

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：12601

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2017～2021

課題番号：17H06403

研究課題名(和文)カイメン 共生微生物間化学コミュニケーションの解析と有用共生微生物の可培養化

研究課題名(英文) Analysis of chemical communication between sponge and its symbionts and attempts to cultivate productive symbionts

研究代表者

松永 茂樹 (Matsunaga, Shigeki)

東京大学・大学院農学生命科学研究科(農学部)・教授

研究者番号：60183951

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 58,600,000円

研究成果の概要(和文)：内部が黄色のカイメン *Theonella swinhoei* (TSY) および内部が白色の *T. swinhoei* (TSW) を、それぞれ解離後分画して、いずれからも互いに異なる3種類以上の共生微生物 *Entotheonella* を取得し、本微生物の多様性を初めて明らかにした。カイメンのケミカルシグナルの存在下、種々条件を変えて *Entotheonella* の培養を試みたが、増殖は認められなかった。また、*Mycale* 属カイメンから分離した微生物叢をメタゲノム解析に付し、5種の共生微生物の全ゲノムデータを取得し、*mycalolide* の生合成遺伝子を含むバクテリアを同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

カイメン *Theonella swinhoei* および *Mycale* sp. に含まれる生物活性物質の生産者と目される共生微生物の分離および同定をおこなった。*T. swinhoei* から多数の *Entotheonella* を初めて見出し、カイメンにおける化合物生産の原点を明らかにした。また、*Mycale* sp. から目的化合物の生合成遺伝子を保有するバクテリアの同定をおこなった。これらの発見は、カイメン由来の有用物質の生産機構の解明の一助となり、共生微生物を用いた物質生産への道を開くものである。

研究成果の概要(英文)：Marine sponge *Theonella swinhoei* with yellow interior (TSY) and *T. swinhoei* with white interior (TSW) was each dissociated and fractionated to give more than three species of the symbiotic bacteria *Entotheonella* from each sponge sample, demonstrating the unreported diversity of the *Entotheonella*. The fractionated *Entotheonella* was each subjected to cultivation under a variety of conditions in the presence of the "chemical signal" of the host sponge, but the growth of the bacteria was not observed. On the other hand, the microbiota prepared from a marine sponge *Mycale* sp. was subjected to the metagenomic analysis, which gave the whole genome data of five symbiotic bacteria, permitting us to identify the bacteria which contained the biosynthetic gene cluster of *mycalolides*.

研究分野：天然物化学

キーワード：カイメン 共生 微生物

1. 研究開始当初の背景

(1) カイメン中のバクテリアによる化合物生産

海洋生物から発見される天然物は、植物や土壌微生物由来の化合物とは化学構造上の特徴が異なるため、新規骨格をもつ生物活性物質の探索資源として注目されている。とりわけ、海綿動物からは数多くの生物活性物質が発見されている。例えば、クロイソカイメン由来の抗腫瘍物質ハリコンドリンBの部分構造を用いて、転移性乳がんの治療薬(商品名ハラベン)が開発されている。ある種のカイメンでは、体内に存在する微生物がカイメンの体積の40%を占めることが知られている。カイメンには1000種以上の微生物が共生することも稀ではなく、これらの微生物がカイメン由来の多様な二次代謝産物の生産者と考えられてきたが、その詳細は明らかにされていない。

