

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K05858

研究課題名(和文) プロスライブラリーの拡張と新規活性物質探索に向けた多変量スクリーニング系の構築

研究課題名(英文) Preparation of microbial broth library and development of multivariate screening system toward new active compounds search

研究代表者

野川 俊彦 (NOGAWA, Toshihiko)

国立研究開発法人理化学研究所・環境資源科学研究センター・技師

研究者番号：40462717

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本課題では、新規微生物二次代謝産物の探索と単離を目的に以下の5項目に沿って研究を遂行した。(1)複数培地によるプロスライブラリーの作製、(2)ライブラリーのLC/MSおよびTLCによる含有化合物の物性取得、(3)ライブラリーの生物活性評価、(4)物性および生物活性データが多変量解析によるプロス評価、(5)活性物質の単離・同定。放線菌および糸状菌を複数培地にて培養し、約1,500種の微生物プロスを調製した。LC/MS、TLC、生物活性評価の結果からプロスを選定し、それらプロスより新規活性物質を単離、構造決定した。結果を学会や学術論文として報告した。本研究により本法の有用性を確認することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

微生物二次代謝産物は、多様な構造や生物活性から重要な化合物群である。しかし、その探索研究には精製の手間や時間、最近では新規化合物発見の難しさなどの問題がある。そのため、有用性は理解されながらもコストや成果の得にくさなどの面から研究の継続が困難になっている。本課題では微生物の二次代謝産物生産能の有効利用に着目し、複数の探索方法の組み合わせにより新規化合物群の探索を行った。本課題を通して確立した方法により新規活性物質を有効に探索することができ、医薬品などのリード探索やハイオプローブの創出につながることで期待できる。さらに、限りある微生物資源の有効活用においても重要である。

研究成果の概要(英文)：In this program, I had focused on search and isolation of new secondary metabolites from microbes. To achieve the goal, the following 5 tasks were carried out: (1) preparation of a microbial broth library using different culture conditions, (2) LC/MS and TLC analyses of the library to obtain physicochemical properties, (3) evaluation of biological activities of the library, (4) multivariate analysis based on physicochemical properties and activity profile, (5) isolation and identification of active metabolites. About 1,500 broths were prepared from actinomycetes and fungi to construct the library. It was subjected to LC/MS and TLC analyses and biological activity tests. Based on the results, characteristic broths were selected. They afforded structurally new metabolites with biological activity. The results were published and presented in academic fields. These results showed advantages of this approach to search and isolate structurally new metabolites with biological activity.

研究分野：天然物有機化学

キーワード：微生物二次代謝産物 プロスライブラリー 新規活性物質 多変量スクリーニング

1. 研究開始当初の背景

天然化合物はその多様な構造と活性から重要な化合物群である。その物性が医薬品として用いられているものと類似している点 (*Nature* **432**, 824, 2004) や、近年約 30 年間に上市された医薬品の 60%以上が天然化合物由来であること (*J. Nat. Prod.* **79**, 29, 2016) から、医薬品開発においても重要である。しかし、天然化合物の探索研究には問題点があった。精製にかかる時間や労力、得られる量が限られていることなどである。最も大きな問題は新規構造を有する化合物の発見が困難な点である。このような背景から新しい新規活性物質の探索方法が常に求められており、活性スクリーニング系の開発や LC/MS などによる物性に着目したスクリーニングなどが報告されていた (*Cutting-Edge Organic Synthesis and Chemical Biology of Bioactive Molecules*, Springer, Editor: Y. Kobayashi, chapter 1, 2019)。

上記背景から申請者は、微生物代謝産物フラクショナルライブラリーとオリジナルのスペクトルデータベース NPPlot (Natural Product Plot) による構造特化型の新規化合物探索系を構築してきた。フラクションを評価・探索に用いることで抽出物では検出できなかった微量代謝産物の構造情報を得ることが可能になった。さらにこの方法を改良し、より多様性を有する微生物フラクショナルライブラリーの構築を行ってきた。これらの方法を用いて申請者は、特定のプロスについて詳細に分析することにより新規骨格を有する化合物を発見・単離し有用性を示してきた。しかし、この方法では粗精製が必要であるため菌株数を大幅に増やすことが困難であった。

