

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 22 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26292058

研究課題名(和文) 合成化学と構造生物学で解明するユニークなテルペン合成酵素の反応機構

研究課題名(英文) Reaction mechanism of unique terpene synthases, that is elucidated by synthetic chemistry and structural biology

研究代表者

葛山 智久 (Kuzuyama, Tomohisa)

東京大学・生物生産工学研究センター・准教授

研究者番号：30280952

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,600,000円

研究成果の概要(和文)：放線菌の生産するジテルペン，サイクロオクタチンの生合成機構について明らかにした。特に環状骨格形成段階を担うジテルペン環化酵素CotB2の反応機構について，安定同位体で標識した基質を用いたin vivoとin vitro実験により反応機構の解析を行うとともに，量子化学計算を用いてカチオン中間体や遷移状態の知見を得ることで，環状骨格構造の変化を伴わない炭素-炭素結合の組換えという特異な環化反応過程の詳細を明らかにした。また，CotB2の結晶構造についても基質の初期構造を含めて解明することに成功した。特異なテルペン合成酵素であるシクロラバンデュリル合成酵素も同定し生化学的性質を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We identified diterpene cyclase CotB2 by sequence analysis and heterologous expression and demonstrated that CotB2 synthesizes cyclooctat-9-en-7-ol with six chiral centers from the achiral geranylgeranyl diphosphate substrate. We revealed an unusual mechanism for the exquisite CotB2-catalyzed cyclization that involves a carbon-carbon backbone rearrangement and two long-range hydrogen migrations, based on a combination of in vivo and in vitro studies with stable-isotope-labeled substrates and theoretical calculations. We also succeeded in solving the first high-resolution X-ray crystal structure of CotB2 with bound substrate analog geranylgeranyl thiodiphosphate. The combined crystal structures and mutagenesis-based biochemical assays provided structural basis for exquisite control of ring formation and stereochemistry during CotB2 catalysis. In addition, we identified and characterized a unique monoterpene synthase, cyclolavandulyl diphosphate synthase.

研究分野：天然物化学

キーワード：生合成 反応機構 テルペン 環化酵素

1. 研究開始当初の背景

テルペノイドは最大の天然有機化合物群であり、多様な構造と生理活性を有することから医薬品だけでなく添加物や工業原料として様々な場面で利用されている。その生合成は、基質であるイソプレニル二リン酸の合成、テルペン環化酵素による環状骨格の形成、水酸化酵素や糖転移酵素等による修飾の各段階からなる。なかでもテルペン環化酵素が担う骨格形成反応は、単独の酵素による分子内カチオン転位反応によって複雑な多環式化合物を立体選択的に一挙に作り出すことから、テルペノイドにおける構造多様性を生み出す鍵反応であるとともに、その反応は厳密な制御下で進行すると推察される。このテルペン環化酵素の反応制御機構を明らかにすることで、複雑な骨格構造を有するテルペン化合物を合成する新たな生体触媒を開発できることが期待されている。しかしながらこれまで、テルペン環化酵素の詳細な反応機構や結晶構造が解明された例は限られていた。

(1) cyclooctatin 生合成遺伝子クラスターの同定

放線菌 *Streptomyces melanosporofaciens* MI614-43F2 が生産する cyclooctatin は、lysophospholipid を加水分解する lysophospholipase の阻害活性を示し、抗炎症作用を示すリード化合物のスクリーニングにより同定された¹。我々は、研究開始当時、二リン酸基の脱離により反応を開始する class I ジテルペン環化酵素に関する細菌からの報告例がなかったこと、また cyclooctatin が 5-8-5 員環の縮合した特徴的な三環式骨格を有することからその詳細な生合成機構の解明を目指した。まず我々は *S. melanosporofaciens* MI612-43F2 ゲノムのコスミドライブラリーを複製し、その中から GGDP 合成酵素 (CotB1)、ジテルペン環化酵素 (CotB2)、2つのシトクロム P450 (CotB3, CotB4) をコードする cyclooctatin 生合成遺伝子クラスターを見出した。このクラスターのクローニングと遺伝子破壊実験から、CotB1 が dimethylallyl diphosphate (DMAPP) 1 分子と isopentenyl diphosphate (IPP) 3 分子から炭素数 20 の geranylgeranyl diphosphate (GGDP) (1) を合成した後に、CotB2 が三環式生合成中間体 cyclooctat-9-en-7-ol (2) を合成し、続いて CotB3, CotB4 の順に 5 位、18 位に水酸基を導入することで cyclooctatin が生合成されることを明らかにしていた²。

