

令和 2 年 5 月 28 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (特設分野研究)

研究期間：2017～2019

課題番号：17KT0095

研究課題名(和文)テルペン環化酵素の遷移状態制御機構の解明とその機能改変

研究課題名(英文)The engineering of terpene cyclase based on the knowledge on control of transition state

研究代表者

淡川 孝義 (Awakawa, Takayoshi)

東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・准教授

研究者番号：80609834

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、テルペン環化の遷移状態モデルを酵素にドッキングすることによって、テルペン環化酵素がカチオンを安定化し、様々な転位へと導くための遷移状態制御機構を解明し、その知見を元に酵素に変異を導入することで、天然のものとは異なるテルペン環化パターンを創出した。また、特に、セスタテルペン環化酵素、メロテルペノイド環化酵素、プレニル部酸化酵素に注目し、新たなテルペン環化酵素とその修飾酵素をゲノムデータベース上より見出し、それらの生成物に関する情報を取得することで、天然のテルペン環化に関する酵素制御について知見を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アルテミシニン(寄生虫薬、2015年ノーベル医学生理学賞)、バクリタキセル(抗がん剤として広く利用)に代表されるように、テルペン化合物は多くの医薬品資源を含む。酵素を用いて、有用テルペノイド化合物を合成するためには、その生合成の鍵反応であるテルペン環化反応への理解が必要不可欠である。本研究では、テルペン環化反応の理解と制御のために、その遷移状態の酵素制御様式の解明、新規テルペン環化酵素の取得を行った。この結果で得られた、酵素配列の詳細な比較、テルペン環化酵素の反応制御によって、酵素を用いた新規医薬品製造技術の開発が進むことが期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we clarified the transition state control mechanism for terpene cyclization enzymes to stabilize cations and lead to various rearrangements by docking a transition state model of terpene cyclization to the enzyme. By introducing a mutation into the enzyme based on this finding, we created a terpene cyclization pattern that is different from the natural one. In particular, we focused on sesterterpene cyclases, meroterpenoid cyclases, and prenyl oxidases, and discovered new enzymes from the genomic database. Consequently, we obtained the knowledge about the enzyme control of natural terpene cyclization.

研究分野：天然物化学、酵素工学、醜酵学

キーワード：テルペン環化 生合成酵素

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アルテミシニン(寄生虫薬、2015年ノーベル医学生理学賞)、パクリタキセル(抗がん剤として広く利用)に代表されるように、テルペン化合物は多くの医薬品資源を含む。酵素を用いて、有用テルペノイド化合物を合成するためには、その生合成の鍵反応であるテルペン環化反応への理解が必要不可欠である。I型テルペン環化反応は二リン酸が脱離して生じたカチオンが、二重結合上の電子より攻撃を受けることによって達成される。ジテルペン(C20)、セスタテルペン(C25)といった長鎖のテルペン前駆体の環化においては、カチオンへの攻撃は二重結合の数だけ行われ、複数の環構造が形成される。また、環形成において、ヒドリド転位、Wagner-Meerwein転位、4級炭素における立体構造の形成がなされ、その結果、多様な構造の生成物が生み出される。その生合成酵素反応には、「同一の基質、中間体より異なる遷移状態を経て、多様な生成物構造を作り出す」機構の存在が予想され、非常に興味を持たれる。しかし、その反応中間体は不安定なカチオン化合物であるため、解析が困難であり、これまで環化酵素における遷移状態制御機構は謎のままであった。

2. 研究の目的

本研究では、テルペン環化の遷移状態モデルを酵素にドッキングすることによって、テルペン環化酵素がカチオンを安定化し、様々な転位へと導くための遷移状態制御機構を解明し、その知見を元に酵素に変異を導入することで、天然のものとは異なるテルペン環化パターンを創出し、新規化合物を創出する。新たなテルペン環化酵素をゲノムデータベース上より見出し、それらの生成物に関する情報を取得することで、天然のテルペン環化に関する酵素制御について明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

