

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：12608

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：16H06451

研究課題名(和文)非天然型天然物の生合成リデザインを指向する微生物二次代謝生合成系の精密機能解析

研究課題名(英文)Mechanistic Analysis of Biosynthetic Machinery for Rational Redesign of Microbial Secondary Metabolites

研究代表者

江口 正(Eguchi, Tadashi)

東京工業大学・理学院・教授

研究者番号：60201365

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 57,900,000円

研究成果の概要(和文):本研究では、アミノグリコシド系、マクロラクタム系およびホスホマイシンの生合成酵素の機能解析を行い、アミノグリコシド系抗生物質カナマイシンの生合成が段階的に進行することを提唱した。マクロラクタム系抗生物質においては、これまで未解明であったポリケチド合成酵素のアシルキャリアタンパク質と他のドメイン間のタンパク質間相互作用を共有結合形成型のプローブを用いて、世界に先駆けてタンパク質間相互作用を解明した。さらにこれらの情報を基にマクロラクタム抗生物質に属するインセドニン及びヒタチマイシンの類縁化合物を得ることに成功した。また、ホスホマイシンの生合成経路の全貌を明らかにすることが出来た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、その対象をさまざまな微生物に由来する特徴ある化学構造と有用な生理活性を持つアミノグリコシド系抗生物質およびポリケチド系抗生物質の生合成系を中心にして、酵素タンパク質・分子反応機構を座標軸として、特徴ある二次代謝反応系について有機化学、構造生物学と分子生物学を融合して微生物二次代謝生合成系の精密機能解析に基づいた非天然型天然物の生合成リデザインを指向し、新しい学術の開拓を目的としてきた。その結果、タンパク質間相互作用解析の手法を新たに示すなど、学術的に大きな成果をもたらした。また、類縁体創製の面でも成果を挙げており、新たな薬剤開発などに多大な影響を与えることが期待される。

研究成果の概要(英文): In this study, we analyzed the functions of aminoglycoside, macrolactam, and fosfomycin biosynthetic enzymes. In the aminoglycoside antibiotics, we demonstrated that the biosynthesis of the aminoglycoside antibiotic kanamycin proceeds stepwise. In macrolactam antibiotics, we are the first to elucidate protein-protein interactions between the acyl carrier protein of polyketide synthase and other domains by using a covalent bond-forming probe. Furthermore, based on this information, we succeeded in obtaining analogs of incednin and hitachimycin belonging to macrolactam antibiotics. In addition, we were able to clarify the biosynthetic pathway of fosfomycin in streptomycetes.

研究分野：天然物化学

キーワード：生合成 二次代謝物 リデザイン 酵素 遺伝子

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

### 1. 研究開始当初の背景

植物や微生物由来のいわゆる天然物は、古来より医薬品などとして人類の生活向上に貢献してきた。様々な生物が生産する天然有機化合物は、多種多様な化学構造と比類なき生物活性を有し、人類の生存に必要な不可欠な医薬や農薬等を提供するだけでなく、化学、生命化学等の基礎科学を画期的に飛躍させる力を持ち、産業界にも大きく波及してきた。それ故に天然物化学者は新規天然生理活性物質の発見に大いなるロマンを抱き、様々な方法でその探索を続けてきた。天然物の最大の魅力は、人智の及ばない構造を有すること、さらには強力かつ多様な生物活性を示すことである。故に世界各国の学術機関、製薬企業などが新たな天然物の発見を植物や微生物代謝産物から精力的に行い、数10万を数える新規な天然物が見出されてきた。顕著な生理活性を持つ天然物そのものや、その誘導体などは、医薬品として供給されてきており、事実、1980年から2010年までの新薬の由来は、天然物が約26%を占めている。その中でも抗がん剤に限ると天然物は約44%をも占めている。

天然物を生産する生物の中でも特に微生物は、医薬品となる化合物（抗生物質、抗がん剤、抗ウイルス剤、血中コレステロール低下剤など）の多くを微生物二次代謝産物として生産し、産業上重要な化合物、酵素などの天然資源の宝庫と言われているが、従来の培養抽出物を用いる方法では、現行のスクリーニングシステムには適合しにくくなってきている。また、微生物由来の天然物に関しては、これまで長きに亘り産業応用および基礎研究の両面から多くの研究が行われた結果、既に多くの天然化合物が見出されており、新規な骨格を持った化合物のさらなる発見は困難になってきている。時代はまさに新たな手法による生理活性天然物の創出法を求めている。

『化学構造の多様性』とそれに基づく『多彩な生物活性』こそ、二次代謝産物の特徴であるとすれば、その様々な化学構造を生み出す仕組みが自然の中で長い歴史をかけて如何に出来上がってきたのかを明らかにし、その基盤に立って新たな創造を生む研究が極めて重要である。

