

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K15302

研究課題名(和文)合成終盤における酵素的構造多様化を基盤とする複雑修飾ペプチド創成プラットフォーム

研究課題名(英文)Late-stage structure diversification of peptides using biocatalysts

研究代表者

松田 研一(Matsuda, Kenichi)

北海道大学・薬学研究院・講師

研究者番号：50812301

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文):類似の反応性をもつ官能基が混在するペプチド分子の選択的な修飾は困難である。本研究では、高度な分子認識能を有する酵素触媒を利用し、短工程でペプチド分子を複雑化する方法論を開発する。具体的には、ペプチド環化酵素およびペプチドアルキル化酵素ファミリーに着目し、基質選択性やその構造基盤を明らかにするとともに、改良型酵素の創成やそれを用いた効率的なペプチド修飾技術の確立を目指す。研究期間内に、複数の酵素をin vitroで詳細に解析し、酵素改変による基質選択性の拡張に成功した。加えて2つの酵素触媒を用いたOne-Pot反応により鎖状ペプチドからアルキル化環状ペプチドが得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、等研究グループが独自に発見したペプチド環化酵素ファミリーおよびアルギニン選択的ビスプレニル化酵素に着目し、多数存在するホモログ酵素の比較解析を通じてその基質選択性発現メカニズムの構造的基盤の検証を進めた。これらの酵素ファミリーは非常に高い選択性でペプチドを修飾できるため、中分子医薬品モダリティとして注目される修飾環状ペプチドを簡便に合成し構造多様化するための有効な手段となりうる。実際、これらを組み合わせることで、鎖状ペプチドから中間体を精製することなく、アルキル化環状ペプチドがワンポット反応により得られた。

研究成果の概要(英文):Chemo-, regio-, stereoselective modifications of peptides is challenging. In this study, we aim to establish a method that enables rapid access to heavily modified peptides, by using biocatalysts. Specifically, we focus on a family of peptide cyclases and peptide prenyltransferases and aimed to elucidate their substrate scopes as well as their structural basis, which would lead to the establishment of efficient peptide modification techniques. During the research period, we extensively characterized several enzymes in vitro and successfully expanded substrate selectivity through rational protein engineering. Additionally, alkylated cyclic peptides were obtained from linear peptides through a cascade reaction using two biocatalysts in a one-pot manner.

研究分野：天然物化学

キーワード：生体触媒 ペプチド 天然物 生合成 環状ペプチド

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ペプチドは分子量の大きな骨格を比較的容易に合成できることから、中分子創薬の中心的化合物クラスに位置づけられる。現在 80 以上のペプチド医薬品が上市され、150 以上が臨床試験段階、およそ 400~600 が非臨床試験段階にある。一般にペプチドの組織移行性は低く生体内での半減期も極めて短い。このため、環状化、脂質化、非タンパク質性アミノ酸の導入といった種々の修飾を施すことが、ペプチド医薬品の薬効の発現には欠かせない。これらの骨格修飾・残基修飾の選択的な導入には、多数の保護基の使用や、手間のかかる特殊なビルディングブロックの合成を要するため、合成工程数の増加とそれに伴う必然的な収率の低下を招く。このため、修飾ペプチドは医薬品開発の中心的な化合物クラスであるにも関わらず、その効率的な構造多様化手法が欠如しており、ケミカルスペースの効率的な探索が妨げられている。

ペプチドの構造多様化戦略として、主骨格合成後(合成終盤)に修飾を導入する手法が近年盛んに研究されている。合成序盤で修飾を導入する戦略と比較して、合成工程数低減できることに加え、構造展開が容易なため構造活性相関研究において優位性が高い。合成終盤の修飾導入では、様々な側鎖官能基が共存する中でいかに選択的に修飾を施すかが課題となる。Cys や Lys といった元来ユニークな反応性をもつ残基を標的とした手法は古くから研究されてきたが、修飾できる残基は限定的であった。一方最近では、遷移金属触媒を活用した C-H 官能基化によるペプチド鎖中の芳香環や sp³ 炭素の修飾法が盛んに研究されており、修飾導入部位の多様性は拡充しつつある。しかしこれらの手法は高価な遷移金属触媒や、化学量論量の有毒な銀塩を要することに加え、一般に反応条件が過激であり、現状では修飾導入部位は限定的である。