(2) イシカイメン目カイメンの化合物生産に関する微生物

研究代表者はスイス工科大学の Piel 教授との 10 年に及ぶ共同研究の結果、八丈島産の内部が黄色のカイメン *Theonella swinhoei* (TSY) に含まれる 30 種以上の化合物が、短い数珠状の形態を取る共生微生物 *Entotheonella* により生産されることを、遺伝子レベルで明らかにした。*Entotheonella* は 16S rRNA の塩基配列が他の微生物とは大きく異なるクレードを形成することから、新たな微生物門として提唱した Tectomicrobia 門に属することを明らかにした。その後、イシカイメン目の別種カイメンに共生する *Entotheonella* が calyculin, swinholide, misakinolide, theonellamide などの、構造が複雑で顕著な生物活性を示す化合物を生産することが明らかにされ、*Entotheonella* が示す化合物生産能の高さが証明されている。*Entotheonella* が生産する化合物の多様性は、医薬品の重要な供給源である放線菌に匹敵するとの見方もある。さらに、研究代表者は、*Entotheonella* がイシカイメン目以外のカイメンにも広く分布することを見出しているが、それらの *Entotheonella* の化合物生産への関与の度合いは不明である。研究代表者は、TSY に含まれる抗真菌物質 aurantoside の生産者(微生物 X)を見出したが、この微生物は *Entotheonella* とは異なる、カイメンに特有の新規微生物であった。微生物 X の TSY 以外のカイメンにおける分布ならびにその化合物生産能を現在解析中である。このように、カイメン由来のユニークな海洋天然物は、新規性が高い微生物により生産されるという知見が集積してきた。とりわけ、*Entotheonella* には顕著に高い化合物生産能を示すものがあるため、放線菌に続く次世代の産業用微生物として期待されている。

(3) カイメンに特有の成分であるトリソキサゾールの生産生物の謎

Kabiramide および mycalolide は、環内に 3 連結したオキサゾール環を含むマクロライド(トリソキサゾールマクロライド)であるが、このような構造上の特徴を有する化合物は、海洋環境中に生息する生物だけから見出されている。これらの化合物は、カイメンによって生産され、その捕食者のミカドウミウシに食物連鎖を通して移行する。ミカドウミウシの体表に高濃度で分布することで肉食魚からの攻撃を防ぎ、他方では、放出卵塊中に高濃度で分布させることによって、卵の捕食を逃れていると考えられている。トリソキサゾールマクロライドは顕著な生物活性を示すため、有効利用が求められているが、化学構造が複雑なため化学合成による供給には限界がある。部分構造がシアノバクテリア由来のマクロライドによく似ているため、微生物起源と考えられているが、カイメン中での生産機構は不明である。

2. 研究の目的

以下の 5 項目の研究を通して、本研究の目的を達成する。

(1) *Entotheonella* ならびにその他の共生微生物が生産する可能性がある二次代謝産物の探索
過去に *Entotheonella* の培養に成功したとの報告はない。これまでに入手された *Entotheonella* が難培養性であったとしても、可培養性の *Entotheonella* を発見できる可能性がある。*Entotheonella* はイシカイメン目以外のカイメンにも含まれることが知られている。そこで、カイメンの含有成分を広く調べることを通じて、*Entotheonella* による生産の可能性が高い化学構造上の特徴を有する成分を含むカイメンを探す。有望なカイメンを特定できれば、それらのカイメンを採集直後に分画実験に付して、共生微生物の調査を行う。

(2) カイメンに含まれる *Entotheonella* の生物学的研究

Entotheonella は幅広い分類群のカイメンから検出されているが、イシカイメン目以外のカイメンから分離された例はなく、イシカイメン目からもこれまでに *Theonella* 属カイメンから 4 種類、*Discodermia* 属カイメンから 1 種類が知られるのみである。そこで、本研究では、TSY に加えて、内部が白色の *Theonella swinhoei* (TSW) の *Entotheonella* を分画して、含有成分およびゲノム配列などを調べることで、それぞれの *Entotheonella* の生物学的特性を調べることを目的とする。

(3) カイメン中の化学シグナルを利用した *Entotheonella* の可培養化
カイメン中で *Entotheonella* が安定に存在して増殖していることは疑いようのない事実である。しかし、カイメンの体外では *Entotheonella* の寿命は短く、増殖が観察されたことはない。カイメンの体内に近い条件を再現することによって、*Entotheonella* を人工培養することを目的とする。

(4) TSY 中の抗カビ成分である aurantoside の生産機構の解析

Aurantoside の生産者を特定し、その生合成機構を明らかにすることを目的とする。

(5) カイメン *Mycale* sp.におけるトリソキサゾールマクロライドの生産機構の解析

Mycalolide の生産者を特定し、その生合成機構ならびに化合物の存在意義を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) *Entotheonella* ならびにその他の共生微生物が生産する可能性がある二次代謝産物の探索
南西諸島の深海においてドレッジによりカイメンを採取し、抽出物を LCMS 分析および生物活性スクリーニングに供して、活性成分の単離・構造決定を行う。*Entotheonella* またはそれ以外の微生物による生産の可能性が疑われる成分を含むカイメンについて、サンプルを再度取得し、共生微生物の調査を行う。