一方、近年の分析機器では超微量含有化合物の検出が可能になっており、ノイズに埋もれているようなピークの同定が可能になってきた。申請者も微量有用成分の探索にメタボローム解析手法を活用していた (*T. Nogawa, et al. Biosci. Biotechnol. Biochem.* **83**, 65, 2019) 。さらに、超高分解能 MS による、S (硫黄原子) や N (窒素原子) を含む化合物を探索する S オミクスや N オミクスといった手法も報告されてきていた。これら元素を含む化合物は生物活性を有するものが多く、含有情報を得ることは活性物質探索に有効であるが、今までのライブラリーにはなかった物性情報の一つであった。以上のように、フラクショナルライブラリーは有用ではあるが、近年の分析・解析手法を取り入れることでまだ改善・改良の余地があった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、微生物から新規活性物質の有効な探索系を最新の分析機器と解析手法を組み合わせ構築することである。これは、申請者が構築した新規化合物探索に実用的かつ実績のあるフラクショナルライブラリーと NPPlot を用いた方法を発展させたものである。従来法では主に化合物の構造に着目し、特定の菌株を用いて抽出・分離方法の改良から微量成分を探索し新規化合物を発見・単離してきた。本研究では微生物の潜在的な代謝産物生産能を活かすことに重点を置きライブラリーの多様性拡張を行う。超微量成分の探索は、解析手法にメタボローム解析を応用しノイズに埋もれているようなピークの同定を行う。さらに、化合物の物性情報として薄層クロマトグラフィー (TLC) を用いて窒素原子含有化合物の検出を行う。TLC は、多様な検出試薬により特異的に元素や化学構造の検出が可能である。このようにモダンな分析/解析手法とトラディショナルな分析手法の組み合わせは本研究独自のものである。さらに、複数の生物活性評価を行う。本研究は、新規骨格を有する生物活性物質の探索において重要であり、微生物資源を有効活用するという面でも意義のあるものである。ここで確立した方法を活用することで医薬品や農薬のリード化合物およびパイオプローブの創出が期待できる。

3. 研究の方法

上記研究目的を達成するために、本研究では以下の 5 項目に沿って研究を行った。

- (1) 複数培地によるプロスライブラリーの作製
- (2) ライブラリーの LC/MS 分析および TLC による含有化合物の物性取得
- (3) ライブラリーの生物活性評価
- (4) 物性データおよび生物活性データの多変量解析によるプロスの評価
- (5) 活性化合物の単離・同定。

4. 研究成果

- (1) 複数培地によるプロスライブラリーの作製

日本各地で採取した土壌より放線菌および糸状菌を単離し、それらをもとにそれぞれ5～6種類の培養条件を用いて培養を行った。培養液をブタノールにより分配・抽出し、ブタノール可溶性画分を得た。最終的に約1,500種のブタノール抽出エキスを調製した。ブタノールを留去したエキス（プロス）の一部をDMSOに溶解しプロスライブラリーを作製した。

- (2) ライブラリーの LC/MS 分析および TLC による含有化合物の物性取得

ライブラリーをDAD-LC/MSにて分析し、プロス中に含まれる二次代謝産物の物性情報（UV吸収スペクトル、保持時間、マススペクトル）を測定した。TLC分析は、順相シリカゲルプレートを用い、中～高極性および低極性の移動相の2種を用いた。展開した化合物は254 nmのUV吸収（図1A）とドラージェンドルフ試薬による呈色反応（図1B）により確認した。培養条件の違いによるスポット（代謝産物）の違いやUV吸収の有無を確認するとともに、呈色反応を示すスポット（分子内に窒素原子を含む化合物）の探索を行った。

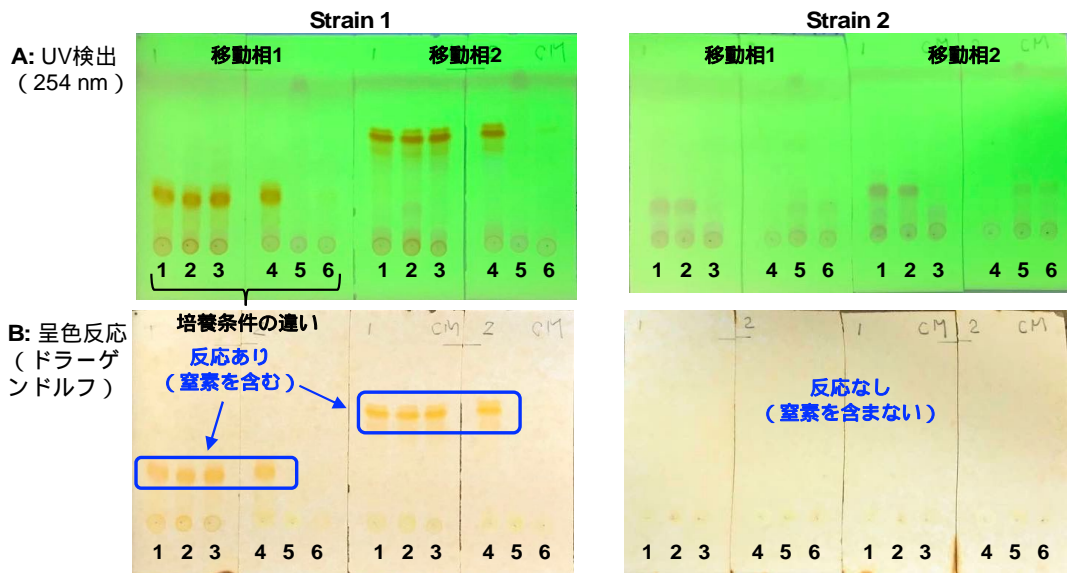


図1. TLCの分析例

- (3) ライブラリーの生物活性評価

活性は、がん細胞に対する細胞毒性、微生物に対する抗菌活性および抗マラリア活性を評価した。培養条件に関わらず強い活性を示す菌株があった一方で、培養条件によって異なる活性を示すものもあった。また、活性プロファイルにおいて、細胞毒性または抗菌活性のみに対して強い活性を示すものもあった。培養条件を変えることによって、微生物の有する二次代謝産物生産能を引き出すことができることがわかった。

