

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：13101

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K22273

研究課題名（和文）活性酸素の非酵素反応が関与するテルペノイド系天然物生合成

研究課題名（英文）Biosynthesis of terpenoid natural products involving non-enzymatic reactions of ROS

研究代表者

佐藤 努（Sato, Tsutomu）

新潟大学・自然科学系・教授

研究者番号：80334655

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：「非酵素」系が関与する生合成は、天然物の中で最も数が多いテルペノイド系ではほとんど知られていない。本研究では、テルペノイド系天然物の生合成における非酵素系の関与を明らかにすることによって、これまで手付かずであった「非酵素」を含む包括的なテルペン生合成の新たな図式を描くことに挑戦した。それにより、「酵素」が行うような厳密な「非酵素」反応を詳細に解析した。また、「非酵素」で生合成される、ヒトに有益な生理活性天然物を見つけることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

活性酸素による「非酵素」反応は、天然物の「分解」として捉えられ、「生合成」という認識が極めて少ないのが現状である。本研究で「非酵素生合成」の概念を確固たるものにすることによって、新規天然物および新しい経路の発見を促進することが期待される。ポストゲノム解析として酵素の網羅的解析が世界中で活発に行われているが、ゲノムでは分からない「非酵素」の解析も重要であることを示すこととなることが期待される。

研究成果の概要（英文）：Biosynthesis involving 'non-enzymatic' systems is largely unknown for the terpenoid system, which is the most abundant of natural products. In this study, by clarifying the involvement of non-enzymatic systems in the biosynthesis of terpenoid natural products, we analyzed comprehensive terpene biosynthesis including "non-enzymatic". The present study analyzed in detail the strictly 'non-enzymatic' reactions. In addition, we succeeded in discovering biologically active natural products that are biosynthesized "non-enzymatically" and are beneficial to humans.

研究分野：天然物生合成

キーワード：テルペノイド イソプレノイド 生合成 活性酸素 ビタミンK

1. 研究開始当初の背景

構造多様性に富む天然物は、薬剤、香料、食品機能性物質などの有用物質として幅広く利用されるなど、我々の生活を豊かにしてきた。新規天然物の更なる発掘に期待がもたれる一方で、天然資源からの新規物質の単離は限界に達しつつある。この問題に対し、生合成酵素・遺伝子を発見・解析して、生物合成で大量に新規・希少天然物を得る手法に注目が集まっている。ゲノム解析の進化とデータを容易に利用できる時代において、生合成酵素・遺伝子の網羅的な解析が世界中で活発に行われている。

2. 研究の目的

天然物は「酵素」により生合成されることが一般的な概念であるが、なかには「非酵素」的な経路で合成されているものもある。その一例として、自動酸化などの酸化反応の関与が知られている。酸化反応は天然物を「分解」するプロセスと捉えられているが、生理機能・生物活性を持つ天然物を新たに作り出す「生合成の一部」としての役割も併せ持っている。例えば、カロテンから UV 照射で発生する活性酸素によって非酵素的にイオンを形成するが、イオンは植物において UV ストレスに応答するシグナルとして機能している(図1)(F Ramei ら PNAS 2012)。天然物生合成の包括的な理解には、酵素系のみならず、「非酵素」系の解析と理解が必要であるが、ゲノムからのアプローチは、本研究の主題となる「非酵素」が関与する経路の解析には適用することができない(図1)。「非酵素」系が関与する生合成は、脂肪酸系化合物を中心に報告されているが、天然物の中で最も数が多いテルペノイド系ではほとんど知られていない。本研究では、テルペノイド系天然物の生合成における非酵素系の関与を明らかにすることによって、これまで手付かずであった「非酵素」を含む包括的なテルペン生合成の新たな図式を描くことに挑戦する。

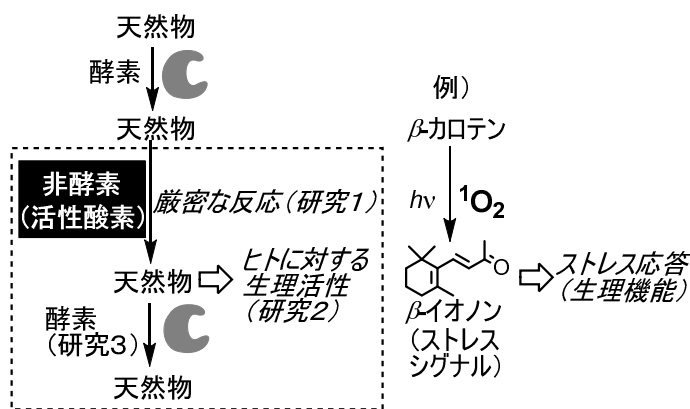


図1 本研究の概要

3. 研究の方法

「非酵素」反応が「分解」ではなく意味のある「生合成」であることを立証し、学术界の共通認識にするため、3つの研究を行う(図1)。

研究1: 「酵素」が行うような厳密な「非酵素」反応を立証する

研究2: 「非酵素」で生合成される、ヒトに有益な生理活性天然物を見つける

研究3: 「非酵素」の下流に位置する「酵素」生合成を明らかにする

研究1: 代表者らは、バクテリアの研究から、スーパーオキシド (O_2^- ; 細胞内の電子伝達系において発生する活性酸素) がテルペノイド生合成に関与することを初めて明らかにした(図2; 代表者ら Angew 2018)。ビタミンK類から「非酵素」的開裂によってノルイソプレノイド(C5単位でないテルペノイド)を生合成する(図2)。その系を利用して、短鎖の甲殻類ホルモンや昆虫フェロモンも生物合成できた。開裂反応は酵素が行っているかのように、キノン環付け根の二重結合でほぼ特異的に起きる(図2)。天然物が持つ本来の性質によって反応が制御されている

