

令和 3 年 6 月 28 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H01791

研究課題名(和文) ランダム変異蓄積によるスイッチ機能の創発と高度化

研究課題名(英文) Emergence of switching functions through accumulation of random mutations

研究代表者

梅野 太輔 (Umeno, Dsisuke)

千葉大学・大学院工学研究院・教授

研究者番号：00400812

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)：タンパク質と低分子の結合のハイスループット探索法として、Thermal shiftアッセイが注目を集めている。本研究では、このThermal shiftアッセイと同じことを、細胞内で一細胞レベルで実現できる技術を目指した。その第一歩として、任意の酵素に組織的にランダム変異を導入し、小分子(基質)との結合があって初めて機能構造を保持できるように創り変えることに成功した。これを転写因子などのレポータと連結することによって、いままで検出不可であった種々の代謝物のリアルタイム計測系の迅速な構築が可能となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

遺伝コードされたバイオセンサーは様々な分野で応用されているが、バイオセンサーの標的とし得る代謝物はごく限られている。本研究は実質的にどのような酵素もセンサーの素材にすることを可能とした。本技術を用いれば、ほとんどあらゆる代謝物のセンサーが構築できる。種々の有価物質生産株の樹立や生合成工学の工程を飛躍的に効率化するものと期待している。また本研究は、レポータとして、転写調節タンパク質の機能を選択している。その調節下にさまざまな遺伝子機能を配置することによって、細胞内に研究者が(再)構成する生合成経路や制御ネットワークを、任意の代謝物の濃度に連動させてダイナミック運転することが可能となった。

研究成果の概要(英文)：Thermal Shift Assay (TSA) is widely used for analyzing/screening interaction between small molecules and proteins. In this project, we established the non-destructive-, single cell, and realtime- in vivo TSA. We found that upon random mutagenesis enzymes frequently becomes substrate-dependent folders via moderately de-stabilization. By in-frame fusion of this substrate-addicted enzyme with reporter proteins such as transcription factors, we could rapidly develop various metabolite biosensors specific to the substrates for those enzymes.

研究分野：進化分子工学

キーワード：進化分子工学 合成生物学 転写因子 ランダム変異 安定性調節 融合タンパク質 代謝物 スクリーニング

1. 研究開始当初の背景

- (1) 生物は、様々な代謝分子を特異的に認識する受容体や転写因子などを持っている。これらは、代謝物のリアルタイム検出や遺伝子機能の発現制御装置として、多くの使い道がある。アクセスできる受容体タンパク質の配列情報が飛躍的に拡大するなか、入手可能な代謝物センサのラインナップは確実に拡張しつつある。しかし、それでもなお、自然界に知られる5,000余りの一般的代謝物、そして何万も知られる天然物やその中間体を標的としたバイオセンサはほとんど手に入らないのが現状である。
- (2) 生物は様々な代謝物に対するセンサ・受容体を進化させてきたが、それでも、自然進化が作りだした受容体がカバーできるのは、代謝ネットワークを構成する代謝物のごく一部である。代謝工学や合成生物学の現場では、任意の代謝物にたいして、その濃度をリアルタイムかつハイスループットに把握することが望まれるが、多くの代謝物は、多数の細胞を破碎・抽出し、個々化学分析にかけるとともに知りようがなかった。運よく構造的に類似した代謝物の受容体が見つかったとしても、その作り変えによって作られた「新規センサータンパク質」には、標的選択性の不足という問題がつきまとう。実験室で生み出される新規なセンサー機能は、もともとのリガンドに対する応答性を残したまま応答範囲を拡張するかたちで作られることがほとんどである。
- (3) 一方で、代謝 MAP 上にある代謝物は、孤立したかたちで記載されることはない。何某かの酵素の生産物、あるいは基質として登場する。どんなにマイナーな代謝物でも、代謝マップに載っている以上、それらを基質として受け入れ転化する酵素の一つ二つは知られているはずである(だからこそ代謝マップに載っているのであるから)。そして酵素の多くは、それぞれの基質にたいして、高い特異性を発揮する。もし、これら酵素を素材としたセンサ開発ができるならば、実質的にあらゆる代謝中間体を対象とした非破壊・一細胞計測が可能となるはずである。しかもこれらの酵素は、自らの基質を確実に捕獲するために、標的基質の実効濃度に近い値に設定されていることが多い。これらを分子認識素子として用いるセンサは、最初から生理学的に意味のある応答感度を持っている可能性がある。
- (4) 本研究が着目したのは、基質結合によるタンパク質(酵素)の安定化である。反応の種類を問わず、あらゆる酵素は、細胞内の μM ~ mM 濃度で存在する自らの基質を確実に捕獲するために、標的基質の実効濃度に近い基質親和性を持っている。その親和性($\sim 1/K_M$)の分布は、解離定数にする サブ nM ~ mM と広い範囲に及ぶが、その安定化($G_{\text{BIND}} = RT \ln K_M$)の度合いは $15 \sim 50 \text{kJ/mol}$ の範囲に収まることになる。我々は、この基質結合による「安定化」を可視化できれば、種類を問わずあらゆる酵素を分子認識素子として使うセンサを取り揃えることができるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