- (4) 物性データおよび生物活性データの多変量解析によるプロスの評価

LC/MSデータからのスペクトル情報の抽出および多変量解析には、ABSciex製MarkerViewソフトウェアを用いた。生物活性データは4段階の評価をもとに上記ソフトウェアを用いて解析した。TLCの呈色反応において窒素の含有が示唆されたプロスに着目し、それらの活性およ

び成分（二次代謝産物）について上記ソフトウェアを用いて解析を行った。その結果、成分に顕著な違いを示すプロス（菌株）を見出した。その違いの原因となるシグナル、すなわち培養条件特異的に生産されている化合物のマススペクトルを解析し構造の新規性を評価した。

(5) 活性化化合物の単離・同定。

多変量解析より見出したプロスの大量培養を行い、目的の物性を示す二次代謝産物をクロマトグラフィーにより精製・単離した。その構造を NMR や MS、化学的手法により決定した。

糸状菌より見出した新規ペプチポール類

糸状菌 *Trichoderma* sp. RK10-F026 は、培養条件によって活性のプロファイルに違いを示した。LC/MS データをもとにした主成分解析においても、各培養条件でクラスターを形成した（図 2）。大きな違いを示した条件 4、5 は細胞毒性を示し、特に条件 4 は強かった。これらクラスター形成に参与している成分の探索を行い、条件 4 からは m/z 1,000 前後のシグナル、条件 5 からは m/z 500~900 のシグナルを見出した。マススペクトルの解析から、 m/z 1,000 前後のシグナルは 2 価イオンであり、分子量 2,000 程度の化合物であることがわかった。また、フラグメントパターンからペプチド類であることが示唆された。一方、条件 5 で生産された化合物も分子量 1,000 程度のペプチド類であることが示唆された。どちらも新規化合物である可能性が高かったことから単離し構造の確認を行うこととした。LC/MS のシグナルを指標に条件 4 および 5 の培養液からそれぞれ 4 種および 6 種の化合物を単離した。それらの構造を NMR スペクトル、MSMS 解析および化学的手法を用いて決定した。条件 4 から単離した 4 種の化合物は 20 残基から構成されるペプチポール類であり、その内の 1 種は新規化合物であった（*Biosci. Biotechnol. Biochem.* 85, 69, 2021）。一方、条件 5 のプロスより単離した 6 種は、11 残基から構成される新規ペプチポール類であり、zealpeptaibol in A-F と命名した（*J. Antibiot.* 74, 485, 2021）（図 2）。単離したペプチポール類の活性を評価した。どれも細胞毒性を示したが、20 残基から構成されるペプチポール類は特に強い細胞毒性を示した。このことから条件 4 のプロスが強い活性を示したと考えられる。