と考えられる。本研究では、未同定のキノン部の構造を明らかにする。

研究2：代表者らは、龍涎香（古くから世界各地で香料・伝統薬として利用されてきた、マッコウクジラの腸管結石）の主成分アンブレインの酵素合成に成功している（代表者ら JACS2013）。一重項酸素（ 1O_2 ；UV 処理で発生する活性酸素）によってアンブレインを複数の低分子の香り成分へ「非酵素」変換し、龍涎香の香りを再現できた（図3；研究開始当時未発表）。その際、アンブレイン誘導体も5種類検出し、全て龍涎香に少量含まれている天然物であった（未発表）。アンブレイン誘導体の混合物から、アンブレインにはない強力な抗脳腫瘍活性を持つことも見出した（図3；岡田博士ら、未発表）。

本研究では、抗脳腫瘍活性を持つアンブレイン誘導体の構造を明らかにすることで「非酵素」で生合成される、ヒトに有益な生理活性天然物を示す。各々のアンブレイン誘導体の抗脳腫瘍活性は、培養細胞とマウス脳腫瘍モデルを用いた系で岡田博士が行う。

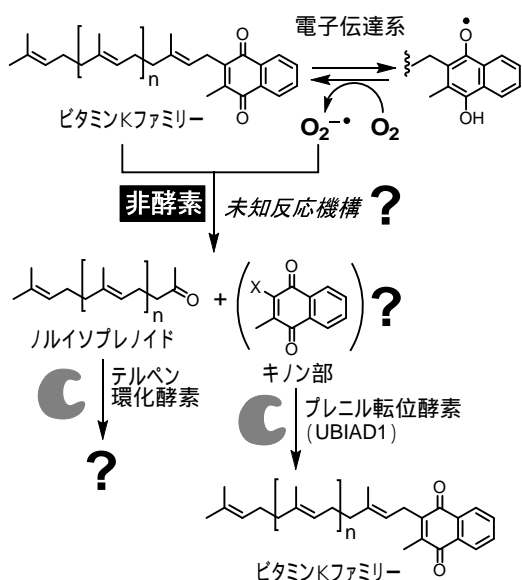


図2 研究1と3の概要

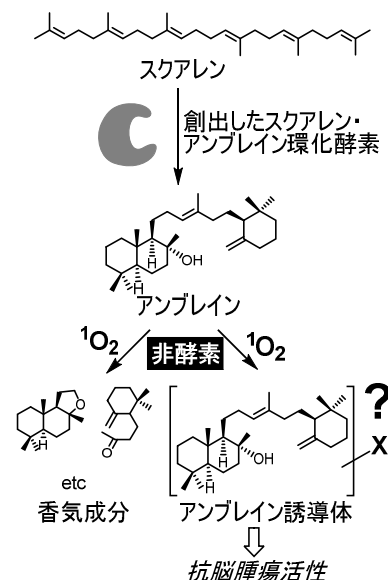


図3 研究2の概要

研究3：生合成経路において、「非酵素」で終わると「分解」のイメージがあるかもしれない。「非酵素」が意味のある反応であることを示す一つの方法としては、「非酵素」は生合成経路の中間段階であり、次に酵素系が存在することを明らかにすることが考えられる。

本研究では、下記 と のように、研究1の「非酵素」から生合成されるノルイソプレノイドとキノン部について、各々が酵素の基質として用いられることを証明する。

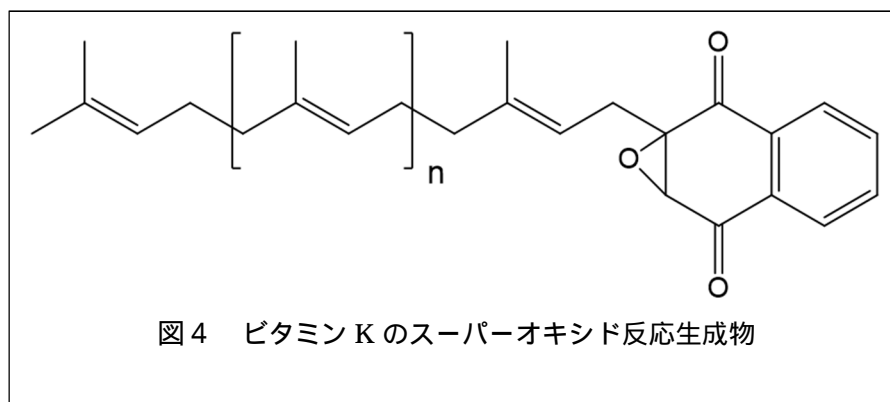
図2左下：代表者らは、ノルイソプレノイドがテルペン環化酵素と反応して未知天然物をバクテリア内で生合成していることを明らかにしており（図2；予備実験結果あり）、本研究で未知天然物の構造を明らかにする。