これまで天然からは免疫抑制剤 cyclosporin や抗菌剤 daptomycin、polymyxin をはじめとする多種多様な複雑修飾ペプチドが見出され、一部は医薬品として上市されている。これらの分子の生合成の過程では、主骨格となるペプチド鎖が合成されたのち、様々な修飾反応が施されることで構造が複雑化・多様化する。一連の修飾を担う酵素触媒は高度な分子認識能を有し、保護基を用いることなく高度に化学・位置選択的な構造修飾を、水溶液中、常温常圧下で達成する。このため、一連の修飾酵素群を触媒として活用できれば、有機溶媒や金属廃棄物量を低減した環境調和性の高い物質生産技術が実現できる。

我々はこれまで、放線菌に由来する新規なペプチド主鎖環化酵素ペニシリン結合タンパク質型チオエステラーゼを独自に発見し、これを触媒として利用することで画期的な環状ペプチドの化学・酵素合成法を開発してきた[1]。本技術によって、有機合成では純度よく合成することが難しくライブラリー化が困難だった主鎖環化型マクロラクタムを効率的に合成することが可能になった。これによって創出される分子の多様性のさらなる拡張を目指し、我々は最近、ペプチド天然物の生合成過程の終盤における構造多様化機構を解析し、環状ペプチドの側鎖に選択的に修飾を導入する藍藻由来の新規な側鎖修飾酵素を発見した[2]。側鎖芳香環や側鎖アルコールを修飾する類似酵素は知られていたものの、我々の発見した酵素は側鎖グアニジンにビスプレニル化を施す初めての酵素であり、迅速かつ高選択的に修飾を導入する。しかし、ペプチド主鎖環化酵素・側鎖修飾酵素の各々が一定の基質選択性を示すことから、現状ではそれぞれの酵素ファミリーの触媒利用により創出できる分子の構造多様性は限定的である。具体的には、主鎖環化酵素に関しては、基質の C 末端残基に疎水性 D-アミノ酸を有するペプチド基質のみを環化する。また側鎖修飾酵素に関しては、修飾を導入できる残基が Thr/Ser/Thr/Trp/Arg に限られ、ドナー基質はジメチルアリル基とゲラニル基に限定される。

一方で、データベース中には主鎖環化酵素・側鎖修飾酵素に相同性を示す類似酵素遺伝子が多数見出される。興味深いことにこれら類似酵素はタンパク質全体では高い配列類似性を示す一方で、基質選択性は各々異なっている。このことからこれらの酵素ファミリーにおいては基質結合部位を形成する僅かな残基の差異により、選択性が調節されていると考えられる。しかし現状ではその発現メカニズムの詳細は明らかではない。

2. 研究の目的

本研究では、我々の有するユニークな環状ペプチド合成プラットフォームによって創出される分子多様性を拡張する。そのために、主鎖環化酵素・側鎖修飾酵素のそれぞれの基質選択性のメカニズムを明らかにする。触媒遺伝子の探索(データマイニング)とその大規模配列比較(クラスタリング解析)により基質選択性の異なる類似酵素を見出し、それらの基質選択性を実験的に検証する。実験結果を、タンパク質構造予測モデルと照らし合わせることで、基質選択性の発現に重要な残基を同定する。これに基づき論理的な酵素改変を施し、あらゆる配列のペプチドを環化できる改良型主鎖環化酵素と、アリルやアルキン、アジドを含む大小様々なアルキル基の導入できる改良型側鎖修飾酵素触媒を創成する。これにより主鎖配列と側鎖修飾の多様性を掛け合わせた膨大なサイズの複雑修飾ペプチドライブラリーを創出する酵素触媒プラットフォームを確立する

3. 研究の方法

酵素触媒をクラスタリング解析や系統解析により分類する。個々のサブグループの代表格の組換え酵素を調製し、その性質や基質選択性を試験管内で解析する。明らかにした基質選択性とタンパク質構造モデルを比較し、基質選択性の差異を生じる構造的な要因を検証する。これを通じて酵素ファミリー全体の基質選択性の多様性を明らかにする。

