

## 先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 実績報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	ゲノムDNAの革新的発現法に基づく新規医薬品リードの網羅的獲得法の確立
研究機関・部局・職名	静岡県立大学・薬学部・准教授
氏名	渡辺賢二

1. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	134,000,000	134,000,000	0	134,000,000	134,000,000	0	0
間接経費	40,200,000	40,200,000	0	40,200,000	40,200,000	0	0
合計	174,200,000	174,200,000	0	174,200,000	174,200,000	0	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	11,400,266	54,995,729	9,660,340	19,076,721	95,133,056
旅費	0	40,900	38,320	2,687,203	2,766,423
謝金・人件費等	92,121	4,457,383	9,184,748	9,626,405	23,360,657
その他	230,856	6,140,738	5,687,167	681,103	12,739,864
直接経費計	11,723,243	65,634,750	24,570,575	32,071,432	134,000,000
間接経費計	3,360,000	23,760,000	6,540,000	6,540,000	40,200,000
合計	15,083,243	89,394,750	31,110,575	38,611,432	174,200,000

4. 主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関名
生体分子精製用クロマトグラフィーシステム	AKTApurifier UPC 10	1	4,462,500	4,462,500	2011/3/18	静岡県立大学
クリーンベンチ	MCV-161BNS	1	1,890,000	1,890,000	2011/3/17	静岡県立大学
スタックブルインキュベーターシェーカー	I26R型	1	1,701,000	1,701,000	2011/3/17	静岡県立大学
ハイオシレーター	BR-43FL型	1	840,000	840,000	2011/3/29	静岡県立大学
Thermo Exactive	電場型FTMSシステム<備品>	1	39,900,000	39,900,000	2011/8/4	静岡県立大学
HITACHI HPLC	高速液体クロマトグラフィシステム<備品>	1	3,999,975	3,999,975	2011/7/29	静岡県立大学
グローブボックス	真空グローブボックス(角型)<備品>	1	514,500	514,500	2011/8/30	静岡県立大学
EYELA FDU-2100	凍結乾燥機<備品>	1	819,000	819,000	2011/8/10	静岡県立大学
大岳製作所5502-M	電動フレンチプレス<備品>	1	2,625,000	2,625,000	2011/10/31	静岡県立大学
HITACHI HPLC software	クロマトグラフィデータステーションシステム<備品>	1	654,150	654,150	2011/10/21	静岡県立大学
Operonカスタムオリゴ	DNA・RNAパッケージキットII	1	528,681	528,681	2011/11/8	静岡県立大学
日立微量高速冷却遠心機	CF15RX II<備品>	1	728,700	728,700	2012/11/29	静岡県立大学
日立高速冷却遠心機	CR20G III<備品>	1	1,959,300	1,959,300	2012/12/27	静岡県立大学
高速液体クロマトグラフィー装置一式	Ultimate3000<備品>	1	4,998,945	4,998,945	2013/5/31	静岡県立大学
スタックブルインキュベーターシェーカー	I26R<備品>	2	1,769,250	3,538,500	2013/5/21	静岡県立大学
多検体精密破碎装置	マルチピースショッカー	1	1,918,350	1,918,350	2013/7/11	静岡県立大学

様式20

赤外分光光度計一式	FT/IR-4100ST	1	1,991,850	1,991,850	2013/9/10	静岡県立大学
旋光計一式	P-2200ST	1	2,727,900	2,727,900	2013/9/10	静岡県立大学
純水製造装置一式	Elix Essential UV3	1	624,750	624,750	2013/10/31	静岡県立大学
超純水製造装置一式	Milli-Q Reference	1	764,400	764,400	2013/11/11	静岡県立大学

5. 研究成果の概要

現代においても新たな新規天然物を取得することの学術的、産業的な重要性は不変である。このような状況の下、我々は、天然物の生合成遺伝子を用い化合物の獲得を目指す新しい融合研究分野であるシンセティックバイオロジー(合成生物学)によって新規有用物質の生産および獲得を試みた。本研究課題では、休眠型生合成遺伝子クラスターの活性化および天然物生合成遺伝子の異種発現系による生物合成と酵素機能解析によって多数の新規有用物質の探索および誘導体の生物合成に成功した。

抗生物質など有用天然物の生合成遺伝子は、異種生物間で水平伝播されていることがしばしば確認されている。ゲノム情報を用いた新しい医薬品の開発では、現代には生存しない生物が持っていた有用天然物を水平伝播された遺伝子を覚醒させることで獲得できる可能性がある。このような生合成遺伝子群を生物のゲノムから見出すことができれば、新しい天然物を効率的に獲得する全く新しい方法論を手に入れることができる。ゲノムに刻み込まれた情報を用いるということは、実験室にいながら深海からエベレストの頂上に至る、ありとあらゆる場所に生息する生物が生産する物質を手に入れられる可能性がある。この時空を超えた有用物質獲得法を基盤技術として、今後、耐性菌の制御といったライフサイエンスの大きな目的の一つを達成することができるであろう。

課題番号

LS103

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)  
研究成果報告書**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名 (下段英語表記)	ゲノム DNA の革新的発現法に基づく新規医薬品リードの網羅的獲得法の確立
	Genetic indoctrination of yeast for innovative drug discovery
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	静岡県立大学・薬学部・准教授
	Associate Professor, Department of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka
氏名 (下段英語表記)	渡辺賢二
	Kenji Watanabe

**研究成果の概要**

(和文):

現代においても新たな新規天然物を取得することの学術的、産業的な重要性は不変である。このような状況の下、我々は、天然物の生合成遺伝子を用い化合物の獲得を目指す新しい融合研究分野であるシンセティックバイオロジー(合成生物学)によって新規有用物質の生産および獲得を試みた。本研究課題では、休眠型生合成遺伝子クラスターの活性化および天然物生合成遺伝子の異種発現系による生物合成と酵素機能解析によって多数の新規有用物質の探索および誘導体の生物合成に成功した。

(英文):

Post-genomic analysis revealed that many microorganisms carry numerous secondary metabolite biosynthetic genes on their genome. However, activities of those putative genes are not clearly reflected in the metabolic profile of the microorganisms, especially in fungi. Recent genome mining effort is promising in discovering new natural products. However, many fungi and other organisms are not amenable to molecular genetics manipulations, making the study difficult. Here we present successful engineering of *Chaetomium globosum*, a known producer of various valuable natural products, that allows its genetic manipulation *via* targeted homologous recombination. This strain permitted us to abolish transcriptional regulators associated with epigenetic silencing of secondary metabolite biosynthetic pathways, leading to the identification of the products generated by different gene clusters and isolation of novel secondary metabolites.

## 様式21

1. 執行金額 174,200,000 円  
(うち、直接経費 134,000,000 円、間接経費 40,200,000 円)

2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

### 3. 研究目的

新しい化学構造、生物活性を有する天然物を獲得することは、学術的にも産業的にも重要である。しかしながら、現在では容易に獲得できる天然物は既に取り尽くされたといっても過言ではない状況にあり、実際に多数の大手製薬企業が天然物をリード化合物とした創薬研究を縮小廃止している。その原因として、新規天然物の獲得には多大な時間と労力が費やされること、獲得効率が悪いこと、生産性が低いなどの理由が挙げられ、これらの問題点を解決した「次世代型の天然物獲得法」が望まれている。

ところで、次世代シーケンサーによる DNA 配列解読技術の革新により、現在では様々な微生物のゲノム配列を短時間、低コストにて解読可能になった。Cyclosporine A、lovastatin などといった数多くの医薬品を輩出してきた糸状菌についても数多くの種のゲノムが解読されてきた。その結果、たった一種の糸状菌のゲノム中に数十種類もの天然物生合成遺伝子が含まれていることが明らかにされた。ところが、実験室内における一般的な培養条件において、実際に代謝産物として単離、同定される天然物の数はそれよりも遥かに少数である。近年のトランスクリプトーム解析により、これら天然物生合成遺伝子の多くが不活性化状態、すなわち休眠状態であることが示された<sup>2</sup>。つまり、我々は微生物のもつ天然物生産能力のうち、氷山の一角のみを利用していただけなのかも知れない。一方で、このような生合成遺伝子を人為的に制御し、発現させることができれば、これまでに発見されてこなかった天然物の獲得が期待できる。本研究では、糸状菌に対して遺伝子操作を施すことにより、本来は休眠状態であった天然物生合成経路を覚醒させることで、新規天然物の獲得を目指した。