図2右下：ヒトにおいて、ビタミンKの開裂が起き、酵素によってキノン部に再び側鎖がつなぎ直されることが明らかになっている（図2；須原博士/廣田博士らNature 2010など）。側鎖をつなぎ直すプレニル転位酵素（UBIAD1）は同定されているが、開裂の段階は未知である（図2）。代表者らは、研究1の「非酵素」系が本開裂に関与して研究1で同定されるキノン部がUBIAD1の基質であると仮説を立てており、その証明を行う。

4．研究成果

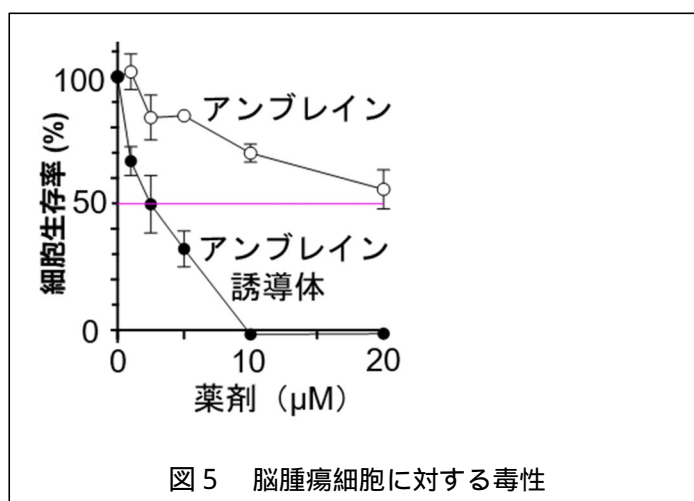
研究1：ビタミン K のスーパーオキシド処理について様々な反応条件を検討して、キノン部を探索した。一つを単離・構造決定し、側鎖が残ったエポキシ体であることを明らかにした（図4）。

キノン部のみをもつ化合物は現在のところ見出せていない。エポキシ体が開裂反応の中間体なのかどうかを含めて、現在反応機構を検討中である。



研究2：

様々な光増感剤の種類・時間・温度などの反応条件を検討して効率よくアンブレイン誘導体へ変換する条件を見つけることができ、4種類のアンブレイン誘導体を単離・構造決定し、脳腫瘍細胞に対する毒性(抗腫瘍効果)を解析した(図5)。アンブレインと他の誘導体も含めて構造活性相関も解析した。さらに、細胞において最も活性の高い誘導体を大量調製し、ヌードマウスを用いたヒト脳腫瘍細胞移植モデルにおける生物活性を解析したところ、皮下移植および脳移植した脳腫瘍の増大を優位に抑制できることが判明した。したがって、「非酵素」で生成される天然物の中にヒトに有益な生物活性をもつものがあることを証明することができた。



研究3：

図2左下：ノルイソプレノイドを基質にしてテルペン環化酵素と反応させ、生成物の単離を多種類のカラムクロマトグラフィーによって試みたが、2つの化合物を分離することができず、構造決定には至っていない。