4 . 研究成果

詳細は論文発表後に公開する。

参考文献

1. Kobayashi, M., Fujita, K., Matsuda, K.*, Wakimoto, T.* Streamlined chemoenzymatic synthesis of cyclic peptides by non-ribosomal peptide cyclases. *J. Am. Chem. Soc.* 2023, *145*, 3270–3275.
2. Phan, C.-S.#, Matsuda, K.#, Balloo, N., Fujita, K., Wakimoto, T.*, Okino, T.* Argicyclamides A–C unveil enzymatic basis for guanidine bis-prenylation. *J. Am. Chem. Soc.* 2021, *143*, 10083–10087.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kobayashi Masakazu, Onozawa Naho, Matsuda Kenichi, Wakimoto Toshiyuki	4. 巻 7
2. 論文標題 Chemoenzymatic tandem cyclization for the facile synthesis of bicyclic peptides	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Communications Chemistry	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) 10.1038/s42004-024-01147-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 Matsuda Kenichi, Nakahara Yuto, Choirunnisa Atina Rizkiya, Arima Kuga, Wakimoto Toshiyuki	4. 巻 25
2. 論文標題 Phylogeny guided Characterization of Bacterial Hydrazine Biosynthesis Mediated by Cupin/methionyl tRNA Synthetase like Enzymes	5. 発行年 2024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.202300838	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 Matsuda Kenichi, Nakahara Yuto, Choirunnisa Atina Rizkiya, Arima Kuga, Wakimoto Toshiyuki	4. 巻 25
2. 論文標題 Phylogeny guided Characterization of Bacterial Hydrazine Biosynthesis Mediated by Cupin/methionyl tRNA Synthetase like Enzymes	5. 発行年 2024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.202300838	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 Matsuda Kenichi, Maruyama Hiroto, Imachi Kumiko, Ikeda Haruo, Wakimoto Toshiyuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Actinobacterial chalkophores: the biosynthesis of hazimycins	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 The Journal of Antibiotics	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) 10.1038/s41429-024-00706-6	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 Arima Kuga, Akiyama Satoko, Shin ya Kazuo, Matsuda Kenichi, Wakimoto Toshiyuki	4. 巻 62
2. 論文標題 Carrier Protein Mediated Formation of the Dihydropyridazinone Ring in Actinopyridazinone Biosynthesis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	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/anie.202305155	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 松田研一、脇本敏幸	4. 巻 81
2. 論文標題 環状ペプチドの効率的な化学 - 酵素合成法	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Bioscience & Industry	6. 最初と最後の頁 505-508
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 松田研一、脇本敏幸	4. 巻 7
2. 論文標題 ペニシリン結合タンパク質型チオエステラーゼを用いた環状ペプチドの効率的な化学-酵素合成	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Peptide Newsletter Japan	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) 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 Matsuda, K.*, Arima, K., Akiyama, S., Yamada, Y., Abe, Y., Suenaga, H., Hashimoto, J., Shin-ya, K., Nishiyama, M., Wakimoto, T.*	4. 巻 144
2. 論文標題 A Natural Dihydropyridazinone Scaffold Generated from a Unique Substrate for a Hydrazine-Forming Enzyme	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 12954-12960
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.2c05269	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 Choirunnisa, A. R.#, Arima, K.#, Abe, Y., Kagaya, N., Kudo, K., Suenaga, H., Hashimoto, J., Fujie, M., Satoh, N., Shin-ya, N., Matsuda, K.*, Wakimoto, T.*	4. 巻 18
2. 論文標題 New azodyrecins identified by a genome mining-directed reactivity-based screening	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Beilstein Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 1017-1025
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3762/bjoc.18.102	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 Kurosawa, S., Hasebe, F., Okamura, H., Yoshida, A., Matsuda, K., Sone, Y., Tomita, T., Shinada, T., Takikawa, H., Kuzuyama, T., Kosono, S., Nishiyama, M.	4. 巻 144
2. 論文標題 Molecular Basis for Enzymatic Aziridine Formation via Sulfate Elimination	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 16164-16170
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.2c07243	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 Takeuchi, A., Hirata, A., Teshima, A., Ueki, M., Satoh, T., Matsuda, K., Wakimoto, T., Arakawa, K., Ishikawa, M., Suzuki, T.	4. 巻 87
2. 論文標題 Characterization of the surugamide biosynthetic gene cluster of TUA-NKU25, a Streptomyces diastaticus strain isolated from Kusaya and its effects on salt-dependent growth	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 320-329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bbb/zbac201	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 Kobayashi, M., Fujita, K., Matsuda, K.*, Wakimoto, T.*	4. 巻 145
2. 論文標題 Streamlined chemoenzymatic synthesis of cyclic peptides by non-ribosomal peptide cyclases	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 3270-3275
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.2c11082	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 松田研一	4. 巻 76
2. 論文標題 細菌のもつ多様なヒドラジン生合成経路の開拓	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 化学と工業, Division Topics	6. 最初と最後の頁 17-17
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 -