これまでゲノム上に存在する生物固有の天然物の設計図（生合成酵素遺伝子群）は、単離・同定に多大な労力がかかったが、次世代シーケンス法の登場によりゲノム情報から容易に入手可能になった。機を同じくして微生物への多数の遺伝子導入法が提案され、生合成リデザインによる複雑な機能分子の合成は、現実のものとなりつつある。そこで、本研究では「非天然型天然物の生合成リデザインを指向する微生物二次代謝生合成系の精密機能解析」と題して、特徴ある化学構造と有用な生理活性を持つアミノグリコシド系抗生物質およびポリケチド系抗生物質を中心とした微生物二次代謝産物の生合成系の遺伝子・酵素・反応の視点からの精密解析に基づき、これら抗生物質の生合成システムの合理的再構築による非天然型天然有機化合物の生合成リデザインへと展開することを目指す。

### 2. 研究の目的

本研究は、「非天然型天然物の生合成リデザインを指向する微生物二次代謝生合成系の精密機能解析」と題し、特徴ある化学構造と有用な生理活性を持つアミノグリコシド系抗生物質およびポリケチド系抗生物質を中心とした微生物二次代謝産物の生合成系に焦点を絞り、それらの生合成系を遺伝子・酵素、反応レベルで精密に機能を解析する。さらに、これら多様な二次代謝産物の遺伝子情報を基盤とした生合成リデザインによる非天然型天然物の生産へと応用することを最終的な目的とする。

これらの抗生物質は可変部分と共通部分を有しており、構造の多様性を遺伝子・酵素・反応の視点から精密機能解析し、リデザインする格好の対象である。二次代謝に関わる酵素群は、進化学的に必ずしも最適化されておらず、人為的かつ積極的なリデザインによる改変・機能向上の可能性が大きい。これは非天然型化合物の合理的生合成リデザインを行えることを意味している。この視点に立ち本研究では、アミノグリコシド系抗生物質およびポリケチド系抗生物質の生合成系に存在する特徴的な生合成酵素群を中心にして、その触媒する反応情報と反応機構の情報、立体構造情報、基質認識と反応速度論的情報、二次代謝系に占める位置、塩基配列およびゲノム中での構成様式を含む遺伝子情報等々を系統的に解明集積して、それぞれの酵素遺伝子を改変するとともに関連遺伝子の挿入、破壊等を含む生合成リデザインを進めて、非天然型天然物の生合成リデザインへと展開することを目指す。

### 3. 研究の方法

本研究では、微生物二次代謝産物の生合成系の遺伝子情報の拡大に努めながら、多様な二次代謝産物の生合成系を遺伝子・酵素、反応レベルで精密に機能を解析する。さらに、これらの遺伝子情報を基盤とした生合成リデザインによる新物質生産への応用する

ことを最終的な目的としている。

我々は、世界に先駆けてアミノグリコシド系抗生物質やマクロラクタムポリケチド系抗生物質の生合成を遺伝子・酵素、反応レベルで明らかにしてきた。アミノグリコシド系抗生物質の多様な構造的特徴は、糖転移反応の基質特異性、糖転移反応後のデオキシ化、アミノ化やエピメリ化などの官能基修飾によって生まれる。また、ポリケチド系抗生物質の多様性の要因の1つとして、ポリケチド合成酵素の開始基質の多様性にある。低級脂肪酸のみならず、様々な脂肪酸あるいはアミノ酸までが開始基質に用いられ、ポリケチド抗生物質の多様性を生んでいる。マクロラクタム抗生物質はアミノ酸が開始基質に用いられ、ポリケチド系抗生物質の多様性を解析する格好の題材である。

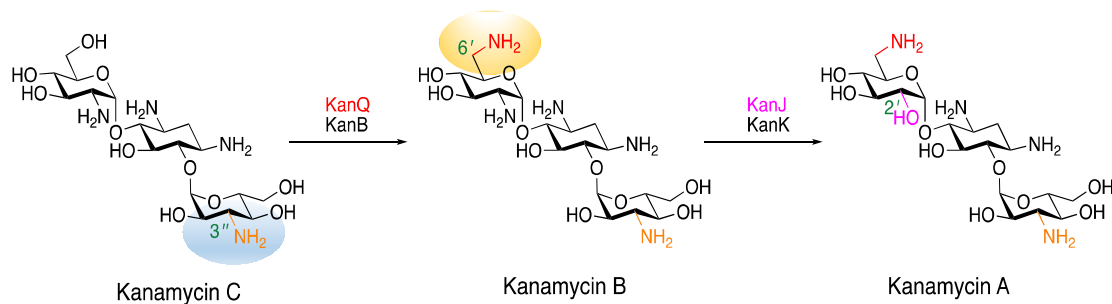
そこでまず、これらの生合成酵素群の反応機構の情報、立体構造情報、基質特異性の情報を有機化学あるいは構造生物学的な精密さで明らかにするとともに、得られたこれらの情報を統合的に活用して、試験管内酵素反応系および生産菌相互の遺伝子導入や遺伝子破壊、さらにはキメラ型酵素による抗生物質生産による多様性拡大の可能性を明らかにし、生合成リデザインによる新規な非天然型抗生物質や有用工業資源などの創製と生産へ向けて展開する。

