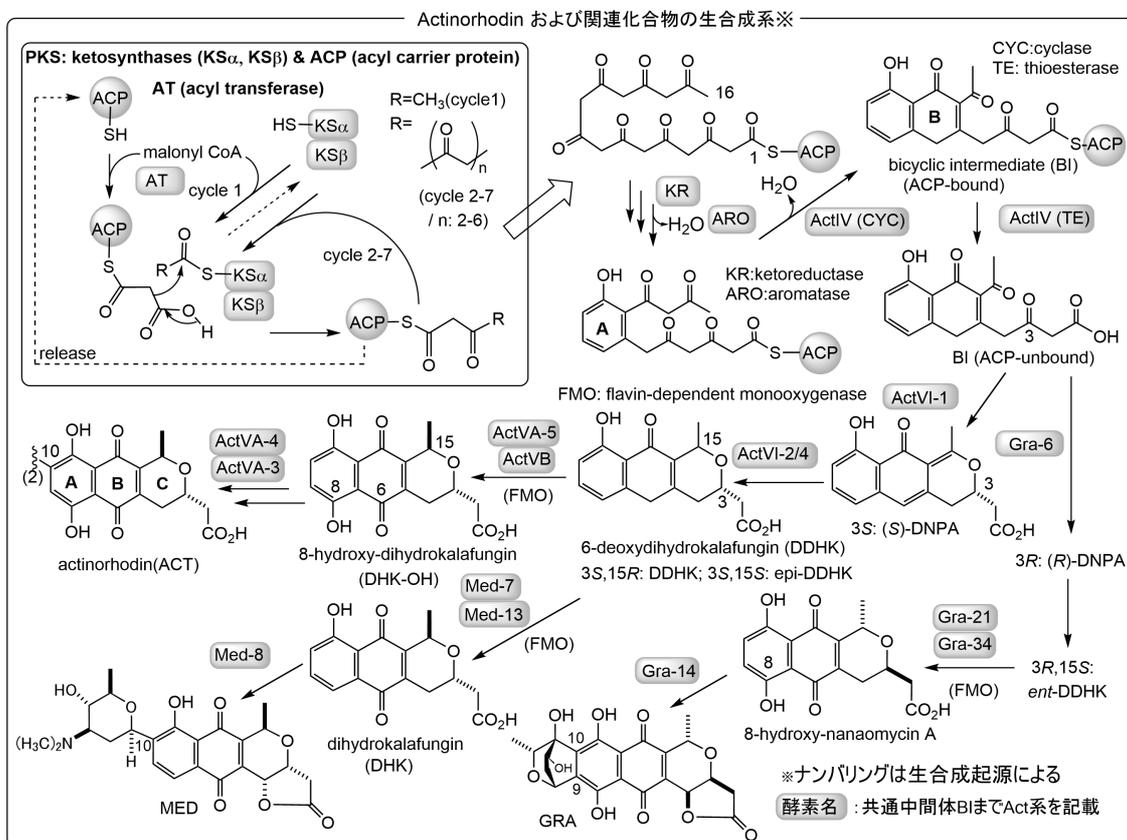
各目標に関する研究方法は以下の通りである。

- フラビン依存型酸素添加酵素 (FMO) ActVA-5/ActVB と類縁酵素の機能解析
- DDHK から DHK-OH に至る連続酸素添加酵素の性状解析
- 各種 DDHK 誘導体を利用した ActVA-5/ActVB 基質特異性の検討

- ・ Gra-21/Gra-34・ Med-7/Med-13 と ActVA-5/ActVB の比較機能解析
- ・ 改変型 FMO 酵素群のデザイン・調製と二量体化酵素 ActVA-4/ActVA-3 の機能解析
- ・ 酸素添加機能タンパク ActVA-5, Gra-21, Med-7 の変異体設計と発現系構築
- ・ 関係 3 タンパク質の三次元立体構造予測 (ソフトウェア: MOE) により、リガンド (基質ならびにフラビン補酵素) 結合部位に関するアミノ酸候補を選択し、点変異導入や相違残基入れ替え型タンパクを設計
- ・ 上記改変型タンパクの発現系構築
- ・ DHK-OH の二量体化に関する ActVA-4 と ActVA-3 の発現系の構築
- ・ ActVA-4/ActVA-3 系による in vitro 機能解析の実施
- ・ 天然型および改変型各種 FMO による各種多環性基質への酸素添加システム構築
- ・ 各種 FMO による各種 DDHK 誘導体の基質認識活性の統合的解析
- ・ FMO の単段階反応性と二段階反応性の選択性に関するアミノ酸残基特定 (変異タンパク質の機能解析)