〔学会発表〕 計49件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 11件)

1. 発表者名 [Kenichi Matsuda]
2. 発表標題 Exploration and biocatalytic application of enzymes in specialized metabolism
3. 学会等名 日本薬学会第144年会 (横浜) [IS01] 次世代薬学アジアシンポジウム ケミカルバイオロジー1 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 [松田研一]
2. 発表標題 [S19-3] 天然物生合成酵素を活用した環状中分子の化学 - 酵素合成
3. 学会等名 日本薬学会第144年会 (横浜) [S19] 中分子創薬研究のフロンティア - 中分子創薬に資する次世代分子技術 - (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 [藤田慧、山田惟人、松田研一、脇本敏幸]
2. 発表標題 シアノバクチン生合成におけるグアニジンビスプレニル化酵素の網羅的探索と機能解析
3. 学会等名 日本薬学会第144年会 (横浜)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 [小野澤菜帆、小林 雅和、松田 研一、脇本 敏幸]
2. 発表標題 二環性ペプチドの化学-酵素合成
3. 学会等名 日本薬学会第144年会（横浜）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 [小林 雅和、松田 研一、脇本 敏幸]
2. 発表標題 [30-411-am04] 非リボソームペプチド環化酵素を用いたラリアット型環状ペプチドの化学 - 酵素合成
3. 学会等名 日本薬学会第144年会（横浜）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 [小林 雅和、松田 研一、脇本 敏幸]
2. 発表標題 非リボソームペプチド環化酵素を用いたhead-to-side chain型環状ペプチドの化学 - 酵素合成
3. 学会等名 日本農芸化学会2024年度大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 [松田研一]
2. 発表標題 有用な天然物生合成酵素の探索とその触媒利用
3. 学会等名 9th BROGHT Symposium (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 [小野澤菜帆、小林 雅和、松田 研一、脇本 敏幸]
2. 発表標題 二環性ペプチドの化学-酵素合成
3. 学会等名 第24回天然薬物の開発と応用シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 [市原 凜太郎、小林 雅和、藤田 慧、松田 研一、脇本 敏幸]
2. 発表標題 抗結核菌活性環状ヘキサペプチド wollamide 生合成における環化酵素 WolJの機能解析
3. 学会等名 第24回天然薬物の開発と応用シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 [藤田慧、松田研一、脇本敏幸]
2. 発表標題 アルギニン選択的環状ペプチドビスプレニル化酵素の網羅的探索と機能解析
3. 学会等名 第24回天然薬物の開発と応用シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 [Kenichi Matsuda, Masakazu Kobayashi, Kei Fujita, Toshiyuki Wakimoto]
2. 発表標題 A New Family of Peptide Cyclases Enabled Streamlined Chemoenzymatic Synthesis of Cyclic Peptide
3. 学会等名 The 23rd Symposium of the Society of Biocatalysis Japan (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 [小林雅和、市原凜太郎、藤田慧、松田研一、脇本敏幸]
2. 発表標題 非リボソームペプチド環化酵素を利用した環状ペプチドの効率的合成法の開発
3. 学会等名 第65回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 [市原 凜太郎、小林 雅和、藤田 慧、松田 研一、脇本 敏幸]
2. 発表標題 非リボソームペプチド環化酵素 WolJ を用いた抗結核菌活性環状ペプチドの構造展開
3. 学会等名 日本生薬学会第69年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 [小野澤菜帆、小林 雅和、松田 研一、脇本 敏幸]
2. 発表標題 二環性ペプチドの化学-酵素合成
3. 学会等名 日本生薬学会第69年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 [Kenichi Matsuda, Masakazu Kobayashi, Kei Fujita, Toshiyuki Wakimoto]
2. 発表標題 A New Family of Peptide Cyclases Enabled Streamlined Chemoenzymatic Synthesis of Cyclic Peptides
3. 学会等名 3rd Japan-Switzerland-Germany Workshop on Biocatalysis and Bioprocess Development
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 [藤田慧、松田研一、脇本敏幸]
2. 発表標題 アルギニンビスプレニル化酵素の探索と機能解析
3. 学会等名 第55回若手ペプチド夏の勉強会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 [市原 凜太郎、小林 雅和、藤田 慧、松田 研一、脇本 敏幸]
2. 発表標題 非リボソームペプチド環化酵素WolJを用いた抗結核菌活性環状ペプチドWollamideの構造展開
3. 学会等名 第55回若手ペプチド夏の勉強会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 [Kenichi Matsuda, Masakazu Kobayashi, Kei Fujita, Toshiyuki Wakimoto]