- (1) では基質結合による安定化をどう読み出せば良いのだろうか。我々は、酵素のフォールディング安定性を適度に弱めることによって、基質結合を読み出せるはずだと考えた。タンパク質は機能構造を形成できるが、どれも「Marginal に安定な」存在である。フォールディングに伴うエントロピックなペナルティのため、構造形成によって得られる自由エネルギー(G_{FOLD})は $\sim 50 \text{kJ/mol}$ 程度がせいぜいとなる。これは $K_d \sim 1 \text{nM}$ の親和性で標的分子と結合したときにレセプタが得る G_{BIND} とほぼ同じ値である。
我々は、ランダム変異の導入によって適度にタンパク質(酵素)をちょうどタンパク質のフォールディングエネルギー相当の不安定化を施せば、自律的には天然構造を維持できないが、標的分子との結合に依存するかたちで細胞機能を発揮する(機能的に融合パートナーの基質・リガンド結合に「addict」する)ものが得られるはずである。
- (2) 具体的には、エラープローン PCR 法などによって、酵素の構造遺伝子の全体にランダム変異を導入する。ほとんどのアミノ酸置換は、タンパク質の安定性を低下させ、その度合いは変異の部位とアミノ酸置換によって様々である。ひとつのランダム変異がタンパク質構造に与える影響(G_{FOLD})は $+5 \sim +40 \text{kJ/mol}$ を中心になだらかに広く分布する(JMB, 369, 1318 (2007))。ゆえにフォールディングエネルギー(G_{FOLD})を食いきる(基質結合によって辛うじて変性を免れる)状況を与える変異の組み合わせは、モチーフを問わず無数に存在すると予想された。これが当たらずとも遠からぬものであれば、従来とは比べものにならないほど簡単に、センサ創出・改良技術を完成させることができる可能性がある。
- (3) 以上から、本研究の具体的な目標を、以下の3つに定めた：
酵素をランダム変異によって「標的分子との結合に依存して機能構造を保持する」ように作り変え(図1)、「Addiction モジュール化」する技術を確認すること、
この現象を用いて、実際に幾つかの酵素を分子認識素子として使った代謝物センサを作ってみること、
それを用いたセンサ、および作成技術について、技術的特徴と課題を見出すこと

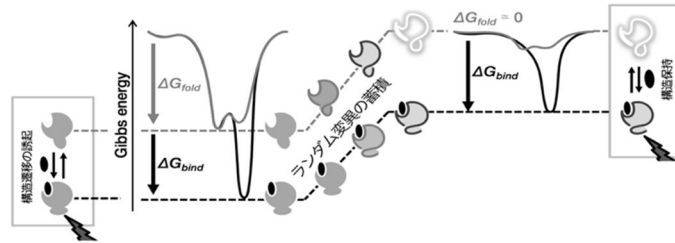


図1:本研究の概要:ランダム変異を導入して「ちょうどよく不安定化」させて標的分子に依存的にフォールドするタンパク質をシステムチックに作り出す。この「addiction モジュール」と融合したタンパク質の細胞機能は、その標的分子の細胞濃度を反映するようになる。この工法では、アロステリック効果のような複雑な分子ダイナミクスの設計は一切不要である。