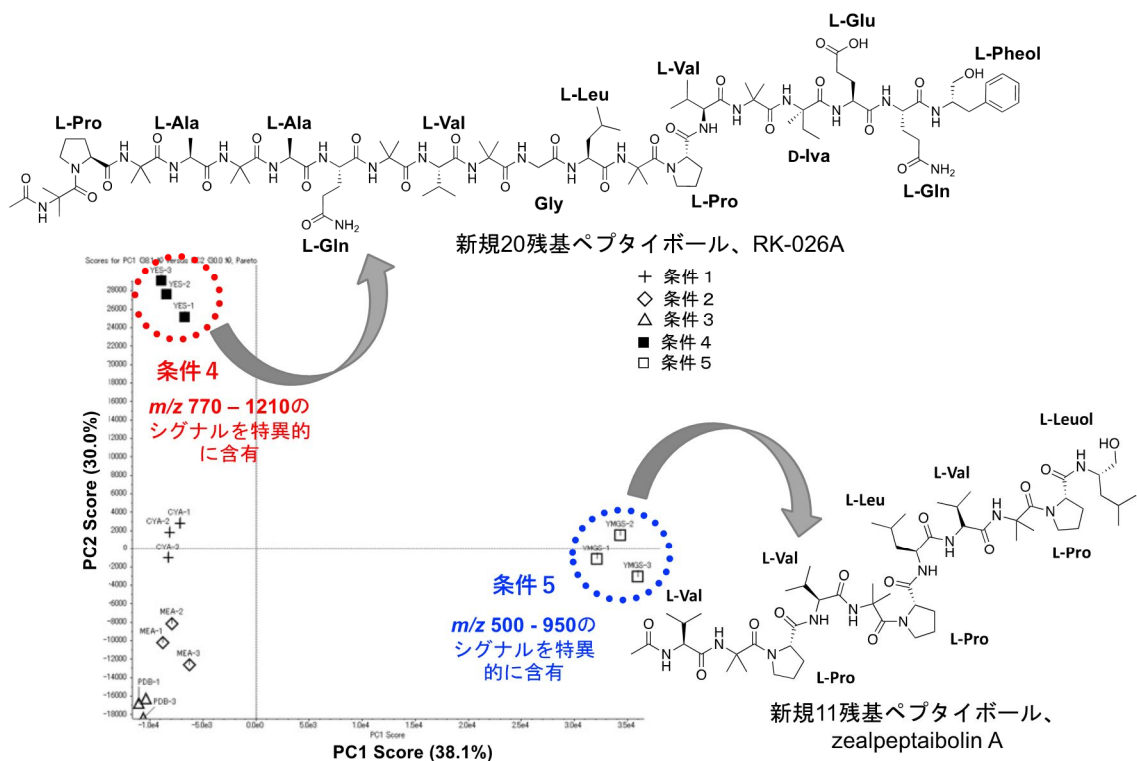


図 2. 培養条件特異的に生産された新規ペプチポール類の構造

放線菌より見出した新規化合物群

放線菌 *Streptomyces* sp. 80H647 を 5 種の培養条件 (条件 A~E) で培養した。培養条件に加えて抽出による違いも検証した。ライブラリー作製時と同条件を用いて少量での再培養を行い、各培養液を有機溶媒 (酢酸エチルおよびブタノール) により抽出した後、水層も回収し合わせてライブラリーと同様に分析した。前述の糸状菌同様 5 種の培養条件によって活性プロファイルおよび LC/MS プロファイルに違いが見られ、主成分解析では 2 種の培養条件が特徴的なクラスターを形成した (図 3 : 条件 A および条件 C)。これら 2 種の条件を用いて大量培養し、条件 A の有機溶媒抽出物から 2 種の化合物、*N*-acetyl- α -hydroxy- β -oxotryptamine (*J. Antibiot.* **74**, 477, 2021) および 2-methylthio-*N*-methyl-*cis*-zeatin (*Biosci. Biotechnol. Biochem.* **86**, 31, 2022) を単離した。*N*-acetyl- α -hydroxy- β -oxotryptamine は、平面構造のみの報告であったため絶対配置の決定を行った。この化合物はラセミ体として存在していたため光学分割し、それぞれの絶対配置を ECD スペクトルの計算より決定した。条件 C の培養液からは水溶性成分として nocardamin のグルクロン酸配糖体を単離した (*J. Antibiot.* **72**, 991, 2019)。2-methylthio-*N*-methyl-*cis*-zeatin および nocardamin glucuronide は新規化合物であった。nocardamin のグルクロン酸配糖体は天然物として初めての例であった。