2. 発表標題 Streamlined Chemoenzymatic Synthesis of Cyclic Peptides by Non-ribosomal Peptide Cyclases
3. 学会等名 Biotrans2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 [藤田慧、松田研一、脇本敏幸]
2. 発表標題 アルギニンビスプレニル化酵素の探索と機能解析
3. 学会等名 第15回化学生態学研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 [小野澤菜帆、小林 雅和、松田 研一、脇本 敏幸]
2. 発表標題 二環性ペプチドの化学-酵素合成
3. 学会等名 第47回日本生薬学会北海道支部例会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 [Kenichi Matsuda, Masakazu Kobayashi, Kei Fujita, Toshiyuki Wakimoto]
2. 発表標題 Streamlined chemoenzymatic synthesis of cyclic peptides by non-ribosomal peptide cyclases
3. 学会等名 NextGenBiocat 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 [Zhengyi Ling, Chin-Soon Phan, Jakia Jerin Mehjabin, Kenichi Matsuda, Prakoso Nurcahyo Iman, Taiki Umezawa, Toshiyuki Wakimoto, Tatsufumi Okino]
2. 発表標題 Identification of the Gene Cluster Involved in Doubly Homologated Tyrosine Biosynthesis from <i>Microcystis aeruginosa</i>
3. 学会等名 日本薬学会第143年会 (札幌)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 [Kuga Arima, Satoko Akiyama, Kenichi Matsuda, Toshiyuki Wakimoto]
2. 発表標題 Carrier protein-mediated heterocyclization in actinopyridazinone biosynthesis
3. 学会等名 日本薬学会第143年会 (札幌)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 [市原 凜太郎, 小林 雅和, 藤田 慧, 松田 研一, 脇本 敏幸]
2. 発表標題 非リボソームペプチド環化酵素WolJの基質選択性に関する研究
3. 学会等名 日本薬学会第143年会（札幌）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 [丸山 広大, 井町 久美子, 松田 研一, 脇本 敏幸]
2. 発表標題 イソシアニド生成酵素HzmAの機能解析
3. 学会等名 日本薬学会第143年会（札幌）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 [有馬 陸, 秋山 智子, 松田 研一, 脇本 敏幸]
2. 発表標題 Actinopyridazinone合成における特異な複素環形成機構の解明
3. 学会等名 日本薬学会第143年会（札幌）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 [山田 惟人, 福場 淳生, 松田 研一, 脇本 敏幸]
2. 発表標題 NRPS-PKSハイブリッド型天然物の合成における β -ケトアミド形成を担う新規酸化酵素に関する研究
3. 学会等名 日本薬学会第143年会（札幌）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 [藤田 慧,松田 研一,脇本 敏幸]
2. 発表標題 寛容な基質選択性を有するアルギニンビスプレニル化酵素AnzFの同定
3. 学会等名 日本薬学会第143年会（札幌）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 [小林 雅和,藤田 慧,松田 研一,脇本 敏幸]
2. 発表標題 非リボソームペプチド環化酵素を利用した環状ペプチドの効率的な化学-酵素合成法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第143年会（札幌）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 [鈴木 敏弘,竹内 葵,平田 朝陽,手島 愛子,植木 美羽,松田 研一,脇本 敏幸,荒川 賢治,石川 森夫]
2. 発表標題 伝統水産発酵食品くさやから分離した放線菌Streptomyces diastaticus TUA-NKU25株の塩依存的Surugamide A生産と生合成遺伝子の特徴
3. 学会等名 日本農芸化学会2023年度大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 [藤田 慧,松田 研一,脇本 敏幸]
2. 発表標題 寛容な基質選択性を有するアルギニンビスプレニル化酵素AnzFの同定
3. 学会等名 日本農芸化学会2023年度大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 [有馬 陸,秋山 智子,松田 研一,脇本 敏幸]
2. 発表標題 Actinopyridazinone生合成におけるキャリアタンパク質を介したジヒドロピリダジノン環形成機構の解明
3. 学会等名 日本農芸化学会2023年度大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 [Masakazu Kobayashi, Kei Fujita, Kenichi Matsuda, Toshiyuki Wakimoto]
2. 発表標題 STREAMLINED CHEMOENZYMATIC SYNTHESIS OF CYCLIC PEPTIDES BY NON-RIBOSOMAL PEPTIDE CYCLASES
3. 学会等名 International Conference on Natural Product Discovery and Development in the Genomic Era, SIMB (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 [Kei Fujita, Kenichi Matsuda, Toshiyuki Wakimoto]
