

戦略的国際共同研究プログラム(SICORP)

日本－中国共同研究

終了報告書 概要

1. 研究課題名：「植物共生菌相互作用の包括的利用による二次代謝産物の網羅的解析」
2. 研究期間：平成 29 年 11 月～令和 3 年 3 月
3. 主な参加研究者名：

日本側チーム

	氏名	役職	所属	研究分担
研究代表者	阿部 郁朗	教授	東京大学 大学院 薬学系研究科	研究総括
主たる 共同研究者	淡川 孝義	准教授	東京大学 大学院 薬学系研究科	遺伝子操作、発現系 構築
主たる 共同研究者	森 貴裕	助教	東京大学 大学院 薬学系研究科	酵素の結晶構造解析
主たる 共同研究者	牛丸 理一 郎	助教	東京大学 大学院 薬学系研究科	単離構造解析、基質 合成
研究参加者	三橋 隆章	大学院生	東京大学 大学院 薬学系研究科	単離構造解析
研究参加者	全 智揚	大学院生	東京大学 大学院 薬学系研究科	遺伝子発現系構築
研究期間中の全参加研究者数			13 名	

相手側チーム

	氏名	役職	所属	研究分担
研究代表者	ガオ・ハオ	教授	暨南大学 薬学院中 薬・天然薬物化学 研究所	研究総括
主たる 共同研究者	フ・ダン(胡 丹)	教授	暨南大学 薬学院中 薬・天然薬物化学 研究所	遺伝子操作、発現系 構築
主たる 共同研究者	姚 新生	教授	暨南大学 薬学院中 薬・天然薬物化学 研究所	単離構造解析
研究参加者	Guo-Dong Chen	助教	暨南大学 薬学院中 薬・天然薬物化学 研究所	単離構造解析
研究参加者	Chuan-Xi Wang	ポスドク	暨南大学 薬学院中 薬・天然薬物化学 研究所	単離構造解析
研究参加者	Wan-Yang Sun	ポスドク	暨南大学 薬学院中 薬・天然薬物化学 研究所	単離構造解析
研究期間中の全参加研究者数			10 名	

4. 国際共同研究の概要

天然では微生物、植物等、複数の生物種が共生している一方、研究室で行われる化合物単離研究は純粋培養によるものが多く、それによって微生物の化合物合成ポテンシャルが完全に発揮されない場合が多い。本計画では、植物と微生物の生物間相互作用を利用し、微生物の物質生産ポテンシャルを最大限発揮し、物質生産を行うための手法の開発に取り組む。微生物内で通常の培養条件では発現しない”休眠遺伝子”を、生物間相互作用を活用して発

現することで、物質生産の新技术を開発する。手法として、MS/MS ネットワーク、CRISPR、メタゲノム、エリシタースクリーニングなど最新の研究技術を用いて、化合物、遺伝子の網羅的解析を行うことで、物質生産へとつなげる。

具体的には

- 1) 薬用植物からの植物内生微生物の単離
- 2) 植物内生微生物からの低分子化合物の単離、構造決定
- 3) 微生物-微生物の複合培養を用いた新規物質生産
- 4) 生合成の手法を用いた代謝経路の理解とその改変
- 5) 休眠遺伝子を活性化するエリシターの探索

1-3 によって見出された化合物、菌体に対して 4 の手法で代謝経路の解析、改変を行い、新規天然物ライブラリーを取得する。得られたライブラリーを利用して、5 でさらに休眠遺伝子の発現に関わる化合物を取得する。