(2) カイメンに含まれる *Entotheonella* の生物学的研究

解離カイメンを濾過、遠心分離、密度勾配遠心分離などに付して、数珠状に短く連結した微生物を精製する。得られた微生物を LCMS 分析やゲノム解析に付して、それぞれの微生物の性状を調べる。

(3) カイメン中の化学シグナルを利用した *Entotheonella* 可培養化

カイメンは、解離後再集合して、カイメンが再生されるとの報告がある。再集合は共生微生物を含めて達成されると考えられる。すなわち、再集合させたカイメンを成長させることができるなら、その内部に含まれる共生微生物のカイメンの化学シグナル存在下での可培養化につながる。そこで、解離カイメンの再集合を試みる。

人工培養に供する *Entotheonella* は良好な状態で取得する必要がある。すなわち、解離後速やかに、短段階で *Entotheonella* を調製することが求められる。そのようにして *Entotheonella* を調製し、培養に供する。カイメンの化学シグナル存在下(カイメン体内での培養およびカイメンエキス添加培地での培養)ならびに、難培養性の海洋微生物の培養条件を参考にする。

(4) TSY 中の抗カビ成分である aurantoside の生産機構の解析

Aurantoside は赤色を呈するため、その生産菌は赤色を呈することが予想される。そこで、TSY から赤色を呈する微生物を探し出してその性状を調べる。

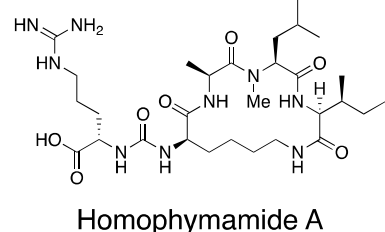
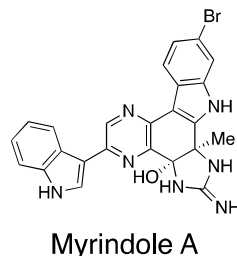
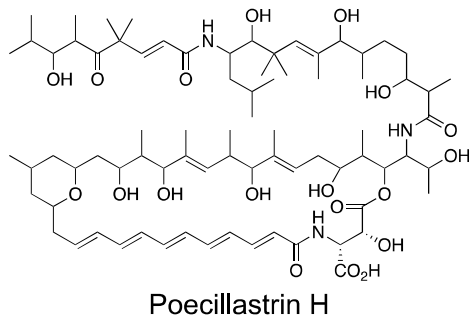
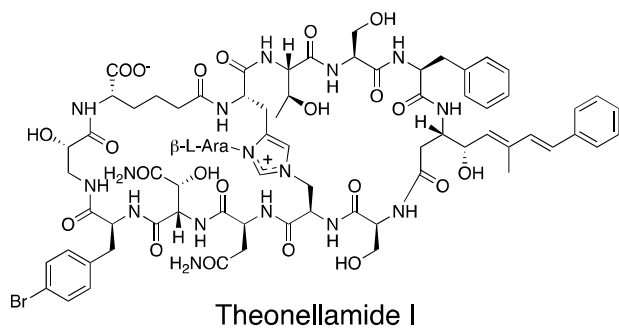
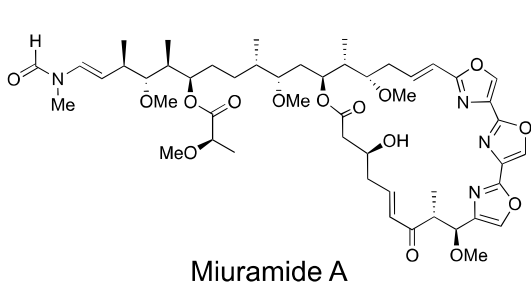
(5) カイメン *Mycale* sp.におけるトリソキサゾールマクロライドの生産機構の解析