#### 4. 研究成果

本研究では、以下に述べるアミノグリコシド系抗生物質カナマイシン、マクロラクタムポリケチド系抗生物質及びホスホマイシンの生合成酵素の機能解析を行い、成果を挙げてきた。

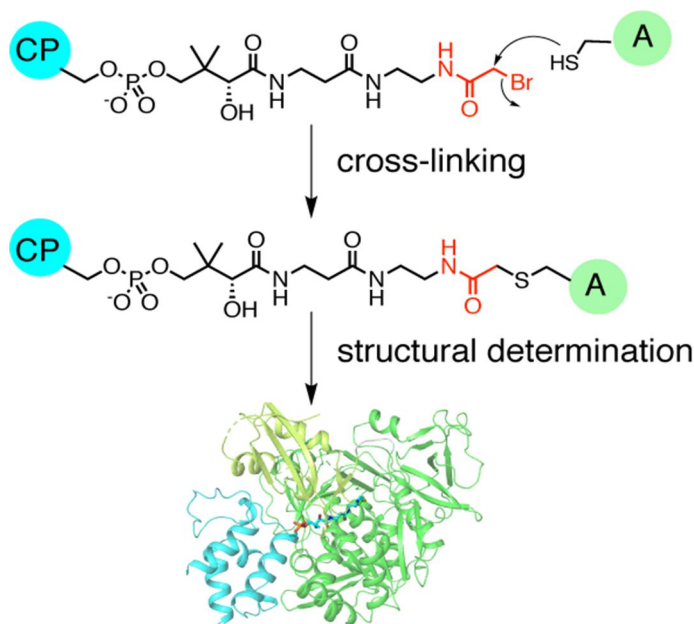
##### 1) アミノグリコシド系抗生物質カナマイシンの生合成酵素の機能解析

アミノグリコシド系抗生物質カナマイシンの生合成機構を詳細な酵素反応レベルで解明することを目的として、本年度は種々の酵素の発現を行い、主に基質特異性および基質認識機構の解明を行った。まず、脱水素酵素 KanD2 およびアミノ基転移酵素 KanS2 が3糖である3''-デアミノ-3''-ヒドロキシカナマイシン群(A,B,C)を認識し、KanD2 が補酵素としてNAD+を用い、3''位の水酸基の酸化、KanS2 アミノ基転移反応を行い、カナマイシンA,B,Cへと変換することを明らかにした。また、KanD2 と3''-デアミノ-3''-ヒドロキシカナマイシンとの複合体結晶の構造解析に成功し、詳細な基質認識機構を明らかにした。これにより、これまでに提唱されてきたカノサミンが生合成中間体であることを明確に否定できた。さらに、脱水素酵素 KanQ、2-オキシグルタル酸依存性ジオキシゲナーゼ KanJ の基質特異性を検討し、カナマイシンがカナマイシンからカナマイシンBを経由してカナマイシンAに至ることを明らかにし、カナマイシン生合成が段階的に進行することを提唱した。



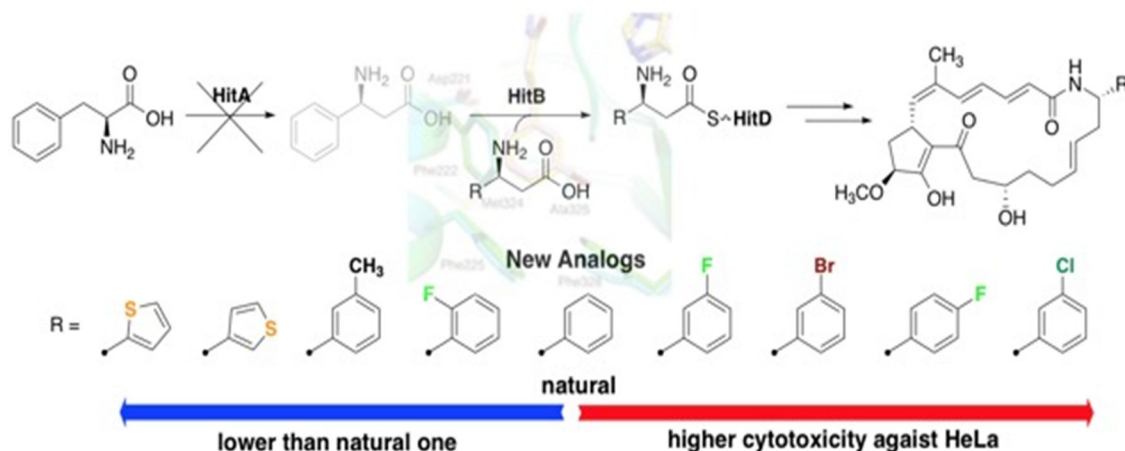
##### 2) ポリケチド合成酵素内におけるアシルキャリアタンパク質と他のドメイン間との相互作用解明

これまで未解明であったポリケチド合成酵素のアシルキャリアタンパク質とアシル基転移酵素およびアデニル化酵素とのタンパク質間相互作用を共有結合形成型のプローブを用いて、2者のタンパク質複合体の形成、結晶化、構造解析を世界に先駆けて成功し、タンパク質間相互作用を解明した。