(2) *Streptomyces* sp. CL190 株のゲノムシーケンス

Cyclolavandulyl diphosphate 合成酵素 (CLDS) に関する情報はなかったが、シクロラバンデュリル骨格を有するラバンドシアニン³を生産する *Streptomyces* sp. CL190 株のゲノムシーケンスは

完了していた。

2. 研究の目的

本研究では、放線菌の生産するジテルペン化合物 cyclooctatin の各生合成段階を担う酵素を同定しその詳細な反応機能について明らかにすることを目的としている。また、CotB2 の結晶構造についても、基質の初期構造を含めて解明することも目的としている。また、ラバンドシアニンの構造中にあるシクロラバンデュリル骨格を合成すると考えられる特異なテルペン合成酵素である CLDS の同定についても合わせて目的としている。

3. 研究の方法

環状骨格形成段階を担うジテルペン環化酵素 CotB2 の反応機構については、安定同位体で標識した各種基質を用いた *in vivo* と *in vitro* 実験により反応機構の解析を行うとともに、量子化学計算を用いて実験的には捕捉が困難なカチオン中間体や遷移状態の知見を得ることで、環状骨格構造の変化を伴わない炭素-炭素結合の組換えという特異な環化反応過程の詳細を明らかにする。CLDS については、バイオインフォマティクスと生化学を駆使して、その特異なテルペン合成酵素を同定する。

4. 研究成果

(1) [U-¹³C₆]glucose を用いた *in vivo* 取り込み実験

cyclooctatin 生合成において CotB2 は、不斉点を持たない非環状化合物 GGDP を基質として 6 つの不斉点を持ち三環が縮合した (2R,3R,6R,7S,11R,14R)-cyclooctat-9-en-7-ol を唯一の反応産物として立体選択的に与えることから、テルペン環化酵素のなかでも特に厳密な反応制御を行っていることが推測された。そこで CotB2 の環化反応機構をさらに調べるために、cyclooctatin 生合成遺伝子クラスターを導入した *Streptomyces albus* 異種発現株を用いた取り込み実験を行った。本異種発現株に [U-¹³C₆]glucose を取り込ませ、精製した cyclooctatin の標識パターンを ¹³C NMR により解析することで、環化反応前後での炭素-炭素結合の変化を観測した。一次元 ¹³C NMR スペクトル測定では、単純な閉環反応が起きた場合に観測されるはずの C9 位と C10 位のカップリングが観測されなかった。そこで、転位反応に伴って生じた 1,3 位関係の ¹³C-¹³C スピン結合を観測できる decoupled TANGO-HMBC 法による NMR 測定を行うと、C8 位と C10 位に相関ピークが検出され、これらの炭素が同一グルコース分子に由来することが明らかとなった。これらの結果は、CotB2 の環化反

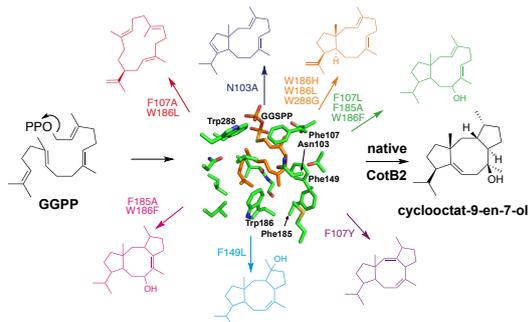
応過程において C8-C9 位の結合が組換わる特異的な炭素転位反応が起きたことを示唆するものであった。