ActVA-4/ActVA-3 による各種 NQ 型基質による多量体化反応の試行

- ・ CON および LOM の合成中間体に対する酸素添加・多量体化反応の実施
- ・ ActVA-4/ActVA-3 相同酵素による NQ 型化合物の多量体化反応の実施
- ・ Lom-19 の効率的発現系の構築と各種多環性 NQ 型基質に対する Lom-19 による多量体化反応の試行
- ・ 改変型高度官能基化酵素システムの設計
- ・ 調製と高度官能基化 NQ 化合物の創製
- ・ 前年度までに構築した最適 FMO システムに二 (多) 量体化酵素系を組み込み、拡大型高度官能基化システムを構築し、多段階反応による高度官能基化 NQ 化合物を創製



#### 4. 研究成果

各目的に関する成果は、以下の通りである。

ActVA-5/ActVB は生合成中間体 DDHK の C-6, C-8 連続水酸化を行う酵素活性を見出し、DDHK からの化学変換率 93% で hydroxy-tetrahydrokalafungin (THK-OH) を与える条件を確立した。THK-OH は、DHK-OH の C-9,10 が還元された構造で、互変異性によって tetrahydroxy naphthalene (T4HN) 構造をとり得るものである。さらに、ActVA-5 の相同性タンパクで GRA 生合成に関わる Gra-21、MED 生合成に関わる Med-7 についても DDHK を基質とするアッセイで活性を評価、Gra-21 が C-6, C-8 連続水酸化反応を触媒する二機能性酵素であるのに対し、Med-7 は C-6 のみ水酸化する単機能酵素であることが示された。

FMO 活性には、還元型補酵素を供給する flavin reductase (FR) が必要であり、個別酵素として FMO と二成分系を構成している。これらの機能選択性に関わるアミノ酸残基を探索することを目標に、FMO の homology modeling (HM) による立体構造予測と基質分子の docking simulation (DS) を行った。ソフトウェアは Molecular Operating Environment (MOE) を使用し、テンプレートタンパク質の探索とアラインメントを MOE の PDB データベース において FMO (ActVA-5, Gra-21, Med-7) をクエリ として配列相同性検索したところ、*Acinetobacter baumannii* 由来 4-hydroxyphenylacetate (4-HPA) 3-hydroxylase (二成分系 FMO) の酸素添加酵素 (エントリー: 2JBT) が妥当なテンプレートとして見出された。本テンプレートには、リガンドとして単環性の 4HPA の他、補酵素として FMN が存在したため、両リガンドを含むターゲットタンパクの HM を実行し、妥当なモデルが構築できた。さらに各酵素に対して、Induced-fit docking を行うことにより、真の基質 (DDHK) と補酵素が妥当な位置にドッキングされたモデルを得ることができた。各モデルから基質認識と酸素添加の選択性への関与が示唆される重要アミノ酸が見出されたほか、基質ポケットの大きさやポケット開口部を制御するアミノ酸残基の相違も各酵素タンパクで見出され、FMO の二機能性 (連続水酸化) と単機能の機能選択を説明できる知見を得た。