### 3) マクロラクタムポリケチド系抗生物質類縁体の調製

マクロラクタム抗生物質に属するインセドニン及びヒタチマイシンの遺伝子破壊およびムタ生合成研究の結果、両者の類縁化合物を得ることに成功した。これにより、天然型とは異なった  $\beta$ -アミノ酸を取り込ませ、新たなマクロラクタム化合物の創製も期待できると考えている。これにより、当初の目的の一つであった。遺伝子情報を基盤とした生合成リデザインによる新物質生産への応用に成功したものと考えられる。



### 4) ホスホマイシンの生合成経路の全容解明

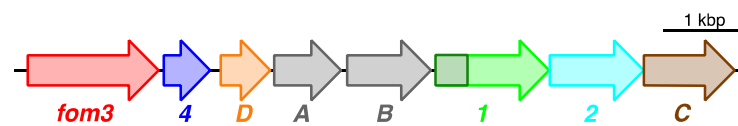
ホスホマイシンは1969年に放線菌から単離された抗生物質であり、その幅広い抗菌活性から臨床にて常用されている抗菌薬である。構造的な特徴として、オキシラン環にメチル基とホスホン酸基が直接結合していることが挙げられる。この特異な分子構造の構築機構に興味を持たれ、古くから精力的に研究されてきた。ホスホマイシンの生合成はホスホエノールピルビン酸から始まる。まず、リン酸基転位酵素Fom1によって炭素-リン結合が形成され、続くFom2による脱炭酸反応、FomCによる還元反応を経て、2-ヒドロキシエチルホスホン酸 (HEP) へと変換される。次に、コバラミン依存ラジカルS-アデノシル-L-メチオニン (SAM) 酵素Fom3がHEPから (S)-2-ヒドロキシプロピルホスホン酸 ((S)-HPP) への変換反応を触媒すると推定されていた (Path A)。しかし、報告されているFom3の活性は非常に低いものだった。最後に、酸化酵素Fom4によってエポキシドが形成され、ホスホマイシンが生合成される。

2017年にFom1のN末端側に存在するドメインがHEPへのシチジリル基転移反応を触媒することが報告された。この報告を踏まえると、シチジリル化されたHEP (HEP-CMP) がFom3の真の基質である可能性が考えられた (Path B)。そこでFom3の機能解析に着手した。

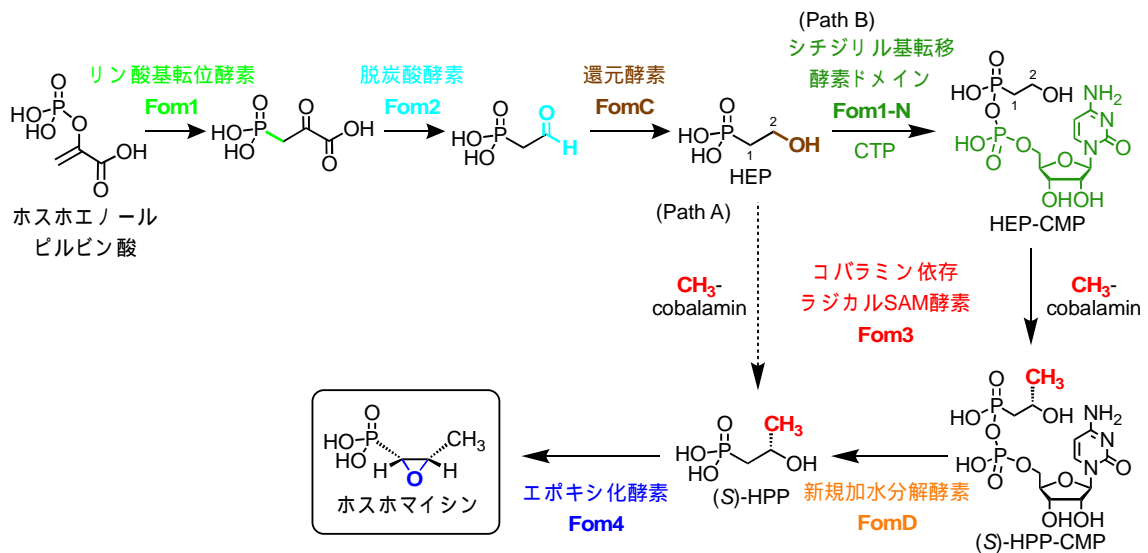
ラジカルSAM酵素は、鉄硫黄クラスターを補因子として生体内ラジカル反応を触媒す

る酵素群の一つである。鉄硫黄クラスターに配位した SAM が還元的に開裂することで 5'-デオキシアデノシルラジカル (5'-dA $\cdot$ ) を生じ、これが基質の不活性な C-H から水素原子を引き抜くことで、ラジカル反応を開始する。