(2) 重水素標識基質を用いた *in vitro* 環化反応

そこで反応機構をさらに詳細に解析するため、GGDP の 2, 6, 8, 9, 10 位の各水素原子を重水素原子に置換した標識基質をそれぞれ合成して CotB2 との *in vitro* 反応を行った。¹H NMR と ²H NMR により反応過程における重水素原子の転位を解析したところ、反応前後で 2 位→3 位, 6 位→2 位, 8 位→9 位および 15 位, 9 位→8 位, 10 位→6 位への転位が観測された。この結果は 2 回の遠隔水素移動が起きたことを示すとともに、8 位と 9 位の間で水素原子の転位が起きていることから *in vivo* 標識実験で示唆された炭素-炭素結合の組換えを強く支持するものであった。

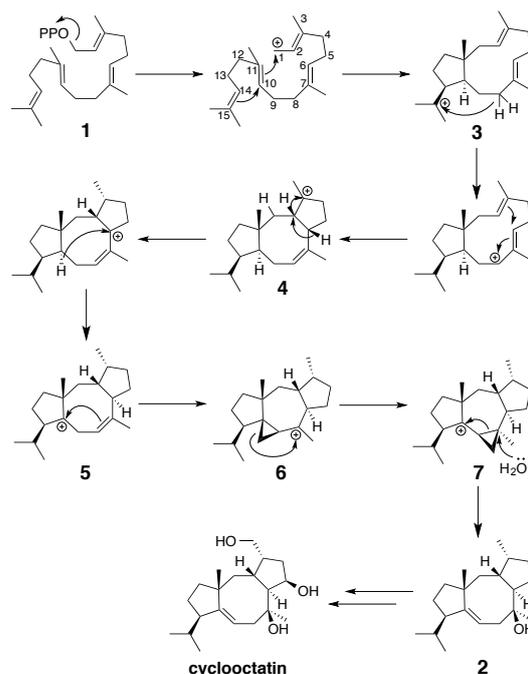
(3) CotB2 変異酵素の反応産物構造決定による反応構造の推定

CotB2 による一連の環化反応は二リン酸基の脱離によって開始する分子内カチオン転位反応であるため、その反応中間体を単離し構造決定することは困難である。そこで、後述する CotB2 の X 線結晶構造解析および基質アナログとの共結晶構造のデータを基に活性部位に変異を導入した変異酵素を作製し、*in vitro* 反応生成物の構造解析を行った。これらの変異酵素はカチオン中間体を安定化できないために、反応カスケードの途中でカルボカチオンがクエンチされて生じた化合物を与えると考えられる。各種一次元、二次元 NMR による解析の結果、変異酵素の変異導入箇所によって単環式化合物、二環式化合物、三環式化合物を与えることが明らかとなった(下図)。また、基質アナログとの複合体結晶構造データとこれら反応産物の構造を比較することで、活性ポケットを形成するいずれのアミノ酸残基が反応カスケードの過程で生じたカルボカチオンの安定化に寄与しているかを推定した。



(4) CotB2 が触媒する環化反応機構

上記の *in vivo* および *in vitro* 実験、変異酵素の解析結果を組み合わせることで、CotB2 の環化反応機構を提唱することが可能となった。初めに二リン酸基の脱離によって生じたカチオン中間体は二環式カチオン中間体 (3) を経て、1,5-水素移動と *cis* 縮環により三環式カチオン中間体 (4) となる。次に、連続した 2 回の 1,2-水素移動と 1,5-水素移動によりカチオンが転位した中間体 (5) へと変化する。さらに、シクロプロパン環形成による四環式カチオン中間体形成 (6) とその異性体 (7) への構造変換が起こることで C8 位, C9 位, C10 位の炭素-炭素結合が組換わり、最後に水の攻撃によりカチオンが解消されて反応生成物である cyclooctat-9-en-7-ol を与える(下図)。