図2右下：「非酵素」系が本開裂に関与している研究1で同定されるキノン部がUBIAD1の基質になりえるかという仮説を証明するため、抗酸化物質をヒト細胞に添加して側鎖切断の効率を解析した。その結果、抗酸化物質の処理の有無による違いは認められなかった。このことから、側鎖切断反応は、酵素的な切断である可能性があることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 佐藤 努	4. 巻 59
2. 論文標題 龍涎香の人工合成系の確立に向けてー新規アンブレイン合成酵素の創出ー	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 化学と生物	6. 最初と最後の頁 222-224
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 上田 大次郎・佐藤 努	4. 巻 22
2. 論文標題 龍涎香主成分アンブレイン合成酵素の開発とアンブレインの生物活性解析	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 アロマリサーチ	6. 最初と最後の頁 13-19
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 上田 大次郎・佐藤 努	4. 巻 79
2. 論文標題 龍涎香の主成分アンブレインの人工生成経路の創出	5. 発行年 2021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 224-225
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 Yamabe Yota, Kawagoe Yukina, Okuno Kotone, Inoue Mao, Chikaoka Kanako, Ueda Daijiro, Tajima Yuko, Yamada Tadasu K., Kakiyama Yoshito, Hara Takashi, Sato Tsutomu	4. 巻 10
2. 論文標題 Construction of an artificial system for ambrein biosynthesis and investigation of some biological activities of ambrein	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19643
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-76624-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 Chen Qingwen, Li Jianxu, Liu Zhixi, Mitsuhashi Takaaki, Zhang Yuting, Liu Haili, Ma Yihua, He Juan, Shinada Tetsuro, Sato Tsutomu, Wang Yong, Liu Hongwei, Abe Ikuro, Zhang Peng, Wang Guodong	4. 巻 1
2. 論文標題 Molecular Basis for Sesterterpene Diversity Produced by Plant Terpene Synthases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Plant Communications	6. 最初と最後の頁 100051 ~ 100051
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xplc.2020.100051	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 Stepanova Rafaella, Inagi Hayato, Sugawara Kei, Asada Kazuya, Nishi Tomoyuki, Ueda Daijiro, Yasuno Yoko, Shinada Tetsuro, Miki Kunio, Fujihashi Masahiro, Sato Tsutomu	4. 巻 -
2. 論文標題 Characterization of Class IB Terpene Synthase: The First Crystal Structure Bound with a Substrate Surrogate	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscchembio.0c00145	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 Hayashi Mikayo, Nishiyama Akihito, Kitamoto Ryuki, Tateishi Yoshitaka, Osada-Oka Mayuko, Nishiuchi Yukiko, Kaboso Shaban A., Chen Xiuhao, Fujiwara Mamoru, Inoue Yusuke, Kawano Yoshikazu, Kawasaki Masanori, Abe Tohru, Sato Tsutomu, Kaneko Kentaro, Itoh Kimiko, Matsumoto Sohkiichi, Matsumoto Makoto	4. 巻 64
2. 論文標題 Adduct formation of delamanid with NAD in mycobacteria	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Antimicrobial Agents and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 01755-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/AAC.01755-19	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 Tohru Abe, Sadamu Ozaki, Daijiro Ueda, Tsutomu Sato	4. 巻 -
2. 論文標題 Insight into Isoprenoid Biosynthesis by Functional Analysis of Isoprenyl Diphosphate Synthases from Mycobacterium vanbaalenii and Mycobacterium tuberculosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chembiochem	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbic.202000235	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 Abe Tohru, Hakamata Mariko, Nishiyama Akihito, Tateishi Yoshitaka, Matsumoto Sohki, Hemmi Hisashi, Ueda Daijiro, Sato Tsutomu	4. 巻 289
2. 論文標題 Identification and functional analysis of a new type of mixed prenyl reductase from mycobacteria	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The FEBS Journal	6. 最初と最後の頁 4981 ~ 4997
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/febs.16412	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 Iwakata Shogo, Asada Kazuya, Nishi Tomoyuki, Stepanova Rafaela, Shinoda So, Ueda Daijiro, Fujihashi Masahiro, Yasuno Yoko, Shinada Tetsuro, Sato Tsutomu	4. 巻 86
2. 論文標題 Insight into the mechanism of geranyl- <i>l</i> -phellandrene formation catalyzed by Class IB terpene synthases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 724 ~ 729
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bbb/zbac036	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80件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 12件)