### 4. 研究計画・方法

#### (1) 黒麹菌 *Aspergillus niger* における休眠型生合成遺伝子の覚醒

##### ① 休眠型生合成遺伝子の *in silico* 解析

*A. niger* は工業的に有機酸の製造に用いられている麹菌の一種であり、既にそのゲノム解読が完了している。そのゲノム中には 33 個のポリケタイド合成酵素(PKS)、15 個の非リボゾーム性ペプチド合成酵素(NRPS)および 9 つの PKS-NRPS hybrid 型酵素遺伝子(HPN)を有する。我々は、コンピューター上にてこれら天然物生合成遺伝子クラスターを詳細に解析し、新規天然物生合成を担う遺伝子クラスターを推測した。具体的には、まず機能未知の生合成遺伝子クラスターを抽出し、Basic Local Alignment Search Tool (BLAST)検索等により各構成遺伝子の機能を予測した。これらの情報と、既知天然物の生合成経路の文献情報から、一部の生合成遺伝子クラスターについてはその生合成産物が予測可能であった。一方、我々の研究対象はその生合成産物が予測不可能な生合成遺伝子クラスターであり、本クラスターはこれまでに発見されていない天然物(新規化合物)、あるいは生合成経路が明らかになっていない天然物を生合成する可能性を

秘めていた。

## ② 休眠型生合成遺伝子クラスター的人為的覚醒

上記の方法により選び出した HPN 酵素遺伝子 *anpA* (An11g00250) はその近傍にメチル基転移酵素、酸化酵素、トランスポーター、転写因子など二次代謝に関与すると推定される酵素遺伝子を有していた。特に転写因子については、その近傍の生合成遺伝子クラスターを活性化させる例が知られており、本クラスターにおいても同様の機能が推測された。そこで、本転写因子遺伝子 *anpE* (An11g00290) をマルトース存在下にて強制発現可能な *glaA* プロモーターの下流へと配置したプラスミド pKW20103 を作成し、*A. niger* A1179 株へと導入した。

## ③ 休眠型遺伝子クラスターの覚醒により得られた代謝産物の構造解析

得られた形質転換体を改変 CD 培地(10 L)にて大量培養し、その EtOAc 抽出物を各種クロマトグラフィーにて精製することで新規化合物 **1-5** を得た。

## (2) 糸状菌 *Chaetomium globosum* における休眠型生合成遺伝子の覚醒

我々の研究グループでは、非モデル糸状菌 *C. globosum* の分子遺伝学基盤を独自に整備することに成功し、chaetoglobosin 類や chaetoviridin 類、その他数多くの二次代謝産物の生合成機構を明らかにしてきた。本菌株における休眠型生合成遺伝子を探索し、機能不明な推定 PKS 遺伝子 *cgsA* (CHGG\_08793) を含む遺伝子クラスターを同定した。本クラスター内に存在する転写因子をコードする遺伝子について、強制発現可能な *actA* プロモーターの下流に配置したプラスミド pKW12203 を作成し、*C. globosum* のゲノム上へと遺伝子断片を導入した。

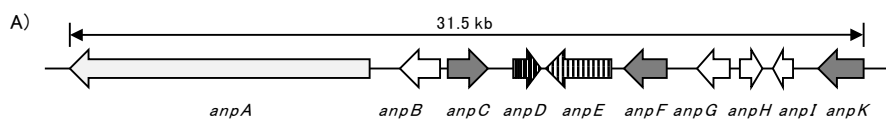
## (3) 皮膚感染性糸状菌 *Arthroderma otae* (旧名 *Microsporum canis*), *Trichophyton equinum* において高度に保存された休眠型生合成遺伝子の覚醒

白癬菌属 (*Trichophyton* 属) を代表とする皮膚感染性糸状菌類は、人間や家畜、愛玩動物に対して感染を引き起こし多大な被害をもたらす。そのため、大規模なゲノム解析コンソーシアムが設立され、解読されたゲノム情報を元にした病原因子の解明研究が精力的に行われている。我々は、これらのうち *A. otae* および *T. equinum* について公開されているゲノム情報をもとに休眠型生合成遺伝子を探索したところ、非常によく似通った遺伝子クラスターがそれぞれ休眠状態にあることが明らかになった。本クラスター中には V 型の PT ドメイン (product template, 繰り返し型 PKS における閉環反応の位置選択性を規定する) を含む PKS が存在することから、多環性芳香族化合物を生合成すると予測された。そこで、先に構築した方法論を *A. otae* にも適応し、クラスター内に含まれる転写因子遺伝子 *mcaE* の強制発現を行った。

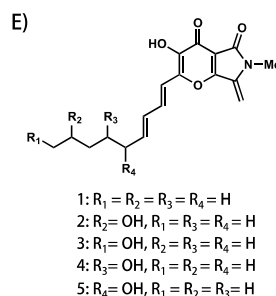
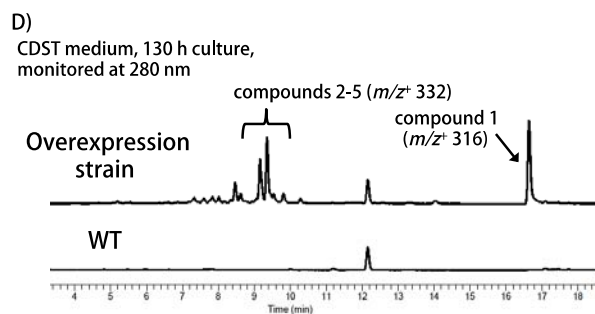
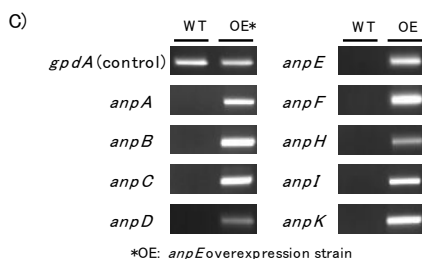
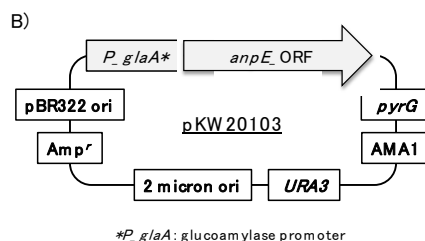
## 5. 研究成果・波及効果

### (1)-①の研究成果

選抜した数十種の生合成遺伝子クラスターについて、様々な培養条件にて得た mRNA



Gene	Putative function	Gene	Putative function
<i>anpA</i> (An11g00250)	PKS-NRPS hybrid	<i>anpF</i> (An11g00300)	flavin-dependent oxidase (FMO)
<i>anpB</i> (An11g00260)	MFS transporter	<i>anpG</i> (An11g00310)	hypothetical protein
<i>anpC</i> (An11g00270)	cytochrome P450	<i>anpH</i> (An11g00320)	thioesterase
<i>anpD</i> (An11g00280)	methyltransferase	<i>anpI</i> (An11g00330)	NAD-binding protein
<i>anpE</i> (An11g00290)	transcription factor	<i>anpK</i> (An11g00350)	FMO



をもとに、半定量 RT-PCR 法によりその転写量の解析を行った。その結果、いくつかの生合成遺伝子クラスターを、いずれの培養条件においても転写不活性である、休眠型遺伝子として特定することに成功した。

Fig. 1 黒麹菌 A.