5. 国際共同研究の成果

5-1 国際共同研究の学術成果および実施内容

中国側からは WP1 薬用植物からの内生微生物の単離、WP2 植物内生微生物からの低分子化合物の単離、構造決定によって、多数の新規内生菌、化合物の単離が行われ、日本側からは WP3 微生物-微生物の複合培養を用いた新規物質生産、WP4 生合成の手法を用いた代謝経路の理解とその改変にて、酵素の X 線結晶構造解析とそのエンジニアリングを行った。さらに、WP4 にて、中国側、日本側の共同で、内生菌の遺伝子操作、発現実験が行われ、新規化合物、酵素の同定、新規化合物生産のための非天然型酵素反応の構築が行われた。これらの結果は、複数の **Nature** 姉妹紙に報告され、生合成分野、バイオエンジニアリングの分野に、大きなインパクトを与える成果を次々に発表した。

5-2 国際共同研究による相乗効果

本共同研究を通して、1 年を通じて複数回、お互いの研究代表者、共同研究者、研究室に所属する大学院生が 1-2 週間程度それぞれの大学に滞在することで、緊密な研究交流、ディスカッションを行った。また、2019 年第 2 回日中天然物合成生物学シンポジウムなど共同ワークショップやシンポジウムを開催することで、多様な研究者と交流を行い、外部の意見も取り入れながら、両国の学術交流、発展を促進した。その結果、両国の共同研究関連の生合成研究技術が大いに発展し、重要な相乗効果があったと判断する。

5-3 国際共同研究成果の波及効果と今後の展望

本研究成果の製品化、企業化は、これまでになされていないが、医薬品活性を持つ化合物の生合成経路解明、生合成酵素エンジニアリングによる新規化合物生産系の構築の研究成果が蓄積し、社会実装につながる有益な研究成果が得られた。今後も安価で環境に優しい生合成を用いた物質生産の方法論で、生物共生システムに存在する医薬品資源を開拓し、応用を進めることで、持続可能な開発目標へと貢献していく予定である。

Strategic International Collaborative Research Program (SICORP)
Japan – China Joint Research Program
Executive Summary of Final Report

1. Project title : 「Exploitation of the cryptic secondary metabolites from plant microbiome through biological interaction」
2. Research period : November 2017 ~ March 2021
3. Main participants :
Japan-side

	Name	Title	Affiliation	Role in the research project
PI	ABE Ikuro	Professor	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo	Manage the project
Co-PI	Takayoshi Awakawa	Associate Professor	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo	Heterologous expression, Gene manipulation
Co-PI	Takahiro Mori	Assistant Professor	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo	Crystallization of protein
Co-PI	Riichiro Ushimaru	Assistant Professor	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo	Synthesis of substrate, Structural elucidation
Collaborator	Takaaki Mitsuhashi	PhD student	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo	Natural product isolation
Collaborator	Zhiyang Quan	PhD student	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo	Natural product isolation
Total number of participants throughout the research period: 13 Number				

Partner-side

	Name	Title	Affiliation	Role in the research project
PI	Hao Gao	Professor	Jinan University, College of Pharmacy	Manage the project
Co-PI	Dan Hu	Professor	Jinan University, College of Pharmacy	Heterologous expression, Gene manipulation
Co-PI	Xin-Sheng Yao	Professor	Jinan University, College of Pharmacy	Natural product isolation
Co-PI	Guo-Dong Chen	Assistant Professor	Jinan University, College of Pharmacy	Natural product isolation
Collaborator	Chuan-Xi Wang	Post-Doc	Jinan University, College of Pharmacy	Natural product isolation
Collaborator	Wan-Yang Sun	Post-Doc	Jinan University, College of Pharmacy	Natural product isolation
Collaborator	Zheng-	Post-Doc	Jinan University,	Natural product

	Qun Zhou		College of Pharmacy	isolation
Total number of participants throughout the research period: 10 Number				

4. Summary of the international joint research

This project aims to utilize the interactions between plant and microbe or microbe and microbe to obtain cryptic secondary metabolites. Plant-microbe and microbe-microbe interactions play a key role in activating secondary metabolite production, and the aim of this project is to obtain novel natural products by activating silent biosynthetic pathways. Another goal of this project is to find the key compounds that induce the expression of silent genes in microorganisms, which can lead to further discovery of unexplored secondary metabolites.