熊本県上天草市および三重県鳥羽市に生息する *Mycale* sp.を研究対象とする。まず生殖活動の時期に放出される胚および幼生を取得する。ついで、カイメンの成体、胚および幼生から微生物画分を得て、それぞれからメタゲノムを抽出する。得られたメタゲノムを Illumina HiSeq および Minion によるメタゲノム解析に付す。解析で得られたリードをアセンブルし、二次代謝産物の生合成遺伝子解析ソフト antiSMASH にて解析をおこなう。微生物叢解析はメタゲノムを抽出後、16S rRNA の V3-V4 領域を PCR で増幅し、アンプリコンを Illumina Miseq にて解析をおこなう。

4. 研究成果

(1) *Entotheonella* ならびにその他のカイメンの共生微生物が生産する可能性がある二次代謝産物の探索

共生微生物起源の化合物として、油壺産 *Mycale* sp.からトリソキサゾールマクロライドの miuramide 類、TSY から theonellamide I を見出した。また、深海産カイメンから、poecillastrin 類、stellatolide H、microsclerodermin 類、metachromin 類、myrindole A、calyxoside B、および homophymamide A などを見出した。これらの化合物は、その化学構造式の特徴から、*Entotheonella* を含む共生微生物起源が予想される。Miuramide に関しては、カイメンが浅海性であるため、再度取得した同種カイメンをメタゲノム解析に付し、生合成遺伝子クラスターの取得に成功した。しかし、化合物を生産する微生物の同定には到っていない。Theonellamide I の生産者については後述する。これら以外の化合物は南西諸島でドレッジによって採取されたものであった。COVID19 の感染拡大のため航海が実施されず、新鮮なカイメンの取得を行えなかった。したがって、化合物の生産微生物に関する研究に着手できなかった。



(2) カイメンに含まれる *Entotheonella* の生物学的研究

TSY を解離後、ナイロンメッシュを用いる分画、分画沈殿、および、密度勾配遠心分離に付し、短い数珠状の共生微生物である *Entotheonella* を複数種取得した。分画した *Entotheonella* を抽出後、LCMS 分析に付すことにより、各カイメン個体に共通に含まれる onnamide を生産する種類と、およそ 1 割のカイメン個体にだけ含まれる theonellamide I を生産する種類を分けることができた。さらに、TSW 中の *Entotheonella* についても、分画と LCMS 分析を同様に行い、マクロライドの misakinolide を高濃度で含有する種類と theonellamide を高濃度で含有する種類が異なることを明らかにした。現在、それぞれの *Entotheonella* のゲノム解析を行なっている。また、calyculin A を含む *Discodermia calyx* に含まれる *Entotheonella* のゲノム解析をおこない、calyculin A および kasumigamide の生合成遺伝子を含むゲノム情報を取得した。

(3) カイメン中の化学シグナルを利用した *Entotheonella* 可培養化の試み

T. swinhoei の解離物の再集合・再生が可能となれば、その中に存在する *Entotheonella* のカイメン由来のシグナルの解明につながる、との仮定のもと、TSY と TSW の再集合を条件を種々変えて試みたが、解離カイメンを安定してシャーレの底に定着させることはできなかった。そこで、わが国沿岸の浅海に生息し、過去にカイメンが再生するとの報告がある、クロイソカイメン、ムラサキカイメン、ダイダイイソカイメンおよびホソナガザラカイメンを用いて、再集合実験をこころみた。首尾よく実施できれば、*Entotheonella* を添加して再集合実験を行うことを想定した。いずれのカイメンの場合も、解離物はシャーレの底に付着し、ゆるい集合体を形成したが、時間の経過とともにいはがれ、カイメンが再生することはなかった。このような結果から、再集合を経た *Entotheonella* の増殖は不可能と判断し、*Entotheonella* 単体の増殖を試みることにした。TSY および TSW をそれぞれを解離後、遠心分離によって *Entotheonella* を高濃度で含む画分を得た。カイメン中に "diffusion chamber" や中空糸膜を挿入し、カイメンの体液に接触する条件を設定した。その中に *Entotheonella* 画分を添加した。経時的に装置内の *Entotheonella* を調べたが、その増殖は認められず、数週間後には添加した *Entotheonella* は消失した。ついで、カイメンの抽出物の有無および様々な栄養素の添加・不添加など、培地の組成を変化させて、人工培地を用いた *Entotheonella* の培養を試みた。いずれの条件であっても、増殖の早い小型微生物が爆発的に増えたため、純度の低い *Entotheonella* 画分を用いる培養を断念した。そこで、密度濃度勾配遠心分離により分画した純度の高い *Entotheonella* 画分を用いて培養を試みた。固体培地、液体培地、二層培養、軟寒天培地など、種々の条件下で培養を行ったが、*Entotheonella* の増殖は認められなかった。

