

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 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：2011～2014

課題番号：23108101

研究課題名（和文）環状テルペノイドおよびヌクレオシド系抗生物質生合成マシナリーの解明と再構築

研究課題名（英文）Studies on biosynthetic machineries for cyclic terpenoids and nucleoside antibiotics

研究代表者

大利 徹 (Dairi, Tohru)

北海道大学・工学（系）研究科（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） 35,700,000 円

研究成果の概要（和文）：糸状菌が生産するFusicoccinの12位水酸基を除去した誘導体が新規抗がん剤のリード化合物として期待されている。そこで生合成工学により、目的中間体を蓄積する菌株を育種した。カビ由来のインドールジテルペンの生合成に関与するプレニル基転移酵素PaxC、PaxD、AtmDの機能解析を行った。メナキノン新規生合成経路中間体であるフタロシンの生成機構の解明を行い、S-アデノシルメチオニン由来のアデノシルラジカルを直接基質に用いる新規酵素の機能解明に成功した。非タンパク性のアミノ酸をリン酸化し、次いでペプチドのアミノ基を求核剤に用いてアミドを形成する新規ペプチドリガーゼを見出した。

研究成果の概要（英文）：1. Fusicoccin A is a diterpene glucoside produced by the fungus *Phomopsis amygdali* and its derivative lacking the OH group at the 12-position is revealed to be a potential anti-cancer drug. We therefore constructed a mutant producing the desirable intermediate by biosynthetic engineering. 2. Three fungal prenyltransferases, PaxC, PaxD, and AtmD, all of which are responsible for biosynthesis of indole diterpene compounds, were characterized. 3. Aminodeoxyfutasine is the first intermediate in the new menaquinone biosynthetic pathway. We demonstrated that a radical S-adenosyl methionine enzyme (MqnE) catalyzed the addition of the adenosyl radical to the double bond of 3-[(1-carboxyvinyl)oxy]benzoic acid derived from chorismate by MqnA. 4. During the biosynthetic studies of pheganomycin, we identified a new ATP-grasp enzyme, which phosphorylated the non-proteogenic amino acids with ATP and the successive nucleophilic attack of the peptides.

研究分野：生合成工学

キーワード：生合成 インドールジテルペン 糸状菌 プレニルトランスフェラーゼ フタロシン ペプチドリガーゼ

## 1. 研究開始当初の背景

(1) フシコクシン生合成マシナリーの同定と再構築：糸状菌 *Phomopsis amygdali* が生産するフシコクシン A (FC) および糸状菌 *Cladosporium* sp. 501-7W が生産するコチレニン A (CN) はジテルペン配糖体であり、極めて類似した構造を持つ。しかし、CN のみがヒト急性白血病細胞 (HL-60) に対して分化誘導活性を示し、新規抗がん剤のリード化合物として有用であった。しかし、CN 生産菌は長期保存の間に増殖能を失い、当時 CN の新規調製は不可能な状況であった。

(2) インドールジテルペン生合成酵素の解析：インドールジテルペンは、糸状菌が生産する代表的なマイコトキシンであり古くから研究が行われてきた。その生合成研究は、Scott らにより paxilline 生産菌である糸状菌 *Penicillium paxilli* を用いて、主に遺伝学的手法により進められてきた。その結果、生合成遺伝子クラスター中の 6 つの遺伝子が paxilline の生成に必要であると示唆されていた。また及川らは、*Aspergillus oryzae* を用いて 6 つの遺伝子を異種発現させることにより個々の遺伝子の機能を明らかにしていた。

(3) ヌクレオシド系抗生物質生合成マシナリーの解明：大腸菌や枯草菌では、メナキノンの生合成は、コリスミ酸からスクシニル安息香酸を経る経路が既に明らかにされている。しかし筆者は、放線菌では新規経路（フタロシン経路）で生合成されることに気づき、その概略を 2008 年に明らかにした (Science, 321, 1670-1673 (2008))。

(4) ペプチドリガーゼ相同遺伝子の機能解析；つい最近筆者らは、非タンパク性のアミノ酸のカルボン酸をリン酸化し、次いでリボソームで合成されたペプチドのアミノ基を求核剤に用いてアミドを形成する新規ペプチドリガーゼを見出した。

## 2. 研究の目的

(1) フシコクシン生合成マシナリーの同定と再構築：構造活性相関試験で FC の 12 位の水酸基の存在が抗がん活性を妨げていることが判明した。そこで FC の生合成を解明し、12 位の水酸基が除去され、半合成に適した中間体 (FC H) 生産菌の創製を目的とした。