*niger* 休眠型遺伝子の覚醒による新規天然物獲得

A) *A. niger* における休眠型天然物生合成遺伝子クラスター, B) 転写因子遺伝子 *anpE* 強制発現ベクターマップ, C, D) *anpE* 強制発現株と野生株における各生合成遺伝子の転写量解析(C)と代謝産物解析(D), E) *anpE* 遺伝子強制発現株から得られた 5 種の新規化合物の化学構造

(1)-②の研究成果

PCR 法にて遺伝子導入を確認した形質転換体について、スターチを含有した改変 CD 培地にて振盪培養を行い、その代謝産物を LC/MS にて解析したところ、コントロール株には認められない、新たな化合物の産生が確認された。また、本培養条件における各生合成遺伝子の発現量を RT-PCR 法により確認したところ、導入した転写因子だけでなく、クラスター内の全ての生合成遺伝子が転写活性化されていることが明らかになった。

(1)-③の研究成果

化合物 1 は各種機器分析の結果、既知化合物 pyranonigrin 類と同様の pyrone 骨格を

有していたが、分子内に *exo*-methylene 構造を持つ点、側鎖部分において相違が認められた。化合物 **2-5** はすべて同一の UV-Vis 吸収スペクトル、精密質量分析値を示し、その化学構造は化合物 **1** の側鎖部分において水酸基がそれぞれ別の炭素へと結合した化合物であると決定した。一方、その他にも類似した化合物の存在を LC/MS にて確認しており、これらの化合物の単離精製、および化合物 **2-5** の絶対立体構造の決定について研究中である。加えて、これら一連の化合物の生合成機構について、遺伝子破壊実験、精製酵素を用いた生化学的解析を進めている。

## (2)の研究成果

得られた形質転換体を MYG 平板培地上にて培養したところ紫色色素の蓄積が確認された。本菌株を大量培養した後、目的化合物の精製を行い、既知化合物 shanorelin (**6**) とその類縁化合物を獲得した。これらの化合物は糸状菌から既に単離報告例のある既知化合物であるが、本研究によりその生合成遺伝子クラスターを明らかにすることができ、その生合成経路解明について重要な知見が得られた。

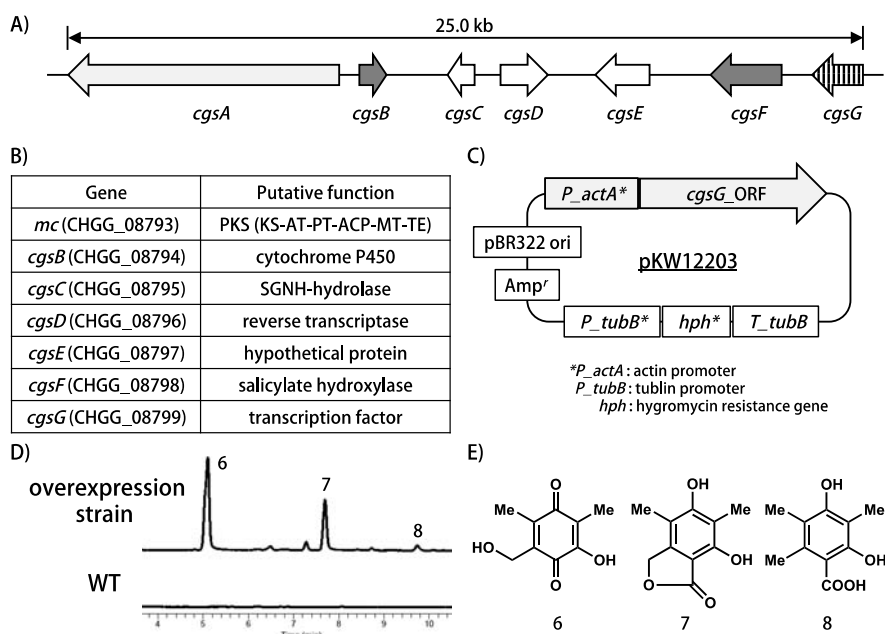


Fig. 2 糸状菌 *C. globosum* 休眠型遺伝子の覚醒による新規天然物獲得

A, B) *C. globosum* における休眠型天然物生合成遺伝子クラスター, C) 転写因子遺伝子 *cgsG* 強制発現ベクターマップ, D) *cgsG* 強制発現株と野生株における代謝産物解析, E) 獲得した化合物 **6-8** の化学構造

## (3)の研究成果

先に構築した方法論を *A. otae* にも適応し、クラスター内に含まれる転写因子遺伝子

*mcaE* の強制発現を行ったところ、得られた形質転換体は赤色を呈する化合物を分泌することが確認された。そこで本菌株を大量培養し、その成分の単離精製を行い、化合物 **9** の獲得に成功した。加えて幾つかの類縁化合物の存在を LC/MS にて確認した。一方、*T. equinum* についても同様な形質転換体を獲得した。その代謝産物のうちのいくつかは *A. otae* と同一であったが、その他にこの菌株特有の代謝産物が認められた。以上の結果から、これら二種の似通った生合成遺伝子クラスターの代謝産物は途中までは同一の生合成経路を辿り、最終的には別々の代謝産物へと変換されると考えられた。

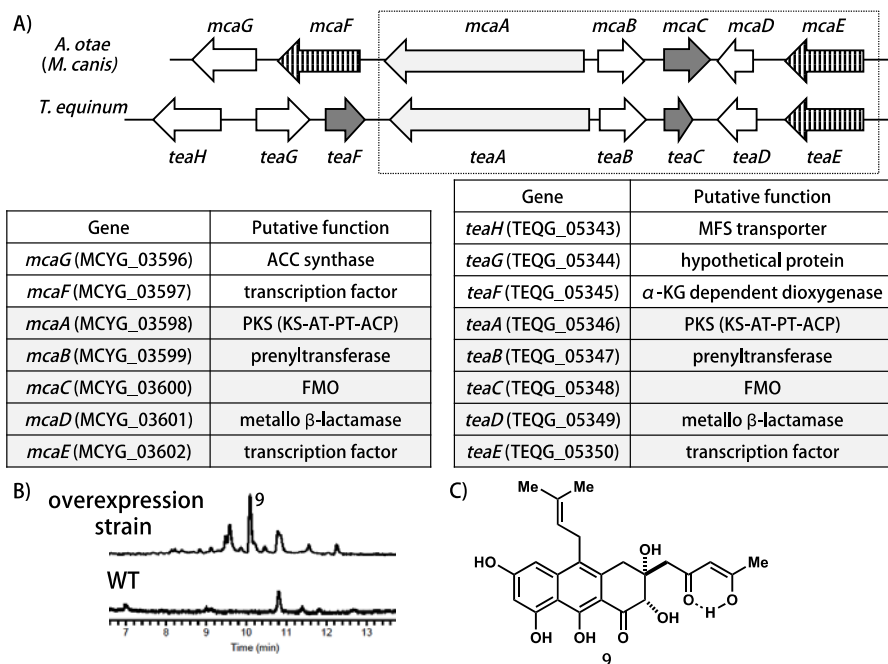


Fig. 3 *A. otae*, *T. equinum* における休眠型遺伝子の覚醒による新規天然物獲得

A) *A. otae*, *T. equinum* における休眠型天然物生合成遺伝子クラスター, B) *mcaE* 強制発現株と野生株における代謝産物解析, C) 獲得した化合物 **9** の化学構造

以上のように、我々は糸状菌の休眠型遺伝子を人為的に覚醒させることで新規化合物を含む多くの二次代謝産物の創製に成功した。また、*C. globosum* からは化合物 **6** の生合成遺伝子クラスターを同定することが可能となった。すなわち、今後、他種の糸状菌について新規化合物の獲得を目的とした研究を行う場合、**6** の生合成遺伝子クラスターと同一の遺伝子クラスターについては探索の対象外として取り扱うことが可能となる。このように、微生物ゲノムを読み解くことで、これまでの天然物探索において問題となっていた「既知化合物の再発見」のプロセスを極力排除することが期待できる。生合成遺伝子クラスターとその生産化合物についての知見がより一層蓄積されることで、より効率的な新規化合物探索が可能となることが期待される。

さらに大きな波及効果として、抗生物質に対する薬剤耐性菌が既に数多く出現しているが、その耐性菌が生産してこなかった抗生物質の生合成遺伝子を覚醒し生産させ、その菌を弱体化させることで死滅へ導くことができるかもしれない。



抗生物質など有用天然物の生合成遺伝子は、異種生物間で水平伝播されていることがしばしば確認されている。ゲノム情報を用いた新しい医薬品の開発では、現代には生存しない生物が持っていた有用天然物を水平伝播された遺伝子を覚醒させることで獲得できる可能性がある。このような生合成遺伝子群を生物のゲノムから見出すことができれば、新しい天然物を効率的に獲得する全く新しい方法論を手に入れることができる。ゲノムに刻み込まれた情報を用いるということは、実験室にいながら深海からエベレストの頂上に至る、ありとあらゆる場所に生息する生物が生産する物質を手に入れられる可能性がある。この時空を超えた有用物質獲得法を基盤技術として、今後、耐性菌の制御といったライフサイエンスの大きな目的の一つを達成することができるであろう。