鉄硫黄クラスター生合成マシナリーを発現させた大腸菌にて *fom3* 遺伝子を異種発現させて精製し、HEP-CMP を基質として嫌気条件にて反応させた結果、推定した通り、メチル化されたシチジリル 2-ヒドロキシプロピルホスホン酸 (HPP-CMP) が生成した。また、本反応では 5'-デオキシアデノシン (5'-dA) と S-アデノシル-L-ホモシステイン (SAH) がそれぞれ化学量論量生成した。さらに、生成した HPP-CMP は S 体であること、および、C2 位のジアステレオトピックな 2 つの水素原子のうち *pro-R* の水素原子が立体特異的に引き抜かれることが分かった。以上の結果から、Fom3 が触媒する C-メチル化反応の機構は図 2 に示すように推定された。すなわち、5'-dA $\cdot$  が HEP-CMP の C2 位の *pro-R* の水素原子を引き抜くことで生じたラジカル中間体に対して、引き抜かれた水素原子とは反対側からメチルコバラミン上のメチル基が転移して (S)-HPP-CMP が生成する、という機構である。シチジリル化された基質とメチルコバラミンが適切に配置されることで立体選択的な C-メチル化反応が触媒されると考えられる。なお、シチジリル化されていない HEP を HEP-CMP の代わりに反応させた時には 5'-dA が生成しなかったことから、HEP-CMP が Fom3 の真の基質であることが明らかとなった。