酵素構造モデルの知見を元に一アミノ酸変異を加えて、その生成物を解析することで、テルペン環化パターンの変化を解析する。大腸菌 *In vivo* で、プレニル基伸長ドメインと環化ドメインを別々に発現し、得られた生成物を GC-MS 分析することによって、生成物の変化を解析する。また、ゲノムシーケンスデータより見出したテルペン環化酵素系統樹上、種々のクレードに位置するテルペン、メロテルペン環化酵素遺伝子のクローニング、糸状菌での発現を行い、得られた生成物を解析することによって、生成物の環化パターンを解析する。得られた酵素ホモログのアミノ酸配列の比較によって、各種アミノ酸と酵素活性の構造機能相関を明らかにする。

4. 研究成果

糸状菌由来セスタテルペン合成酵素は、一つの酵素の中にプレニル基伸長酵素部位とテルペン環化酵素部位を持つ。申請者の研究グループが見出した、C25のGFPPより5-5-5-6-5員環を有する新規セスタテルペン化合物 *quiannulatene* を合成する酵素 *Ev-QS* (Okada JACS 2016, 138, 10011) をモデルとし、Gaussian09 プログラムを用いて生合成中間体の DFT 計算(密度汎関数法)を行い、本生合成反応は二リン酸の脱離後、11の遷移状態を経て、達成されることを示した(図1)。ドッキングシミュレーションによって見出した、遷移状態モデルの近傍のアミノ酸残基について、F92A, F92H, F92G, Y192A, Y192H, Y192G と変異体を作り、*Aspergillus oryzae* において発現したが、いずれも非常に微量に生成物を蓄積するに留まり、構造決定は困難な状況であった。同様の点アミノ酸変異で、*A. oryzae* での発現、新規化合物の取得に至っている例も存在しており(Sato et al. Sci. Rep. 2018, 8, 2473)、さらなる発現系の改良によって新規生成物が得られると思われる。

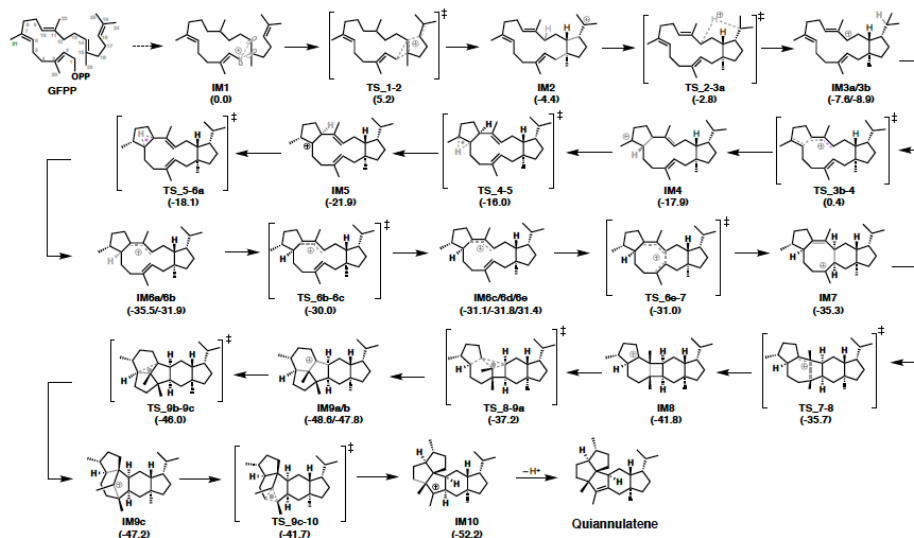


図1 EvQSのquiannulatene合成反応のDFT計算

さらなる反応解析のため、同様のセスタテルペン合成酵素をゲノムマイニングにより探索し、*Penicillium* に広く保存されるテルペン環化酵素 *PcCS* を見出し、それを *Aspergillus oryzae* に

て異種発現することで、その生成物を取得した。生成物の平面構造を各種 NMR で決定し、絶対立体配置を結晶スポンジ法にて決定した。その結果、11-5員環カチオン、9-5-5員環カチオン遷移状態を経て 6-5-5-5員環型の生成物(図2化合物1)を与える新規酵素であると判明した(Mitsuhashi et al. Org. Lett. 20, 5606-5609 (2018))。