This project presents a new strategy to activate silent genes using plant-microbe and microbe-microbe interactions. Each strategy includes the novel techniques such as MS/MS networking, CRISPR, metagenomic library, and elicitor screening. By combining these techniques, this project will establish an efficient method for exploring the chemical and genetic resources of the biosphere.

- 1) Isolation of the endophytic microorganisms from medicinal plants
 - 2) Isolation of the bioactive compounds from the endophytic microorganisms
 - 3) Combined culture of endophytic bacteria and fungi
 - 4) Biosynthetic engineering for synthesis of natural product derivatives
 - 5) Investigation of the elicitor compound from natural product library
- 1, 2, and 3 will provide the target compounds for the biosynthetic study. 4 will yield new natural products. 5 will enhance the potential of 2-3.

5. Outcomes of the international joint research

5-1 Scientific outputs and implemented activities of the joint research

The researchers in Chinese side isolated the endophytic microbes from medicinal plants (WP1), and isolated new natural products from the endophytic microbes. The researchers in Japanese side carried out the isolation of new natural product through combined culture between two microbes and X-ray enzyme structural analysis with its engineering. Both of them collaborated to conduct the production of new natural products through the combination of heterologous expression and gene manipulation for the isolated symbiotic microbes. These results were reported in several Nature sisters' journals, and generated huge impact on the natural product biosynthesis and bioengineering fields.

5-2 Synergistic effects of the joint research

From these collaborative studies, professors, PhD students go each other laboratory and stay in 1-2 weeks in a year. They discussed and taught the topics and techniques of each research group, and organized Chinese-Japanese symposium on the natural product biosynthetic research. Many researchers from both of the sides met each other and discussed a lot, and the interaction facilitated the development of biosynthetic researchers.

5-3 Scientific, industrial or societal impacts/effects of the outputs

The results from this program will contribute to the development of bioengineering of medicinal natural product biosynthesis and rational engineering of enzyme to create the complex unnatural products. The knowledge from these results will help the supply of medicinal natural products with biosynthetic ways to the general society, and contribute to Sustainable Development Goals with metabolite production with enzymatic ways which is environmentally friendly and cheap.

国際共同研究における主要な研究成果リスト

1. 論文発表等

* 原著論文（相手側研究チームとの共著論文）発表件数：計 6 件

・ 査読有り：発表件数：計 6 件

1. Song, X.-J., Lv, J.-M., Cao, Z.-Q., Huang, H.-Y., Chen, G.-D., Awakawa, T., Hu, D., Gao, H., Abe, I., Yao, X.-S. "Extensive expanding the chemical diversity of fusidane-type antibiotics using a stochastic combinational strategy" *Acta Pharm. Sinica B*, **2020**, 15, in press.
2. Lv, J.M., Gao, Y.H., Zhao, H., Awakawa, T., Liu, L., Chen, G. D., Yao, X. S., Hu, D., Abe, I., Gao, H. "Biosynthesis of biscognienyne B involving a cytochrome P450-dependent alkynylation." *Angew. Chemie - Int. Ed.*, **2020**, 59, 13531–13536, doi.org/10.1002/anie.202004364
3. Zhang, Y.-H., Li, Y.-F., Wang, Y., Tan, L., Cao, Z.-Q., Xie, C., Xie, G., Gong, H.-B., Sun, W.-Y., Ouyang, S.-H., Duan, W.-J., Lu, X., Ding, K., Kurihara, H., Hu, D., Zhang, Z.-M., Abe, I., He, R.-R. "Identification and characterization of N9-methyltransferase involved in converting caffeine into non-stimulatory theacrine in tea." *Nat. Commun.*, **2020**, 11, Article number: 1473, doi.org/10.1038/s41467-020-15324-7
4. Chen, G., Hu, D., Huang, M.-J., Tang, J., Wang, X.-X., Zou, J., Xie, J., Zhang, W.-G., Guo, L.-D., Yao, X.-S., Abe, I., Gao, H. "Sporormielones A–E, bioactive novel C-C coupled orsellinic acid derivative dimers, and their biosynthetic origin." *Chem. Commun.*, **2020**, 56, 4607–4610, DOI: 10.1039/d0cc00855a
5. Cao, Z., Li, S., Lv, J., Hao, G., Chen, G., Awakawa, T., Abe, I., Yao, X., Hu, D. "Biosynthesis of clinically used antibiotic fusidic acid and identification of two short-chain dehydrogenase/reductases with converse stereoselectivity." *Acta Pharm. Sinica B*, **2019**, 9 (2), 433–442 doi.org/10.1016/j.apsb.2018.10.007
6. Wang, G.Q., Chen, G.D, Qin, S.Y., Hu, D., Awakawa, T., Li, S.Y., Lv, J.M., Wang, C.X., Yao, X.S., Abe, I., Gao, H., "Biosynthetic pathway for furanosteroid demethoxyviridin and identification of an unusual pregnane side-chain cleavage." *Nat Commun.* **2018**, 9(1),1838. doi: 10.1038/s41467-018-04298-2.