ホスホマイシン生合成遺伝子クラスター  
from *Streptomyces wedmorensis*



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 26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 Cieslak Jolanta, Miyanaga Akimasa, Takaishi Makoto, Kudo Fumitaka, Eguchi Tadashi	4. 巻 75
2. 論文標題 Functional and structural characterization of IdnL7, an adenylation enzyme involved in incednine biosynthesis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Crystallographica Section F Structural Biology Communications	6. 最初と最後の頁 299 ~ 306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1107/S2053230X19002863	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 Ishikawa Fumihiro, Miyanaga Akimasa, Kitayama Hinano, Nakamura Shinya, Nakanishi Isao, Kudo Fumitaka, Eguchi Tadashi, Tanabe Genzoh	4. 巻 58
2. 論文標題 An Engineered Aryl Acid Adenylation Domain with an Enlarged Substrate Binding Pocket	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 6906 ~ 6910
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201900318	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 Kudo Fumitaka, Zhang Jiahao, Sato Shusuke, Hirayama Akane, Eguchi Tadashi	4. 巻 20
2. 論文標題 Functional Characterization of 3-Aminobenzoic Acid Adenylation Enzyme PctU and UDP-N-Acetyl-D-Glucosamine: 3-Aminobenzoyl-ACP Glycosyltransferase PctL in Pactamycin Biosynthesis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ChemBioChem	6. 最初と最後の頁 2458 ~ 2462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbic.201900239	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 Kawasaki Daisuke, Chisuga Taichi, Miyanaga Akimasa, Kudo Fumitaka, Eguchi Tadashi	4. 巻 58
2. 論文標題 Structural Analysis of the Glycine Oxidase Homologue CmiS2 Reveals a Unique Substrate Recognition Mechanism for Formation of a -Amino Acid Starter Unit in Cremimycin Biosynthesis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemistry	6. 最初と最後の頁 2706 ~ 2709
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biochem.9b00444	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 Kawasaki Daisuke, Miyanaga Akimasa, Chisuga Taichi, Kudo Fumitaka, Eguchi Tadashi	4. 巻 58
2. 論文標題 Functional and Structural Analyses of the Split-Dehydratase Domain in the Biosynthesis of Macrolactam Polyketide Cremimycin	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemistry	6. 最初と最後の頁 4799 ~ 4803
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biochem.9b00897	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 Kudo Fumitaka, Tsunoda Takeshi, Yamaguchi Kaito, Miyanaga Akimasa, Eguchi Tadashi	4. 巻 58
2. 論文標題 Stereochemistry in the Reaction of the myo-Inositol Phosphate Synthase Ortholog Ari2 during Aristeromycin Biosynthesis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemistry	6. 最初と最後の頁 5112 ~ 5116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biochem.9b00981	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 Sato Shusuke, Kudo Fumitaka, Rohmer Michel, Eguchi Tadashi	4. 巻 59
2. 論文標題 Characterization of Radical SAM Adenosylhopane Synthase, HpnH, which Catalyzes the 5 - Deoxyadenosyl Radical Addition to Diploptene in the Biosynthesis of C35 Bacteriohopanepolyols	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 237 ~ 241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201911584	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 佐藤秀亮、工藤史貴、江口正	4. 巻 77
2. 論文標題 抗生物質ホスホマイシン生合成の全貌解明	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 378 ~ 379
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 Kudo Fumitaka, Miyanaga Akimasa, Eguchi Tadashi	4. 巻 46
2. 論文標題 Structural basis of the nonribosomal codes for nonproteinogenic amino acid selective adenylation enzymes in the biosynthesis of natural products	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology	6. 最初と最後の頁 515 ~ 536
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10295-018-2084-7	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 Kudo Fumitaka, Miyanaga Akimasa, Eguchi Tadashi	4. 巻 46
2. 論文標題 Structural basis of the nonribosomal codes for nonproteinogenic amino acid selective adenylation enzymes in the biosynthesis of natural products	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology	6. 最初と最後の頁 515 ~ 536
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10295-018-2084-7	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 Miyanaga Akimasa, Ouchi Risako, Ishikawa Fumihiro, Goto Ena, Tanabe Genzoh, Kudo Fumitaka, Eguchi Tadashi	4. 巻 140
2. 論文標題 Structural Basis of Protein-Protein Interactions between a trans-Acting Acyltransferase and Acyl Carrier Protein in Polyketide Disorazole Biosynthesis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 7970 ~ 7978
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.8b04162	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 Watanabe Satoru, Ozawa Hiroaki, Kato Hiroaki, Nimura-Matsune Kaori, Hirayama Toshifumi, Kudo Fumitaka, Eguchi Tadashi, Kakinuma Katsumi, Yoshikawa Hirofumi	4. 巻 82
2. 論文標題 Carbon-free production of 2-deoxy-scyllo-inosose (DOI) in cyanobacterium <i>Synechococcus elongatus</i> PCC 7942	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 161 ~ 165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2017.1411777	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 Taichi Chisuga, Akimasa Miyanaga, Fumitaka Kudo, Tadashi Eguchi	4. 巻 292
2. 論文標題 Structural Analysis of the Dual Function Thioesterase SAV606 Unravels the Mechanism of Michael Addition of Glycine to an $\alpha,\beta$ -Unsaturated Thioester	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Biol. Chem.	6. 最初と最後の頁 10926-10937
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.M117.792549	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 Amagai Keita, Ikeda Haruo, Hashimoto Junko, Kozone Ikuko, Izumikawa Miho, Kudo Fumitaka, Eguchi Tadashi, Nakamura Takemichi, Osada Hiroyuki, Takahashi Shunji, Shin-ya Kazuo	4. 巻 7