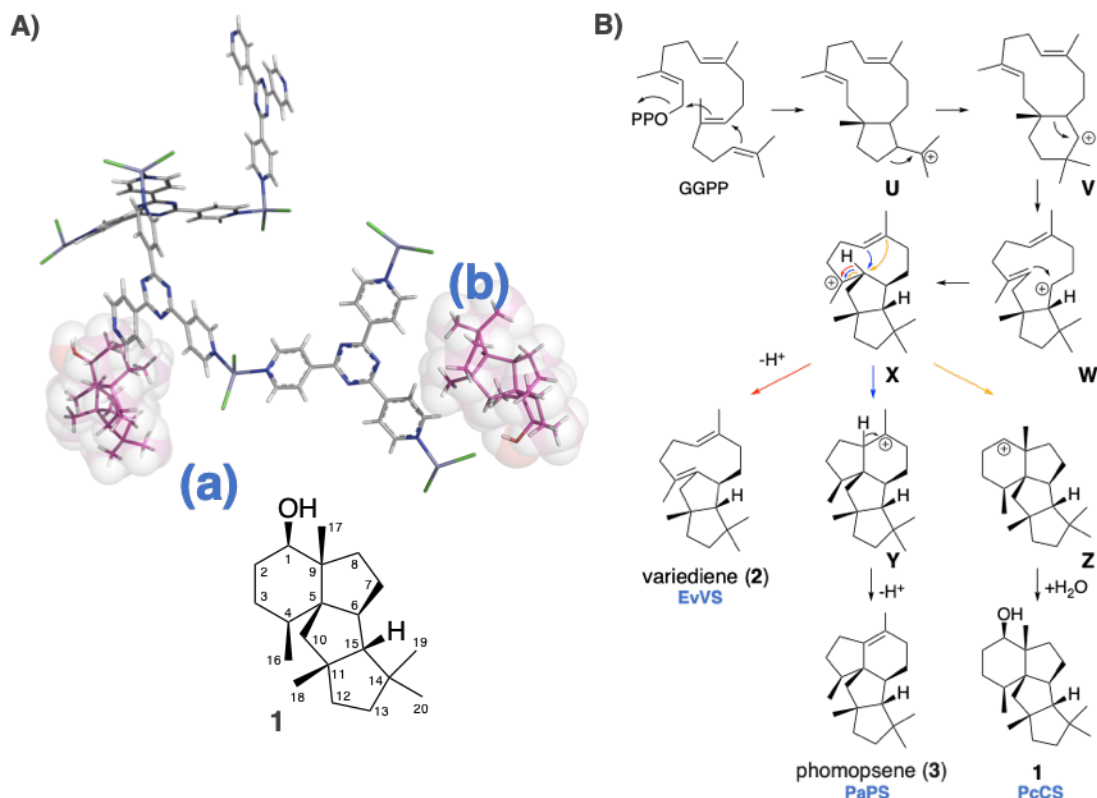


図2 結晶スポンジ法による PcCS 生成物の同定とそのテルペン環化反応

また、多様な生理活性を持ち、医薬品シードとして有望な糸状菌由来メロテルペノイド ascofuranone、ascochlorin の環化酵素の解析を行い、6-endo-tet 環化反応を触媒する AscF、5-endo-tet 環化反応を触媒し、tetrahydrofuran 構造を形成する AscI を見出した(Araki, Y. & Awakawa, T. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2019, in press, Quan, Z. & Awakawa, T. Org. Lett., 2019, 21, 2330-2334.)。また、AscF 基質を他の環化酵素 Pyr4 に作用させ、異なる環化パターンの生成物を与えることを明らかにした。これら酵素の基質特異性、反応性には興味が保たれる。