・ 査読無し：発表件数：計 0 件

* 原著論文（相手側研究チームを含まない日本側研究チームの論文）：発表件数：計 48 件

・ 査読有り：発表件数：計 48 件

1. Tao, H., Mori, T., Wei, X., Matsuda, Y., Abe, I. "One Polyketide Synthase, Two Distinct Products: *Trans*-Acting Enzyme-Controlled Product Divergence in Calbistrin Biosynthesis" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021** 60, 8851–8858, doi.org/10.1002/anie.202016525
2. He, H., Bian, G., Herbst-Gervasoni, C.J., Mori, T., Shinsky, S.A., Hou, A., Mu, X., Huang, M., Cheng, S., Deng, Z., Christianson, D.W., Abe, I., Liu, T. "Discovery of the cryptic function of terpene cyclases as aromatic prenyltransferases." *Nat Commun.*, **2020**, 11, Article number: 3958, doi: 10.1038/s41467-020-17642-2.
3. Kozakai, R., Ono, T., Hoshino, S., Takahashi, H., Katsuyama, Y., Sugai, Y., Ozaki, T., Teramoto, K., Teramoto, K., Tanaka, K., Abe, I., Asamizu, S., Onaka, H., "Acytransferase that catalyses the condensation of polyketide and peptide moieties of goadivionin hybrid lipopeptides" *Nat. Chem.*, **2020**, 12, 869–877, doi.org/10.1038/s41557-020-0508-2
4. Mitsuhashi, T., Barra, L., Powers, Z., Kojasoy, V., Cheng, A., Yang, F., Taniguchi, Y., Kikuchi, T., Fujita, M., Tantillo, D.J., Porco, J.A., Abe I., "Exploiting the Potential of Meroterpenoid Cyclases to Expand the Chemical Space of Fungal Meroterpenoids" *Angew. Chemie - Int. Ed.*, **2020**, 59, 23772–23781, doi.org/10.1002/anie.202011171.
5. Matsuda, K., Zhai, R., Mori, T., Kobayashi, M., Sano, A., Abe, I., Wakimoto, T. "Heterochiral coupling in non-ribosomal peptide macrolactamization" *Nat. Catal.*, **2020**,