3. 研究の方法

我々は、図2のワークフローによって、種々の代謝物センサをシリーズ開発することを試みた。

- Step-1. 酵素は元来、単に基質に結合するだけではなく、それを転化し放出する性質を持つ。基質への結合は、この一連の動作の最初のステップに過ぎない。当初我々は、酵素(E)は基質(S)をすぐに転化し放出するので、基質結合でかせぐ G_{BIND} が G_{FOLD} の不足分を補填する状況が安定してつけない可能性を考えた。そこで触媒中心をなすアミノ酸を部位特異的変異法によって破壊し、Turnoverしない安定した基質結合タンパク質(E')に転換することを予定した。
- Step-2. この「もと酵素」(E')のC末端側に、転写アクチベータLuxRを融合する。得た融合タンパク質(E'-LuxR)の細胞濃度は、融合パートナーであるLuxRの機能(LuxP亢進活性)として、具体的には、その制御下に配置した蛍光タンパク質GFPの蛍光値によって検定する。
- Step-3. GFPの下流には、カナマイシン耐性遺伝子を配置する。融合タンパク質全体にランダム変異を蓄積させながら、E'の「もと基質」(S)存在下、LuxR機能(カナマイシン耐性)を示す変異体だけを足切りに選択し、S-addictedモジュールを取得する。

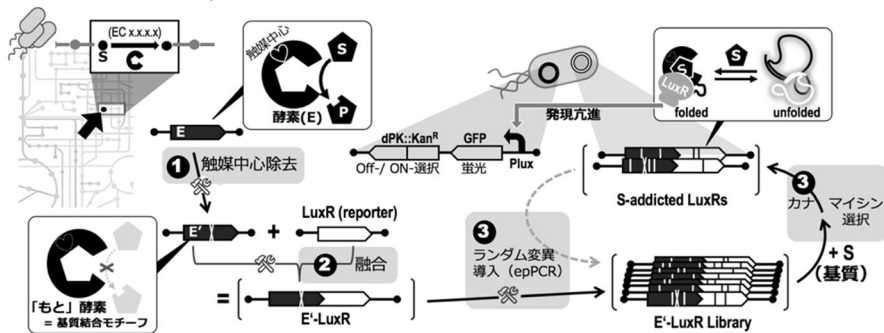


図2: 酵素を分子認識素材としたバイオセンサの開発ワークフロー

4. 研究成果

(1) タンパク質機能のスイッチ機構としてのリガンド ADDICTION の妥当性

最初に、リガンド依存的なフォールディング (LIGAND ADDICTED FOLDING) という現象がタンパク質の細胞機能のオンオフ機構として十分な妥当性を持つのか、それがランダムなアミノ酸置換の中で十分な頻度で生まれ得るかを調査することにした。転写因子は、リガンド分子の結合が引き起こす構造変化によって、オペレータ配列への親和性変化が変化させる。この結合親和性の変化が、転写プロモーターの転写開始頻度をオン・オフ制御する仕組みであり、その Signal-to-Noise 比 (スイッチングのキレ) は、結合親和性の変化幅に依存する。しかし知られる転写因子の親和性の変化幅は、数百倍~1万倍程度であり、プラスミドにコードされた遺伝子発現のオンオフ機構としては不十分であることが多い。もし、これらのモチーフに、適度な不安定化によってリガンド依存的なフォールディングを与えることができれば、結合親和性変化分に加えて、転写因子の実効濃度の変化分を上乗せするかたちで、転写因子の機能変化が拡大することになる。実際に、リガンド誘導型の亢進型転写因子 LuxR にランダム変異を導入したところ、その変異体集団の中に、非誘導時の漏出發現レベルが勝手に下方修正されて ON/Off 値比が向上したスイッチが多数認められた。そのような SN 変異体の出現頻度は最大~20%にも及ぶこと、それらの多くが可溶性画分の割合を減らしていること、などから、この現象が、標的分子の化学シャペロン化 (図1) によるものであると断定した。