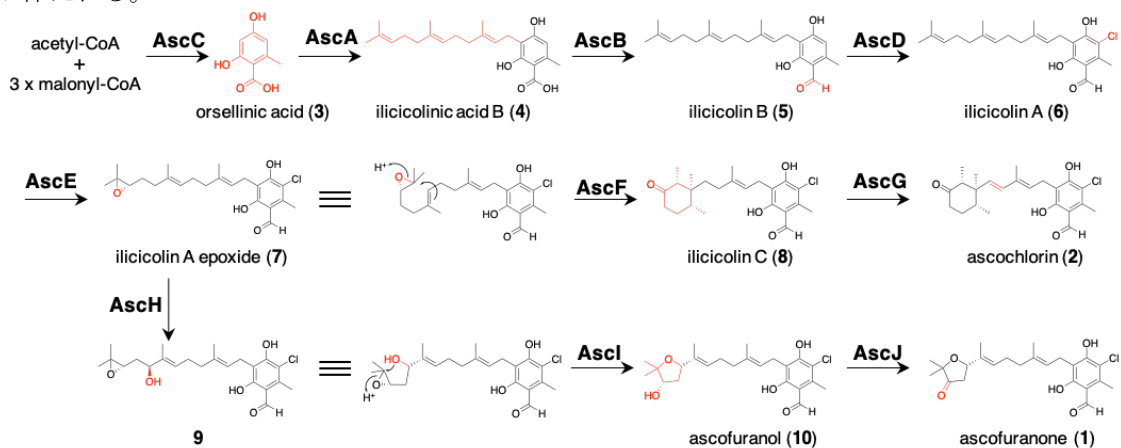


図3 Ascochlorin、Ascofuranone 生合成とテルペン環化酵素 AscF, AscI の反応

さらに、糸状菌由来メロテルペノイド環化酵素の物質生産能に注目し、10 ‘R-epoxyfarnesyldimethylorsellinic acid-3,5-methyl ester、10 ‘S の立体異性体を合成する生合成経路を *Aspergillus oryzae* に構築し、そこに6種のメロテルペノイド環化酵素を発現させることで、新たな化合物の合成を試みた。10 ‘R-epoxyfarnesyldimethylorsellinic acid-3,5-methyl ester に関しては、試験した AscF, Pyr4, AndB, CdmG ともに野生型とは異なる、同一の新規生成物が十分量蓄積し、これらを単環性の化合物3,4であると同定した。これらは、共通の遷移状態より、カチオンが水分子の攻撃によって終結したもの、メチル基からの脱水素化で生成した

ものと考えられ、野生型とは異なる生成物の取得に成功した(論文投稿準備中)(図4)。

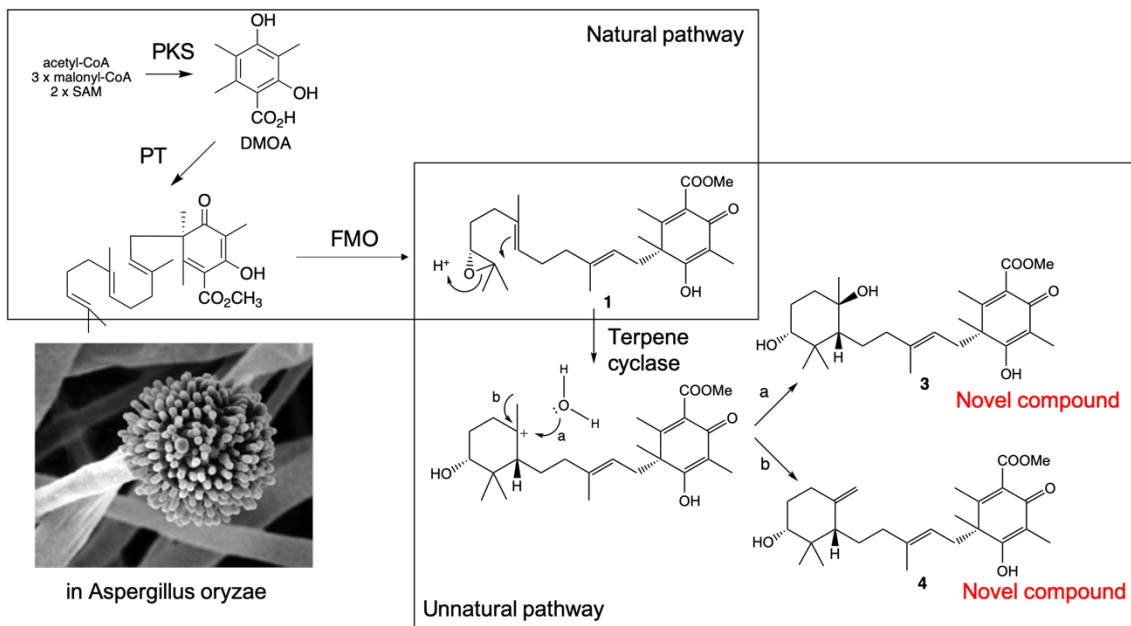


図4 テルペン環化酵素を用いた *Aspergillus oryzae* での生合成経路組替えによる物質生産

また、メロテルペノイドの非天然型環化のため、テルペン部の修飾酵素の新規開拓に取り組み、糸状菌 *Biscogniauxia* sp. より、ジメチルアリル基より脱水素を2回繰り返し、三重結合形成を行う、BisI 酵素の機能解析を行い、糸状菌発現系、*in vitro* 反応系を組み合わせることで、本酵素の反応を明らかにした。本酵素は糸状菌3重結合形成の初めての報告となり、新規性の高い報告となった。また、BisI と AscE のキメラ酵素を創出し、大腸菌での発現、精製、*in vitro* 反応、活性検出に成功した(Lv J.M. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* (2020) in press)。