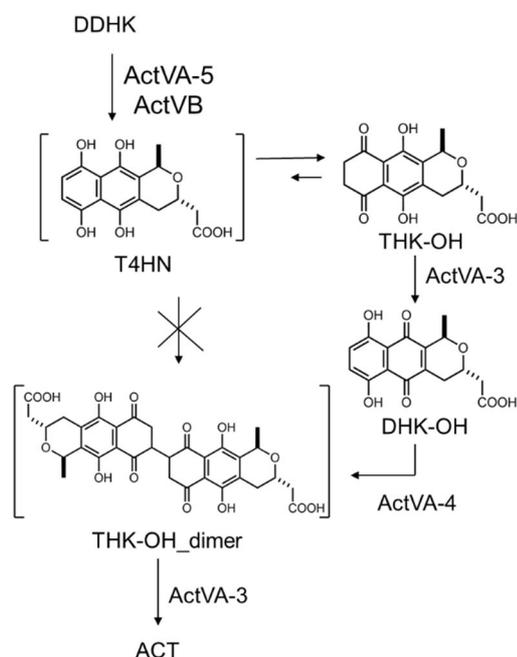
また、MED と GRA の生合成に関与する FMO/FR である、Med-7/Med-13 と Gra-21/Gra-34 の各酵素の組み合わせによる水酸化活性および FR による DHK、DHK-OH に対するヒドロキノン生成活性を各 FMO と FR の組み合わせ (計 9 通り) で検討した結果、ActVA-5/ActVB が最も THK-OH 生成量が高かった。また、ActVA-5 および Gra-21 を用いた場合、FR に関わらず THK-OH が主生成物であったが、Med-7 の場合、DHK が主生成物であった。このことから、DDHK に対する連続水酸化反応の相対活性は、FMO は ActVA-5 > Gra-21 > Med7, FR は ActVB > Gra-21 > Med-13 の順と考えた。また、DHK-OH に対するヒドロキノン生成活性は、いずれの FR においても確認された。

さらに、ActVA-5 に対する DDHK や補酵素 FMN との相互作用をモデリング解析したところ、複数のアミノ酸の関与が示唆された。これらの活性への関与が予想されるアミノ酸のうち、7 種類のアミノ酸残基を置換した変異酵素を作製し、活性を評価したところ、活性に必須なアミノ酸残基として S144 と H358 を見出した。

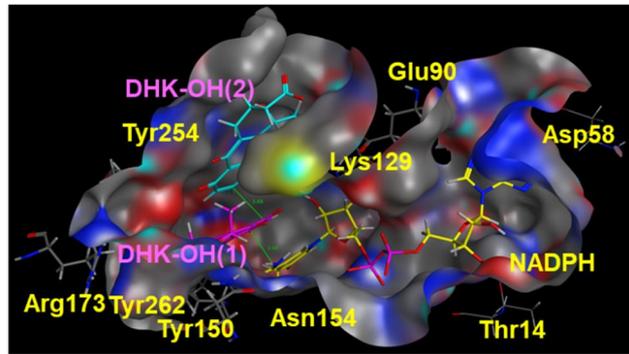
ActVA-4 の aryl coupling (AC) 活性を調べるために、His タグ融合タンパクとして本酵素を調製後、NADPH と THK-OH を含む AC 反応系で評価した結果、少量の化合物 X の生成が確認された。この実験では、THK-OH の減少はわずかであったが、THK-OH から非酵素的に生じた DHK-OH が減少したことから、DHK-OH が本来の基質である可能性が示唆された。そこで、基質を DHK-OH にして同様の評価を行った結果、期待した通りに DHK-OH が消失し、少量の ACT とともに化合物 X が主生成物として検出された。さらに、化合物 X は、極大吸収スペクトルが THK-OH と同じで、高分解能質量分析から、化合物 X は THK-OH\_dimer であると予測した。一方、DHK を基質にした場合、新たな生成物が確認されなかった。これらは、ActVA-4 は DHK-OH を基質に、位置選択的な AC 反応を触媒することを示す結果であり、AC 反応の活性には DHK-OH の 8 位水酸基が必須であることが示された。