同様の実験結果は、AraC (アラビノースをリガンドとする、リガンド誘導型の亢進型転写因子) においても観察された。リガンドの構造変化によって高まる転写因子の機能向上に加え、リガンド濃度に依存した実効濃度の向上が上乗せされ、緊縮性の高い優れた遺伝子誘導系を多数得ることができた。一方で、リガンド結合によって転写因子としての機能がキャンセルされるタイプ

の転写因子、たとえば TetR において、このような変異体を得ることはできなかった。TetR は、テトラサイクリンの結合によって Tet オペレータから脱着し、その結果として TetR による Tet プロモータの転写抑制効果が解消する。リガンド結合による TetR の安定化は、細胞内の実効濃度の向上をもたらすため、スイッチの切れの向上にはつながらない。一方、TetR には、アミノ酸置換によって、テトラサイクリン結合によって抑制機能が高まるタイプの変異体が知られる。はたして、この変異体にランダム変異を導入すると、そのテトラサイクリンの「オフスイッチ」の Signal-to-Noise 比を拡大した変異体が多数得られた。

以上、ランダム変異によって、驚くべき高頻度でタンパク質は Ligand 依存的なフォールディングを示すようになること、それがタンパク質の実効濃度に大きなリガンド依存性をもたせる結果になること、そして、それが転写スイッチなどのタンパク質機能のスイッチ特性に大きく影響を与えること、が明らかになった。

(2) イソメラーゼをセンサ素子として用いたイソプレノイド前駆体センサの開発

テルペノイド・イソプレノイドは、知られるだけで 30,000 超の分子を擁する一大天然物群であり、それらのなかには、産業的価値の高い分子が数多く含まれている。これらの高効率生産を目指して、多くの代謝工学研究がなされてきた。その成否は、GC-MS などに依存した直接のエンドプロダクトの生産量比較など、スループットの低い方法に頼る場合がほとんどである。これらの分子の直接の前駆体であるイソペンテニルニリン酸 (IPP), ジメチルアリルニリン酸 (DMAPP) の細胞内濃度の直接測定ができれば、テルペノイドの代謝工学の飛躍的なペースアップが期待される。

そこで我々は、DMAPP/IPP の相互変換を触媒する酵素、イソペンテニルニリン酸イソメラーゼ (IDI) を分子認識素子として利用したセンサを創ることにした (図 3 上段)。具体的には、IDI の遺伝子を転写因子 LuxR のそれと in-frame で融合した。3 世代のランダム変異と ON 選抜 (メバロン酸経路の起動状況) / OFF スクリーニング (メバロン酸経路の遮断) を経て、SN 比の高い IPP/DMAPP センサが完成した。得られたセンサを発現した大腸菌細胞は、メバロン酸経路で蓄積させた細胞内の IPP レベルを反映して鮮やかな蛍光を出力した (図 3 下段)。