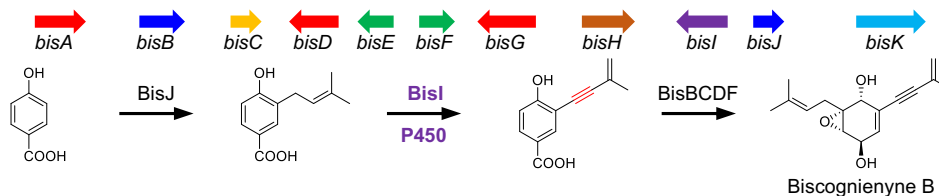


図5 *Beijinchrome* 推定生合成経路

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 22件／うち国際共著 12件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Araki Yasuko, Awakawa Takayoshi, Matsuzaki Motomichi, Cho Rihe, Matsuda Yudai, Hoshino Shotaro, Shinohara Yasutomo, Yamamoto Masaichi, Kido Yasutoshi, Inaoka Daniel Ken, Nagamune Kisaburo, Ito Kotaro, Abe Ikuro, Kita Kiyoshi	4. 巻 116
2. 論文標題 Complete biosynthetic pathways of ascofuranone and ascochlorin in <i>Acremonium egyptiacum</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 8269-8274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1819254116	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 Quan Zhiyang, Awakawa Takayoshi, Wang Dongmei, Hu Yue, Abe Ikuro	4. 巻 21
2. 論文標題 Multidomain P450 Epoxidase and a Terpene Cyclase from the Ascochlorin Biosynthetic Pathway in <i>Fusarium</i> sp.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 2330 ~ 2334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b00616	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 Hu Zhijuan, Awakawa Takayoshi, Ma Zhongjun, Abe Ikuro	4. 巻 10
2. 論文標題 Aminoacyl sulfonamide assembly in SB-203208 biosynthesis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-08093-x	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 該当する
1. 著者名 Sato Kei, Katsuyama Yohei, Yokota Kousuke, Awakawa Takayoshi, Tezuka Takeaki, Ohnishi Yasuo	4. 巻 20
2. 論文標題 Involvement of Alkylation Machinery and Two Sets of Ketosynthase Chain Length Factors in the Biosynthesis of Fogacin Polyketides in <i>Actinoplanes missouriensis</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ChemBioChem	6. 最初と最後の頁 1039 ~ 1050
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbic.201800640	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 McKinnie Shaun M. K., Miles Zachary D., Jordan Peter A., Awakawa Takayoshi, Pepper Henry P., Murray Lauren A. M., George Jonathan H., Moore Bradley S.	4. 巻 140
2. 論文標題 Total Enzyme Syntheses of Napyradiomycins A1 and B1	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 17840 ~ 17845
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.8b10134	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 Bai Tongxuan, Quan Zhiyang, Zhai Rui, Awakawa Takayoshi, Matsuda Yudai, Abe Ikuro	4. 巻 20
2. 論文標題 Elucidation and Heterologous Reconstitution of Chrodrimanin B Biosynthesis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 7504 ~ 7508
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.8b03268	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 Mitsuhashi Takaaki, Kikuchi Takashi, Hoshino Shotaro, Ozeki Masahiro, Awakawa Takayoshi, Shi She-Po, Fujita Makoto, Abe Ikuro	4. 巻 20
2. 論文標題 Crystalline Sponge Method Enabled the Investigation of a Prenyltransferase-terpene Synthase Chimeric Enzyme, Whose Product Exhibits Broadened NMR Signals	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 5606 ~ 5609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.8b02284	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 Awakawa Takayoshi, Fujioka Takuma, Zhang Lihan, Hoshino Shotaro, Hu Zhijuan, Hashimoto Junko, Kozono Ikuko, Ikeda Haruo, Shin-Ya Kazuo, Liu Wen, Abe Ikuro	4. 巻 9
2. 論文標題 Reprogramming of the antimycin NRPS-PKS assembly lines inspired by gene evolution	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3534
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-05877-z	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 該当する