(2) インドールジテルペン生合成酵素の解析：初発反応を触媒し geranylgeranyl indole を生成する PaxC の真の基質や、クラスターに存在し、プレニル転移酵素と相同性を有する paxD の機能は不明なままである。また *A. flavus* が生産し paxilline の類縁体である

aflatrem の推定生合成遺伝子クラスターも同定されているが、プレニル転移酵素と相同性を有する atmD 遺伝子の機能解明は行われていない。そこで、組換え PaxC、PaxD および AtmD を用いた詳細な機能解明を目的とした。

(3) ヌクレオシド系抗生物質生合成マシナリーの解明：初発のフタロシン (FL) が生成する反応と MqnC が触媒するデヒポキサンチニルフタロシン (de-hypoxanthinyl futasosine (DHFL)) から cyclic DHFL が生成する反応が未解明のままであったことから全容解明を目的とした。

(4) ペプチドリガーゼ相同遺伝子の機能解析；新規ペプチドリガーゼのオーソログは放線菌など多様な微生物ゲノムに見いだされ、何れも個々に固有な遺伝子とクラスターを成していたことから、異種宿主発現により、それらの機能解明を行うことを目的とした。

## 3. 研究の方法

(1) フシコクシン生合成マシナリーの同定と再構築：フシコクシン生産菌からフシコクシン生合成遺伝子を取得し、組換え酵素を用いた in vitro 解析や遺伝子破壊により、12 位の水酸化遺伝子を同定し、遺伝子破壊により目的中間体生産菌を育種した。

(2) インドールジテルペン生合成酵素の解析：PaxC、PaxD および AtmD の cDNA を取得後、組換え酵素を用いた in vitro アッセイにより機能解明を行った。また、FC 生産菌のゲノム配列中に見出した、amyD に関しては、麹菌で強制発現させ cDNA を取得後、組換え酵素を調製して使用した。

(3) ヌクレオシド系抗生物質生合成マシナリーの解明：MqnC が触媒する反応に関しては、放線菌 *Streptomyces coelicolor* A3(2) の SCO4550 (MqnC) 組換え酵素を調製し in vitro 解析に用いた。初発のフタロシン (FL) が生成する反応に関しては、これまでに、SCO4506 (MqnA) が本反応に関与することを明らかにしているが、本酵素のみでは FC 生成が認められなかったことから、他の酵素が必要と考え、探索後、組換え酵素を用いて in vitro 解析に用いた。

(4) ペプチドリガーゼ相同遺伝子の機能解析；放線菌に見出した、新規ペプチドリガーゼのオーソログを含む遺伝子クラスターを、機能解明のため *Streptomyces lividans* を用いて異種宿主発現させた。次いで形質転換株を培養し、特異的代謝産物の同定を試みた。

## 4. 研究成果

(1) フシコクシン (FC) 生合成マシナリーの同定と再構築

FC 全生合成遺伝子クラスターの取得；以前筆者らは *P. amygdali* から FC の基本骨格をなすフシコッカジエン (FD) の生合成遺伝子を取得し、その周辺領域の解析を行ったが、一部分の遺伝子しか見だせなかった。そこで、*P. amygdali* のドラフトゲノム解析を行った結果、以前 FC 類縁体であるブラシセンの生産菌 *Alternaria brassicicola* から取得した FD の 8 位の水酸化に関与する P450 と高い相同性を有するオーソログである *orf5* を見出した。その周辺領域を探索した結果、約 21 Kb の DNA 断片内に、さらに 3 つの P450 遺伝子 (P450-3 (*orf7*), P450-4 (*orf10*), P450-5 (*orf13*))、糖転移 (*orf6*)、メチル基転移 (*orf8*)、アセチル基転移 2 つ (*orf9* と *orf12*)、プレニル基転移遺伝子 (*orf11*) の合計 9 個の遺伝子からなるクラスターを同定し、合計 13 個の FC 生合成遺伝子を同定した。

FC 生合成遺伝子群の機能解析

見出された P450 は、酵母を用いた異種発現、および相同組換えによる破壊実験により、P450-2 (ORF5)、P450-1 (ORF3)、P450-3 (ORF7)、P450-4 (ORF10) が、FD の 8、16、9、12 の位置を順次水酸化することが分かった。したがって、P450-5 (ORF13) は 19 位水酸化酵素と推定される。その他の修飾酵素に関しては、それぞれを組換え酵素として発現させ *in vitro* アッセイで活性を検出できた。以上により、フシコクシン生合成マシナリーの全容を解明した。