- 3, 507–515, doi.org/10.1038/s41929-020-0456-7
6. Morita, I., Mori, T., Mitsuhashi, T., Hoshino, S., Taniguchi, Y., Kikuchi, T., Nagae, K., Nasu, N., Fujita, M., Ohwada, T., Abe, I. "Exploiting a C-N bond forming cytochrome P450 monooxygenase for C-S bond formation" *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 59, 3988-3993, doi: 10.1002/anie.201916269
 7. Powers, Z., Scharf, A., Yang, F., Cheng, A., Mitsuhashi, T., Barra, L., Taniguchi, Y., Kikuchi, T., Fujita, M., Abe, I., Porco, J. A. Jr. "Biomimetic synthesis of meroterpenoids by dearomatization-driven polycyclization" *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 58, 16141-16146, doi: 10.1002/anie.201910710
 8. He, F., Mori, T., Morita, I., Nakamura, H., Alblova, M., Hoshino, S., Awakawa, T., Abe, I. "Molecular basis for the P450-catalyzed C–N bond formation in indolactam biosynthesis" *Nature Chem. Biol.*, **2019**, 15, 1206-1213, doi: 10.1038/s41589-019-0380-9
 9. Araki, Y., Awakawa, T., Matsuzaki, M., Cho, R., Matsuda, Y., Hoshino, S., Shinohara, Y., Yamamoto, M., Kido, Y., Inaoka, D. K., Nagamune, K., Ito, K., Abe, I., Kita, K. "Complete biosynthetic pathways of ascofuranone and ascochlorin in *Acremonium egyptiacum*: branched pathways encoded at two separate loci" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2019**, 116, 8269-8274, doi: 10.1073/pnas.1819254116
 10. Hu, Z., Awakawa, T., Ma, Z., Abe, I. "Aminoacyl sulfonamide assembly in SB-203208 biosynthesis" *Nat Commun.* **2019**, 10, article number:184, 10.1038/s41467-018-08093-x.
 11. Sato, H., Mitsuhashi, T., Yamazaki, M., Abe, I., Uchiyama, M. "Computational studies on biosynthetic carbocation rearrangements leading to quiannulatene: initial conformation regulates biosynthetic route, stereochemistry, and type of skeleton." *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, 57, 14968-14973, doi.org/10.1002/anie.201807139
 12. Awakawa, T., Mori, T., Nakashima, Y., Zhai, R., Wong, C. P., Hillwig, M. L., Liu, X., Abe, I. "Molecular insights into the Mg²⁺-dependent allosteric control of indole prenylation by aromatic prenyltransferase AmbP1." *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, 57, 6810-6813, doi.org/10.1002/anie.201800855
 13. Matsuda, Y., Bai, T., Phippen, C. B. W., Nødvig, C. S., Kjærboelling, I., Vesth, T. C., Andersen, M. R., Mortensen, U. H., Gottfredsen, C. H., Abe, I., Larsen, T. O. "Novofumigatonin biosynthesis involves a non-heme iron-dependent endoperoxide isomerase for orthoester formation." *Nat Commun.* **2018**, 9, article number:2587. DOI: 10.1038/s41467-018-04983-2
 14. Awakawa, T., Fujioka, T., Zhang, L., Hoshino, S., Hu, Z., Hashimoto, J., Kozono, I., Ikeda, H., Shin-ya, K., Liu, W., Abe, I. "Reprogramming of the antimycin NRPS-PKS assembly lines inspired by gene evolution." *Nat Commun.*, **2018**, 9, article number:23534, doi.org/10.1038/s41467-018-05877-z
 15. Wong, C.P., Awakawa, T., Nakashima, Y., Mori, T., Zhu, Q., Liu, X., Abe, I. "Two distinct substrate binding modes for the normal and reverse prenylations of hapalindoles by the prenyltransferase AmbP3." *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, 57, 560-563, doi.org/10.1002/anie.201710682
 16. Nakashima, Y., Mitsuhashi, T., Matsuda, Y., Senda, M., Sato, H., Yamazaki, M., Uchiyama, M., Senda, T., Abe, I. "Structural and computational bases for dramatic skeletal rearrangement in anditomin biosynthesis." *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, 140, 9743, doi: 10.1021/jacs.8b06084
 17. Nakashima, Y., Mori, T., Nakamura, H., Awakawa, T., Hoshino, S., Senda, M., Senda, T., Abe, I. "Structure function and engineering of multifunctional non-heme iron dependent oxygenases in fungal meroterpenoid biosynthesis." *Nat Commun.*, **2018**, 9, article number:104, doi:10.1038/s41467-017-02371-w