1. 著者名 Hoshino Shotaro, Ozeki Masahiro, Awakawa Takayoshi, Morita Hiroyuki, Onaka Hiroyasu, Abe Ikuro	4. 巻 81
2. 論文標題 Catenulobactins A and B, Heterocyclic Peptides from Culturing Catenuloplanes sp. with a Mycolic Acid-Containing Bacterium	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Natural Products	6. 最初と最後の頁 2106 ~ 2110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.8b00261	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 Hoshino Shotaro, Ozeki Masahiro, Wong Chin Piow, Zhang Huiping, Hayashi Fumiaki, Awakawa Takayoshi, Morita Hiroyuki, Onaka Hiroyasu, Abe Ikuro	4. 巻 66
2. 論文標題 Mirilactams C-E, Novel Polycyclic Macrolactams Isolated from Combined-Culture of Actinosynnema mirum NBRC 14064 and Mycolic Acid-Containing Bacterium	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 660 ~ 667
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c18-00143	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 Awakawa Takayoshi, Abe Ikuro	4. 巻 16
2. 論文標題 Biosynthesis of the teleocidin-type terpenoid indole alkaloids	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 4746 ~ 4752
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c8ob00803e	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 Wang Gao-Qian, Chen Guo-Dong, Qin Sheng-Ying, Hu Dan, Awakawa Takayoshi, Li Shao-Yang, Lv Jian-Ming, Wang Chuan-Xi, Yao Xin-Sheng, Abe Ikuro, Gao Hao	4. 巻 9
2. 論文標題 Biosynthetic pathway for furanosteroid demethoxyviridin and identification of an unusual pregnane side-chain cleavage	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1838
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-04298-2	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 該当する

1. 著者名 Awakawa Takayoshi, Mori Takahiro, Nakashima Yu, Zhai Rui, Wong Chin Piow, Hillwig Matthew L., Liu Xinyu, Abe Ikuro	4. 巻 57
2. 論文標題 Molecular Insight into the Mg ²⁺ -Dependent Allosteric Control of Indole Prenylation by Aromatic Prenyltransferase AmbP1	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 6810 ~ 6813
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201800855	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 Hoshino Shotaro, Wong Chin Piow, Ozeki Masahiro, Zhang Huiping, Hayashi Fumiaki, Awakawa Takayoshi, Asamizu Shumpei, Onaka Hiroyasu, Abe Ikuro	4. 巻 71
2. 論文標題 Umezawamides, new bioactive polycyclic tetramate macrolactams isolated from a combined-culture of Umezawaea sp. and mycolic acid-containing bacterium	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Antibiotics	6. 最初と最後の頁 653 ~ 657
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41429-018-0040-4	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 Awakawa Takayoshi, Mori Takahiro, Nakashima Yu, Zhai Rui, Wong Chin Piow, Hillwig Matthew, Liu Xinyu, Abe Ikuro	4. 巻 57
2. 論文標題 Molecular insights into the Mg ²⁺ -dependent allosteric control of indole prenylation by aromatic prenyltransferase AmbP1	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 6810 ~ 6813
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201800855	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 Nakashima Yu, Mori Takahiro, Nakamura Hitomi, Awakawa Takayoshi, Hoshino Shotaro, Senda Miki, Senda Toshiya, Abe Ikuro	4. 巻 9
2. 論文標題 Structure function and engineering of multifunctional non-heme iron dependent oxygenases in fungal meroterpenoid biosynthesis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1 ~ 10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-017-02371-w	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 Wong Chin Piow, Awakawa Takayoshi, Nakashima Yu, Mori Takahiro, Zhu Qin, Liu Xinyu, Abe Ikuro	4. 巻 57
2. 論文標題 Two Distinct Substrate Binding Modes for the Normal and Reverse Prenylation of Hapalindoles by the Prenyltransferase AmbP3	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 560 ~ 563
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201710682	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 He Fei, Mori Takahiro, Morita Iori, Nakamura Hitomi, Alblova Miroslava, Hoshino Shotaro, Awakawa Takayoshi, Abe Ikuro	4. 巻 15
2. 論文標題 Molecular basis for the P450-catalyzed C-N bond formation in indolactam biosynthesis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 1206 ~ 1213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41589-019-0380-9	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 Hoshino Shotaro, Mitsuhashi Takaaki, Kikuchi Takashi, Wong Chin Piow, Morita Hiroyuki, Awakawa Takayoshi, Fujita Makoto, Abe Ikuro	4. 巻 21
2. 論文標題 Structural Elucidation of Tenebrathin: Cytotoxic C-5-Substituted -Pyrone with a Nitroaryl Side Chain from <i>Streptoalloteichus tenebrarius</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 6519 ~ 6522
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b02443	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 Hoshino Shotaro, Awakawa Takayoshi, Zhang Huiping, Hayashi Fumiaki, Abe Ikuro	4. 巻 67
2. 論文標題 Beijinchromes A-D, Novel Aromatic Compounds Isolated from <i>Nocardia beijingensis</i> NBRC 16342	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 775 ~ 777
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c19-00364	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 Awakawa Takayoshi, Abe Ikuro	4. 巻 15
2. 論文標題 Molecular basis for the plasticity of aromatic prenyltransferases in hapalindole biosynthesis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Beilstein Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 1545 ~ 1551
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3762/bjoc.15.157	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 Awakawa Takayoshi	4. 巻 33
2. 論文標題 Exploitation and application of unique actinomycetological alkaloid biosynthetic enzymes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Actinomycetologica	6. 最初と最後の頁 S3-S8
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 Abe Ikuro, Lv Jian-Ming, Gao Yao-Hui, Zhao Huan, Awakawa Takayoshi, Liu Ling, Chen Guo-Dong, Yao Xin-Sheng, Hu Dan, Gao Hao	4. 巻 in press
2. 論文標題 Biosynthesis of biscognienyne B involving an unprecedented cytochrome P450 dependent alkylation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	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) 10.1002/anie.202004364	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