2. 発表標題 IDENTIFICATION OF ANZF, ARG-BISPRENYLTRANSFERASE WITH BROAD SUBSTRATE SELECTIVITY
3. 学会等名 International Conference on Natural Product Discovery and Development in the Genomic Era, SIMB (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 [Kenichi Matsuda, Kuga Arima, Satoko Akiyama, Yo Abe, Yuito Yamada, Toshiyuki Wakimoto]
2. 発表標題 EXPLORING THE HYDRAZINE BIOSYNTHETIC PATHWAYS IN BACTERIAL SECONDARY METABOLISM
3. 学会等名 International Conference on Natural Product Discovery and Development in the Genomic Era, SIMB (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 [Kenichi Matsuda, Arima Kuga, Satoko Akiyama, Toshiyuki Wakimoto]
2. 発表標題 Exploring amine-modifying enzymes in bacterial hydrazine synthetic pathways
3. 学会等名 Amine Biocat 5.0 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 [Kei Fujita, Kenichi Matsuda, Toshiyuki Wakimoto]
2. 発表標題 Identification of guanidine bis-prenyltransferase with broad substrate tolerance
3. 学会等名 The 59th Japanese Peptide Symposium (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 第34回 万有札幌シンポジウム
2. 発表標題 アルギニンビスプレニル化酵素の探索と機能解析
3. 学会等名 第34回 万有札幌シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 [Kenichi Matsuda, Kuga Arima, Satoko Akiyama, Kazuo Shin-ya, Makoto Nishiyama, Toshiyuki Wakimoto]
2. 発表標題 Exploring the hydrazine biosynthetic pathways in bacteria
3. 学会等名 JNU-UTokyo Joint Seminar on Natural Product Biosynthesis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 [本田拓, 吉村彩, 中田隆介, 松田研一, 脇本敏幸]
2. 発表標題 細胞外胞が産誘導する放線菌由来新規抗菌性天然物の探索
3. 学会等名 第 36 回 (2022 年度) 日本放線菌学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 [有馬 陸, 秋山 智子, 松田 研一, 脇本 敏幸]
2. 発表標題 ジヒドロピリダジノン環含有天然物 actinopyridazinone A の合成経路の解明
3. 学会等名 第 36 回 (2022 年度) 日本放線菌学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 [松田研一]
2. 発表標題 天然物生合成におけるペプチド修飾反応に関する研究
3. 学会等名 日本生薬学会第68回年会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 [有馬陸, 秋山智子, 松田研一, 脇本敏幸]
2. 発表標題 ジヒドロピリダジノン環含有天然物, actinopyridazinone Aの生合成機構の解明
3. 学会等名 日本生薬学会第68回年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 [有馬陸, 秋山智子, 松田研一, 脇本敏幸]
2. 発表標題 環状ペプチドを基質とするグアニジンスプレニルトランスフェラーゼの機能解析
3. 学会等名 日本生薬学会第68回年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 [山田惟人, 福場淳生, 松田研一, 脇本敏幸]
2. 発表標題 -ketoamide形成を担う新規酸化酵素の同定及び機能解析
3. 学会等名 日本生薬学会第68回年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 [吉村彩, 佐伯梨緒, 中田隆介, 富本将汰, 松田研一, 脇本敏幸]
2. 発表標題 細菌が放出する細胞外小胞による二次代謝産物生産誘導に関する研究
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 [Kenichi Matsuda]
2. 発表標題 Exploring the hydrazine biosynthetic pathways in bacteria
3. 学会等名 Sapporo Summer Seminar on Natural Product Biosynthesis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 [市原凜太郎, 小林雅和, 松田研一, 脇本敏幸]
2. 発表標題 PBP型チオエステラーゼSurEによるペプチドライゲーション反応
3. 学会等名 日本生薬学会第46回北海道支部例会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 [伊藤楓, 有馬陸, 松田研一, 脇本敏幸]
2. 発表標題 窒素 窒素共有結合形成酵素の機能解析
3. 学会等名 日本生薬学会第46回北海道支部例会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔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

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