1. 発表者名 Nozomi WAKAMATSU, Tohru ABE, Daijiro UEDA, Tsutomu SATO
2. 発表標題 Search for novel sesquiterpenes from Mycobacterium spp.
3. 学会等名 KAAB International Symposium 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tohru ABE, Daijiro UEDA, Tsutomu SATO
2. 発表標題 Insight into Isoprenoid Biosynthesis by Functional Analysis of Isoprenyl Diphosphate Synthases from Mycobacterium species
3. 学会等名 KAAB International Symposium 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuka SAGAE, Yota YAMABE, Mao INOUE, Kotone OKUNO, Kanako CHIKAOKA, Daijiro UEDA, Tsutomu SATO
2. 発表標題 Construction of artificial ambrein biosynthetic pathway and genome mining of a novel triterpene/sesquiterpene cyclase
3. 学会等名 KAAB International Symposium 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yukari KUBOI, Yukina KAWAGOE, Daijiro UEDA, Yoshito KAKIHARA, Takashi HARA, Tsutomu SATO
2. 発表標題 The conversion of ambrein to volatile components of ambergris and new biological activities of ambrein
3. 学会等名 KAAB International Symposium 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuya ASADA, Rafaela STEPANOVA, Kei SUGAWARA, Tomoyuki NISHI, Daijiro UEDA, Syuto INAGI, Kunio MIKI, Masahiro FIJHASHI, Yoko YASUNO, Tetsuro SHINADA, Tsutomu SATO
2. 発表標題 Characterization of Class IB terpene synthase
3. 学会等名 KAAB International Symposium 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yota YAMABE, Yukina KAWAGOE, Kotone OKUNO, Mao INOUE, Kanako CHIKAOKA, Daijiro UEDA, Yuko TAJIMA, Tadasu K. YAMADA, Yoshito KAKIHARA, Takashi HARA, Tsutomu SATO
2. 発表標題 Construction of an artificial system for ambrein biosynthesis and investigation of some biological activities of ambrein
3. 学会等名 7th International Symposium on Strategies for Sustainability in Food Production, Agriculture and the Environment 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tohru ABE, Sadamu OZAKI, Daijiro UEDA, Tsutomu SATO
2. 発表標題 Biosynthesis of isoprenyl diphosphates in mycobacteria
3. 学会等名 7th International Symposium on Strategies for Sustainability in Food Production, Agriculture and the Environment 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yota YAMABE, Yukina KAWAGOKE, Kotone OKUNO, Mao INOUE, Kanako CHIKAOKA, Daijiro UEDA, Yuko TAJIMA, Tadasu K. YAMADA, Yoshito KAKIHARA, Takashi HARA, Tsutomu SATO
2. 発表標題 Construction of an artificial system for ambrein biosynthesis and investigation of some biological activities of ambrein
3. 学会等名 PACIFICHEM 2021 INTERNATIONAL CHEMICAL CONGRESS OF PACIFIC BASIN SOCIETIES (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tohru ABE, Sadamu OZAKI, Daijiro UEDA, Tsutomu SATO
2. 発表標題 Functional analyses of isoprenyl diphosphate synthases from mycobacteria
3. 学会等名 PACIFICHEM 2021 INTERNATIONAL CHEMICAL CONGRESS OF PACIFIC BASIN SOCIETIES (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤 努
2. 発表標題 細菌由来希少テルペンの生合成: 新型・多機能酵素の同定・解析と新規酵素の創出
3. 学会等名 第67 回日本放線菌学会学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 亀谷 太一・久保田 智巳・品田哲郎・上田大次郎・佐藤努
2. 発表標題 トリテルペン/セスクアテルペン環化酵素のX線結晶構造解析
3. 学会等名 第61回新潟生化学懇話会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤井 明日香・上田 大次郎・大谷 悠介・梅野太輔・佐藤 努
2. 発表標題 アンブレイン生合成酵素の進化学
3. 学会等名 第61回新潟生化学懇話会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 阿部 透・袴田 真理子・西山 晃史・立石 善隆・松本 壮吉・邊見 久・上田 大次郎・佐藤 努
2. 発表標題 抗酸菌由来新規Z, E混成型プレニル基還元酵素の機能解析
3. 学会等名 第61回新潟生化学懇話会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鷹羽 優香・上田 大次郎・品田 哲郎・佐藤 努
2. 発表標題 部位特異的変異による二機能性テルペン環化酵素の触媒機構解析と新規セスクアテルペンの創出
3. 学会等名 第61回新潟生化学懇話会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大塚 生・藤橋 雅宏・品田 哲郎・上田 大次郎・佐藤 努
2. 発表標題 クラスIB テルペン合成酵素のゲノムマイニング
3. 学会等名 第61回新潟生化学懇話会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 篠田 奏・上田 大次郎・品田 哲郎・佐藤 努