## 6. 研究発表等

雑誌論文 計 30 件	<p>(掲載済み－査読有り) 計 23 件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lin, H., Tsunematsu, Y., Dhingra, S., Xu, W., Fukutomi, M., Chooi, Y. H., Cane, D. E., Calvo, A. M., <b>Watanabe, K.</b>, Tang, Y. Generation of complexity in fungal terpene biosynthesis: discovery of a multifunctional cytochrome P450 in the fumagillin pathway. <i>J. Am. Chem. Soc.</i>, 136, 4426-4436, 2014.</li> <li>2. Saruwatari, T., Yagishita, F., Mino, T., Noguchi, H., Hotta, K., <b>Watanabe, K.*</b> Cytochrome P450 as dimerization catalyst in diketopiperazine alkaloid biosynthesis. <i>ChemBioChem</i>, 15, 656-659, 2014.</li> <li>3. Hotta, K., Keegan, R. M., Ranganathan, S., Fang, M., Bibby, J., Winn, M. D., Sato, M., Lian, M., <b>Watanabe, K.</b>, Rigden, D. J., Kim, C. Y. Conversion of a disulfide bond to a thioacetal group during echinomycin biosynthesis. <i>Angew. Chem. Int. Ed.</i>, 53, 824-828, 2014.</li> <li>4. Tsunematsu, Y., Ishikawa, N., Wakana, D., Goda, Y., Noguchi, H., Moriya, H., Hotta, K., <b>Watanabe, K.*</b> Distinct mechanisms for spiro-carbon formation reveal biosynthetic pathway crosstalk. <i>Nature Chemical Biology</i>, 9, 818-825, 2013.</li> <li>5. Hiratsuka, T., Koketsu, K., Minami, A., Kaneko, S., Yamazaki, C., <b>Watanabe, K.</b>, Oguri, H., Oikawa, H. Core scaffold assembly mechanism of quinocarcin and SF-1739: bimodular complex of nonribosomal peptide synthetases for sequential mannich-type reactions. <i>Chemistry &amp; Biology</i>, 20, 1523-1535, 2013.</li> <li>6. Nakazawa, T., Ishiuchi, K., Sato, M., Tsunematsu, Y., Sugimoto, S., Gotanda, Y., Noguchi, H., Hotta, K., <b>Watanabe, K.*</b> Targeted disruption of transcriptional regulators in <i>Chaetomium globosum</i> activates biosynthetic pathways and reveals transcriptional regulator-like behavior of aureonitol. <i>J. Am. Chem. Soc.</i>, 135, 13446-13455, 2013.</li> <li>7. Ishiuchi, K., Nakazawa, T., Yagishita, F., Mino, T., Noguchi, H., Hotta, K., <b>Watanabe, K.*</b> Combinatorial generation of complexity by redox enzymes in the chaetoglobosin A biosynthesis. <i>J. Am. Chem. Soc.</i>, 135, 7371-7377, 2013.</li> <li>8. Sato, M., Nakazawa, T., Tsunematsu, Y., Hotta, K., <b>Watanabe, K.*</b> Natural product engineering via mechanistic studies of echinomycin biosynthesis. <i>Curr. Opin. Chem. Biol.</i>, 17, 537-545, 2013.</li> <li>9. Tsunematsu, Y., Ishiuchi, K., Hotta, K., <b>Watanabe, K.*</b> Yeast-based genome mining, production and mechanistic studies of the biosynthesis of fungal polyketide and peptide natural products. <i>Natural Product Reports</i>, 30, 1139-1149, 2013.</li> <li>10. Minami, A., Oguri, H., <b>Watanabe, K.</b>, Oikawa, H. Biosynthetic machinery of ionophore polyether lasalocid: enzymatic construction of polyether skeleton. <i>Curr. Opin. Chem. Biol.</i>, 17, 555-561, 2013.</li> <li>11. Winter, J. M., Sato, M., Sugimoto, S., Chiou, G., Garg, N. K., Tang, Y., <b>Watanabe, K.*</b> Identification and characterization of the chaetoviridin</li> </ol>
----------------	--

	<p>and chaetomugilin gene cluster in <i>Chaetomium globosum</i> reveals dual functions of an iterative highly-reducing polyketide synthase. <u><i>J. Am. Chem. Soc.</i></u>, 134, 17900-17903, 2012.</p> <p>12. Minami, A., Shimaya, M., Suzuki, G., Migita, A., Shinde, S. S., <b>Watanabe, K.</b>, Tamura, T., Oguri, H., Oikawa, H. Sequential enzymatic epoxidation involved in polyether lasalocid biosynthesis. <u><i>J. Am. Chem. Soc.</i></u>, 134, 7246-7249, 2012.</p> <p>13. Hotta, K., Chen, X., Paton, R. S., Minami, A., Li, H., Swaminathan, K., Mathews, I. I., <b>Watanabe, K.</b>, Oikawa, H., Houk, K. N., Kim, C. Y. Enzymatic catalysis of anti-Baldwin ring-closure in polyether biosynthesis. <u><i>Nature</i></u>, 483, 355-359, 2012.</p> <p>14. Ishiuchi, K., Nakazawa, T., Ookuma, T., Sugimoto, T., Sato, M., Tsunematsu, Y., Ishikawa, N., Noguchi, H., Hotta, K., Moriya, H., <b>Watanabe, K.*</b> Establishing a new methodology for genome mining and biosynthesis of polyketides and peptides through yeast molecular genetics. <u><i>ChemBioChem</i></u>, 13, 846-854, 2012.</p> <p>15. Nakazawa, T., Ishiuchi, K., Praseuth, A., Noguchi, H., Hotta, K., Moriya, H., <b>Watanabe, K.*</b> Overexpressing transcriptional regulator in <i>Aspergillus oryzae</i> activates a silent biosynthetic pathway to produce novel polyketide. <u><i>ChemBioChem</i></u>, 13, 855-861, 2012.</p> <p>16. Tsunematsu, Y., Ichinoseki, S., Nakazawa, T., Ishikawa, N., Noguchi, H., Hotta, K., <b>Watanabe, K.*</b> Overexpressing transcriptional regulator in <i>Chaetomium globosum</i> activates a silent biosynthetic pathway: evaluation of shanorellin biosynthesis <i>J. Antibiot.</i>, 65, 377-380, 2012.</p> <p>17. Koketsu, K., Minami, A., <b>Watanabe, K.</b>, Oguri, H., Oikawa, H. Pictet-Spenglerase involved in tetrahydroisoquinoline antibiotic biosynthesis. <u><i>Curr. Opin. Chem. Biol.</i></u>, 16, 142-149, 2012.</p> <p>18. Koketsu, K., Minami, A., <b>Watanabe, K.</b>, Oguri, H., Oikawa, H. The pictet-spengler mechanism involved in the biosynthesis of tetrahydroisoquinoline antitumor antibiotics: a novel function for a nonribosomal peptide synthetase. <u><i>Methods in Enzymol.</i></u>, 516, 79-98, 2012.</p> <p>19. Moriya, H., Makanae, K., <b>Watanabe, K.</b>, Chino, A., Shimizu-Yoshida, Y. Robustness analysis of cellular systems using the genetic tug-of-war method. <i>Mol. Biosyst.</i>, 8, 2513-2522, 2012.</p> <p>20. 恒松雄太, 守屋央朗, <b>渡辺賢二*</b>, 出芽酵母発現システムを利用した天然物の生物合成, 化学と生物, 日本農芸化学会, 50, 163-174, 2012.</p> <p>21. Torikai, K., Saruwatari, T., Kitano, T., Sano, T., Nakane, A., Noguchi, H., <b>Watanabe, K.</b> Practical synthesis of DOPA derivative for biosynthetic production of potent antitumor natural products, saframycins and ecteinascidin 743. <i>Letters In Organic Chemistry</i>, 8, 686-689, 2011.</p> <p>22. Hirose, Y., <b>Watanabe, K.</b>, Minami, A., Nakamura, T., Oguri, H., Oikawa, H. Involvement of common intermediate L-3-hydroxyknyurenine in the chromophore biosynthesis of quinomycin family antibiotics. <i>J. Antibiot.</i>, 64, 117-122, 2011.</p>
--	---