2. 論文標題 Identification of a gene cluster for telomestatin biosynthesis and heterologous expression using a specific promoter in a clean host	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 3382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-03308-5	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 Sato Shusuke, Kudo Fumitaka, Kim Seung-Young, Kuzuyama Tomohisa, Eguchi Tadashi	4. 巻 56
2. 論文標題 Methylcobalamin-Dependent Radical SAM C-Methyltransferase Fom3 Recognizes Cytidylyl-2-hydroxyethylphosphonate and Catalyzes the Nonstereoselective C-Methylation in Fosfomycin Biosynthesis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochemistry	6. 最初と最後の頁 3519 ~ 3522
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biochem.7b00472	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 Su-Hee Cho, Seung-Young Kim, Takeo Tomita, Taro Shiraishi, Jin-Soo Park, Shusuke Sato, Fumitaka Kudo, Tadashi Eguchi, Nobutaka Funa, Makoto Nishiyama, Tomohisa Kuzuyama	4. 巻 12
2. 論文標題 Fosfomycin Biosynthesis via Transient Cytidylylation of 2-Hydroxyethylphosphonate by the Bifunctional Fom1 Enzyme	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 ACS Chem. Biol.	6. 最初と最後の頁 2209-2215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acschembio.7b00419	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 Akimasa Miyanaga, Ryuichi Takayanagi, Takashi Furuya, Ayano Kawamata, Tomohiro Itagaki, Yoshiharu Iwabuchi, Naoki Kanoh, Fumitaka Kudo, Tadashi Eguchi	4. 巻 18
2. 論文標題 Substrate Recognition by a Dual Functional P450 Monooxygenase Involved in FD-891 Biosynthesis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 ChemBioChem	6. 最初と最後の頁 2179-2187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbic.201700429	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 Akane Hirayama, Jinmiao Chu, Ena Goto, Fumitaka Kudo, Tadashi Eguchi	4. 巻 19
2. 論文標題 NAD <sup>+</sup> -Dependent Dehydrogenase PctP and PLP-Dependent Aminotransferase PctC Catalyze the First Post-glycosylation Modification of Sugar Intermediate in Pactamycin Biosynthesis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ChemBioChem	6. 最初と最後の頁 126-130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbic.201700483	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 Fumitaka Kudo, Takeshi Tsunoda, Makoto Takashima, Tadashi Eguchi	4. 巻 17
2. 論文標題 Five-membered Cyclitol Phosphate Formation by a myo-Inositol Phosphate Synthase Ortholog in the Biosynthesis of the Carbocyclic Nucleoside Antibiotic Aristeromycin	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 ChemBioChem	6. 最初と最後の頁 2143-2148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbic.201600348	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 Fumitaka Kudo, Takahiro Tokumitsu, Tadashi Eguchi	4. 巻 70
2. 論文標題 Substrate Specificity of Radical S-Adenosyl-L-methionine Dehydratase AprD4 and Its Partner Reductase AprD3 in the C3'-Deoxygenation of Aminoglycoside Antibiotics	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Antibiot.	6. 最初と最後の頁 423-428
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ja.2016.110	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 Jolanta Cieslak, Akimasa Miyanaga, Ryoma Takaku, Makoto Takaishi, Keita Amagai, Fumitaka Kudo, Tadashi Eguchi	4. 巻 85
2. 論文標題 Biochemical Characterization and Structural Insight into Aliphatic $\alpha$ -Amino Acid Adenylation Enzymes IdnL1 and CmiS6	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Proteins	6. 最初と最後の頁 1238-1247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/prot.25284	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 Miyanaga Akimasa, Takaku Ryoma, Takaishi Makoto, Tashiro Etsu, Kudo Fumitaka, Eguchi Tadashi	4. 巻 73
2. 論文標題 Generation of incednine derivatives by mutasynthesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Antibiotics	6. 最初と最後の頁 794 ~ 797
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41429-020-0329-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 Kudo Fumitaka, Takahashi Sotaro, Miyanaga Akimasa, Nakazawa Yuichiro, Nishino Kota, Hayakawa Yuki, Kawamura Koichi, Ishikawa Fumihiro, Tanabe Genzoh, Iwai Naeko, Nagumo Yoko, Usui Takeo, Eguchi Tadashi	4. 巻 16
2. 論文標題 Mutational Biosynthesis of Hitachimycin Analogs Controlled by the $\alpha$ -Amino Acid-Selective Adenylation Enzyme HitB	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 539 ~ 547
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscchembio.1c00003	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 Kudo Fumitaka, Kitayama Yukinobu, Miyanaga Akimasa, Numakura Mario, Eguchi Tadashi	4. 巻 22
2. 論文標題 Stepwise Post glycosylation Modification of Sugar Moieties in Kanamycin Biosynthesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ChemBioChem	6. 最初と最後の頁 1668 ~ 1675
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbic.202000839	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 Kudo Fumitaka, Mori Ayaka, Koide Mai, Yajima Ryo, Takeishi Ryohei, Miyanaga Akimasa, Eguchi Tadashi	4. 巻 85
2. 論文標題 One-pot enzymatic synthesis of 2-deoxy-scyllo-inosose from d-glucose and polyphosphate	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 108 ~ 114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bbb/zbaa025	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 Maruyama Chitose, Chinone Yukiko, Sato Shusuke, Kudo Fumitaka, Ohsawa Kosuke, Kubota Junya, Hashimoto Junko, Kozone Ikuko, Doi Takayuki, Shin-ya Kazuo, Eguchi Tadashi, Hamano Yoshimitsu	4. 巻 10
2. 論文標題 C-Methylation of S-adenosyl-L-Methionine Occurs Prior to Cyclopropanation in the Biosynthesis of 1-Amino-2-Methylcyclopropanecarboxylic Acid (Norcoronamic Acid) in a Bacterium	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 775 ~ 775
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom10050775	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 -