12 位の水酸基が除去された FC H 生産性を、*orf10* 破壊株を用いて検討した結果、野生株が生産する FC 以上の生産性が認められ、他の FC 関連化合物の副生もほとんど見られなかった (95% 以上)。FC H からは、CN 以上の活性を有する抗がん剤が容易に合成できることから当初の目的を達成した。

(2) インドールジテルペン生合成酵素の解析

PaxC の機能解析：組換え PaxC 酵素を用いて解析を行った結果、indole-3-glycerol phosphate (IGP) と indole が基質となったが、速度定数を求めた結果、IGP が真の基質であると推定された。

PaxD の機能解析：paxilline 生合成遺伝子クラスターには、プレニル転移酵素と相同性を有する *paxD* が存在する。組換え酵素と paxilline を基質に用いて機能解析を試みた結果、paxilline の 21,22 位を regular 型でダイプレニル化する反応を触媒した。カビのプレニル基転移酵素はモノプレニル化する例しか報告が無く、PaxD はダイプレニル化を触媒する初めての例である。

AtmD の機能解析：*A. flavus* は、paxilline の類縁体である aflatrem と  $\beta$ -aflatrem を生産し、Scott らにより生合成遺伝子クラスターも同定されている。クラスター内には、プ

レニル転移酵素と相同性を有する *atmD* 遺伝子が存在することから、paxilline と組換え酵素を用いて解析を行った結果、20 位または 21 位を reverse 型でモノプレニル化する反応を触媒した。

AmyD の機能解析：FC A 生産菌 *P. amygdali* から *amyD* の cDNA を取得できなかった。そこで、*amyD* を麹菌内で強制発現させ cDNA を取得後、組換え酵素を用いて機能解析を行った。その結果、AmyD は paxilline の 20 位と 21 位に regular 型でダイプレニル化する活性を有していた。

また、上記の糸状菌由来の 3 つのプレニル転移酵素、PaxD、AtmD、AmyD の基質特性をさらに検討した。有機合成した非天然型のインドール誘導体 139 サンプルを北大・及川研から供与を受け、これら酵素の基質となり得るか検討した。その結果、AtmD が最も許容性が高く 8 つの化合物が基質となり、殆どの基質で複数の生成物が得られた。また、変換率に関しても AtmD が高い活性を示し、最大、40% の値が得られた。

(3) ヌクレオシド系抗生物質生合成マシナリーの解明：MqnC が触媒する反応に関しては、*S. coelicolor* の SCO4550 と、より熱安定と考えられる好熱菌 *Thermus thermophilus* 由来の MqnC の組換え酵素発現系を構築後、Texas A & M 大学の T. Begley 教授との共同研究を行い、MqnC の酵素活性の検出に成功し、そのユニークな反応機構を推定した。

初発反応に関しては、更なる遺伝子・酵素が関与すると推定し探索を行った。その過程で、新規経路の遺伝子群をゲノム解析が終了した微生物に再探索すると、多くの場合、個々の遺伝子は染色体上に分散しているが、好熱放線菌である *Acidothermus cellulolyticus* では遺伝子群が 2 箇所にクラスターを成しており、その一方にアデノシンデアミナーゼ遺伝子 (*Acel\_0264*) が含まれていた。微生物では関連遺伝子がクラスターを成す場合が多いことから、本酵素の新規経路への関与を最初に検討した。化学合成したアミノ体のフタロシン (アミノデオキシフタロシン、AFL と略す) と組換えアデノシンデアミナーゼを反応させた結果、予想通り FL が生成した。また、本菌株が持つ MqnB (フタロシンの核酸の塩基部分を除去する酵素) は、AFL に作用せず、FL のみに作用した。したがって放線菌ではコリスミ酸  $\rightarrow$  AFL  $\rightarrow$  FL  $\rightarrow$  デヒポキサチニルフタロシン (de-hypoxanthinyl fufalosine (DHFL)) の順番で生合成されると推定された。

他方ピロリ菌の持つ MqnB は他の菌株の MqnB と相同性が低い。実際、組換え MqnB と FL を反応させても DHFL の生成は認められなかった。そこで、AFL と反応させた結果、DHFL が生成したことから、ピロリ菌ではコリスミ酸  $\rightarrow$  AFL  $\rightarrow$  DHFL の順番で生合成さ