	<p>23. Minami, A., Migita, A., Inada, D., Hotta, K., <b>Watanabe, K.</b>, Oguri, H., Oikawa, H. Enzymatic epoxide-opening cascades catalyzed by a pair of epoxide hydrolases in the ionophore polyether biosynthesis. <u><i>Org. Lett.</i></u>, 13, 1638-1641, 2011.</p> <p>(掲載済み－査読無し) 計 5 件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hotta, K., <b>Watanabe, K.</b> Current understanding and hypotheses on the biosynthesis of microalgal polyether toxins. Toxins and biologically active compounds from microalgae, edited by Gian Paolo Rossini. <u><i>CRC Press</i></u>, 1, 281-347, 2014.</li> <li>2. 佐藤道大, <b>渡辺賢二*</b>, チオアセタール形成酵素－折り畳まれたエキノマイシン－, 生化学, 日本生化学会, 86, 242-248, 2014.</li> <li>3. 中沢威人, 恒松雄太, 石川格靖, <b>渡辺賢二*</b>, 生合成遺伝子クラスターの高度強制発現による合成生物学が拓く有用天然物の創製, 生物工学会誌, 日本生物工学会, 90, 289-292, 2012.</li> <li>4. <b>渡辺賢二</b>, 大栗博毅, 及川英秋, 生合成マシナリーを用いた抗腫瘍性物質生産の試み, バイオサイエンスとインダストリー, バイオインダストリー協会, 69, 26-30, 2011.</li> <li>5. Saruwatari, T., Praseuth, A. P., Sato, M., Torikai, K., Noguchi, H., <b>Watanabe, K.*</b> A comprehensive overview on genomically directed assembly of aromatic polyketides and macrolide lactones using fungal megasynthases. <i>J. Antibiot.</i>, 64, 9-17, 2011.</li> </ol> <p>(未掲載) 計 2 件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tsunematsu, Y., Fukutomi, M., Saruwatari, T., Noguchi, H., Hotta, K., Tang, Y., <b>Watanabe, K.*</b> Elucidation of pseurotin biosynthetic pathway points to trans-acting C-methyltransferase: generation of chemical diversity. <u><i>Angew. Chem. Int. Ed.</i></u>, DOI: 10.1002/anie.201404804, in press.</li> <li>2. 小山ふみ, <b>渡辺賢二*</b>, タンパク質どうしの相互作用をとらえる－運ぶだけじゃないアシルキャリアータンパク質の機能－, 化学, 化学同人, 印刷中.</li> </ol>
<p>会議発表 計 106 件</p>	<p>専門家向け 計 104 件</p> <p><u>招待講演</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kenji Watanabe, Natural products from fungi, The 3rd Current drug development international conference, Pavillon Queen's Bay Krabi, Ao Nang Beech, Thailand, 2014 年 5 月 1-3 日 (基調講演)</li> <li>2. 渡辺賢二, 生物のゲノム情報を活用した有用天然物生合成機構の解明および生物合成, 日本薬学会第 134 年会, 熊本市, 2014 年 3 月 27-30 日</li> <li>3. Kenji Watanabe, Functional analysis of biosynthetic enzyme from fungus, 米国化学会第 247 年会, シンポジウム, Dallas convention center, Dallas, USA, 2014 年 3 月 16-20 日</li> <li>4. 渡辺賢二, エピジェネティクス制御の人為的再構築によるリード化合物の網羅的獲得, BioJapan2013, 横浜, 2013 年 10 月 9-11 日</li> <li>5. 渡辺賢二, 化合物の生物合成を目的とした生合成研究, 第 48 回天然物談話会, 大津市, 2013 年 7 月 3-5 日</li> </ol>

	<p>6. Kenji Watanabe, Targeted disruption of transcriptional regulators in <i>Chaetomium globosum</i> activates biosynthetic pathways 日本薬学会第133年会, シンポジウム, パシフィコ横浜, 横浜, 2013年3月27-30日</p> <p>7. 渡辺賢二, Spirotryprostatin 類の生合成研究, プロセス化学会 ウィンターシンポジウム, 静岡, 2012年12月7日</p> <p>8. Kenji Watanabe, Functional reconstitution of the saframycin biosynthetic enzymes, RCIS International Conference, Okayama, 2012年11月20-21日</p> <p>9. 渡辺賢二, 新しい薬のを見つけ方, BioJapan2012, 横浜, 2012年10月10日</p> <p>10. 渡辺賢二, 天然物化学にとっての出芽酵母の重要性, 第20回酵母合同シンポジウム, 京都, 2012年9月6-7日</p> <p>11. Kenji Watanabe, Biologically active molecules from fungi, 第8回天然物生合成日米セミナー, 淡路, 2012年6月17-22日</p> <p>12. 渡辺賢二, 合成生物学が拓く有用天然物の創製, 東京大学 薬学部 天然物化学教室セミナー, 東京, 2012年5月17日</p> <p>13. 渡辺賢二, 新しい薬のを見つけ方, BIO tech 2012, 東京, 2012年4月25日</p> <p>14. 渡辺賢二, lig4 破壊株 <i>Chaetomium globosum</i> による天然物生合成機構の網羅的解析法の構築」日本農芸化学会 2012 年度大会, シンポジウム, 京都女子大学, 京都市, 2012年3月22-26日</p> <p>15. 渡辺賢二, 糸状菌ゲノムの革新的発現にもとづくシンセティックバイオロジー, バイオインダストリー協会, 鉄鋼会館, 東京, 2011年9月16日</p> <p>16. Kenji Watanabe, Yeast, a more manageable non-ribosomal peptide mill for Spirotryprostatin B assembly, Society for Industrial Microbiology, Annual meeting and exhibition 2011, Sheraton New Orleans, New Orleans, LA, USA, 2011年7月24-28日</p> <p><u>口頭発表</u></p> <p>1. Kenji Watanabe, Natural products from fungi, 3rd International Conference on Natural product Biosynthesis, University of California Los Angeles, University of Southern California, USA, 2013年5月12-17日</p> <p>2. Noriyasu Ishikawa, Kenji Watanabe, Aspoquinolone biosynthesis, 3rd International Conference on Natural product Biosynthesis, University of California Los Angeles, University of Southern California, USA, 2013年5月12-17日</p> <p>3. Yuta Tsunematsu, Kenji Watanabe, Spirotryprostatin biosynthesis, 3rd International Conference on Natural product Biosynthesis, University of California Los Angeles, University of Southern California, USA, 2013年5月12-17日</p> <p>5. Michio Sato, Kenji Watanabe, Azaphilone biosynthesis, 3rd International Conference on Natural product Biosynthesis, University of California Los Angeles, University of Southern California, USA, 2013年5月12-17日</p> <p>6. 加藤広樹, 恒松雄太, 猿渡隆佳, 野口博司, 守屋央朗, 渡辺賢二, 糸状菌 <i>Chaetomium globosum</i> 休眠型生合成遺伝子的人為的覚醒に基づく新規天然</p>
--	---

	物の獲得, 第48回天然物談話会, 大津市, 2013年7月3-5日
7.	佐藤道大, 守屋央朗, 野口博司, 渡辺賢二, 糸状菌由来azaphilone系天然物 cochliodone Aの生合成研究, 第48回天然物談話会, 大津市, 2013年7月3-5日
8.	猿渡隆佳, 野口博司, 守屋央朗, 渡辺賢二, Ditryptophenaline生合成経路の解明, 第48回天然物談話会, 大津市, 2013年7月3-5日
9.	石川格靖, Clay C. C. Wang, 野口博司, 渡辺賢二, Aspoquinolone類の生合成研究, 第48回天然物談話会, 大津市, 2013年7月3-5日
10.	恒松雄太, 石川格靖, 若菜大悟, 合田幸広, 野口博司, 守屋央朗, 堀田欣也, 渡辺賢二, 微量天然物spirotryprostatin類生物全合成によるスピロ環形成機構の解明, 第48回天然物談話会, 大津市, 2013年7月3-5日
11.	佐藤道大, 守屋央朗, 野口博司, 渡辺賢二, 糸状菌由来azaphilone系天然物 cochliodone Aの生合成研究, 日本生薬学会第60回年会, 当別町, 2013年9月7日
12.	猿渡隆佳, 野口博司, 守屋央朗, 渡辺賢二, Ditryptophenaline生合成経路の解明, 日本生薬学会第60回年会, 当別町, 2013年9月7日
13.	石川格靖, Clay C. C. Wang, 野口博司, 渡辺賢二, 日本生薬学会第60回年会, 当別町, 2013年9月7日
14.	恒松雄太, 石川格靖, 若菜大悟, 合田幸広, 野口博司, 守屋央朗, 堀田欣也, 渡辺賢二, 微量天然物spirotryprostatin類生物全合成によるスピロ環形成機構の解明, 日本生薬学会第60回年会, 当別町, 2013年9月7日
15.	杉山智啓, 佐藤道大, 野口博司, 守屋央朗, 渡辺賢二, Diels-Alderaseの実在性の証明, 日本生薬学会第60回年会, 当別町, 2013年9月7日
16.	加藤広樹, 恒松雄太, 猿渡隆佳, 野口博司, 守屋央朗, 渡辺賢二, 糸状菌 <i>Chaetomium globosum</i> 休眠型生合成遺伝子の人為的覚醒に基づく新規天然物の獲得, 日本生薬学会第60回年会, 当別町, 2013年9月8日
17.	江田康拓, 佐藤道大, 守屋央朗, 野口博司, 渡辺賢二: <i>Chaetomium globosum</i> 由来 chaetoviridin 類縁体の構造決定, 日本生薬学会第60回年会, 当別町, 2013年9月8日
18.	山田陽香, 佐藤道大, 伊藤卓也, 高橋公咲, 野口博司, 渡辺賢二, 放線菌由来新規化合物の探索, 日本生薬学会第60回年会, 当別町, 2013年9月8日
19.	中嶋小百合, 石内勘一郎, 石川格靖, 野口博司, 渡辺賢二, 恒常発現プロモーターを利用した不活性型遺伝子由来新規天然物の獲得, 日本生薬学会第60回年会, 当別町, 2013年9月8日
20.	福富愛実, 恒松雄太, 野口博司, Yi Tang, 渡辺賢二, Fumagillin生合成機構の解明, 日本生薬学会第60回年会, 当別町, 2013年9月8日
21.	恒松雄太, 猿渡隆佳, 杉山智啓, 加藤広樹, 野口博司, 守屋央朗, 渡辺賢二, 休眠型天然物生合成遺伝子の強制的覚醒に基づく新規天然物の創製, 第55回天然有機化合物討論会, 京都市, 2013年9月20日
22.	佐藤道大, 杉本覚, 野口博司, 守屋央朗, 渡辺賢二, 糸状菌 <i>Chaetomium globosum</i> における chaetoviridin 類生合成経路の解明, 第5回食品薬学シンポ