2. 発表標題 クラス B テルペン合成酵素の反応中に形成される副生成物の解析
3. 学会等名 第61回新潟生化学懇話会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山辺 陽太・川越 幸奈・奥野 琴音・井上 真緒・近岡 花菜子・上田 大次郎・田島 木綿子・山田 格・柿原 嘉人・原 崇・佐藤 努
2. 発表標題 アンブレインの人工生成経路構築と新規生物活性の解析
3. 学会等名 第63回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 阿部 透・上田 大次郎・佐藤 努
2. 発表標題 抗酸菌由来 E 型イソプレニルニリン酸合成酵素群の機能解析
3. 学会等名 第35回(2021年度)日本放線菌学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 阿部 透・袴田 真理子・西山 晃史・立石 善隆・松本 壮吉・邊見 久・上田 大次郎・佐藤 努
2. 発表標題 マイコバクテリア由来新規 Z, E 混成型プレニル基還元酵素の機能解析
3. 学会等名 第35回(2021年度)日本放線菌学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 阿部 透・袴田 真理子・西山 晃史・立石 善隆・松本 壮吉・邊見 久・上田 大次郎・佐藤 努
2. 発表標題 マイコバクテリア由来新規 Z, E 混成型プレニル基還元酵素の機能解析による セスクアテルペン生合成の洞察
3. 学会等名 第 31 回 イソプレノイド研究会例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 亀谷 太一・久保田 智巳・品田 哲郎・上田 大次郎・佐藤 努
2. 発表標題 トリテルペン/セスクアテルペン環化酵素の立体構造解析
3. 学会等名 第 31 回 イソプレノイド研究会例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山辺 陽太・川越 幸奈・奥野 琴音・井上 真緒・近岡 花菜子・上田 大次郎・田島 木綿子・山田 格・柿原 嘉人・原 崇・佐藤 努
2. 発表標題 アンブレインの人工生合成経路構築と新規生物活性の解析
3. 学会等名 第73回(2021)日本生物工学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 阿部 透・袴田 真理子・西山 晃史・立石 善隆・松本壮吉・邊見 久・上田 大次郎・佐藤 努
2. 発表標題 抗酸菌のイソプレノイド生合成に関わる鎖伸長酵素と還元酵素の機能解析
3. 学会等名 第5回抗酸菌研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 阿部 透・袴田 真理子・西山 晃史・立石 善隆・松本壮吉・邊見 久・上田 大次郎・佐藤 努
2. 発表標題 マイコバクテリア由来新規Z,E混成型プレニル基還元酵素の機能解析
3. 学会等名 日本農芸化学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 亀谷 太一、久保田 智巳、小山 裕彰、山澤 友葉、上田 大次郎、品田 哲郎、佐藤 努
2. 発表標題 立体構造に基づくアンブレイン生合成酵素の触媒機構解析と構造安定化
3. 学会等名 日本農芸化学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 船津 莉香, 鷹羽 優香, 品田 哲郎, 亀谷 太一, 久保田 智巳, 上田 大次郎, 佐藤 努
2. 発表標題 二機能性トリテルペン/セスクアテルペン環化酵素におけるセスクアテルペン環化に重要なアミノ酸残基の解析
3. 学会等名 日本農芸化学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩片 奨悟・金本 壮平・三木 邦夫・深井 周也・藤橋 雅宏・品田 哲郎・上田 大次郎・佐藤 努
2. 発表標題 Class Bテルペン合成酵素の基質/マグネシウムイオン結合型立体構造を基にした変異酵素解析
3. 学会等名 日本農芸化学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大塚 生、藤橋 雅宏、品田 哲郎、上田 大次郎、佐藤 努
2. 発表標題 クラスIBテルペン合成酵素のゲノムマイニング
3. 学会等名 日本農芸化学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 日本細菌学会
2. 発表標題 Identification and functional analysis of a new type of Z,E-mixed prenyl reductase from mycobacteria
3. 学会等名 Tohru Abe, Mariko Hakamata, Akihito Nishiyama, Yoshitaka Tateishi, Sohkiichi Matsumoto, Hisashi Hemmi, Daijiro Ueda, Tsutomu Sato
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 阿部 透・上田 大次郎・佐藤 努
2. 発表標題 抗酸菌由来E型イソプレニルニリン酸合成酵素の機能解析によるイソプレノイド生合成の洞察
3. 学会等名 第30回イソプレノイド研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山辺 陽太・川越 幸奈・奥野 琴音・上田 大次郎・柿原 嘉人・原 崇・佐藤 努
2. 発表標題 人工龍涎香合成系の構築とアンブレインの新規生物活性の解析
3. 学会等名 第30回イソプレノイド研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 阿部 透・上田 大次郎・佐藤 努
2. 発表標題 抗酸菌由来イソプレニルニリン酸合成酵素の機能解析によるイソプレノイド生合成の洞察
3. 学会等名 第64回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 若松 のぞみ・阿部 透・上田 大次郎・佐藤 努
2. 発表標題 Mycobacterium moriokaenese由来新規セスクアテルペンの同定
3. 学会等名 第64回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山辺 陽太・上田 大次郎・佐藤 努
2. 発表標題 龍涎香主成分アンブレインの効率的酵素合成法の創出
3. 学会等名 第64回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 久保井 友夏梨・川越 幸奈・上田 大次郎・柿原 嘉人・原 崇・佐藤 努
2. 発表標題 アンブレインから龍涎香の香気成分への変換とアンブレインの新規生物活性
3. 学会等名 第64回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平井 奈実・井上 真緒・上田 大次郎・品田 哲郎・佐藤 努
2. 発表標題 非天然型オノセロイドの酵素合成
3. 学会等名 第64回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 寒河江 侑加・井上 真緒・上田 大次郎・佐藤 努
2. 発表標題 非末端環化型トリテルペン/セスクアテルペン環化酵素のゲノムマイニング
3. 学会等名 第64回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今井 僚・小川 佳央・高橋 宏忠・品田 哲郎・佐藤 努
2. 発表標題 納豆菌由来新規セスクアテルペンの酵素合成による同定
3. 学会等名 第64回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浅田 和也・Rafaela STEPANOVA・菅原 啓・西 智之・上田大次郎・稲木 隼人・三木 邦夫・藤橋 雅宏・保野 陽子・品田 哲郎・佐藤 努
2. 発表標題 クラス Bテルペン合成酵素の諸性質解析、マイナー生成物の同定および環化に重要な残基の特定