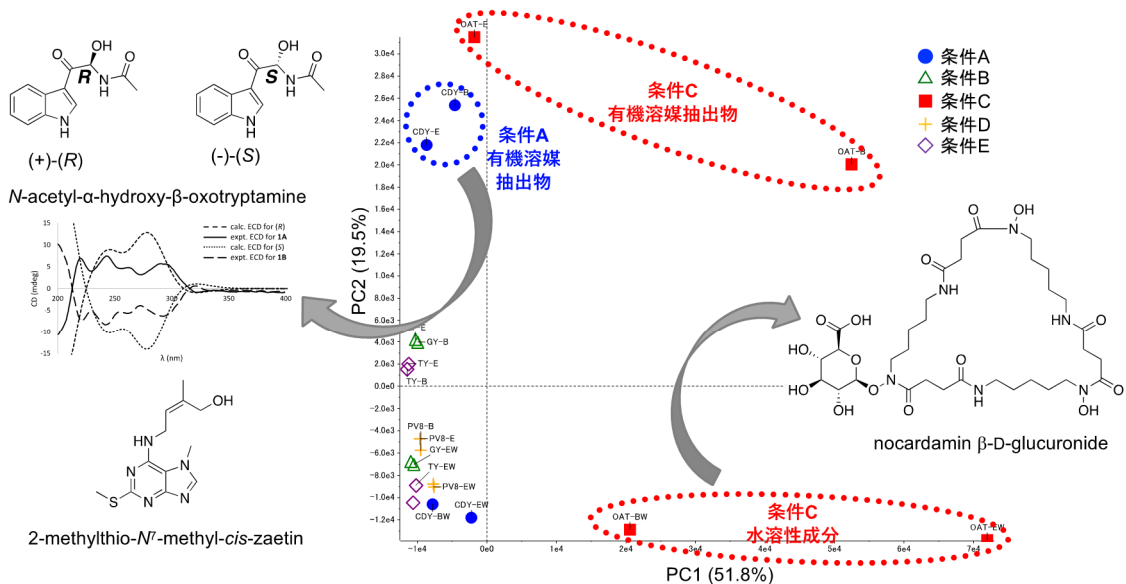


図 3. 培養条件特異的に生産された新規二次代謝産物

今回の課題を通して、培養条件を変えることにより微生物が本来持っている二次代謝産物の生産能を活用できることを示すことができた。条件によっては骨格の異なる化合物群も生産されることがわかり、限られた資源をより有効に活用できることを明らかにした。さらに、高感度の LC/MS 分析データ、活性プロファイル、TLC といった従来からある基本的な分析方法を組み合わせることで、優位に新規活性物質を探索できることを示すことができた。今回得られた結果は、今後の生合成研究などにおいて重要な知見を与えることができると考えられる。以上のように、本研究課題の目標を達成することができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 10件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Amir Rawa Mira Syahfrien, Nurul Azman Nurul Amira, Mohamad Suriani, Nogawa Toshihiko, Wahab Habibah A.	4. 巻 27
2. 論文標題 In Vitro and In Silico Anti-Acetylcholinesterase Activity from Macaranga tanarius and Syzygium jambos	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 2648 ~ 2648
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules27092648	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 Abdelhakim IA, Motoyama Takayuki, Nogawa Toshihiko, Mahmud FB, Futamura Yushi, Takahashi Shunji, Osada Hiroyuki	4. 巻 ahead of print
2. 論文標題 Isolation of new lucilactaene derivatives from P450 monooxygenase and aldehyde dehydrogenase knockout Fusarium sp. RK97-94 strains and their biological activities	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Antibiotics	6. 最初と最後の頁 ahead of print
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41429-022-00529-3	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 Jang Jun-Pil, Jang Mina, Nogawa Toshihiko, Takahashi Shunji, Osada Hiroyuki, Ahn Jong Seog, Ko Sung-Kyun, Jang Jae-Hyuk	4. 巻 32
2. 論文標題 RK-270D and E, Oxindole Derivatives from Streptomyces sp. with Anti-Angiogenic Activity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Microbiology and Biotechnology	6. 最初と最後の頁 302 ~ 306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4014/jmb.2110.10039	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 Lopez Julius Adam V, Nogawa Toshihiko, Yoshida Kazuko, Futamura Yushi, Osada Hiroyuki	4. 巻 86
2. 論文標題 2-Methylthio-N7-methyl-cis-zeatin, a new antimalarial natural product isolated from a Streptomyces culture	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 31 ~ 36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bbb/zbab192	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 Jang Jun-Pil, Kwon Min Cheol, Nogawa Toshihiko, Takahashi Shunji, Osada Hiroyuki, Ahn Jong Seog, Ko Sung-Kyun, Jang Jae-Hyuk	4. 巻 31
2. 論文標題 Thiolactomide: A New Homocysteine Thiolactone Derivative from Streptomyces sp. with Neuroprotective Activity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Microbiology and Biotechnology	6. 最初と最後の頁 1667 ~ 1671
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4014/jmb.2108.08015	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 Fujiyama Keisuke, Kato Naoki, Re Suyong, Kinugasa Kiyomi, Watanabe Kohei, Takita Ryo, Nogawa Toshihiko, Hino Tomoya, Osada Hiroyuki, Sugita Yuji, Takahashi Shunji, Nagano Shingo	4. 巻 60
2. 論文標題 Molecular Basis for Two Stereoselective Diels-Alderases that Produce Decalin Skeletons	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 22401 ~ 22410
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202106186	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 Rawa Mira Syahfrienia Amir, Nogawa Toshihiko, Okano Akiko, Futamura Yushi, Wahab Habibah A., Osada Hiroyuki	4. 巻 74
2. 論文標題 Zealpeptaibolin, an 11-mer cytotoxic peptaibol group with 3 Aib-Pro motifs isolated from Trichoderma sp. RK10-F026	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Antibiotics	6. 最初と最後の頁 485 ~ 495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41429-021-00429-y	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 Kawatani Makoto, Aono Harumi, Hiranuma Sayoko, Shimizu Takeshi, Muroi Makoto, Ogawa Naoko, Ohishi Tomokazu, Ohba Shun-ichi, Kawada Manabu, Nogawa Toshihiko, Okano Akiko, Hashizume Daisuke, Osada Hiroyuki	4. 巻 16
2. 論文標題 Identification of a Small-Molecule Glucose Transporter Inhibitor, Glutipyran, That Inhibits Cancer Cell Growth	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 1576 ~ 1586
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscchembio.1c00480	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 Alhawarri Maram B., Dianita Roza, Razak Khairul Niza Abd, Mohamad Suriani, Nogawa Toshihiko, Wahab Habibah A.	4. 巻 26