	ジウム, 京都大学, 京都市, 2013年11月1-2日
23.	石川格靖, Clay C. C. Wang, 野口博司, 渡辺賢二, Aspoquinolone類の生合成研究, 第5回食品薬学シンポジウム, 京都大学, 京都市, 2013年11月1-2日
24.	猿渡隆佳, 野口博司, 守屋央朗, 渡辺賢二, Ditryptophenaline生合成経路の解明, 第5回食品薬学シンポジウム, 京都大学, 京都市, 2013年11月1-2日
25.	加藤広樹, 恒松雄太, 猿渡隆佳, 杉山智啓, 野口博司, 守屋央朗, 渡辺賢二, 糸状菌 <i>Chaetomium globosum</i> 休眠型生合成遺伝子の人為的覚醒に基づく新規天然物の獲得, 第5回食品薬学シンポジウム, 京都大学, 京都市, 2013年11月1-2日
26.	江田康拓, 佐藤道大, 守屋央朗, 野口博司, 渡辺賢二, <i>Chaetomium globosum</i> 由来chaetoviridin類縁体の構造決定, 第5回食品薬学シンポジウム, 京都大学, 京都市, 2013年11月1-2日
27.	石川格靖, Clay C. C. Wang, 野口博司, 渡辺賢二, Aspoquinolone類の生合成研究, 日本薬学会第134年会, 熊本市, 2014年3月28日
28.	佐藤道大, 杉山智啓, 野口博司, 渡辺賢二, Sch210972生合成機構の解明, 日本薬学会第134年会, 熊本市, 2014年3月28日
29.	山本剛, 恒松雄太, 野口博司, 渡辺賢二, 糸状菌休眠型PKS-NRPS由来天然物における $\gamma$ -pyrone環形成機構の解明, 日本薬学会第134年会, 熊本市, 2014年3月28日
30.	恒松雄太, 福富愛実, 野口博司, 渡辺賢二, Fumagillin-pseurotin複合型生合成遺伝子クラスターの解析, 日本薬学会第134年会, 熊本市, 2014年3月28日
31.	猿渡隆佳, 野口博司, 守屋央朗, 渡辺賢二, Ditryptophenaline生合成経路の解明, 日本薬学会第134年会, 熊本市, 2014年3月28日
32.	田中秀則, 石内勘一郎, 野口博司, 渡辺賢二, ケトグロボシンA生合成におけるDiels-Alderaseの実在性の証明, 日本薬学会第134年会, 熊本市, 2014年3月28日
33.	中沢威人, 石内勘一郎, 五反田康孝, 野口博司, 渡辺賢二, <i>Chaetomium globosum</i> における二次代謝とエピジェネティック変動の関連性, 第13回糸状菌分子生物学コンファレンス, つくば市, 2013年11月20-21日
34.	石内勘一郎, 中沢威人, 野口博司, 渡辺賢二, Chaetoglobosin A生合成遺伝子クラスターの同定, 日本生薬学会第59回年会, 千葉, 2012年9月17日
35.	中沢威人, 石内勘一郎, 五反田康孝, 佐藤道大, 杉本寛, 野口博司, 渡辺賢二, 有用天然物の探索および生合成遺伝子クラスターの特定を目的とした糸状菌 <i>Chaetomium globosum</i> veA 遺伝子破壊株の作成, 日本生薬学会第59回年会, 千葉, 2012年9月17日
36.	恒松雄太, 石川格靖, 野口博司, 守屋央朗, 渡辺賢二, 抗腫瘍性生物活性物質spirotryprostatin類の生合成研究, 第54回天然有機化合物討論会, 東京, 2012年9月18-20日
37.	Noriko Tozuka and Kenji Watanabe, Identification of fumagillin biosynthetic gene cluster-1, The 2nd JSPS-NUS Meeting on Natural Product Biosynthesis, Singapore, 2012年10月2日

	<p>38. Manami Fukutomi and Kenji Watanabe, Identification of fumagillin biosynthetic gene cluster-2, The 2nd JSPS-NUS Meeting on Natural Product Biosynthesis, Singapore, 2012年10月2日</p> <p>39. Noriyasu Ishikawa and Kenji Watanabe, Total biosynthesis of colibactin inducing colorectal cancer and determination of chemical structure, The 2nd JSPS-NUS Meeting on Natural Product Biosynthesis, Singapore, 2012年10月2日</p> <p>40. Michio Sato and Kenji Watanabe, Biosynthetic study of azaphirones from <i>Chaetomium globosum</i>, The 2nd JSPS-NUS Meeting on Natural Product Biosynthesis, Singapore, 2012年10月2日</p> <p>41. Takehito Nakazawa and Kenji Watanabe, Insights into biological functions of secondary metabolites from <i>Chaetomium globosum</i>, The 2nd JSPS-NUS Meeting on Natural Product Biosynthesis, Singapore, 2012年10月2日</p> <p>42. Yuta Tsunematsu and Kenji Watanabe, Activation of fungal secondary metabolism through genetic engineering, The 2nd JSPS-NUS Meeting on Natural Product Biosynthesis, Singapore, 2012年10月2日</p> <p>43. 中沢威人, 石内勘一郎, 杉本覚, 五反田康孝, 佐藤道大, 野口博司, 渡辺賢二, <i>Chaetomium globosum</i>における天然物生合成遺伝子研究からみえてきた特定二次代謝産物による遺伝子発現制御および有性生殖への関与, 第12回糸状菌分子生物学研究会, 名古屋, 2012年11月12日</p> <p>44. 中沢威人, 石内勘一郎, 大熊貴士, 石川格靖, 五反田康孝, 野口博司, 守屋央朗, 渡辺賢二, 糸状菌の機能未知生合成遺伝子を活用した二次代謝産物合成システムの構築, 第6回日本ゲノム微生物学会年会, 東京, 2013年3月10-12日</p> <p>45. 中沢威人, 五反田康孝, 石内勘一郎, 野口博司, 渡辺賢二, 糸状菌 <i>Chaetomium globosum</i>における天然物生合成の人為的変動, 日本農芸化学会2013年度大会, 仙台市, 2013年3月24-27日</p> <p>46. 杉本覚, 佐藤道大, 野口博司, 渡辺賢二, 糸状菌 <i>Chaetomium globosum</i> における chaetoviridin 類の生合成経路の解明, 日本農芸化学会2013年度大会, 仙台市, 2013年3月24-27日</p> <p>47. 猿渡隆佳, 野口博司, 守屋央朗, 渡辺賢二, 糸状菌由来休眠型生合成遺伝子の活性化によるポリケタイド系天然物合成システムの構築, 日本農芸化学会2013年度大会, 仙台市, 2013年3月24-27日</p> <p>48. 石川格靖, 恒松雄太, 野口博司, 守屋央朗, 渡辺賢二, 天然物生合成遺伝子の異種発現による spirotryprostatin 類の生合成研究, 日本農芸化学会2013年度大会, 仙台市, 2013年3月24-27日</p> <p>49. 恒松雄太, 福富愛実, 野口博司, 渡辺賢二, Pseurotin 類生合成におけるスピロ環骨格形成機構の解明, 日本農芸化学会2013年度大会, 仙台市, 2013年3月24-27日</p> <p>50. 佐藤道大, 中沢威人, 野口博司, 守屋央朗, 渡辺賢二, 糸状菌由来 azaphilone 系天然物 cochliodone A の生合成研究, 日本農芸化学会2013年度大会, 仙台市, 2013年3月24-27日</p> <p>51. 石内勘一郎, 中沢威人, 佐藤道大, 野口博司, 渡辺賢二, 糸状菌 <i>Chaetomium</i></p>
--	--