3. 学会等名 第64回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤 努
2. 発表標題 対称分子から非対称環状骨格へのトリテルペン生合成マシナリーの解析とリデザイン
3. 学会等名 新学術領域生合成リデザイン第9回公開シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 阿部 透・上田 大次郎・佐藤 努
2. 発表標題 抗酸菌由来E型イソプレニルニリン酸合成酵素の機能解析による イソプレノイド生合成の洞察
3. 学会等名 日本農芸化学会 関東支部 2020 年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 阿部 透・尾崎 真夢・上田 大次郎・佐藤 努
2. 発表標題 抗酸菌由来イソプレニルニリン酸合成酵素の機能解析によるイソプレノイド生合成の洞察
3. 学会等名 第62回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 阿部 透、尾崎 真夢、上田 大次郎、佐藤 努
2. 発表標題 抗酸菌由来イソプレニルニリン酸合成酵素の機能解析
3. 学会等名 日本細菌学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川越幸奈、上田大次郎、柿原嘉人、原崇、佐藤努
2. 発表標題 酵素合成したアンブレインの龍涎香香気成分への変換と薬理活性解析
3. 学会等名 日本農芸化学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 浅田和也、上田大次郎、三木邦夫、藤橋雅宏、品田哲郎、佐藤努
2. 発表標題 クラス Bテルペン合成酵素の環状構造形成機構の解析
3. 学会等名 日本農芸化学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 阿部 透、上田 大次郎、佐藤 努
2. 発表標題 結核菌由来E型イソプレニルニリン酸合成酵素の機能解析
3. 学会等名 日本農芸化学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤 努
2. 発表標題 細菌由来希少テルペンの生合成: 新型・多機能酵素の同定・解析と新規酵素の創出
3. 学会等名 第 67 回日本放線菌学会学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上田大次郎・藤橋雅宏・松ヶ根沙織・岡本渉・西智之・村上瑞気・三木邦夫・保野陽子・品田哲郎・、橋本昌征・佐藤努
2. 発表標題 Bacillus 属細菌の新規テルペノイド生合成経路の解析
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 阿部 透・尾崎 真夢・吉田 優里・三浦 彩奈・相良 昌寛・上田 大次郎・金古 堅太郎・三ツ井 敏明・佐藤 努
2. 発表標題 Mycobacterium属細菌由来新規ヘプタプレニル還元酵素の同定とZ型セスクアテルペン環化酵素の探索
3. 学会等名 第34回日本放線菌学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿部 透・尾崎 真夢・吉田 優里・三浦 彩奈・相良 昌寛・上田 大次郎・金古 堅太郎・三ツ井 敏明・佐藤 努
2. 発表標題 Mycobacterium属細菌由来新規ヘプタプレニル還元酵素の同定とZ型セスクアテルペン環化酵素の探索
3. 学会等名 第63回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿部 透・尾崎 真夢・吉田 優里・三浦 彩奈・相良 昌寛・上田 大次郎・金古 堅太郎・三ツ井 敏明・佐藤 努
2. 発表標題 Mycobacterium属細菌由来新規Z, E-ヘプタプレニル還元酵素の同定とZ型セスクアテルペン環化酵素の探索
3. 学会等名 第29回イソプレノイド研究会例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山辺陽太・奥野琴音・井上真緒・上田大次郎・佐藤努
2. 発表標題 アンブレインの人口生合成経路のリデザイン
3. 学会等名 第29回イソプレノイド研究会例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 近岡花菜子・川邊 舞・上田大次郎・山田 格・田島木綿子・佐藤 努
2. 発表標題 マッコウクジラ由来アンブレイン・オノセロイド生産菌の探索と利用
3. 学会等名 第29回イソプレノイド研究会例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川越幸奈・上田大次郎・柿原嘉人・佐藤努
2. 発表標題 アンブレインの香気成分への変換および破骨細胞分化誘導活性
3. 学会等名 第29回イソプレノイド研究会例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿部 透・尾崎 真夢・吉田 優里・三浦 彩奈・相良 昌寛・上田 大次郎・佐藤 努
2. 発表標題 Mycobacterium属細菌由来新規Z, E-ヘプタプレニル還元酵素の同定
3. 学会等名 第4回抗酸菌研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤 努
2. 発表標題 アンブレインの酵素合成と「龍涎香の香り」への変換
3. 学会等名 日本ハーブ療法研究会第7回学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川越幸奈・上田大次郎・柿原嘉人・佐藤努
2. 発表標題 アンブレインの香気成分への変換および破骨細胞分化誘導活性
3. 学会等名 日本ハーブ療法研究会第7回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tohru Abe, Sadamu Ozaki, Yuri Yoshida, Ayana Miura, Masahiro Sagara, Daijiro Ueda, Kentaro Kaneko, Toshiaki Mitsui, Tsutomu Sato
2. 発表標題 Identification of a novel heptaprenyl reductase and search for a Z-type sesquiterpene cyclase from Mycobacterium spp.
3. 学会等名 KAAB International Symposium 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Rafaella Stepanova, Tomoyuki Nishi, Kei Sugawara, Kao Ogawa, Hirotada Takahashi, Daijiro Ueda ¹ , Masahiro Fujihashi, Kunio Miki, Yoko Yasuno, Tetsuro Shinada, Tsutomu Sato
2. 発表標題 Characterization and mutation of class-IB terpene synthase
3. 学会等名 KAAB International Symposium 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上田大次郎・奥野琴音・山辺陽太・川邊舞・近岡花菜子・寒河江侑加・藤井明日香・佐藤努
2. 発表標題 Enzymatic synthesis of the major constituent of ambergris, ambrein
3. 学会等名 International Symposium-Workshop 2019 Scientific Studies of Marine Mammals in Asia (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上田大次郎・松ヶ根沙織・岡本 渉・橋本昌征・佐藤 努
2. 発表標題 テルペン合成における活性酸素による非酵素的経路の解明