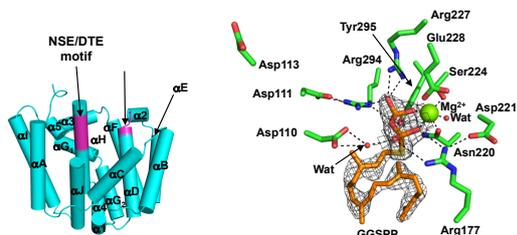


(5) 量子化学計算

以上の環化反応機構において、実験化学的手法では明らかにすることが困難であった四環性中間体形成過程の詳細や中間体の立体選択性について、密度汎関数 (DFT) 法による各中間体および遷移状態の構造最適化とポテンシャルエネルギー計算を行なった。中間体 C はカチオン安定化のために中間体 D へと変換し、シクロプロパン環形成に伴いエネルギー的に約 10.1 kcal/mol 安定化することが明らかになった。また中間体 D のシクロプロパン環は立体的制約により非常に歪んだ構造をしており、その歪みを駆動力として中間体 E への炭素転位反応が進行し、エネルギー的に安定化することがわかった。また、一連の環化反応の立体選択性は基質 GGDP の初期配座に起因することが示された。

(6) CotB2 の結晶構造解析

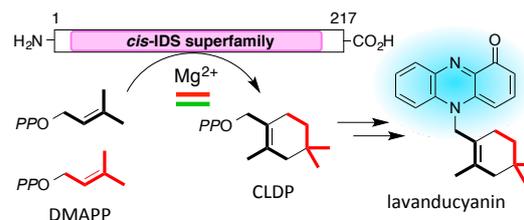
X線結晶構造解析により、CotB2のアポ体の結晶構造と基質アナログであるGGSPとの複合体の結晶構造を解明することに成功した。この複合体構造中のGGSPの折り畳み構造は、ジテルペン環化酵素では初めての報告例であり、基質GGDPがCotB2に結合した際の初期配座を反映している構造と考えている(下図)。



以上の解析により、CotB2は*S. melanosporofaciens* MI612-43F2が進化の過程で獲得した極めて精巧に作られた生体触媒であることを明らかにした。特に反応カスケードの後半では、環状骨格構造の変化を伴わない炭素-炭素結合の組換えと結合様式の変化という特異な反応段階を持つことを示した。反応カスケードを実験化学的に観測できないCotB2をはじめとするテルペン環化酵素を解析する場合には、安定同位体を用いたトレーサー実験は極めて強力なツールとなる。また、理論計算によるアプローチを組み合わせることで、反応遷移状態、各段階における活性化エネルギー、水素移動反応の進行様式など、実験的手法のみでは明らかにならなかった知見を得ることも可能になるとともに、基質初期配座が反応産物の立体選択性に重要であることが示された。

(7) シクロラバンデュリル合成酵素の同定

環状テルペノイド構造であるシクロラバンデュリル基がフェナジン骨格に付加したラバンドシアニンの生合成経路を解明する過程で、シクロラバンデュリル基を生合成する新奇のテルペノイド合成酵素を見出した。シクロラバンデュリル基は二分子のDMAPPの“head-to middle”縮合とそれに続く環化により生合成され、これらの反応はcyclolavandulyl diphosphate (CLDP) synthase (CLDS)と名付けた一つの酵素によって触媒される。驚くべきことにCLDSはわずか217個のアミノ酸からなる単一ドメインのみを含むタンパク質であり、テルペノイドの環化と縮合を単一ドメインで同時に触媒する特異な酵素であった(右上図)。



シクロラバンデュリル骨格は1960年代には天然から発見されていたものの、その生合成機構についてはこれまで報告はなかったが、本研究によりシクロラバンデュリル骨格合成酵素CLDSが同定された。lavanducyaninの生合成においてはCLDSによって生成したCLDPがプレニル基供与体となると推測される。これまで、天然化合物の生合成におけるプレニル化反応ではジメチルアシル基やゲラニル基のような直鎖状のプレニル基の転移反応のみが知られていたが、シクロラバンデュリル基のような環状テルペノイドの転移反応や転移酵素は知られていない。今回、CLDP生合成経路が明らかになったことで、lavanducyanin合成に関与すると予想されるシクロラバンデュリル基を転移するプレニル基転移酵素も同定されるであろう。近年、芳香族化合物やトリプトファンなどのインドール類を基質とするプレニル基転移酵素が放線菌や真菌から数多く見出されている。それらの酵素の多くは、本来の基質以外にも様々な化合物をプレニル基受容基質として受け入れるため、基質特異性の寛容なプレニル基転移酵素を利用したプレニル化合物の創製研究が盛んに行われている。今後、CLDPをプレニル基供与体としたプレニル基転移反応を利用することで、さらに構造多様性に富んだ化合物ライブラリーの創製が期待できる。