	<p><i>globosum</i>由来Chaetoglobosin Aの生合成研究, 日本農芸化学会2013年度大会, 仙台市, 2013年3月24-27日</p>
52.	福富愛実, 戸塚統子, 恒松雄太, 猿渡隆佳, 佐藤道大, 野口博司, 渡辺賢二, Fumagillin生合成遺伝子クラスターの同定, 日本農芸化学会2013年度大会, 仙台市, 2013年3月24-27日
53.	中沢威人, 五反田康孝, 石内勘一郎, 野口博司, 渡辺賢二, 形態形成変異を指標とした、糸状菌 <i>Chaetomium globosum</i> における休眠型生合成遺伝子の活性化変異株のスクリーニング, 日本薬学会第133年会, シンポジウム, パシフィコ横浜, 横浜, 2013年3月27-30日
54.	猿渡隆佳, 野口博司, 守屋央朗, 渡辺賢二, Ditryptophenaline生合成経路の解明, 日本薬学会第133年会, シンポジウム, パシフィコ横浜, 横浜, 2013年3月27-30日
55.	石川格靖, 中沢威人, 野口博司, 渡辺賢二, 糸状菌 <i>Botrytis cinerea</i> における転写制御の破壊による天然物生合成, 日本薬学会第133年会, シンポジウム, パシフィコ横浜, 横浜, 2013年3月27-30日
56.	恒松雄太, 野口博司, 渡辺賢二, <i>Aspergillus niger</i> 休眠型生合成遺伝子の覚醒による新規天然物の創製, 日本薬学会第133年会, シンポジウム, パシフィコ横浜, 横浜, 2013年3月27-30日
57.	佐藤道大, 中沢威人, 野口博司, 守屋央朗, 渡辺賢二, 糸状菌由来azaphilone系天然物cochliodone Aの生合成研究,
58.	渡辺賢二, 日本薬学会第133年会, シンポジウム, パシフィコ横浜, 横浜, 2013年3月27-30日
59.	石内勘一郎, 中沢威人, 佐藤道大, 野口博司, 渡辺賢二, 糸状菌 <i>Chaetomium globosum</i> 由来Chaetoglobosin Aの生合成研究, 日本薬学会第133年会, シンポジウム, パシフィコ横浜, 横浜, 2013年3月27-30日
60.	福富愛実, 戸塚統子, 恒松雄太, 猿渡隆佳, 佐藤道大, 野口博司, 渡辺賢二, Fumagillin生合成遺伝子クラスターの同定, 日本薬学会第133年会, シンポジウム, パシフィコ横浜, 横浜, 2013年3月27-30日
61.	恒松雄太, 石川格靖, 野口博司, 守屋央朗, 渡辺賢二, Spirotryprostatin類の生合成研究, 日本薬学会132年会, 北海道大学, 札幌市, 2012年3月28-31日.
62.	鰐淵清史, 猿渡隆佳, 北野達也, 野口博司, 守屋央朗, 渡辺賢二, サフラマイシン生合成酵素の機能解析, 日本薬学会132年会, 北海道大学, 札幌市, 2012年3月28-31日.
63.	猿渡隆佳, 鰐淵清史, 北野達也, 野口博司, 守屋央朗, 渡辺賢二, 生合成遺伝子の異種発現による抗腫瘍性生物活性物質サフラマイシンの合成, 日本薬学会132年会, 北海道大学, 札幌市, 2012年3月28-31日.
64.	石川格靖, 恒松雄太, 杉本寛, 野口博司, 守屋央朗, 渡辺賢二, 糸状菌ゲノムの酵母を宿主とした発現によるペプチド系抗生物質の合成, 日本薬学会132年会, 北海道大学, 札幌市, 2012年3月28-31日.
65.	佐藤道大, 中沢威人, 野口博司, 守屋央朗, 渡辺賢二, 糸状菌由来休眠型生合成遺伝子の活性化によるペプチド系天然物合成システムの構築, 日本薬学会132年会, 北海道大学, 札幌市, 2012年3月28-31日.
66.	石内勘一郎, 中沢威人, 大熊貴士, 野口博司, 守屋央朗, 渡辺賢二, 機能未知

	<p>生合成遺伝子を活用したポリケタイド系天然物の合成」日本薬学会132年会, 北海道大学, 札幌市, 2012年3月28-31.</p> <p>67. 杉本覚, 石内勘一郎, 中沢威人, 恒松雄太, 石川格靖, 野口博司, 守屋央朗, 渡辺賢二, 生合成遺伝子群の転写因子発現によるazaphilone系天然物の合成, 日本薬学会132年会, 北海道大学, 札幌市, 2012年3月28-31日.</p> <p>68. 恒松雄太, 石川格靖, 野口博司, 守屋央朗, 渡辺賢二, Spirotryprostatin類の生合成研究, 日本農芸化学会2012年度大会, 京都女子大学, 京都市, 2012年3月22-26日.</p> <p>69. 鰐淵清史, 猿渡隆佳, 北野達也, 野口博司, 守屋央朗, 渡辺賢二, サフラマイシン生合成酵素の機能解析, 日本農芸化学会2012年度大会, 京都女子大学, 京都市, 2012年3月22-26日.</p> <p>70. 猿渡隆佳, 鰐淵清史, 北野達也, 野口博司, 守屋央朗, 渡辺賢二, 生合成遺伝子の異種発現による抗腫瘍性生物活性物質サフラマイシンの合成, 日本農芸化学会2012年度大会, 京都女子大学, 京都市, 2012年3月22-26日.</p> <p>71. 石川格靖, 恒松雄太, 杉本覚, 野口博司, 守屋央朗, 渡辺賢二, 糸状菌ゲノムの酵母を宿主とした発現によるペプチド系抗生物質の合成, 日本農芸化学会2012年度大会, 京都女子大学, 京都市, 2012年3月22-26日.</p> <p>72. 佐藤道大, 中沢威人, 野口博司, 守屋央朗, 渡辺賢二, 糸状菌由来休眠型生合成遺伝子の活性化によるペプチド系天然物合成システムの構築, 日本農芸化学会2012年度大会, 京都女子大学, 京都市, 2012年3月22-26日.</p> <p>73. 石内勘一郎, 中沢威人, 大熊貴士, 野口博司, 守屋央朗, 渡辺賢二, 機能未知生合成遺伝子を活用したポリケタイド系天然物の合成, 日本農芸化学会2012年度大会, 京都女子大学, 京都市, 2012年3月22-26日.</p> <p>74. 中沢威人, 杉本覚, 五反田康孝, 野口博司, 渡辺賢二, 二次代謝研究を指向した糸状菌<i>Chaetomium globosum</i>の分子遺伝学実験システムの整備, 日本農芸化学会2012年度大会, 京都女子大学, 京都市, 2012年3月22-26日.</p> <p>75. 杉本覚, 石内勘一郎, 中沢威人, 恒松雄太, 石川格靖, 野口博司, 守屋央朗, 渡辺賢二, 生合成遺伝子群の転写因子発現によるazaphilone系天然物の合成, 日本農芸化学会2012年度大会, 京都女子大学, 京都市, 2012年3月22-26日.</p> <p>76. 中沢威人, 石内勘一郎, 渡辺賢二, <i>A. oryzae</i>からの不活性型二次代謝クラスター活性化と生合成産物の構造解析」第6回日本ゲノム微生物学会年会, 立教大学, 東京, 2012年3月10-12日.</p> <p>77. 中沢威人, 石内勘一郎, 渡辺賢二, <i>A. oryzae</i>からの不活性型二次代謝クラスター活性化と生合成産物の構造解析」第11回糸状菌分子生物学コンファレンス, 東京大学, 東京, 2012年3月22-26日.</p> <p>78. 石内勘一郎, 中沢威人, 大熊貴士, 五反田康孝, 野口博司, 守屋央朗, 渡辺賢二「機能未知生合成遺伝子を活用したポリケタイド系天然物の合成」第53回天然有機化合物討論会, 大阪国際交流センター, 大阪市, 2011年7月1日.</p> <p>79. 渡辺賢二, SW-163類の生合成に含まれる酵素反応の精密機能解析」新学術領域「生合成マシナリー, 第2回公開シンポジウム, 東京大学, 東京, 2011年6月4日.</p> <p>80. 佐藤道大, 渡辺賢二, SW-163類の生合成に含まれる酵素反応の精密機能解析, 生合成若手勉強会, 理化学研究所, 和光市, 2011年7月1日.</p>
--	---

