



Contents

● Hot paper ●

Tenuazonic acid biosynthesis: Yunさん

Reveromycin A biosynthesis: 宮澤さん

● トピックス ●

新人紹介

新人歓迎会

新薬創製談話会 / 山本さん、奨励賞受賞

土壌からの菌の単離

長田先生によるノーベル賞解説

-2015年ノーベル生理学医学賞について-

化学生物学研究会

秋季バドミントン大会

関根さんご出産

● 学会見聞録 ●

新薬創製談話会: 石山さん

環太平洋国際化学会議

(Pacifichem 2015): 野川さん

● 特別寄稿 ●

MPI便り: 河村さん

KRIBB便り: 加藤さん

● 研究成果 ●

学会発表

誌上发表



2015年9月 新薬創製談話会にて

新企画 “Hot paper” スタート！！

長らくお待たせしました。ケミカルバイオロジー棟ニュース第2号では、新企画として“Hot paper” をスタートしました。これまでのニュースでは業績一覧を羅列するばかりでしたので、長田開発の論文を著者の方に解説していただこうと考えました。同じ部屋に居ても知りえなかった苦労話が垣間見られるかもしれません。コーナー第1回目はYunさん、宮澤さんの超大作の豪華二本立てです。お楽しみあれ！

Hot Paper

Biosynthesis of the mycotoxin tenuazonic acid by a fungal NRPS-PKS hybrid enzyme

Nat. Commun. (2015) 6:8758

Yun C-S, Motoyama T, *Osada H



●本論文のポイント

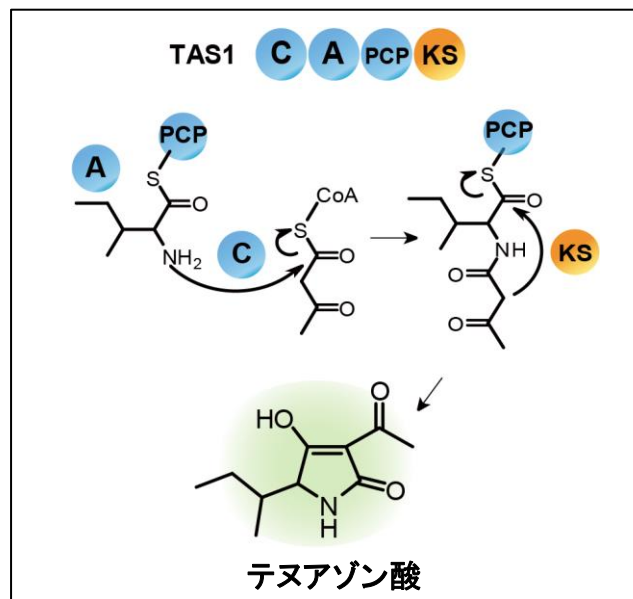
- ① かび毒テヌアゾン酸の生合成遺伝子(TAS1)を初めて特定した
- ② TAS1はかびでは初めて報告される新しいタイプの酵素である

●内容

テヌアゾン酸はかび毒として知られる化合物で、植物病原性かびから発見され、1957年に報告されていますが今までその生合成遺伝子は特定されませんでした。今回、イネいもち病菌でテヌアゾン酸の生産が誘導される条件を2つ見いだしたことから生合成遺伝子の同定に繋がりました。同定した遺伝子は新しい機能特性を持つ二次代謝産物生合成酵素をつくる遺伝子であり世界で初めて報告される物で、組換え酵素を調製し解析することなどにより、同酵素がテヌアゾン酸の生合成を担う酵素であることを証明しました。今回の論文作成に当たって多くの皆様に助けられました。実験などが上手く行かない時には周りの人に話すと意外な手がかりを得ることがあり、大変助かりました。皆さん、上手く行かない時には飲み会の席でも良いので他の人に相談しましょう！意外な発見があるかも知れませんよ！