れると推定された。以上の結果から、新規経路の初発反応の生成物は AFL であること、その後の DHFL 生成経路には多様性があることが判明した。

上述したように *A. cellulolyticus* では、新規経路遺伝子がクラスターを成していると推定された。このクラスター中には、ラジカル SAM 酵素と総称される酵素遺伝子が含まれていた (*AceL\_0259*, *mqnE*)。同様に、*S. coelicolor* においても、ラジカル SAM 酵素である SCO4494 (*mqnE*) がプレニル転移酵素 (SCO4491、大腸菌経路の *menA* に相当) とクラスターを成していた。そこでこれらの酵素が AFL の生成に関与する可能性を検討した。最初に、SCO4494 遺伝子を破壊した結果、完全ではないものの MK 要求性となった。そこで *in vitro* で実証するために、T. Begley 教授との共同研究を行った結果、予想通り、SCO4506 (*MqnA*) と SCO4494 (*MqnE*) のみで AFL が生成することが分かった。興味深いことに、通常ラジカル SAM 酵素は、*S*-アデノシルメチオニン由来のアデノシルラジカルが反応の起点となり、種々のラジカル反応を触媒するのに対し (触媒的役割) SCO4494 は、生じたアデノシルラジカルそのものを基質として使い、SCO4506 (*MqnA*) により生じた芳香環化したコリスミ酸に付加することが分かった。

(4) ペプチドリガーゼ相同遺伝子の機能解析; データベース検索により見出した 4 つの新規ペプチドリガーゼについて、クラスターを成していると予想された周辺遺伝子群とともに *S. lividans* で異種宿主発現した結果、何れにおいても特異的生産物を検出できた。現在構造解析を行っている。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 13 件) 全て査読有

- 1 M. Noike, T. Matsui, K. Ooya, I. Sasaki, S. Ohtaki, Y. Hamano, C. Maruyama, J. Ishikawa, Y. Satoh, H. Ito, H. Morita and T. Dairi, A peptide ligase and the ribosome cooperate to synthesize the peptide pheganomycin. *Nat. Chem. Biol.*, **11**, 71-76 (2015). doi: 10.1038/nchembio.1697.
- 2 C. Liu, M. Noike, A. Minami, H. Oikawa, and T. Dairi. A fungal prenyltransferase catalyzes the regular di-prenylation at positions 20 and 21 of paxilline. *Biosci. Biotech. Biochem.*, **78**, 448-454 (2014). doi: 10.1080/09168451.2014.882759.
- 3 C. Liu, M. Noike, A. Minami, H. Oikawa, and T. Dairi. Functional analysis of a prenyltransferase gene (*paxD*) in the paxilline biosynthetic gene cluster, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **98**, 199-206 (2014). doi: 10.1007/s00253-013-4834-9.
- 4 C. Liu, A. Minami, M. Noike, H. Toshima, H. Oikawa, and T. Dairi. Regiospecificities and prenylation mode specificities of the fungal indole diterpene prenyltransferases, *AtmD* and *PaxD*. *Appl. Environ. Microbiol.*, **79**, 7298-7304 (2013). doi: 10.1128/AEM.02496-13.
- 5 L.E. Cooper, D. Fedoseyenko, S.H. Abdelwahed, S.H. Kim, T. Dairi, and T.P. Begley, In vitro reconstitution of the radical SAM enzyme *MqnC* involved in the biosynthesis of fufalosine-derived menaquinone. *Biochemistry*, **52**, 4592-4594 (2013). doi: 10.1021/bi400498d.
- 6 N. Mahanta, D. Fedoseyenko, T. Dairi, and T.P. Begley. Menaquinone biosynthesis: formation of aminofufalosine requires a unique radical SAM enzyme. *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 15318-15321 (2013). doi: 10.1021/ja408594p.
- 7 M. Noike, Y. Ono, Y. Araki, R. Tanio, Y. Higuchi, H. Nitta, Y. Hamano, T. Toyomasu, T. Sassa, N. Kato, and T. Dairi, Molecular breeding of a fungus producing a precursor diterpene suitable for semi-synthesis by dissection of the biosynthetic machinery. *PLoS ONE*, **7**: e42090. doi:10.1371/journal.pone.0042090(2012).
- 8 M. Noike, C. Liu, Y. Ono, Y. Hamano, T. Toyomasu, T. Sassa, N. Kato, and T. Dairi, An enzyme catalyzing *O*-prenylation of the glucose moiety of fusicoccin A, a diterpene glucoside produced by fungus, *ChemBioChem.*, **13**, 566-573 (2012). doi: 10.1002/cbic.201100725.
- 9 T. Dairi, Menaquinone biosyntheses in microorganisms, *Methods in Enzymol.* **515**, 107-122 (2012). doi: 10.1016/B978-0-12-394290-6.00006-9.
- 10 C. Arakawa, K. Furihata, T. Hiratsuka, N. Itoh, H. Seto, and T. Dairi, Diversity of the early step of the fufalosine pathway. *Antimicrob Agents Chemother.* **55**, 913-916 (2011). doi: 10.1128/AAC.01362-10.
- 11 R. Tanaka, T. Kunisada, N. Kushida, K. Yamada, S. Ikeda, M. Noike, Y. Ono, N. Itoh, H. Takami, H. Seto, and T. Dairi, Branched fatty acids inhibit the