次に機能未知な酸化酵素遺伝子 *actVA-ORF3* の ACT 生成への関与を調べた。DHK-OH を基質に ActVA-3 と ActVA-4 を含む AC 反応系で評価した結果、DHK-OH から ACT が定量的に生成した。なお、ActVA-3 単独では DHK-OH から ACT に変換されなかった。これらの結果は、ACT の生合成に ActVA-3 も関与するとともに、ActVA-4 が化合物 X を ACT へ変換する酵素であることを強く示唆した。そこで、酵素的に調製した化合物 X を抽出後、ActVA-4 の基質として反応させた結果、ACT への変換が確認された。また、本反応には補酵素が不要であること、単量体である THK-OH を DHK-OH に変換する活性も確認できた。さらに、本反応には過酸化水素の生成が伴うことから、反応には分子状酸素が関与することが示唆された。これらの結果は、ACT の最終段階が、天然ピアリール化合物を生成する AC 反応としては、前例のない反応機構で進行することを示している。

AC 反応機構の詳細について MOE を用いての ActVA-4 の立体構造を推定後、DHK-OH と NADH をリガンドとして、本酵素のポケット残基との相互作用を調べた。続いて、相互作用が予想されたアミノ酸残基を別のアミノ酸に置換した変異酵素を作製し、酵素活性を調べたところ、Y262 が DHK-OH、N154 は補酵素の保持にそれぞれ重要であること、E90 や



K129、R173、Y254 が二量化に関与することが示唆された。これらの結果を総合すると、ActVA-4 は二分子の DHK-OH のうち一分子 (DHK-OH\_1) を補酵素により還元し THK-OH (もしくは T4HN) に変換後、もう一分子の DHK-OH (DHK-OH\_2) の C-10 位に位置選択的な AC 反応を行うことが予想された。さらに、DHK-OH における C-8 の水酸基は、ActVA-4 の基質保持に必須であると考えられ、DHK-OH は基質となり得るが DHK は基質にならない、という実験結果を強く支持する。



ActVA-4 の類縁酵素 Lom-19 の配列ならびに予想立体構造の類似性から、改変型各種 Lom-19 を調製して、DHK-OH から ACT を生成する AC 活性を付与する試みを行ったが研究実施期間内には成功しなかった。

高度官能基化酵素システムの設計を目指し、ACT 生合成の完全再構成系をモデルとして、Malonyl-CoA を創製する試みを行った。Malonyl-CoA から (S)-DNPA、(S)-DNPA から ACT までの各ワンポット再構成は達成し、形式的な ACT 完全再構成モデルの構築には成功している。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4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 3件）