天然には多数のテルペノイドが存在していることから、その多様性に合わせてテルペン環化酵素も様々な生合成戦略をとっていることが考えられる。複雑な環状骨格を形成するテルペン環化酵素を詳細に解析していくことで、天然物化学・理論化学・有機化学といった諸分野に新たな知見を与えるだけでなく、新奇な生体触媒の設計や化合物の創出などに貢献することができるだろう。

<引用文献>

- ① Aoyagi, T.; Aoyama, T.; Kojima, F.; Hattori, S.; Honma, Y.; Hamada, M.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1587–1591.
- ② Kim, S.-Y.; Zhao, P.; Igarashi, M.; Sawa, R.; Tomita, T.; Nishiyama, M.; Kuzuyama, T. *Chem. Biol.* **2009**, *16*, 736–743.
- ③ Imai, S.; Furihata, K.; Hayakawa, Y.; Noguchi, T.; Seto, H. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1196–1198.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 10 件)

- ① Kuzuyama T. Biosynthetic studies on terpenoids produced by *Streptomyces*. *J. Antibiot.* **2017**. doi: 10.1038/ja.2017.12. 査読有
- ② Tomita, T.; Kim S.-Y.; Teramoto, K.; Meguro, M.; Ozaki, T.; Yoshida, A.; Motoyoshi, Y.; Mori, N.; Ishigami, K.; Watanabe, H.; Nishiyama, M.; Kuzuyama, T. Structural Insights into the CotB2-Catalyzed Cyclization of Geranylgeranyl Diphosphate to the Diterpene Cyclooctat-9-en-7-ol. *ACS Chem. Biol.* **2017**, doi: 10.1021/acscchembio.7b00154. 査読有
- ③ 寺本和矢, 葛山智久. テルペン環化酵素による巧みな合成の技-遠距離ヒドリドシフトと炭素-炭素結合の組換えを一気に触媒-. 化学と生物. **2016**, 54, 534-536. 査読無
- ④ Sato, H.; Teramoto, K.; Masumoto, Y.; Tezuka, N.; Sakai, K.; Ueda, S.; Totsuka, Y.; Shinada, T.; Nishiyama, M.; Wang, C.; Kuzuyama, T.; Uchiyama, M. "Cation-Stitching Cascade": exquisite control of terpene cyclization in cyclooctatin biosynthesis. *Sci. Rep.* **2015**, 5, 18471. doi: 10.1038/srep18471. 査読有
- ⑤ Meguro, A.; Motoyoshi, Y.; Teramoto, K.; Ueda, S.; Totsuka, Y.; Ando, Y.; Tomita, T.; Kim, S. Y.; Kimura, T.; Igarashi, M.; Sawa, R.; Shinada, T.; Nishiyama, M.; Kuzuyama, T. An unusual terpene cyclization mechanism involving a carbon-carbon bond rearrangement. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, 54, 4353-4356. doi: 10.1002/anie.201411923. 査読有
- ⑥ Yamada Y, Kuzuyama T, Komatsu M, Shin-Ya K, Omura S, Cane DE, Ikeda H. Terpene synthases are widely distributed in bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA.* **2015**, 112, 857-862. doi: 10.1073/pnas.1422108112. 査読有
- ⑦ Ye Y, Minami A, Mandi A, Liu C, Taniguchi T, Kuzuyama T, Monde K, Gomi K, Oikawa H. Genome Mining for Sesterterpenes Using Bifunctional Terpene Synthases Reveals a Unified Intermediate of Di/Sesterterpenes. *J Am Chem Soc.* **2015** 137, 11846-11853. doi: 10.1021/jacs.5b08319. 査読有
- ⑧ Tomita T, Ozaki T, Matsuda K, Nishiyama M, Kuzuyama T. Crystallization and preliminary X-ray diffraction analysis of cyclolavandulyl diphosphate synthase, a new member of the cis-isoprenyl diphosphate synthase superfamily. *Acta Crystallogr F Struct Biol Commun.* **2014**, 70, 1410-1413. doi: 10.1107/S2053230X14018883. 査読有
- ⑨ 尾崎太郎, 葛山智久. 構造多様性を創出する新奇テルペノイド合成酵素の発見. バイオサイエンスとインダストリー. **2014**, 72, 412-414.