3. 学会等名 第60回新潟生化学懇話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿部 透・尾崎 真夢・吉田 優里・三浦 彩奈・相良 昌寛・上田 大次郎・金古 堅太郎・三ツ井 敏明・佐藤 努
2. 発表標題 Mycobacterium属細菌由来新規プレニルニリン酸還元酵素の同定と新型セスクアテルペン環化酵素の探索
3. 学会等名 第60回新潟生化学懇話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名	Rafaella Stepanova, Tomoyuki Nishi, Kei Sugawara, Kao Ogawa, Hirotada Takahashi, Daijiro Ueda, Masahiro Fujihashi, Kunio Miki, Yoko Yasuno, Tetsuro Shinada, Tsutomu Sato
2. 発表標題	Characterization and site-directed mutagenesis of class-IB terpene synthase
3. 学会等名	第60回新潟生化学懇話会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	近岡花菜子・川邊 舞・上田大次郎・山田 格・田島木綿子・佐藤 努
2. 発表標題	マッコウクジラ由来アンブレイン・オノセロイド生産菌の探索と利用
3. 学会等名	第60回新潟生化学懇話会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	山辺陽太・奥野琴音・井上真緒・上田大次郎・佐藤努
2. 発表標題	スクアレノ アンブレイン環化酵素の創出
3. 学会等名	第60回新潟生化学懇話会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	藤橋雅宏・林 秀行・金本壮平・深井周也・岩片奨悟・佐藤 努・品田哲朗
2. 発表標題	クラスIB大型テルペン合成酵素の基質・金属イオン複合体の結晶構造解析
3. 学会等名	第32回イソプレノイド研究会例会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名 船津莉香・鷹羽優香・品田哲郎・亀谷太一・久保田智巳・上田大次郎・佐藤 努
2. 発表標題 二機能性トリテルペン/セスクアテルペン環化酵素における セスクアテルペン環化に重要なアミノ酸残基の機能解析
3. 学会等名 第32回イソプレノイド研究会例会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 阿部 透・若松のぞみ・西山晃史・立石善隆・松本壮吉・上田大次郎・佐藤 努
2. 発表標題 E-及びZ-イソプレノユニットを還元する新しいタイプの酵素の同定
3. 学会等名 第32回イソプレノイド研究会例会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山之内菜央・阿部 透・山崎智也・上田大次郎・佐藤 努
2. 発表標題 抗酸菌由来Z型イソプレニルニリン酸合成酵素 で新たに見出された鎖長決定因子
3. 学会等名 第62回 新潟生化学懇話会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上田大次郎・富士川成美・平井知愛・佐藤 努
2. 発表標題 ハムシ由来新型テルペン合成酵素の酵素諸性質の解析
3. 学会等名 第62回 新潟生化学懇話会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 阿部 透・若松のぞみ・西山晃史・松本壮吉・上田大次郎・佐藤 努
2. 発表標題 抗酸菌由来のZ型ブレニル基を還元する新しいタイプの酵素の同定
3. 学会等名 第62回 新潟生化学懇話会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 阿部 透・若松のぞみ・西山晃史・立石善隆・松本壮吉・上田大次郎・佐藤 努
2. 発表標題 マイコバクテリア由来のZ型ブレニル基を還元する新しいタイプの酵素の同定
3. 学会等名 学術変革領域研究(A)「予知生成科学」 第一回若手シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩片奨悟・金本壮平・深井周也・藤橋雅宏・品田哲郎・上田大次郎・佐藤 努
2. 発表標題 Class IBテルペン合成酵素の触媒機構解析
3. 学会等名 生物工学若手研究者の集い夏のオンラインセミナー2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩片奨悟・大塚 生・金本壮平・深井周也・藤橋雅宏・品田哲郎・上田大次郎・佐藤 努
2. 発表標題 Class IBテルペン合成酵素の変異解析とゲノムマイニングによる新規テルペンの創出
3. 学会等名 第66回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 阿部 透・若松のぞみ・西山晃史・立石善隆・松本壮吉・上田大次郎・佐藤 努
2. 発表標題 抗酸菌由来の新規テルペンと新しいタイプのプレニル基還元酵素の同定
3. 学会等名 第6回抗酸菌研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 阿部 透・袴田真理子・西山晃史・立石善隆・松本壮吉・邊見 久・上田大次郎・佐藤 努
2. 発表標題 抗酸菌由来新規Z,E混成プレニル基還元酵素の同定と機能解析
3. 学会等名 第64回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 阿部 透・袴田真理子・西山晃史・立石善隆・松本壮吉・邊見 久・上田大次郎・佐藤 努
2. 発表標題 Identification and functional analysis of a new type of Z,E-mixed prenyl reductase from mycobacteria
3. 学会等名 第95回細菌学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上田 大次郎、佐藤 諒、藤井 明日香、大谷 悠介、梅野 大輔、佐藤 努
2. 発表標題 アンブレイン合成酵素の進化工学系の構築
3. 学会等名 日本農芸化学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 三宅 康隆、松田 夏、平井 奈実、鷹羽 優香、井上 真緒、亀谷 太一、稲田 宗輔、安田 佳織、柿原 嘉人、原 崇、品田 哲郎、上田 大次郎、佐藤 努
2. 発表標題 非天然型トリテルペンの生合成およびアンブレインのビタミンD受容体結合能・構造活性相関
3. 学会等名 日本農芸化学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 阿部 透, 若松 のぞみ, 西山 晃史, 立石 善隆, 松本 壮吉, 上田 大次郎, 佐藤 努
2. 発表標題 E-及びZ-イソプレノユニットを還元する新しいタイプの酵素の同定
3. 学会等名 日本農芸化学会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 田島 木綿子、山田 格	4. 発行年 2021年
2. 出版社 緑書房	5. 総ページ数 352
3. 書名 海棲哺乳類大全	

〔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	岡田 正康 (Okada Masayasu) (00626492)	新潟大学・医歯学総合病院・助教 (13101)	

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
研究分担者	須原 義智 (Suhara Yoshitomo) (30297171)	芝浦工業大学・システム理工学部・教授 (32619)	
研究分担者	廣田 佳久 (Hirota Yoshihisa) (70724277)	芝浦工業大学・システム理工学部・准教授 (32619)	

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