1. 著者名 Hashimoto Makoto, Watari Susumu, Taguchi Takaaki, Ishikawa Kazuki, Kumamoto Takuya, Okamoto Susumu, Ichinose Koji	4. 巻 62
2. 論文標題 Actinorhodin Biosynthesis Terminates with an Unprecedented Biaryl Coupling Reaction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 e202214400
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/anie.202214400	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 Ishikawa Kazuki, Hashimoto Makoto, Komatsu Kunpei, Taguchi Takaaki, Okamoto Susumu, Ichinose Koji	4. 巻 66
2. 論文標題 Characterization of stereospecific enoyl reductase ActVI-ORF2 for pyran ring formation in the actinorhodin biosynthesis of <i>Streptomyces coelicolor</i> A3(2)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 128727 ~ 128727
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bmcl.2022.128727	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 Kumamoto Takuya, Kainuma Mika, Takahashi Azusa, Matsuo Yoshika, Katakawa Kazuaki, Taguchi Takaaki, Ichinose Koji	4. 巻 26
2. 論文標題 Total Synthesis of 6-Deoxydihydrokalamfungin, a Key Biosynthetic Precursor of Actinorhodin, and Its Epimer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 6397 ~ 6397
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/molecules26216397	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 Hashimoto Makoto, Taguchi Takaaki, Ishikawa Kazuki, Mori Ryuichiro, Hotta Akari, Watari Susumu, Katakawa Kazuaki, Kumamoto Takuya, Okamoto Susumu, Ichinose Koji	4. 巻 21
2. 論文標題 Unveiling Two Consecutive Hydroxylations: Mechanisms of Aromatic Hydroxylations Catalyzed by Flavin Dependent Monooxygenases for the Biosynthesis of Actinorhodin and Related Antibiotics	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ChemBioChem	6. 最初と最後の頁 623 ~ 627
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/cbic.201900490	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25件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 藪崎水葉、橋元誠、島津咲梨菜、石川和樹、市瀬浩志
2. 発表標題 Medermycin生合成遺伝子クラスターに存在するラクトン化酵素Med-5の機能解析
3. 学会等名 日本薬学会第144年会（横浜）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 島津咲梨菜、橋元誠、石川和樹、市瀬浩志
2. 発表標題 アクチノロジン生合成に関与する酸化還元酵素ActVI-4の機能解析（第2報）
3. 学会等名 日本薬学会第144年会（横浜）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 江原百花、橋元誠、新見優太、亀澤悠香、石川和樹、市瀬浩志
2. 発表標題 グラナチシン生合成に関与するラクトン化酵素Gra-18の機能解析
3. 学会等名 日本薬学会第144年会（横浜）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 矢部成美、石川和樹、橋元誠、市瀬浩志
2. 発表標題 Actinorhodin立体異性体の生産を目指した生合成酵素のin vitro再構成系の応用研究
3. 学会等名 日本薬学会第144年会（横浜）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 橋元誠、石川和樹、田口貴章、渡進、小松薫平、熊本卓哉、岡本晋、市瀬浩志
2. 発表標題 Actinorhodin 生合成の完全解明：エノイル還元酵素及びアリールカップリング酵素の機能解析
3. 学会等名 第65回天然有機化合物討論会（東京）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 石川和樹、楠奥紀子、橋本実里、野崎千遥、橋元誠、市瀬浩志
2. 発表標題 Granaticin 生合成の立体化学を制御するケト還元酵素Gra-6 の機能解析（第2報）
3. 学会等名 2023年（第37回）日本放線菌学会大会(広島)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 塩谷瑠奈， 石川和樹， 橋本実里， 橋元誠， 田口貴章， 市瀬浩志
2. 発表標題 Actinorhodins生合成のin vitro再構成に向けた酵素反応条件の最適化（第2報）
3. 学会等名 日本薬学会第143年会（札幌）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 橋元 誠， 垣敏広， 石川 和樹， 田口 貴章， 市瀬 浩志
2. 発表標題 ベンゾイソクロマンキノン系抗生物質生合成におけるラクトン化に関する酵素学的研究（第2報）
3. 学会等名 第36回日本放線菌学会大会（福井）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 橋元 誠、高崎 祐里、石川 和樹、熊本卓哉、市瀬 浩志
2. 発表標題 アクチノロジン生合成における連続水酸化反応機構の解析 (第8報)
3. 学会等名 第65回日本薬学会 関東支部大会 (千葉、オンライン開催)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 橋元 誠、橘 佑夏、糸賀 真尋、石川 和樹、田口 貴章、市瀬 浩志