2. 論文標題 Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Inhibition of Acetylcholinesterase Potentials of <i>Cassia timoriensis</i> DC. Flowers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 2594 ~ 2594
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules26092594	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 Rawa Mira Syahfrien Amir, Nogawa Toshihiko, Okano Akiko, Futamura Yushi, Nakamura Takemichi, Wahab Habibah A, Osada Hiroyuki	4. 巻 85
2. 論文標題 A new peptaibol, RK-026A, from the soil fungus <i>Trichoderma</i> sp. RK10-F026 by culture condition-dependent screening	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 69 ~ 76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bbb/zbaa051	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 Furuyama Yuuki, Motoyama Takayuki, Nogawa Toshihiko, Hayashi Toshiaki, Hirota Hiroshi, Kiyota Hiromasa, Kamakura Takashi, Osada Hiroyuki	4. 巻 85
2. 論文標題 Controlling the production of phytotoxin pyriculariol in <i>Pyricularia oryzae</i> by aldehyde reductase	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 126 ~ 133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bbb/zbaa035	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 Furuyama Yuuki, Motoyama Takayuki, Nogawa Toshihiko, Kamakura Takashi, Osada Hiroyuki	4. 巻 ahead of print
2. 論文標題 Dihydropyriculariol produced by <i>Pyricularia oryzae</i> inhibits the growth of <i>Streptomyces griseus</i>	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 ahead of print
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bbb/zbab021	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 Azman Nurul Amira Nurul, Alhwarri Maram B., Rawa Mira Syahfrien Amir, Dianita Roza, Gazzali Amirah Mohd, Nogawa Toshihiko, Wahab Habibah A.	4. 巻 25
2. 論文標題 Potential Anti-Acetylcholinesterase Activity of <i>Cassia timorensis</i> DC.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 4545 ~ 4545
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules25194545	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 Nogawa Toshihiko, Terai Atsutaka, Amagai Keita, Hashimoto Junko, Futamura Yushi, Okano Akiko, Fujie Manabu, Satoh Noriyuki, Ikeda Haruo, Shin-ya Kazuo, Osada Hiroyuki, Takahashi Shunji	4. 巻 83
2. 論文標題 Heterologous Expression of the Biosynthetic Gene Cluster for Verticilactam and Identification of Analogues	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Natural Products	6. 最初と最後の頁 3598 ~ 3605
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.0c00755	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 Lopez Julius Adam V., Nogawa Toshihiko, Futamura Yushi, Aono Harumi, Hashizume Daisuke, Osada Hiroyuki	4. 巻 ahead of online
2. 論文標題 N-Acetyl- -hydroxy- -oxotryptamine, a racemic natural product isolated from <i>Streptomyces</i> sp. 80H647	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Antibiotics	6. 最初と最後の頁 ahead of online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41429-021-00420-7	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 Nogawa Toshihiko, Kato Naoki, Shimizu Takeshi, Okano Akiko, Futamura Yushi, Takahashi Shunji, Koshino Hiroyuki, Osada Hiroyuki	4. 巻 76
2. 論文標題 Wakodecaline C, new tetrahydrofuran-fused decalin metabolite isolated from fungus <i>Pyrenochaetopsis</i> sp. RK10-F058	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Antibiotics	6. 最初と最後の頁 346 ~ 350
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41429-023-00613-2	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 Motoyama Takayuki, Nogawa Toshihiko, Shimizu Takeshi, Kawatani Makoto, Kashiwa Takeshi, Yun Choong-Soo, Hashizume Daisuke, Osada Hiroyuki	4. 巻 18
2. 論文標題 Fungal NRPS-PKS Hybrid Enzymes Biosynthesize New β -Lactam Compounds, Taslactams A-D, Analogous to Actinomycete Proteasome Inhibitors	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ACS Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 396 ~ 403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscchembio.2c00830	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 Alhawarri Maram B., Dianita Roza, Rawa Mira Syahfrienia Amir, Nogawa Toshihiko, Wahab Habibah A.	4. 巻 12