・ 査読無し：発表件数：計 0 件

* その他の著作物（相手側研究チームとの共著総説、書籍など）：発表件数：計 1 件

1. Li, X., Lv, J.-M., Hu, D., Abe, I. "Biosynthesis of alkyne-containing natural products" *RSC Chem. Biol.*, 2020, 2, 166-180, doi.10.1039/D0CB00190B

＊その他の著作物（相手側研究チームを含まない日本側研究チームの総説、書籍など）：発表件数：計 22 件

1. Matsuda, Y., Abe, I. "Fungal meroterpenoids," In *Comprehensive Natural Products III: Chemistry and Biology*; Liu, H.-W., Begley, T., Eds.; Elsevier: Oxford, Vol. 1, Elsevier, Chapter 14, pp. 445-478 (2020)
2. Abe, I., Tang, Y., Townsend, C. "Overview and introduction". In *Comprehensive Natural Products III: Chemistry and Biology*, Vol. 1, Elsevier, Chapter 1, pp. 1-3 (2020)
3. Mitsuhashi, T., Abe, I. "Sesterterpenoids". *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, Vol. 111, Springer, pp. 1-79 (2020)
4. Awakawa, T., Liu, X. "Hapalindole-Type Alkaloid Biosynthesis" *Comprehensive Natural Products III: Chemistry and Biology*, Vol. 2, Elsevier, Chapter 18, pp. 486-499 (2020)
5. Nakashima, Y., Mori, T., Abe, I. " α -Ketoglutarate-dependent enzyme AndA involved in anditomin biosynthesis". In *Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry*, Wiley, DOI: 10.1002/9781119951438.eibc2735 (2020)
6. Mori, T., Abe, I. "Fe(II)/ α -ketoglutarate-dependent dioxygenase PrhA". In *Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry*, Wiley, DOI: 10.1002/9781119951438.eibc2695 (2019)

2. 学会発表

＊口頭発表（相手側研究チームとの連名発表）

発表件数：計 0 件（うち招待講演：0 件）

＊口頭発表（相手側研究チームを含まない日本側研究チームの発表）

発表件数：計 83 件（うち招待講演：40 件）

＊ポスター発表（相手側研究チームとの連名発表）

発表件数：計 0 件

＊ポスター発表（相手側研究チームを含まない日本側研究チームの発表）

発表件数：計 18 件

3. 主催したワークショップ・セミナー・シンポジウム等の開催

1. 第 2 回 SICORP JST 日中合同ミーティング 主催者：阿部郁朗（東大薬・教授）、日本、知床、北海道、2019 年 8 月 2 日-8 月 5 日、参加人数 4 名程
2. 2nd China-Japan Joint Symposium on Natural Product Biosynthesis 主催者：阿部郁朗（東大薬・教授）、China、Guangzhou、Jinan University、2019 年 1 月 14 日-1 月 15 日、参加人数 150 名程
3. 第 1 回 SICORP JST 日中合同ミーティング、主催者：阿部郁朗（東大薬・教授）、日本、箱根、強羅、2018 年 8 月 4 日-8 月 5 日、参加人数 5 名程
4. 日中連携シンポジウム 2017、主催者：阿部郁朗（東大薬・教授）、日本、鶴見、理研横浜キャンパス、2017 年 11 月 28 日、参加人数 50 名程

4. 研究交流の実績（主要な実績）

【合同ミーティング】

- ・2019 年 11 月 24 日：研究代表者阿部郁朗が中国、広州、Jinan 大学を訪れ、研究ミーティングを行った。
- ・2018 年 11 月 15 日：研究代表者阿部郁朗が中国、広州、Jinan 大学を訪れ、4 日間滞在し、研究ミーティングを行った。