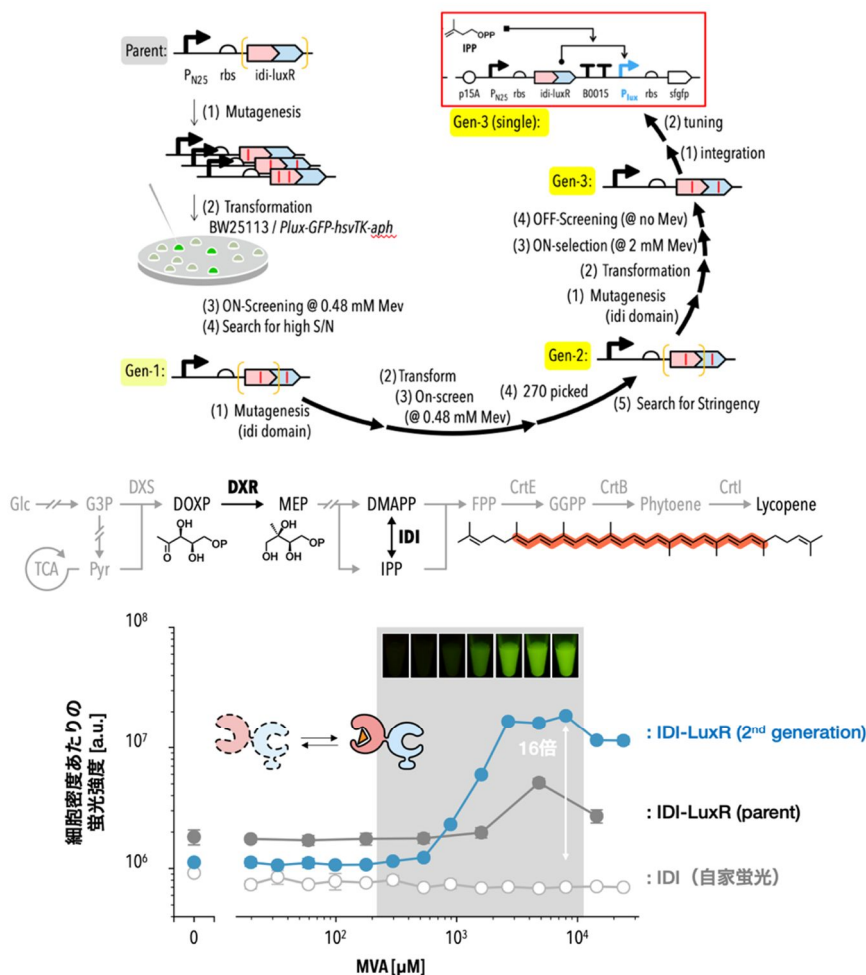


図 3. IDI を分子認識素子として利用した IPP/DMAPP センサの進化デザイン。IDI 遺伝子を LuxR と融合し、遺伝子全体にランダム変異を導入した。メバロン経路で IPP 濃度を一時的に高め、Plux 下流の GFP 蛍光が高い変異体を選抜した。選抜された変異体群 (Gen-1) を親としたランダム変異 + ON 選抜を 2 回繰り返して得た Gen-3 変異体を Plux-GFP と一つのプラスミドにまとめ、センサ製作を完成させた。
下段: 第三世代の idi-LuxR とメバロン酸経路下流 3 経路の遺伝子を発現する大腸菌を、各種濃度のメバロン酸を含む培地中で増殖させ、Plux 下流の GFP 蛍光値を測定した。

(3) デメチラーゼを分子認識素子としたコデイン/テバインセンサの開発

希少天然物の生合成経路は多段階であり、その異種細胞での再構成には多くの困難が存在するため、要所要所の中間体センサの存在が望まれるが、天然物合成の多くが種特異的なものであるため、それらの特異的なセンサを自然界に直接求めるのは困難である。我々の手法では、生合成経路を構成する酵素そのものが、それぞれのステップの中間体センサの候補となり得るため、本手法は、異種天然物経路の再構築やリデザインに資する有用なセンサを提供する重要な技術となり得る。

我々は、ケシのモルヒネ生合成経路の重要な中間体、テバインのセンサの試作を行った。テバインはモルヒネの生合成前駆体であると同時に、優れた次世代鎮痛剤の合成中間体となり得る重要なアルカロイドである。この化合物を基質とする酵素の一つとして、コデインデメチラーゼ (CODM) が知られる。そこで CODM を LuxR と in-frame 融合し、1 ラウンドの On/Off 選抜を実施した。その結果、高い選択性で、テバインとコデインに応答する優れたセンサーが得られた。興味深いことに、このセンサは、モルヒネにほとんど全く応答することはなかった。コデインとモルヒネの化学構造は、わずか 1 箇所のメチル基の有無に過ぎない。この酷似した分子を完全に見分けられていることは驚くべきことである。おそらくは最終産物であるモルヒネが高度に蓄積する細胞環境において、CODM をふくむモルヒネ合成経路をなす酵素たちは、モルヒネによる生産物阻害がかからぬよう、モルヒネ結合に対する高度なネガティブデザインが施されているのかもしれない。