〔学会発表〕 計25件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 淡川孝義、胡志娟、阿部郁朗
2. 発表標題 放線菌由来スルホンアミド含有アルカロイドの生合成研究
3. 学会等名 第33回日本放線菌学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 淡川孝義、藤岡拓真、張驪驛、星野翔太郎、胡志娟、橋本絢子、小曾根郁子、池田治生、新家一男、劉文、阿部郁朗
2. 発表標題 NRPS-PKSモジュール酵素リプログラミング による新規デプシペプチド生産
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 淡川孝義、藤岡拓真、張驪驛、星野翔太郎、胡志娟、橋本絢子、小曾根郁子、池田治生、新家一男、劉文、阿部郁朗
2. 発表標題 NRPS-PKSモジュール酵素リプログラミング による新規デプシペプチド生産
3. 学会等名 第22回 天然薬物の開発と応用シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 淡川孝義
2. 発表標題 微生物アルカロイド生合成経路の開拓と物質生産への応用
3. 学会等名 高磁場・高感度NMR利活用促進のための天然物分野シンポジウム2018 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takayoshi Awakawa
2. 発表標題 Reprogramming of the antimycin NRPS-PKS assembly lines inspired by gene evolution
3. 学会等名 2nd China-Japanese Joint Symposium on the Biosynthesis of Natural Products (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 淡川孝義, 胡志娟, 阿部郁朗
2. 発表標題 S-N結合形成に関わる新規多段階型酸化酵素の同定
3. 学会等名 日本農芸化学会2019年度大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 淡川孝義
2. 発表標題 微生物からの新規医薬品骨格生合成酵素の発掘と利用
3. 学会等名 日本薬学会第139年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 淡川 孝義, 中嶋 優, Chin Piow WONG, 森 貴裕, Xinyu LIU, 阿部 郁朗
2. 発表標題 Hapalindole/ambiguine生合成に関わるプレニル基転移酵素AmbP1のX線構造解析
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 白 桐暄, 全 智揚, 淡川 孝義, 阿部 郁朗
2. 発表標題 メロテルペノイドVerruculide A/Chrodriamanin Aの生合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 星野 翔太郎, 淡川 孝義, 浅水 俊平, 尾仲 宏康, 阿部 郁朗
2. 発表標題 複合培養法を利用した希少放線菌からの生物活性物質探索
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 胡 志娟, 淡川 孝義, 阿部 郁朗
2. 発表標題 スルホンアミド類天然物SB - 203207とSB - 203208の生合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Chin Piow WONG, 淡川 孝義, 中嶋 優, 森 貴裕, Xinyu LIU, 森田 洋行, 阿部郁朗
2. 発表標題 Two distinct substrate binding modes for the normal and reverse prenylations of hapaindoles by the prenyltransferase AmbP3
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takayoshi Awakawa
2. 発表標題 Biosynthesis of SB-203207 and SB-203208
3. 学会等名 Gordon conference, GRC Enzyme&co-factor (国際学会) (国際学会)
4. 発表年 2017年~2018年