【学生・研究者の派遣、受入】

- ・2019 年 9 月：日本から学生 1 名が、1 ヶ月間相手研究機関に留学し、最先端の CRIPR による遺伝子破壊技術を取得した
- ・2018 年 3 月：日本から学生 1 名が、23 日間相手研究機関に留学し、最先端の遺伝子破壊技術を取得した
- ・2017 年 12 月：日本から学生 1 名が、13 日間相手研究機関に留学し、トリテルペンの修飾酵素反応技術を相互に技術共有した。
- ・2019 年 7 月：相手国側共同研究者 Hu Dan 教授を日本側研究機関に 2 週間受け入れた。
- ・2018 年 7 月：相手国側研究代表者 Hao Gao 教授、を 4 日間、共同研究者 Hu Dan 教授を日本側研究機関に 1 ヶ月間受け入れた。
- ・2017 年 11 月：相手国側研究代表者 Hao Gao 教授、を 4 日間、共同研究者 Xin-Sheng Yao 教授を日本側研究機関に 4 日間受け入れた。

5. 特許出願

研究期間累積出願件数：2 件

1. 菅裕明、後藤佑樹、阿部郁朗、岡田正弘、井上澄香、ペプチドライブラリーの製造方法. 出願番号 JP20180196102 (2018年10月17日)
2. 荒木康子、篠原靖智、阿部郁朗、淡川孝義、北潔、アスコクロリン及びイリシコリンAの製造方法. 出願番号 JP20170220055 (2017 年 11 月 15 日)、公開番号 JP2018183134 (2018 年 11 月 22 日)

6. 受賞・新聞報道等

1. 「テルペン環化酵素に秘められた新規機能を発見」、東京大学、科学技術振興機構、プレスリリース、2020/8/7、https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/ja/press/z0111_00024.html
2. 「非リボソームペプチドの環化機構を解明、ペプチド環化生体触媒の開発に期待」、東京大学、北海道大学、プレスリリース、2020/5/5、https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/ja/press/z0111_00022.html
3. 「酸化 C-N 結合形成を触媒するラジカル酵素反応機構の解明と酵素を利用した非天然型新規活性化化合物の創出に成功」、東京大学、プレスリリース、2019/10/22 https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/ja/press/z0111_00011.html
4. 「抗寄生虫薬などとして期待されるアスコフラノンの生合成マシナリーの解明と選択的大量生産系の構築に成功」、東京大学、プレスリリース、2019/4/2、https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/ja/press/z0111_00004.html
5. 「スルホンアミド骨格を形成する新規酸化酵素の発見 ～多段階酸化酵素によるアミノ酸由来天然物の新奇骨格形成～」、東京大学、プレスリリース、2019/1/14、https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/ja/press/z0111_00003.html
6. 「ステロイド系抗生物質の微生物生産系の構築、新規ステロイド系抗生物質を創出する微生物生産系の構築に成功」、東京大学、プレスリリース、2018/10/23、https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/ja/articles/z0508_00031.html
7. 「新規多段階反応型酸化触媒の開発、創薬に向けた合理的な生合成リデザインの一步」、東京大学、プレスリリース、2018/10/19、https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/ja/articles/z0508_00020.html
8. 「モジュール型酵素のエンジニアリングによる非天然型抗生物質の創出、生合成リデザインによる新世代創薬シード生産」、東京大学、プレスリリース、2018/8/30、<https://www.u-tokyo.ac.jp/content/400098616.pdf>
9. 「生物由来生合成酵素の分子構造情報に基づく新規生体触媒の開発～創薬に向けた合理的な生合成リデザインの一步～」、KEK 高エネルギー加速器研究機構ニュースルー

ム プレスリリース、2018/1/9

<https://www.kek.jp/ja/NewsRoom/Release/pressrelease20180109.pdf>

10. 「植物共生微生物における新規ステロイド生合成経路の解明に成功~創薬研究の 発展に期待~」 科学技術振興機構(JST)プレスリリース、2018/5/9

<http://www.jst.go.jp/pr/announce/20180509-2/index.html>

7. その他

該当なし