(4) TSY 中の抗カビ成分である aurantoside の生産機構の解析

アシルテトラミン酸とクロル化された長鎖脂肪酸が縮合した構造の、aurantoside の生合成遺伝子は、*Entotheonella* 中に見出されなかった。*Entotheonella* 以外に、赤色を呈する数珠状の微生物が見出されたため、これを分離してゲノム解析に付したところ、aurantoside の生合成遺伝子を見出すことができた。

(5) カイメン *Mycale* sp.におけるトリスオキサゾールマクロライドの生産機構の解析
カイメン *Mycale* sp.のメタゲノムデータをもとに、mycalolide 類の生産微生物および生合成遺伝子の探索をおこなった。各遺伝子のモジュールを詳細に解析した結果、約 110 kb からなる遺伝子クラスターが mycalolide 類の生合成に関与していることを明らかにした。さらに、Minion を用いた長鎖 DNA 解析をおこない、Illumina HiSeq で得られたリードで補正をおこなったところ、微生物叢に含まれる複数の微生物の全ゲノム解析に成功し、mycalolide の生合成遺伝子と微生物 A の 16S rRNA が同一ゲノム上に存在したことから、微生物 A が mycalolide 生産菌であると決定した。なお、微生物 A は blast 解析で *Coralimargarita akajimensis* と最も近い相同性を示したが、その一致度が 86%であった。ついで、カイメンの成体、胚、および幼生における微生物叢解析をおこなったところ、生活環の全てのステージで微生物 A の存在を確認した。また、幼生に含まれる微生物叢のメタゲノム解析においても、mycalolide 生合成遺伝子を検出した。これらの結果から、mycalolide 生産菌は親から子へ垂直伝播することが明らかとなった。すなわち、カイメンの生体防御を担う化合物を生産する微生物は、水平伝播によって移行するのではなく、代々子孫へ受け継がれるシステムが確立されていると考えられた。現在、胚と幼生の切片を透過型電子顕微鏡による観察をおこなうことで、そのメカニズムの推定を試みている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Moosmann, P., Taniguchi, T., Furihata, K., Utsumi, H., Ise, Y., Morii, Y., Yamawaki, N., Takatani, T., Arakawa, O., Okada, S., Matsunaga, S.	4. 巻 23
2. 論文標題 Myrindole A, an antimicrobial bis-indole from a marine sponge Myrmekioderma sp.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 3477-3480
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c00922, 2021	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 Sugawara, K., Watarai, H., Ise, Y., Yokose, H., Morii, Y., Yamawaki, N., Okada, S., Matsunaga, S.	4. 巻 19
2. 論文標題 Structure elucidation of calyxoside B, a bipolar sphingolipid from a marine sponge Cladocroce sp.: Determination of the position of a keto group in a long aliphatic chain through the use of Beckmann rearrangement.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mar. Drugs	6. 最初と最後の頁 287
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/md19060287, 2021	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 Kanki, D., Nakamukai, S., Ogura, Y., Takikawa, H., Ise, Y., Morii, Y., Yamawaki, N., Takatani, T., Arakawa, O., Okada, S., Matsunaga, S.	4. 巻 84
2. 論文標題 Homophymamide A, Heterodetic Cyclic Tetrapeptide from a Homophymia sp. Marine Sponge: A Cautionary Note on Configurational Assignment of Peptides That Contain a Ureido Linkage	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Nat. Prod.	6. 最初と最後の頁 1948-1850
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.1c00336, 2021	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 Kanki, D., Imai, K., Ise, Y., Okada, S., Matsunaga, S.	4. 巻 84
2. 論文標題 Sesterterpenes of Manoalide Class from a Luffariella sp. Deep-Sea Marine Sponge: Application of Asymmetric Dihydroxylation in Structure Elucidation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Nat. Prod.	6. 最初と最後の頁 1676-1680
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.1c00320, 2021	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 Tian Tian, Takada Kentaro, Ise Yuji, Ohtsuka Susumu, Okada Shigeru, Matsunaga Shigeki	4. 巻 76
2. 論文標題 Microsclerodermins N and O, cytotoxic cyclic peptides containing a p-ethoxyphenyl moiety from a deep-sea marine sponge <i>Pachastrella</i> sp.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 130997 ~ 130997
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2020.130997	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 Suo Rei, Watanabe Ryuichi, Takada Kentaro, Suzuki Toshiyuki, Oikawa Hiroshi, Itoi Shiro, Sugita Haruo, Matsunaga Shigeki	4. 巻 22
2. 論文標題 Heptavalinamide A, an Extensively N-Methylated Linear Nonapeptide from a Cyanobacterium <i>Symploca</i> sp. and Development of a Highly Sensitive Analysis of N,N-Dimethylvaline by LCMS	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 1254 ~ 1258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b04420	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 Hitora Yuki, Takada Kentaro, Ise Yuji, Woo Sau Pinn, Inoue Seiya, Mori Naoki, Takikawa Hiroshato, Nakamukai Shohei, Okada Shigeru, Matsunaga Shigeki	4. 巻 28
2. 論文標題 Metachromins X and Y from a marine sponge <i>Spongia</i> sp. and their effects on cell cycle progression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 115233 ~ 115233