査読無

- ⑩ Ozaki, T.; Zhao, P.; Shinada, T.; Nishiyama, M.; Kuzuyama, T. Cyclolavandulyl skeleton biosynthesis via both condensation and cyclization catalyzed by an unprecedented member of the cis-isoprenyl diphosphate synthase superfamily. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 4837-4840. doi: 10.1021/ja500270m. 査読有

[学会発表]

招待講演 (計 12 件)

- ① Kuzuyama T. Understanding biochemical mechanism in natural product biosynthesis. Directing Biosynthesis V. 2017年3月23日. コヴェントリー (英国)
- ② 葛山智久. 微生物由来テルペノイドの生合成研究. 住木・梅澤記念賞受賞講演. 2016年10月18日. 学士会館 (東京都千代田区)
- ③ 葛山智久. テルペンに関する最近の話題. 日本農芸化学会2016年度大会. 2016年3月27日~3月30日. 札幌コンベンションセンター (北海道札幌市)
- ④ 葛山智久. 放線菌のテルペノイド生合成機構に関する研究. 北里大学受賞講演会. 2016年1月29日. 北里大学 (東京都港区)
- ⑤ 葛山智久. イソプレノイド生合成経路の収斂進化. 日本分子生物学会. 2015年12月1日~2015年12月4日. 神戸国際会議場 (兵庫県神戸市)
- ⑥ 葛山智久. 放線菌のテルペノイド生合成機構に関する研究. 日本放線菌学会. 2015年9月7日から9月8日. 富山国際会議場 (富山県富山市)
- ⑦ Kuzuyama T. Biosynthesis of terpenoids produced by *Streptomyces*. 2015 KMB International Symposium & Annual Meeting. 2015年6月24日~6月26日. 全州 (韓国)
- ⑧ 葛山智久. 多様なイソプレノイド生合成機構とその関連遺伝子. 千葉工大フォーラム. 2015年6月19日. 千葉工業大学 (千葉県習志野市)
- ⑨ Kuzuyama T. Unusual cyclization mechanism of *Streptomyces* terpene cyclases. Natural Product Discovery in the Post Genome Era. 2015年1月11日~1月15日. サンディエゴ (米国)
- ⑩ 葛山智久. 放線菌由来環状天然化合物の骨格形成機構の解明. 生物生産工学研究センターシンポジウム. 2014年12月8日. 東京大学 (東京都文京区)
- ⑪ 葛山智久. 放線菌由来テルペノイド生合成マシナリーの解明. 科研費新学術領域「生合成マシナリー」第8回公開シンポジウム. 2014年12月6日. 東京大学 (東京都文京区)

- ⑫ Kuzuyama T. Biosynthesis of terpenoids produced by *Streptomyces*. Symposium National Kimia Bahan Alam XXII. 2014年10月21日. バンドン (インドネシア)

一般演題 (計8件)