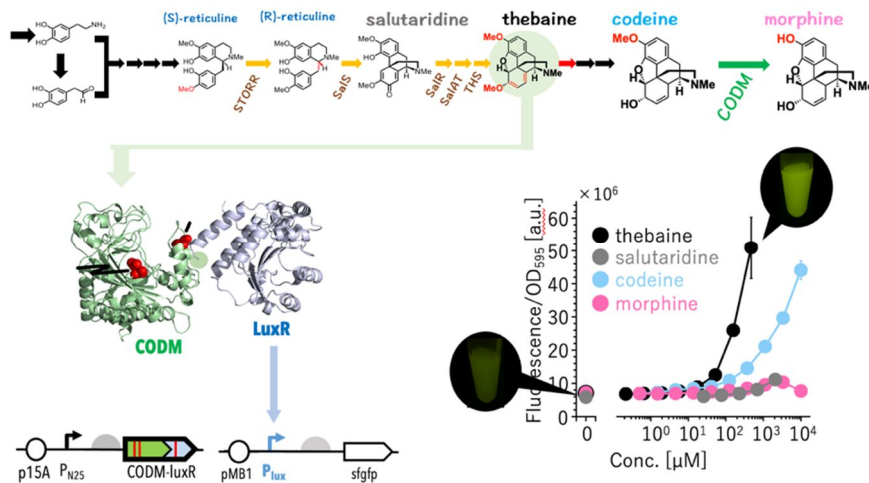


図 5. CODMLuxR のテバイン・コデインへの応答性。得られたセンサは、酵素の基質であるテバイン・コデインには強い応答を示したが、プロダクトであるモルヒネには全く応答しなかった。

(4) まとめ

FRET 型や転写因子型など、様々な方式が考案されてきたが、それらの開発は、数多くの試行作技を強いる困難な作業であった。ドッキングシミュレーション技術の成熟により、任意の標的分子に結合するタンパク質モチーフをデノボでデザインすることも可能になりつつある。しかし、タンパク質がバイオセンサとして働くためには、その標的分子への結合だけでは不十分である。すなわち、その標的との結合が、読み出し可能な構造変化を誘起するようにデザインすることが必要となる。アロステリシティの再デザインは、今なお困難な技術課題であり、歩留まりの高いバイオセンサ開発のワークフローにとって大きな障害であった。本研究が確立したセンサ開発技術によって、これら「構造変化ありき」のセンサ開発の困難の一切を回避し、迅速で歩留まりが良いセンサ創出が可能となった。申請者が鍛え上げてきた「遺伝子スイッチの進化工学技術」を用いれば、この製作プロセスは全自動化さえ可能となると期待される。

本報告で述べてきた「Ligand addiction」という現象は、いくつかの先行報告がある。たとえば Plaxico らは、リガンド不在時に構造形成しないペプチドをタンパク質に融合すると、そのタンパク質の機能が、標的分子の濃度に依存的になることを 2005 年に報告している (*PNAS*, 102, 10841)。また、同原理で動作する核レセプタ (*eLife*, 4, e10606 (2015)) が、最近報告されている。これに対して本研究の意義は以下の 3 点に集約される。

- ① それランダム変異の導入だけで驚くべき高頻度に生まれ得ることを示した点(図 3) ,
- ② 本現象が、酵素を素材としたセンサ開発に拡張可能であることを示した点