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2019.115233	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 Nakamukai Shohei, Ise Yuji, Ohtsuka Susumu, Okada Shigeru, Matsunaga Shigeki	4. 巻 83
2. 論文標題 Isolation and identification of N6-isopentenyladenosine as the cytotoxic constituent of a marine sponge <i>Oceanapia</i> sp.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 1985 ~ 1988
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2019.1630258	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 Rei Suo, Kentaro Takada, Raku Irie, Ryuichi Watanabe, Toshiyuki Suzuki, Yuji Ise, Susumu Ohtsuka, Shigeru Okada, Shigeki Matsunaga	4. 巻 81
2. 論文標題 Poecillastrin H, a Chondropsin-type Macrolide with a Conjugated Pentaene Moiety, from a Characella sp. Marine Sponge	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Nat. Prod.	6. 最初と最後の頁 1295-1299
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.8b00180	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 Shohei Nakamukai, Kentaro Takada, Kazuo Furihata, Yuji Ise, Shigeru Okada, Yasuhiro Morii, Nobuhiro Yamawaki, Tomohiro Takatani, Osamu Arakawa, Kirk R. Gustafson, Shigeki Matsunaga	4. 巻 59
2. 論文標題 Stellatolide H, a cytotoxic peptide lactone from a deep-sea sponge Discodermia sp.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Tetrahedron Lett.	6. 最初と最後の頁 2532-2536
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2018.05.033	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 Rei Suo, Kentaro Takada, Hisanori Kohtsuka, Yuji Ise, Shigeru Okada, Shigeki Matsunaga	4. 巻 81
2. 論文標題 Miuramides A and B, trisoxazole macrolides from a Mycale sp. marine sponge that induce a protrusion phenotype in cultured mammalian cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Nat. Prod.	6. 最初と最後の頁 1108-1102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.8b00101	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 Kazuya Fukuhara, Kentaro Takada, Ryuichi Watanabe, Toshiyuki Suzuki, Shigeru Okada, Shigeki Matsunaga	4. 巻 81
2. 論文標題 Colony-wise Analysis of a Theonella swinhoei Marine Sponge with a Yellow Interior Permitted the Isolation of Theonellamide I	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Nat. Prod.	6. 最初と最後の頁 2595-2599
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.8b00591	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 Kentaro Takada, Raku Irie, Rei Suo, Shigeki Matsunaga	4. 巻 80
2. 論文標題 Resolution of the Confusion in the Assignments of Configuration for the Ciliatamides, Acylated Dipeptides	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Nat. Prod.	6. 最初と最後の頁 2845-2849
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.7b00684	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 Raku Irie, Kentaro Takada, Yuji Ise, Susumu Ohtsuka, Shigeru Okada, Kirk R. Gustafson, Shigeki Matsunaga	4. 巻 19
2. 論文標題 Structure Revision of Poecillastrin C and the Absolute Configuration of the α -Hydroxyaspartic Acid Residue	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 5395-5397
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.7b02835	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 Raku Irie, Yuki Hitora, Yuji Ise, Shigeru Okada, Kentaro Takada, Shigeki Matsunaga	4. 巻 74
2. 論文標題 Poecillastrin E, F, and G, cytotoxic chondropsin-type macrolides from a marine sponge Poecillastra sp.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 1430-1434
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2018.01.037	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 Yi Sun, Rogie Royce Carandang, Yuta Harada, Shigeru Okada, Kazutoshi Yoshitake, Shuichi Asakawa, Yuichi Nogi, Shigeki Matsunaga, Kentaro Takada	4. 巻 16
2. 論文標題 Lactomycins A-C, Dephosphorylated Phoslactomycin Derivatives that Inhibit Cathepsin B, from the Marine-derived Streptomyces sp. ACT232	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mar. Drugs	6. 最初と最後の頁 70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/md16020070	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 9件 / うち国際学会 10件）