- biosynthesis of menaquinone in *Helicobacter pylori*. *J. Antibiot.*, **64**, 151-153 (2011). doi: 10.1038/ja.2010.133.
- 12 T. Dairi, T. Kuzuyama, M. Nishiyama, and Fujii I. Convergent Strategies in Biosynthesis. *Nat. Prod. Rep.*, **28**, 1054-1086 (2011). doi: 10.1039/c0np00047g.
- 13 Y. Ono, A. Minami, M. Noike, Y. Higuchi, T. Toyomasu, T. Sassa, N. Kato, and T. Dairi, Dioxygenases, key enzymes to determine the aglycon structures of fusicoccin and brassicicene, diterpene compounds produced by fungi. *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 2548-2555 (2011). doi: 10.1021/ja107785u.

〔学会発表〕(計 22 件)

- 1 大 利 徹、リボソームと新規ペプチドリガーゼによる協調的ペプチド生成機構、日本農芸化学会大会、2015年3月25日～29日、岡山大学(岡山県岡山市)
- 2 野池基義、松井 崇、小笠原泰志、森田洋行、大 利 徹、緩い基質特異性を示すペプチドリガーゼの結晶構造からの考察と応用、日本農芸化学会大会、2015年3月25日～29日、岡山大学(岡山県岡山市)
- 3 大 利 徹、ペプチドライゲースとリボソームによる協同的なペプチド新奇生合成機構の解明、第34回 富山大学和漢医薬学総合研究所特別セミナー、2014年10月25日、富山国際会議場(富山県富山市)
- 4 野池基義、松井 崇、雄谷洸一、佐々木郁雄、丸山千登勢、濱野吉十、石川 淳、佐藤康治、伊藤 肇、森田洋行、大 利 徹、第56回天然有機化合物討論会、2014年10月15日～17日、高知県立県民文化ホール(高知県高知市)
- 5 大 利 徹、ペプチドライゲースとリボソームによる協同的なペプチド新奇生合成機構の解明、公益社団法人 日本農芸化学会 中部支部第168回 例会、2014年10月12日、名古屋大学シンポジオン(愛知県名古屋市)
- 6 野池基義、松井 崇、佐藤康治、森田洋行、大 利 徹、放線菌に見いだされた新規ペプチドライゲースは幅広い基質特異性を持つ、2014年度(第29回)日本放線菌学会大会、2014年6月19日～20日、つくばカピオ(茨城県つくば市)
- 7 川田純平、小笠原泰志、野池基義、大 利 徹、放線菌に見いだされた新規ペプチドライゲースオーソログの機能解析、2014年度(第29回)日本放線菌学会大会、2014年6月19日～20日、つくばカピオ(茨城県つくば市)
- 8 野池基義、雄谷洸一、佐々木郁雄、丸山千登勢、石川 淳、佐藤康治、濱野吉十、伊藤 肇、大 利 徹、ペプチドライゲースとリボソームとの協同によるペプチド新奇生合成機構の解明、日本農芸化学会大会、2014年3月27日～30日、明治大学(神奈川県川崎市)
- 9 劉 成偉、南 篤志、野池 基義、戸嶋 浩明、及川 英秋、大 利 徹、インドールジテルペンの生合成に關与するプレニル基転移酵素に関する研究 - 1、日本農芸化学会大会、2014年3月27日～30日、明治大学(神奈川県川崎市)
- 10 劉 成偉、藤盛道子、南 篤志、野池基義、佐藤康治、大栗博毅、及川英秋、大 利 徹、インドールジテルペンの生合成に關与するプレニル基転移酵素に関する研究 - 2、日本農芸化学会大会、2014年3月27日～30日、明治大学(神奈川県川崎市)
- 11 大 利 徹、ペプチドライゲースとリボソームによる協同的なペプチド新奇生合成機構の解明、「生合成マシナリー」第6回公開シンポジウム、2013年12月6日(金)、千葉大学、薬学部120周年記念講堂(千葉県千葉市)
- 12 C. Liu, M. Noike, A. Minami, H. Oikawa, and T. Dairi, Functional analysis of prenyltransferases responsible for diterpene biosynthesis in fungi, 1st European Conference on Natural Products, September 22 - 25, 2013, DECHEMA-Haus, Frankfurt (Germany).
- 13 劉 成偉、南 篤志、野池基義、田上紘一、及川英秋、大 利 徹、インドールジテルペン生合成に關与するプレニル転移酵素は幅広い基質特異性と柔軟な regular/reverse 選択性を併せ持つ、第55回天然有機化合物討論会、2013年9月20日、同志社大学寒梅館(京都府京都市)
- 14 野池基義、雄谷洸一、佐々木郁雄、丸山千登勢、石川 淳、佐藤康治、濱野吉十、伊藤 肇、大 利 徹、放線菌に見出した新規ペプチドライゲース、2013年度(第28回)日本放線菌学会大会、2013年9月5日～6日、メルパルク広島(広島県広島市)
- 15 大 利 徹、環状テルペノイドおよびヌクレオシド系抗生物質生合成マシナリーの解明と再構築、「生合成マシナリー：生物活性物質構造多様性創出システムの解明と制御」、第5回公開シンポジウム、平成25年6月15日、北海道大学、工学部オープンホール(北海道札幌市)
- 16 C. Liu, M. Noike, A. Minami, H. Oikawa, and T. Dairi, Functional Analysis of Prenyltransferases