	<p>ポスター発表</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Noriyasu Ishikawa, Clay C. C. Wang, Hiroshi Noguchi, Kenji Watanabe, Biosynthetic study of aspoquinolone, 米国化学会第247年会, Dallas convention center, Dallas, USA, 2014年3月18日</li> <li>2. Hidenori Tanaka, Sayuri Nakajima, Kan'ichiro Ishiuchi, Noriyasu Ishikawa, Michio Sato, Hiroshi Noguchi, Kinya Hotta, Kenji Watanabe, Production of a novel secondary metabolite by using a silent biosynthetic gene from <i>Chaetomium globosum</i>, 米国化学会第247年会, Dallas convention center, Dallas, USA, 2014年3月16-20日</li> <li>3. Takayoshi Saruwatari, Fumitoshi Yagishita, Takashi Mino, Hiroshi Noguchi, Kinya Hotta, Kenji Watanabe, Cytochrome P450 as dimerization catalyst in diketopiperazine alkaloid biosynthesis, 米国化学会第247年会, Dallas convention center, Dallas, USA, 2014年3月16-20日</li> <li>4. Yuta Tsunematsu, Noriyasu Ishikawa, Daigo Wakana, Yukihiko Goda, Hiroshi Noguchi, Hisao Moriya, Kinya Hotta, Kenji Watanabe, Distinct mechanisms for spiro-carbon formation reveal biosynthetic pathway crosstalk, 米国化学会第247年会, Dallas convention center, Dallas, USA, 2014年3月16-20日</li> <li>5. Michio Sato, Satoru Sugimoto, Hiroshi Noguchi, Hisao Moriya, Kenji Watanabe, Discovering biological Diels-Alder catalyst in fungal biosynthetic pathway, 米国化学会第247年会, Dallas convention center, Dallas, USA, 2014年3月16-20日</li> <li>6. Takehito Nakazawa, Kan'ichiro Ishiuchi, Satoru Sugimoto, Yasutaka Gotanda, Michio Sato, Hiroshi Noguchi, Kenji Watanabe, Molecular genetics studies on secondary metabolism in <i>Chaetomium globosum</i> reveal involvement of aureonitol and chaetoglobosins in gene regulation and sexual reproduction, 27<sup>th</sup> Fungal Genetics Conference, Pacific Grove, CA, USA, 2013年3月12-17日</li> <li>7. Takehito Nakazawa, Takashi Ookuma, Satoru Sugimoto, Satoshi Ichinoseki, Yasutaka Gotanda, Noriyasu Ishikawa, Yuta Tsunematsu, Kan'ichiro Ishiuchi, Hiroshi Noguchi, Kenji Watanabe, Biosynthesis of Natural Products Through a Fungal Molecular Genetics, 11th European Conference on Fungal Genetics, Philipps-Universität Marburg, GERMANY, 2012年3月30-4月2日.</li> <li>8. Takehito Nakazawa, Kan'ichiro Ishiuchi, Kinya Hotta, Hiroshi Noguchi, Hisao Moriya, Kenji Watanabe, Establishing a New Methodology for Genome Mining and Biosynthesis of Natural Products Through a Fungal Molecular Genomics, 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium "Frontier of Medicinal Science" KEIO PLAZA HOTEL TOKYO, Tokyo, JAPAN, 2011年11月29-12月2日.</li> </ol> <p>一般向け 計2件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ファーマカレッジ「植物から有用な成分を取ろう」静岡県立大学, 2011年8月6-7日</li> <li>2. ファーマカレッジ「植物から有用な成分を取ろう」静岡県立大学, 2013年8月8-9日</li> </ol>
--	---

様式21

図書 計0件	
産業財産権 出願・取得 状況 計1件	(取得済み) 計1件 カビ類ポリケチド合成遺伝子の酵母での異種発現 国際特許, 国際出願番号: PCT/JP2011/004566, 出願日: 平成23年8月12日  (出願中) 計0件
Webページ (URL)	<a href="http://www015.upp.so-net.ne.jp/kenji55-lab/">http://www015.upp.so-net.ne.jp/kenji55-lab/</a>
国民との科学・技術対話の実施状況	<u>科学技術対話の件数</u> 合計14件 <u>所属機関の取り組みや工夫した点</u> BioJapan (2011, 2012, 2013) など大学外での展示会に出展し、研究成果の発表を行った。さらに、学内の University of Shizuoka フォーラム (2010, 2011, 2012, 2013)、産学民官の連携を考えるつどいでも、ポスター展示 (2012, 2013) を行っている。また、高大連携事業の出張講義を行うなど、機関としての取組にも積極的に参加している。 <u>報道機関を通じた説明</u> 平成24年6月18日(月曜日) 静岡放送局 イブニング eye 夕方 17:45~18:00 からの番組に出演し、糸状菌およびマイコトキシンに関する説明を行いました。 <u>ファーマカレッジ</u> 2011, 2013年「植物から有用な成分を取ろう」静岡県立大学 高校生を対象とした科学・技術対話 2011年 静岡学園高等学校への出前授業 2012年 北海道立旭川東高等学校への出前授業
新聞・一般雑誌等掲載 計0件	
その他	1. 渡辺賢二: 日本学術振興会 特別研究員等審査会専門委員および国際事業委員会書面審査委員 2. 渡辺賢二: 静岡大学 遺伝子実験施設 外部評価委員 3. 渡辺賢二: 3rd International Conference on Natural product Biosynthesis 国際会議の開催, University of California Los Angeles, University of Southern California (米国), 2013年5月12 - 17日, 実施状況は現在公開中 ( <a href="http://www015.upp.so-net.ne.jp/kenji55-lab/">http://www015.upp.so-net.ne.jp/kenji55-lab/</a> ) 4. 2014年3月27日 日本薬学会 学術振興賞 受賞 (渡辺賢二) 5. 2013年11月1日 日本薬学会生薬・天然物部会 奨励研究賞 受賞 (恒松雄太) 6. 2012年7月27日 第10回リバネス研究費ヘルスケア部門賞の授賞 (中沢威人、恒松雄太)

7. その他特記事項

1 日清ファルマ株式会社と共同研究開発の契約を締結しました。  
研究課題: 大腸菌および酵母を用いた有用天然物の生物合成による生産システムの確立  
期間: 2013年5月1日~2014年3月31日  
日清ファルマ株式会社との研究開発が目的とする生産方法は、最先端・次世代研究開発支援プログラムの研究によって構築された方法論を用いる。

2 ロート製薬株式会社との共同研究開発の契約を締結しました。  
研究課題: 新規天然化合物の有用性評価  
期間: 2013年8月1日~2014年7月31日  
ロート製薬株式会社との研究開発の目的は、最先端・次世代研究開発支援プログラムの研究によって見出された多数の天然物の生物活性を評価し医薬品リードを獲得することにある。

支援期間中、本プロジェクトの研究開発に取り組んできた石内勘一郎特任助教を2013年4月1日付けで日本大学薬学部助教に赴任させ、さらに、中沢威人特任助教も2013年7月1日付けで京都大学大学院農学研究科助教に赴任させ、パーマネントの職種を獲得させた。また、田中秀則特任助教は2014年3月1日付けで高知大学テニユアトラック助教として赴任した。佐藤道大特任助教は2014年8月1日からカリフォルニア大学バークレー校で博士研究員として本分野の研究に携わる。恒松雄太特任助教は2014年8月1日から静岡県立大学薬学部で助教に昇任される予定である。このように本プログラムで雇用されてきた博士研究員が研究成果を挙げ、安定した研究職種に順次着任している点は、極めて大きな成果の一つであろう。これは、本研究制度のように予算規模の大きなプログラムが持つ重要な役割である、科学創造立国の構築に貢献できたと言って良い。