〔学会発表〕 計31件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 竹間琢自・澄本慎平・岩崎有紘・末永聖武・宮永顕正・工藤史貴・江口 正
2. 発表標題 リングピアペプチンB推定生合成遺伝子クラスター中にコードされる酵素の機能解析
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋壯太郎・中澤雄一郎・宮永顕正・工藤史貴・江口 正
2. 発表標題 マクロラクタム抗生物質ヒタチマイシン生合成酵素の基質特異性を利用した類縁体創製
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 栗原将平・宮永顕正・工藤史貴・江口 正
2. 発表標題 マクロラクタム抗生物質ヒタチマイシン生合成におけるアデニル化酵素とアシルキャリアプロテインの相互作用の解析
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川田 浩一、千菅 太一、宮永 顕正、工藤 史貴、江口 正
2. 発表標題 ヒセニスタチン生合成におけるアシル基転移酵素VinKとアシルキャリアタンパク質間の相互作用解析
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮永 顕正、千菅 太一、川崎 大輔、工藤 史貴、江口 正
2. 発表標題 クレマイシン生合成における3-アミノノナン酸ユニットに関わる酵素の構造機能解析
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 Fumihiro Ishikawa, Akimasa Miyanaga, Hinano Kitayama, Fumitaka Kudo, Tadashi Eguchi, Genzoh Tanabe
2. 発表標題 Reprogramming aryl acid adenylation domains for non-native building blocks
3. 学会等名 258th National Meeting of the American Chemical Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kosuke Kishikawa, Akimasa Miyanaga, Fumitaka Kudo, Tadashi Eguchi.
2. 発表標題 Engineering of macrocyclic polyketides biosynthesis in <i>Streptomyces graminofaciens</i>
3. 学会等名 The 4th A3 Foresight Symposium on Chemical & Synthetic Biology of Natural Products (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sotaro Takahashi, Yuichiro Nakazawa, Koichi Kawamura, Akimasa Miyanaga, Fumitaka Kudo, Tadashi Eguchi
2. 発表標題 Engineering of hitachimycin biosynthesis
3. 学会等名 The 4th A3 Foresight Symposium on Chemical & Synthetic Biology of Natural Products (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Daisuke Kawasaki, Taichi Chisuga, Akimasa Miyanaga, Fumitaka Kudo, Tadashi Eguchi
2. 発表標題 Biosynthetic studies on 3-aminononanoic acid starter unit of cremimycin
3. 学会等名 The 4th A3 Foresight Symposium on Chemical & Synthetic Biology of Natural Products
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 江口 正
2. 発表標題 1つの化合物から始まった20年にわたる天然物化学研究
3. 学会等名 第54回天然物化学談話会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北山幸延・宮永顕正・工藤史貴・江口 正
2. 発表標題 カナマイシン生成における脱水素酵素 KanD2 の基質認識機構
3. 学会等名 日本化学会 第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 張 家浩・平山 茜・工藤史貴・江口 正
2. 発表標題 抗腫瘍抗生物質パクタマイシンの生成におけるアデニル化酵素と糖転移酵素の機能解析
3. 学会等名 日本化学会 第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 後藤絵菜・大内理紗子・宮永顕正・工藤史貴・江口 正
2. 発表標題 ジソラゾール生成におけるアシル基転移酵素とアシルキャリアプロテイン間の相互作用解析
3. 学会等名 日本化学会 第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岸川皓典・宮永顕正・工藤史貴・江口 正
2. 発表標題 18 員環マクロライド抗生物質 Virustomycin A の生成遺伝子クラスター
3. 学会等名 日本化学会 第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川崎大輔・千菅太一・宮永顕正・工藤史貴・江口 正
2. 発表標題 マクロラクタム抗生物質クレマイシン生合成におけるsplit DH ドメインの機能解析
3. 学会等名 日本化学会 第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jolanta Cieslak, Akimasa Miyanaga, Fumitaka, Kudo, Tadashi Eguchi
2. 発表標題 Functional and structural analysis of unique adenylation enzyme ldnL7 involved in biosynthesis of macrolactam antibiotic incednine
3. 学会等名 日本化学会 第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 工藤史貴、平山茜、張家浩、宮永顕正、江口正
2. 発表標題 抗腫瘍抗生物質バクタマイシンの生合成研究
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 佐藤 秀亮、Kim Seung-Young、葛山 智久、工藤 史貴、江口 正
2. 発表標題 ホスホマイシン生合成における C-メチル化機構
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 中澤 雄一郎、宮永 顕正、工藤 史貴、江口 正
2. 発表標題 マクロラクタム抗生物質ヒタチマイシンの生合成におけるATP 依存リガーゼ HitB の基質特異性
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大内 理紗子、石川 文洋、後藤 絵菜、木村 真希、宮永 顕正、田邊 元三、工藤 史貴、江口 正
2. 発表標題 ポリケチド生合成におけるアシル基転移酵素とアシルキャリアタンパク質のクロスリンク反応の検討
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北山幸延・平山 茜・宮永顕正・工藤史貴・江口 正
2. 発表標題 カナマイシン生合成におけるカノサミン部位の構築機構
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山口 海斗、角田 毅、宮永 顕正、工藤 史貴、江口 正
2. 発表標題 ヌクレオシド系抗生物質アリステロマイシンの生合成における炭素五員環形成の立体化学
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高柳龍一、古谷隆、宮永顕正、工藤史貴、江口正、川又綾乃、岩淵好治、叶直樹
2. 発表標題 マクロライド系抗生物質FD-891の生合成におけるシトクロムP450酸化酵素GfsFの基質特異性
3. 学会等名 日本化学会第97春季年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐藤秀亮、工藤史貴、江口正、葛山智久
2. 発表標題 ホスホマイシン生合成におけるラジカルS-アデノシル-L-メチオニンC-メチル化酵素の機能解
3. 学会等名 日本化学会第97春季年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 平山茜、工藤史貴、江口正
2. 発表標題 抗腫瘍抗生物質バクタマイシンの生合成におけるアミノ基導入機構
3. 学会等名 日本化学会第97春季年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 工藤史貴、角田毅、宮永顕正、高島惇、江口正
2. 発表標題 ヌクレオシド系抗生物質アリステロマイシンの生合成遺伝子のゲノムマイニング
3. 学会等名 第58回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 佐藤 秀亮、工藤 史貴、Michel Rohmer、江口 正
2. 発表標題 バクテリオホパンポリオール生合成において炭素-炭素結合形成反応を触媒するラジカルSAM酵素HpnHの機能解析
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 武藤 舞、工藤 史貴、江口 正
2. 発表標題 ジテルペングリコシド抗生物質ソルダリンの麹菌異種発現系を用いた生合成解析
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永山 大希、中澤 雄一郎、宮永 顕正、工藤 史貴、江口 正
2. 発表標題 マクロラクタム抗生物質ヒタチマイシン生合成におけるポストPKS修飾酵素の機能解析
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平山 太一、工藤 史貴、江口 正
2. 発表標題 アナモックス菌の細胞膜成分ラダラン脂質の推定生合成中間体の合成研究
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡田 一步、平山 茜、工藤 史貴、江口 正
2. 発表標題 抗腫瘍抗生物質バクタマイシン生成における脱水素酵素PctPの基質特異性
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

江口・工藤研究室 <a href="http://www.chemistry.titech.ac.jp/~eguchi/index.html">http://www.chemistry.titech.ac.jp/~eguchi/index.html</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
---------	---------