- Responsible for Diterpene Biosynthesis in Fungi, 11th TERPNET meeting, June 1-5, 2013, Kolyvvari, Crete (Greece).
- 17 野池基義、雄谷洸一、佐藤康治、丸山千登勢、濱野吉十、石川 淳、大利 徹、ペプチド系抗生物質、フェガノマイシン生合成機構の解明、日本農芸化学会大会、2013年3月24日～28日、東北大学(宮城県仙台市)
  - 18 劉 成偉、野池基義、田上統一、南 篤志、及川英秋、大利 徹、糸状菌 *Phomopsis amygdali* が持つインドールジテルペン生合成遺伝子クラスターの解析、日本農芸化学会大会、2013年3月24日～28日、東北大学(宮城県仙台市)
  - 19 大利 徹、ペプチド化合物の新規生合成マシナリー、日本農芸化学会大会シンポジウム、2013年3月24日～28日、東北大学(宮城県仙台市)
  - 20 M. Noike, Y. Ono, Y. Araki, R. Tanio, Y. Higuchi, N. Kato, and T. Dairi, Molecular breeding of a fungus producing a precursor molecule suitable for semi-synthesis, based on the dissection of the biosynthetic machinery, Directing Biosynthesis III, 19 - 21 September 2012, University of Nottingham, Nottingham (UK).
  - 21 池田駿介、池田安由美、佐藤康治、野池基義、瀬戸治男、大利 徹、放線菌が持つメナキノン新規生合成経路の解明と特異的阻害剤の探索、2012年度(第27回)日本放線菌学会大会、2012年9月6日～7日、府中の森芸術劇場(東京都府中市)
  - 22 T. Dairi, Molecular Breeding of a Fungus Producing a Precursor Molecule Suitable for Semi-synthesis, Based on the Dissection of the Biosynthetic Machinery, The International Conference of Natural Products Biosynthesis (ICNPB, 8th US-Japan Seminar on the Biosynthesis of Natural Products, June 17-22, 2012, The Westin Awaji Island (兵庫県淡路市)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.eng.hokudai.ac.jp/labo/tre/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

大利 徹 (DAIRI TOHRU)

北海道大学・大学院工学研究院・教授

研究者番号：70264679

### (2) 連携研究者

加藤 修雄 (KATO NOBUO)

大阪大学・産業科学研究所・教授

研究者番号：50150537

佐藤 康治 (SATO YASUHARU)

北海道大学・大学院工学研究院・助教

研究者番号：30360928

新井 亮一 (ARAI RYOUICHI)

信州大学ファイバーナノテク国際若手研究者育成拠点・助教

研究者番号：50344023