2. 発表標題 ベンゾイソクロマンキノン系抗生物質生合成におけるラクトン化に関する酵素学的研究 (第1報)
3. 学会等名 第35回 (2021年度) 日本放線菌学会大会 (神奈川、オンライン開催)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石川和樹、橋元誠、市瀬浩志
2. 発表標題 Actinorhodin生合成に関与する立体特異的エノイル還元酵素の機能解析 (第2報)
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会 (広島)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡進、橋元誠、田口貴章、石川和樹、熊本卓哉、岡本晋、市瀬 浩志
2. 発表標題 アクチノロジン生合成におけるアリールカップリング反応機構の解析 (第5報)
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会 (広島)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 橋元誠、渡進、田口貴章、石川和樹、熊本卓哉、岡本晋、市瀬浩志
2. 発表標題 アクチノロジン生合成におけるアリールカップリング反応機構の解析 (第4報)
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会 (広島)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高崎祐里、橋元誠、石川和樹、熊本卓哉、市瀬浩志
2. 発表標題 アクチノロジン生合成における連続水酸化反応機構の解析 (第7報)
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会 (広島)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高崎 祐里, 橋元 誠, 渡 進, 網野 祐, 石川 和樹, 市瀬 浩志
2. 発表標題 ベンゾイソクロマンキノン系抗生物質生合成に関与するフラビン依存型酸素添加酵素のホモロジーモデリングによる立構造予測と機能選択性解析(第2報)
3. 学会等名 第64回日本薬学会 関東支部大会 (東京、オンライン開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 橋本 実里, 石川 和樹, 脇田知希, 橋元 誠, 市瀬 浩志
2. 発表標題 Granaticin生合成の立体化学を制御するケト還元酵素 Gra-6 の機能解析
3. 学会等名 第64回日本薬学会 関東支部大会 (東京、オンライン開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡 進, 橋元 誠, 田口 貴章, 石川 和樹, 岡本 晋, 市瀬 浩志
2. 発表標題 アクチノロジン生合成におけるアリールカップリング反応機構の解析 (第2報)
3. 学会等名 第64回日本薬学会 関東支部大会 (東京、オンライン開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 橋元 誠, 渡 進, 田口 貴章, 石川 和樹, 岡本 晋, 市瀬 浩志
2. 発表標題 アクチノロジン生合成におけるアリールカップリング反応機構の解析 (第3報)
3. 学会等名 第64回日本薬学会 関東支部大会 (東京、オンライン開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡進, 橋元誠, 田口貴章, 石川和樹, 岡本晋, 市瀬浩志
2. 発表標題 アクチノロジン生合成におけるアリールカップリング反応機構の解析 (第1報)
3. 学会等名 日本薬学会第140回年会 (京都)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 網野祐, 橋元誠, 田口貴章, 石川和樹, 熊本卓哉, 岡本晋, 市瀬浩志
2. 発表標題 アクチノロジン生合成における連続水酸化反応機構の解析 (第6報)
3. 学会等名 日本薬学会第140回年会 (京都)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 脇田知希、石川和樹、橋元誠、田口貴章、市瀬浩志
2. 発表標題 Actinorhodin生合成の in vitro再構成に向けた酵素反応条件の最適化
3. 学会等名 日本薬学会第140年会（京都）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田口貴章、橋元誠、石川和樹、岡本晋、市瀬浩志
2. 発表標題 アクチノロジン生合成における後期修飾過程のin vitro再構成検討
3. 学会等名 日本薬学会第140年会（京都）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 市瀬浩志、田口貴章、淡川孝義、橋元誠、石川和樹、片川和明、熊本卓哉、大西康夫、岡本晋
2. 発表標題 アクチノロジン生合成に関与する二機能性酵素の同定と特性解析
3. 学会等名 第61回天然有機化合物討論会（広島）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 橋元誠、田口貴章、石川和樹、熊本卓哉、岡本晋、市瀬浩志
2. 発表標題 アクチノロジン生合成における連続水酸化反応機構の解析（第5報）
3. 学会等名 第34回（2019年度）日本放線菌学会大会（札幌）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡進, 田口貴章, 橋元誠, 石川和樹, 市瀬浩志
2. 発表標題 ベンゾイソクロマンキノン系抗生物質生成に関与するフラビン依存型酸素添加酵素のホモロジーモデリングによる立構造予測と機能選択性解析
3. 学会等名 第63回日本薬学会 関東支部大会 (東京)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>武蔵野大学薬学部・薬学研究所 生薬化学研究室ホームページ  <a href="https://www.musashino-u.ac.jp/yakugaku/shoyakukagaku/">https://www.musashino-u.ac.jp/yakugaku/shoyakukagaku/</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
研究分担者	石川 和樹  (Ishikawa Kazuki)  (30779822)	武蔵野大学・薬学部・助教    (32680)	
研究分担者	熊本 卓哉  (Kumamoto Takuya)  (50292678)	広島大学・医系科学研究科(薬)・教授    (15401)	
研究分担者	橋元 誠  (Hashimoto Makoto)  (80552893)	武蔵野大学・薬学部・講師    (32680)	

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
連携研究者	田口 貴章  (Taguchi Takaaki)  (80409383)	国立医薬品食品衛生研究所・食品部・室長     (82601)	

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