2. 論文標題 Potential Anti-Cholinesterase Activity of Bioactive Compounds Extracted from <i>Cassia grandis</i> L.f. and <i>Cassia timoriensis</i> DC.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Plants	6. 最初と最後の頁 344 ~ 344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/plants12020344	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 Amir Rawa Mira Syahfrienia, Al-Thiabat Mohammad G., Nogawa Toshihiko, Futamura Yushi, Okano Akiko, Wahab Habibah A.	4. 巻 15
2. 論文標題 Naturally Occurring 8-O-Methyl-15-deoxy-11 β -acetyl-17 α -acetyl-20 α -acetyl-21 α -acetyl-22 α -acetyl-23 α -acetyl-24 α -acetyl-25 α -acetyl-26 α -acetyl-27 α -acetyl-28 α -acetyl-29 α -acetyl-30 α -acetyl-31 α -acetyl-32 α -acetyl-33 α -acetyl-34 α -acetyl-35 α -acetyl-36 α -acetyl-37 α -acetyl-38 α -acetyl-39 α -acetyl-40 α -acetyl-41 α -acetyl-42 α -acetyl-43 α -acetyl-44 α -acetyl-45 α -acetyl-46 α -acetyl-47 α -acetyl-48 α -acetyl-49 α -acetyl-50 α -acetyl-51 α -acetyl-52 α -acetyl-53 α -acetyl-54 α -acetyl-55 α -acetyl-56 α -acetyl-57 α -acetyl-58 α -acetyl-59 α -acetyl-60 α -acetyl-61 α -acetyl-62 α -acetyl-63 α -acetyl-64 α -acetyl-65 α -acetyl-66 α -acetyl-67 α -acetyl-68 α -acetyl-69 α -acetyl-70 α -acetyl-71 α -acetyl-72 α -acetyl-73 α -acetyl-74 α -acetyl-75 α -acetyl-76 α -acetyl-77 α -acetyl-78 α -acetyl-79 α -acetyl-80 α -acetyl-81 α -acetyl-82 α -acetyl-83 α -acetyl-84 α -acetyl-85 α -acetyl-86 α -acetyl-87 α -acetyl-88 α -acetyl-89 α -acetyl-90 α -acetyl-91 α -acetyl-92 α -acetyl-93 α -acetyl-94 α -acetyl-95 α -acetyl-96 α -acetyl-97 α -acetyl-98 α -acetyl-99 α -acetyl-100 α -acetyl-101 α -acetyl-102 α -acetyl-103 α -acetyl-104 α -acetyl-105 α -acetyl-106 α -acetyl-107 α -acetyl-108 α -acetyl-109 α -acetyl-110 α -acetyl-111 α -acetyl-112 α -acetyl-113 α -acetyl-114 α -acetyl-115 α -acetyl-116 α -acetyl-117 α -acetyl-118 α -acetyl-119 α -acetyl-120 α -acetyl-121 α -acetyl-122 α -acetyl-123 α -acetyl-124 α -acetyl-125 α -acetyl-126 α -acetyl-127 α -acetyl-128 α -acetyl-129 α -acetyl-130 α -acetyl-131 α -acetyl-132 α -acetyl-133 α -acetyl-134 α -acetyl-135 α -acetyl-136 α -acetyl-137 α -acetyl-138 α -acetyl-139 α -acetyl-140 α -acetyl-141 α -acetyl-142 α -acetyl-143 α -acetyl-144 α -acetyl-145 α -acetyl-146 α -acetyl-147 α -acetyl-148 α -acetyl-149 α -acetyl-150 α -acetyl-151 α -acetyl-152 α -acetyl-153 α -acetyl-154 α -acetyl-155 α -acetyl-156 α -acetyl-157 α -acetyl-158 α -acetyl-159 α -acetyl-160 α -acetyl-161 α -acetyl-162 α -acetyl-163 α -acetyl-164 α -acetyl-165 α -acetyl-166 α -acetyl-167 α -acetyl-168 α -acetyl-169 α -acetyl-170 α -acetyl-171 α -acetyl-172 α -acetyl-173 α -acetyl-174 α -acetyl-175 α -acetyl-176 α -acetyl-177 α -acetyl-178 α -acetyl-179 α -acetyl-180 α -acetyl-181 α -acetyl-182 α -acetyl-183 α -acetyl-184 α -acetyl-185 α -acetyl-186 α -acetyl-187 α -acetyl-188 α -acetyl-189 α -acetyl-190 α -acetyl-191 α -acetyl-192 α -acetyl-193 α -acetyl-194 α -acetyl-195 α -acetyl-196 α -acetyl-197 α -acetyl-198 α -acetyl-199 α -acetyl-200 α -acetyl-201 α -acetyl-202 α -acetyl-203 α -acetyl-204 α -acetyl-205 α -acetyl-206 α -acetyl-207 α -acetyl-208 α -acetyl-209 α -acetyl-210 α -acetyl-211 α -acetyl-212 α -acetyl-213 α -acetyl-214 α -acetyl-215 α -acetyl-216 α -acetyl-217 α -acetyl-218 α -acetyl-219 α -acetyl-220 α -acetyl-221 α -acetyl-222 α -acetyl-223 α -acetyl-224 α -acetyl-225 α -acetyl-226 α -acetyl-227 α -acetyl-228 α -acetyl-229 α -acetyl-230 α -acetyl-231 α -acetyl-232 α -acetyl-233 α -acetyl-234 α -acetyl-235 α -acetyl-236 α -acetyl-237 α -acetyl-238 α -acetyl-239 α -acetyl-240 α -acetyl-241 α -acetyl-242 α -acetyl-243 α -acetyl-244 α -acetyl-245 α -acetyl-246 \math	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmaceuticals	6. 最初と最後の頁 902 ~ 902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ph15070902	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 Amir Rawa Mira Syahfrienia, Mazlan Mohd Khairul Nizam, Ahmad Rosliza, Nogawa Toshihiko, Wahab Habibah A.	4. 巻 11
2. 論文標題 Roles of <i>Syzygium</i> in Anti-Cholinesterase, Anti-Diabetic, Anti-Inflammatory, and Antioxidant: From Alzheimer's Perspective	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Plants	6. 最初と最後の頁 1476 ~ 1476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/plants11111476	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