- ① 小林正弥, 富田武郎, 品田哲郎, 西山真, 葛山智久. シクロラバンデュリルニリン酸合成酵素の結晶構造解析. 日本農芸化学会 2017 年度大会. 2017 年 3 月 18 日. 京都女子大学 (京都府京都市)
- ② 寺本和矢, 石神健, 野中健一, 塩見和郎, 西山真, 葛山智久. *Trichoderma* 属糸状菌由来テルペン合成酵素の探索と機能解析. 日本農芸化学会 2017 年度大会. 2017 年 3 月 18 日. 京都女子大学 (京都府京都市)
- ③ 寺本和矢, 目黒亜由子, 本吉佑大, 佐藤玄, 増本優衣, 手塚則亨, 阪井健太, 上田翔太, 遠塚悠輔, 安藤祐美, 富田武郎, 金承榮, 木村智之, 五十嵐雅之, 澤竜一, 品田哲郎, 王超, 内山真伸, 西山真, 葛山智久. ジテルペン環化酵素が触媒する多段階反応機構の解明. 天然有機化合物討論会. 2016 年 9 月 16 日. 東北大学 (宮城県仙台市)
- ④ 小林正弥, 尾崎太郎, 富田武郎, 西山真, 葛山智久. 放線菌由来新奇テルペン環化酵素の結晶構造解析. 日本放線菌学会 2016 年度大会. 2016 年 9 月 1 日~9 月 2 日. 東京大学 (東京都文京区)
- ⑤ 寺本和矢, 目黒亜由子, 本吉佑大, 佐藤玄, 増本優衣, 手塚則亨, 阪井健太, 上田翔太, 遠塚悠輔, 安藤祐美, 富田武郎, 金承榮, 木村智之, 五十嵐雅之, 澤竜一, 品田哲郎, 王超, 内山真伸, 西山真, 葛山智久. 放線菌由来ジテルペン環化酵素 CotB2 が触媒する精巧な環化反応機構の解明. 日本農芸化学会 2016 年度大会. 2016 年 3 月 27 日~3 月 30 日. 札幌コンベンションセンター (北海道札幌市)
- ⑥ Intan Timur Maisyarah, Shin-ya K., Nishiyama M., Kuzuyama T. Bacterial indole prenyltransferases for chemoenzymatic synthesis of prenylated compounds. 日本放線菌学会. 2015 年 9 月 7 日~9 月 8 日. 富山国際会議場 (富山県富山市)
- ⑦ 石神健, 葛山智久, 渡邊秀典. ゲラニルファルネソールおよびファルネシルファルネソールの合成研究. 香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会. 2015 年 9 月 5 日~9 月 7 日. 近畿大学 (大阪府東大阪市)
- ⑧ Kuzuyama T. An usual terpene cyclization mechanism involving a carbon-carbon rearrangement. TERPNET2015. 2015 年 6 月 1 日

~6月5日. バンクーバー (カナダ)

[その他]

アウトリーチ活動

- ① スーパーサイエンスハイスクール特別講演会、小さな微生物の大きな力ー人間は微生物の力を借りなければ生きられないー、葛山智久、東京学芸大学附属高校、2016/5/21, 国内.
- ② 三省堂サイエンスカフェ、微生物からのすばらしい贈り物、葛山智久、三省堂書店神保町本店、2016/4/23, 国内.

ホームページ等

- ① テルペン合成酵素は広く細菌に分布しているー休眠状態のテルペン合成酵素遺伝子の発現による新奇テルペン化合物の発見ー
<http://www.a.u-tokyo.ac.jp/topics/2014/20141225-1.html>
- ② 放線菌の酵素による精巧な環化反応メカニズムを解明
<http://www.a.u-tokyo.ac.jp/topics/2015/20150226-1.html>
- ③ 細菌の酵素による巧みな合成の技ー複雑な炭素骨格を一気に組み立てる酵素ー
<http://www.u-tokyo.ac.jp/ja/utokyo-research/research-news/synthetic-virtuosity-of-a-bacterial-enzyme.html>
- ④ Synthetic virtuosity of a bacterial enzyme—Enzyme assembles complex carbon skeleton in one go—
<http://www.u-tokyo.ac.jp/en/utokyo-research/research-news/synthetic-virtuosity-of-a-bacterial-enzyme.html>
- ⑤ 未解明のテルペン類の生合成経路を理論的に明らかに
<http://www.chem-station.com/blog/2016/01/terpenbiosynthesis.html>

受賞

葛山智久. 微生物由来テルペノイドの生合成研究. 住木・梅澤記念賞. 日本感染症医薬品協会. 2016 年 10 月 18 日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

葛山 智久 (KUZUYAMA, Tomohisa)
東京大学・生物生産工学研究センター・准教授
研究者番号: 30280952