1. 発表者名 淡川孝義, 胡志娟, 阿部郁朗
2. 発表標題 放線菌由来アルカロイドSB-203208の生合成研究
3. 学会等名 第32回日本放線菌学会大会
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 淡川孝義, 胡志娟, 阿部郁朗
2. 発表標題 放線菌由来アルカロイドSB-203208の生合成研究
3. 学会等名 日本農芸化学会2018大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takayoshi Awakawa
2. 発表標題 Biosynthesis of teleocidin B, a protein kinase C activator with unique indole terpenoid structure
3. 学会等名 LRIPF Meeting (桂林, 中国) (招待講演) (国際学会) (国際学会)
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 Takayoshi Awakawa, Zhijuan Hu, Haibing He, Takahiro Mori, Ikuro Abe
2. 発表標題 Function and structure analysis of a multifunctional cupin dioxygenase in sulfonamide biosynthesis
3. 学会等名 Gordon Conference Enzyme (国際学会) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 淡川 孝義
2. 発表標題 放線菌アルカロイド生合成酵素の発掘および物質生産
3. 学会等名 第34回放線菌学会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 淡川 孝義
2. 発表標題 微生物医薬品骨格生合成酵素の発掘とその利用
3. 学会等名 日本薬学会関東支部会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 淡川 孝義、胡 志娟、何 海兵、森 貴裕、阿部 郁朗
2. 発表標題 スルホンアミド抗生物質の生合成研究
3. 学会等名 食品薬学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 淡川 孝義
2. 発表標題 アスコフラノン生合成の天然物化学 糸状菌メロテルペノイドの生合成反応の多様性
3. 学会等名 KISTECセミナー(神奈川)（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takayoshi Awakawa, Zhijuan Hu, Haibing He, Takahiro Mori, Ikuro Abe
2. 発表標題 Biosynthetic study of sulfonamide natural product antibiotics
3. 学会等名 3rd International Conference on Natural Product Discovery and Development in the Genomic Era (国際学会) (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 淡川 孝義
2. 発表標題 微生物からの医薬品骨格生成酵素の発掘と利用
3. 学会等名 日本薬学会第140年会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 文野 伶音、森 貴裕、淡川 孝義、阿部 郁朗
2. 発表標題 非リボソーマルペプチド-ポリケタイド合成酵素モジュール相互作用の精密解析
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 劉 薇、白 桐暄、淡川 孝義、阿部 郁朗
2. 発表標題 Penicillium arizonense由来メロテルペノイドAustalideの生合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 淡川 孝義	4. 発行年 2018年
2. 出版社 有機合成化学協会誌	5. 総ページ数 4
3. 書名 テルペンインドールアルカロイドテレオシジンの生合成反応	

1. 著者名 淡川 孝義、阿部 郁朗	4. 発行年 2017年
2. 出版社 化学同人	5. 総ページ数 15
3. 書名 微生物由来テルペンインドールアルカロイド-テレオシジン生合	

1. 著者名 荒木康子、淡川孝義、松崎素道、阿部郁朗	4. 発行年 2019年
2. 出版社 バイオインダストリー協会	5. 総ページ数 3
3. 書名 バイオサイエンスとインダストリー	

1. 著者名 Awakawa Takayoshi、Liu Xinyu	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Elsevier	5. 総ページ数 20
3. 書名 Comprehensive Natural Products III: Chemistry and Biology	

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京大学大学院薬学系研究科天然物化学教室ホームページ
<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~tennen/head.htm>

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