〔学会発表〕 計17件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 野川俊彦、Mira Syahfrina Amir Rawa、岡野亜紀子、二村友史、中村健道、Habibah A. Wahab、長田裕之
2. 発表標題 糸状菌Trichoderma sp. RK10-F026より単離した培養条件依存的に生産される新規ペプタイポール類
3. 学会等名 第69回 質量分析討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野川俊彦、Mira Syahfrina Amir Rawa、岡野亜紀子、二村友史、Habibah A. Wahab、中村健道、長田裕之
2. 発表標題 糸状菌Trichoderma sp. RK10-F026より単離した新規ペプタイポール、zealpeptaibolin類の構造
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 川谷誠、青野晴美、平沼佐代子、清水猛、室井誠、小川直子、大石智一、大庭俊一、川田学、野川俊彦、岡野亜紀子、長田裕之
2. 発表標題 抗腫瘍活性を有するGLUT阻害剤glutipyranの同定
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会 第15回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Toshihiko Nogawa, Atsutaka Terai, Keita Amagai, Junko Hashimoto, Manabu Fujie, Noriyuki Satoh, Haruo Ikeda, Kazuo Shin-ya, Hiroyuki Osada, Shunji Takahashi
2. 発表標題 Analysis of verticilactam biosynthetic gene cluster
3. 学会等名 Pacifichem 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yu ZHENG, Hiroshi TAKAGI, Katsuyuki SAKAI, Yumi SHIOZAKI-SATO, Toshihiko NOGAWA, Risa TAKAO, Shunji TAKAHASHI
2. 発表標題 Characterization of cytochrome P450 function in verticilactam biosynthesis
3. 学会等名 RIKEN-KRIBB Chemical Biology Joint Sympojum
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yu Zheng, Hiroshi Takagi, Katsuyuki Sakai, Yumi Sato-Shiozaki, Toshihiko Nogawa, Risa Takao, Shunji Takahashi
2. 発表標題 Characterization of cytochrome P450 function in verticilactam biosynthesis
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野川俊彦、寺井淳高、天貝啓太、橋本絢子、藤江学、佐藤矩行、池田治生、新家一男、長田裕之、高橋俊二
2. 発表標題 Verticilactam生合成遺伝子クラスター異種発現による新規類縁体の単離と構造決定
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 白杵克之助、阿部龍太、石井彩帆、佐藤哲也、青野晴美、野川俊彦、二村友史、長田裕之
2. 発表標題 放線菌 Streptomyces sp. RK88-1355 より単離された Opantimycin A の全合成と生物活性評価
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 Ziyu Liu, Toshihiko Nogawa, Emiko Sanada, Akiko Okano, Kosuke Ishikawa, Kentaro Semba, Hiroyuki Osada, Nobumoto Watanabe
2. 発表標題 Screening and analyses of c-Myc inhibitors using intrinsic transcriptional targets
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mira Syahfriena Amir Rawa, Toshihiko Nogawa, Akiko Okano, Yushi Futamura, Takemichi Nakamura, Habibah A. Wahab, Hiroyuki Osada
2. 発表標題 A new peptaibol from the fungus <i>Trichoderma</i> sp. RK10-F026 by culture condition-dependent screening
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Julius Lopez, Toshihiko Nogawa, Yushi Futamura, Harumi Aono, Kazuko Yoshida, Daisuke Hashizume, Hiroyuki Osada
2. 発表標題 A new cytokinin-type compound and cytotoxic tryptamine derivatives from <i>Streptomyces</i> sp. 80H647
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤 直樹、藤山 敬介、野川 俊彦、長田 裕之、永野 真吾、高橋 俊二
2. 発表標題 デカリン合成酵素 Phm7 および Fsa2 の in vitro アッセイ系の構築
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤直樹、野川俊彦、海老原佳奈、二村友史、松田一彦、丹波隆介、高橋俊二、長田裕之
2. 発表標題 遺伝子改変糸状菌より収集したデカリン含有テトラミン酸化合物の構造活性相関
3. 学会等名 日本農芸化学会2023年度大会
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 Lethi NgocAnh、松本千里、高木博史、野川俊彦、越野広雪、木村賢一
2. 発表標題 遺伝子変異酵母株の生育回復活性を用いた中国産琥珀に含まれる生物活性物質の単離精製と同定
3. 学会等名 日本農芸化学会2023年度大会
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 小林裕輝、遠藤瞭太、佐藤道大、野川俊彦、長田裕之、渡辺賢二
2. 発表標題 OSMAC法により見出された放線菌由来天然物の生合成研究
3. 学会等名 日本薬学会 第143年会
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 Yu Zheng, Katsuyuki Sakai, Horoshi Takagi, Yumi Shiozaki-Sato, Toshihiko Nogawa, Shunji Takahashi
2. 発表標題 Biosynthetic study of verticilactam, a polycyclic macrolactam from Streptomyces
3. 学会等名 International Conference on Natural Product Discovery and Development in the Genomic Era (国際学会)
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 野川俊彦、Julius Adam V Lopez、二村友史、岡野亜紀子、由田和津子、清水猛、越野広雪、長田裕之
2. 発表標題 OSMACアプローチによる微生物二次代謝産物の探索
3. 学会等名 第64回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2022年～2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 野川俊彦、植木雅志、長田裕之(監修:青柳秀紀)	4. 発行年 2023年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 263
3. 書名 未培養微生物研究の最新動向 第III編 第1章「微生物に新規物質を求めて」	

〔産業財産権〕

〔その他〕

以下の理研プレスリリースの研究に共同研究者として貢献 「天然物が持つ鏡像異性な環状骨格を作り分ける - 2つの酵素の反応機構を解明 - 」 https://www.riken.jp/press/2021/20210819_7/index.html

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

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