●今後の展望

TAS1が新しいタイプの新規酵素である為、その触媒反応のメカニズムはまだ不明であることから蛋白質結晶化により触媒メカニズムを解明することを目指している。また、テヌアゾン酸の生産がかびの中でどのように制御されているか解明して行きたい。今回、初めて発見されたTAS1と類似した酵素が自然界にどれだけ存在して、どのような化合物を生産しているかも興味深い研究テーマである。



理研プレスリリースはこちら: http://www.riken.jp/pr/press/2015/20151027_1/

Identification of middle chain fatty acyl-CoA ligase responsible for the biosynthesis of 2-alkylmalonyl-CoAs for polyketide extender unit



J. Biol. Chem. (2015) 290: 26994-27011.

Miyazawa T, Takahashi S, Kawata A, Panthee S, Hayashi T, Shimizu T, Nogawa T, Osada H

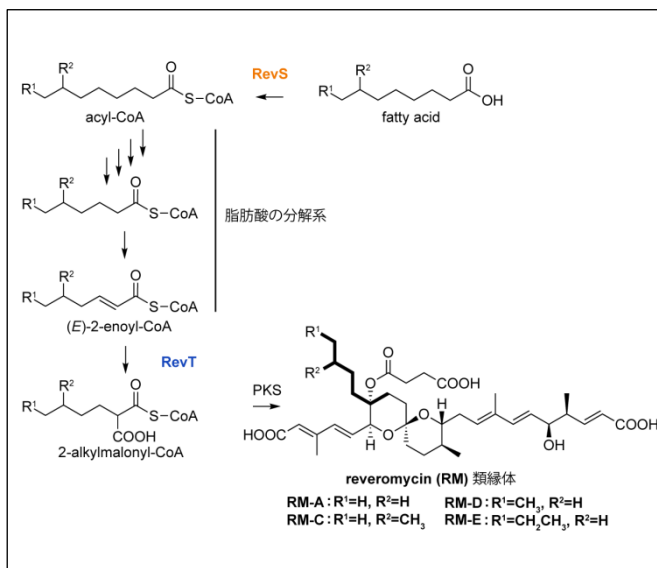
●本論文のポイント

- ① リベロマイシン類に取り込まれる珍しい伸長基質である2-alkylmalonyl-CoAの生合成経路を明らかにした。
- ② RevSはポリケチド生合成に関与する初めてのfatty acyl-CoA ligaseであった。
- ③ RevSは還元・カルボキシル化酵素RevTと協調して働き、遊離脂肪酸を2-alkylmalonyl-CoAに変換した。

●内容

放線菌 *Streptomyces reveromyceticus* の生産するポリケチド化合物リベロマイシン類(RM)はアルキル側鎖に多様性があり、これらは生合成に用いられる珍しい伸長基質2-alkylmalonyl-CoAに由来します。

通常、ポリケチド化合物は malonyl-CoA と methylmalonyl-CoA により骨格が形成される為、これら珍しい伸長単位の生合成を明らかにすれば、ポリケチド化合物の構造多様化に繋がる可能性があります。本研究ではRMの生合成遺伝子クラスター中から2-alkylmalonyl-CoAの生合成に関与する遺伝子 *revR*、*revS*、*revT* を見出し、遺伝子破壊及び生化学的解析により生合成経路を解明しました。即ち、中鎖脂肪酸特異的CoA ligaseであるRevSが脂肪酸をacyl-CoAへと変換し、脂肪酸の分解系を経て(E)-2-enoyl-CoAへと変換された後、RevTが2-alkylmalonyl-CoAを合成する経路です。また、RevSはポリケチド生合成に関与する初めてのfatty acyl-CoA ligaseであることが明らかになりました。



●今後の展望

今回見出した生合成機構を用いることにより、ポリケチド化合物のアルキル側鎖の構造多様性を拡張することが期待されます。

理研プレスリリースはこちら: http://www.riken.jp/pr/press/2015/20151112_1/

トピックス

新人紹介

2015年9月以降に新しく2人のメンバーが研究室に加わりました。Wong Kok Tongさん(野川チーム)、Lai Ngit Shinさん(通称Erickさん、渡辺チーム)よりメッセージをいただきました。