1. 発表者名 松永茂樹
2. 発表標題 生物活性海洋天然物の単離・構造決定
3. 学会等名 第23回天然薬物の開発と応用シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菅原憲二・岡田茂・松永茂樹
2. 発表標題 ゴン曾根産未同定種カイメン由来新規スフィンゴ糖脂質の単離と構造決定
3. 学会等名 日本水産学会春季大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神吉大地・中迎菖平・岡田茂・松永茂樹
2. 発表標題 サンゴ曾根産Neopeltidae科カイメン由来新規ペプチドの単離および構造決定
3. 学会等名 日本水産学会春季大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神吉大地・今井健・岡田茂・松永茂樹
2. 発表標題 大島新曾根産Luffariella属カイメン由来新規テルペン類の単離および構造決定
3. 学会等名 日本水産学会春季大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Matsunaga, S.
2. 発表標題 Biologically active sponge metabolites isolated through cell-based assays
3. 学会等名 12th International Marine Biotechnology Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tkada, K.
2. 発表標題 Natural products chemistry and chemical biology of sponge-derived secondary metabolites
3. 学会等名 International Workshop on Sponge Taxonomy (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tian, T., Takada, K., Okada, S., Matsunaga, S.
2. 発表標題 Microsclerodermins N-P from deep-sea marine sponges
3. 学会等名 令和2年度日本水産学会春季大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中迎昌平、岡田茂、松永茂樹
2. 発表標題 大島新曾根産カイメンからのノルトプセンチンBダイマーの単離および構造決定
3. 学会等名 令和2年度日本水産学会春季大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 神吉大地、中迎菖平、岡田茂、松永茂樹
2. 発表標題 未同定種カイメンから単離した新規環状ペプチドの単離と構造
3. 学会等名 令和2年度日本水産学会春季大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 周防玲、高田健太郎、幸塚久典、伊勢優史、入江樂、渡邊龍一、鈴木敏之、大塚攻、岡田茂、松永茂樹
2. 発表標題 細胞の形態変化を指標とした大要天然物の探索
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 Shigeki Matsunaga
2. 発表標題 Biologically active marine metabolites isolated through cell-based assays
3. 学会等名 Fifty Years of Marine Natural Products, Ecology and Drug Development (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松永茂樹、高田健太郎、藤田雅紀
2. 発表標題 カイメンの二次代謝産物生産を可能にする化学コミュニケーション
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田添、高田健太郎、岡田茂、松永茂樹
2. 発表標題 Two cytotoxic cyclic peptides from an unidentified marine sponge
3. 学会等名 平成31年度日本水産学会春季大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中迎蒼平・岡田茂、松永茂樹
2. 発表標題 大島新曽根産カイメンからのイソペンテニルアデノシンの単離
3. 学会等名 平成31年度日本水産学会春季大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 周防玲、高田健太郎、岡田茂、松永茂樹
2. 発表標題 石垣島川平湾産のシアノバクテリアから見出した新規ペプチドの単離と構造決定
3. 学会等名 平成31年度日本水産学会春季大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高田健太郎
2. 発表標題 "海綿動物由来の細胞毒性物質を生産する共生微生物の発見と伝播機構の解明 "
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高田健太郎
2. 発表標題 海綿動物由来の細胞毒性物質を生産する共生微生物の発見と伝播機構の解明
3. 学会等名 日本農芸化学会2019年度大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福原和哉, 高田健太郎, 岡田茂, 松永茂樹
2. 発表標題 カイメンTheonella swinhoei 由来の分布に個体差のあるtheonellamide 類縁体の単離と構造決定
3. 学会等名 第35回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 入江樂, 人羅勇氣, 高田健太郎, 岡田茂, 松永茂樹
2. 発表標題 カイメン由来の抗腫瘍性物質poecillastrin 類の構造研究
3. 学会等名 第35回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 周防玲, 高田健太郎, 岡田茂, 幸塚久典, 松永茂樹