本研究が可能にした「酵素をセンサ素材に流用する」技術は、代謝マップをなすほぼ全ての、いままで不可視だった無数の代謝物に対するセンサ創出に道を拓くものである。また、ここで使う「結合による安定化」の検知システムの創出技術であるため、原理的には、タンパク質間相互作用、翻訳後修飾など、発熱過程ならあらゆる細胞内分子イベントの「見える化」技術に発展する余地があり、タンパク質集合体デザイン学や翻訳後修飾の研究など、多分野にわたって重要な技術を提供することも期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 9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 1. Shimada, N., Okuda, Y., Maeda, K., Umeno, D., Takaichi, S., Ikeuchi, M.,	4. 巻 66
2. 論文標題 Astaxanthin production in a model cyanobacterium <i>Synechocystis</i> sp. PCC6803.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Gen. Appl. Microbiol.	6. 最初と最後の頁 116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2323/jgam.2020.01.003	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 2. Kimura, Y., Kawai-Noma, S., Saito, K., Umeno, D.	4. 巻 9
2. 論文標題 Directed evolution of stringency of the LuxR <i>Vibrio fischeri</i> quorum sensor without Off-state selection.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Synth. Biol.	6. 最初と最後の頁 567-575
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acssynbio.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 3. Mu, T., Toyoda, H., Kimura, Y., Yamada, M., Utoh, R., Umeno, D., Seki, M.	4. 巻 92
2. 論文標題 Laborless, automated microfluidic tandem cell processor for visualizing intercellular molecules of mammalian cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anal. Chem.	6. 最初と最後の頁 2580-2588
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.analchem.9b04288	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 4. Takemura, M., Kubo, A., Higuchi, Y., Maoka, T., Sahara, T., Yaoi, K., Ohdan, K., Umeno, D., Misawa, N.,	4. 巻 103
2. 論文標題 Pathway engineering for efficient biosynthesis of violaxanthin in <i>Escherichia coli</i> .	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Appl. Microbiol. Biotech.	6. 最初と最後の頁 9393-9399
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00253-019-10182-w	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 5.Li, L., Furubayashi, M., Wang, S., Maoka, T., Kawai-Noma, S., Saito, K., Umeno, D.	4. 巻 14
2. 論文標題 Construction a pathway to C50-e-carotene.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS One.	6. 最初と最後の頁 e0216729
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0216729	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 1. 関貴洋, 小林一幾, 梅野太輔	4. 巻 77
2. 論文標題 メタボライトセンサの製作	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	6. 最初と最後の頁 516-517
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 大谷悠輔, 関貴洋, 梅野太輔	4. 巻 55
2. 論文標題 二次代謝経路の一次代謝化技術: 融和的入植と高出力化のための生合成リデザイン学	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 658-661
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14894/faruawpsj.55.7_658	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 3.Li, L., Furubayashi, M., Hosoi, T., Seki, T., Otani, Y., Kawai-Noma, S., Saito, K., Umeno, D.,	4. 巻 8
2. 論文標題 Construction of a non-natural C60 carotenoid biosynthetic pathway	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Synth. Biol.	6. 最初と最後の頁 511-520
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acssynbio.8b00385	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 Tomimaga, M., Nozaki, K., Umeno, D., Ishii, J., Kondo, A.	4. 巻 12
2. 論文標題 Robust and flexible platform for directed evolution of yeast genetic switches	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1846
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-22134-y	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 Kawai-Noma, S., Saeki, K., Yumoto, T., Minakata, K., Saito, K., Umeno, D	4. 巻 130
2. 論文標題 Improvement of the dP-nucleoside mediated herpes simplex virus thymidine kinase negative selection system by manipulating dP metabolism genes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Biosci. Bioeng.	6. 最初と最後の頁 121-127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbiosc.2020.03.002	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 1. Umeno, D., Kimura, Y., Kawai-Noma S.	4. 巻 39
2. 論文標題 Transcriptional factors as evolvable biosensors.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Analytical Sciences	6. 最初と最後の頁 699-705
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2116/analsci.20SCR12	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7件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 梅野太輔
2. 発表標題 センサータンパク質の進化デザインによる多入力・多出力化
3. 学会等名 日本分析化学会特別シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梅野太輔
2. 発表標題 進化学による未踏カロテノイド空間の探索
3. 学会等名 IFIA JAPAN (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梅野太輔
2. 発表標題 二次代謝経路の一次代謝化のための代謝物応答センサの製作技術
3. 学会等名 新学術領域研究「生合成リデザイン」第4回公開シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 梅野太輔
2. 発表標題 タンパク質「センサ機能」の創発と集積化原理.
3. 学会等名 学術振興会151委員会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 梅野太輔
2. 発表標題 情報処理機能の「創発」と生合成工学への応用
3. 学会等名 細胞を創る研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 梅野太輔
2. 発表標題 二次代謝経路の一次代謝化技術
3. 学会等名 新学術第9回シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 梅野太輔
2. 発表標題 酵素というソフト界面を利用したセンサ構築技術
3. 学会等名 日本化学会特別シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 変異型イソプレレン合成酵素およびそのスクリーニング方法	発明者 梅野太輔, 荒木道備	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2020-036812	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 代謝物センサ及び酵素活性のスクリーニング方法	発明者 梅野太輔, 木村友紀, 野々下芽以	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2020-034548	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	河合 繁子 (Kawai Shigeko) (40638920)	千葉大学・大学院工学研究院・助教 (12501)	

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