2. 発表標題 Mycale 属カイメンからの新規mycalolide 類縁体の単離と構造決定
3. 学会等名 第35回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shigeki Matsunaga, Kentaro Takada, Yuki Hitora, Reiko Ueoka, Shigeru Okada, Yuji Ise
2. 発表標題 Discovery and chemistry of biologically active marine natural products
3. 学会等名 International symposium "Fisheries science for future generation" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kentaro Takada
2. 発表標題 Biologically active secondary metabolites derived from marine-derived actinomycetes
3. 学会等名 International symposium "Fisheries science for future generation" (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Raku Irie, Kentaro Takada, Shigeru Okada, Shigeki Matsunaga
2. 発表標題 Structure investigation of poecillastrins
3. 学会等名 International symposium "Fisheries science for future generation" (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Akihiro Ninomiya, Yohei Katsuyama, Takefumi Kuranaga, Masayuki Miyazaki, Yuichi Nogi, Shigeru Okada
2. 発表標題 Structure and Biosynthesis of Surugamides
3. 学会等名 International symposium "Fisheries science for future generation" (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kazuya Fukuhara, Kentaro Takada, Shigeru Okada, Shigeki Matsunaga
2. 発表標題 Theonellamide H, a "Colony Dependent" Cytotoxic Peptide from the Marine Sponge Theonella swinhoei
3. 学会等名 International symposium "Fisheries science for future generation" (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Rei Suo, Kentaro Takada, Shigeru Okada, Shigeki Matsunaga
2. 発表標題 Isolation and actin assisted structure conversion of a trisoxazole macrolide
3. 学会等名 International symposium "Fisheries science for future generation" (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松永茂樹
2. 発表標題 生物活性海洋天然物の探索：単離、構造決定、構造訂正
3. 学会等名 第10回北里化学シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shigeki Matsunaga
2. 発表標題 Discovery and structure revision of biologically active marine natural products
3. 学会等名 2018 International symposium on marine natural products (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 入江樂、高田健太郎、岡田茂、松永茂樹、伊勢優史、大塚攻、Kirk R. Gustafson
2. 発表標題 カイメン由来の細胞毒性マクロライドpoecillastrin類の構造訂正
3. 学会等名 平成30年度日本水産学会春季大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 周防玲、高田健太郎、入江 樂、渡邊龍一、鈴木敏之、大塚攻、岡田茂、松永茂樹
2. 発表標題 Poecillastra属カイメン由来新規poecillastrin 類縁体の単離と構造決定
3. 学会等名 平成30年度日本水産学会春季大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 周防玲、高田健太郎、岡田茂、幸塚久典、松永茂樹
2. 発表標題 Cell-based assay によって Mycale属カイメンから見出したmiuramide 類の単離と構造決定
3. 学会等名 平成30年度日本水産学会春季大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	高田 健太郎 (Takada Kentaro) (90455353)	北里大学・海洋生命科学部・准教授 (32607)	

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
研究協力者	伊勢 優史 (Ise Yuji)	公益財団法人黒潮生物研究所・研究員 (86404)	

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