Wong さん

My first impression for Japan is the Japanese people is very polite and helpful although they not good in speaking English. Joining RIKEN which is under short term IPA gave a unique opportunity to enhance my knowledge and skills. Besides that, I am able to work without stress and get the results in short period due to the excellent work environment and advanced technologies which provided by RIKEN. In addition, I can focus on my work in all time because the administration and personal support is available, whenever necessary.



Erick さん

Tadaima. I am glad to come back to this lab for my 9 months sabbatical leave. Nice to meet everyone again.

新人歓迎会

11月2日、新たにチームに加わったWongさんとErickさんの歓迎会が開かれました。Wongさんは短期IPAで6か月、Erickさんはsabbaticalの9か月と短い滞在になります。どうぞよろしくお願ひします。



新薬創製談話会 / 山本さん、奨励賞受賞

新薬創製談話会は、アカデミアや企業の天然物化学に関わる研究者が完成した研究成果というよりは未完の研究成果を持ち寄り、新薬開発に向けて議論しあう会です。第26回を数える本会を今年には長田研がホストしました(実行委員長:長田先生、事務局:川谷さん、表紙に集合写真)。今回は、協和キリン・松田譲先生と理研・後藤俊男先生の招待講演、アカデミア・企業の若手研究員による口頭発表、学生を主としたブリーフィング(VSOP)・ポスター発表に加え、会としては初の試みであるパネルディスカッションを企画しました。特にパネルディスカッションは、普段の学会発表では見聞きすることができない先生方の情熱や哲学、苦労話を伺うことができ貴重な時間になりました。

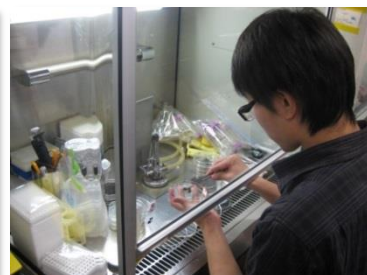
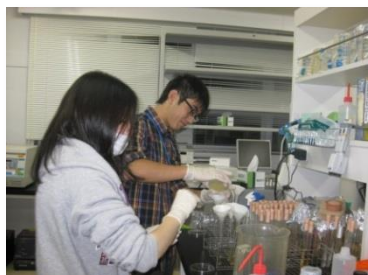
また山本さん、石山さん、清水(謙)さんは裏方として運営に関わる傍ら、自分たちの成果も発表しました。ポスターディスカッションで頂いた先生方からの貴重なアドバイスは今後の糧になったようです。なお、山本さんは「形態変化を指標とした抗真菌剤の探索研究」を発表し、奨励賞を受賞しました。



土壌から菌の単離

9月7、8日に開催された日本放線菌学会大会では、通常の成果発表に加え、「土壌採集野外実習」が長田学会長の発案のもと開催されました。来年度の大会までに採取した土からどんな化合物を単離できるか、日本全国の天然物化学者が切磋琢磨します！

長田研では長田先生自身が白衣を纏い、岡野さん、宮澤くん、Amaraさん、山本くん、石山さん、長田(麻)さん、古山くんらと共に菌の分離やバイオアッセイを実施しています。ご存知の通り、今秋には北里大学の大村智先生がノーベル賞を受賞されましたが、長田先生が「今一度、基礎(菌拾い)に立ち返って天然物を見直そう！」とメッセージを出された直後の荣誉でまさに千載一遇。私たちも大いに奮い立たされています。

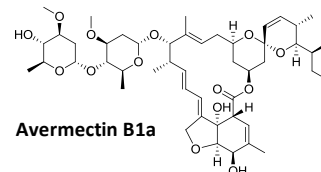


石山さんのコメント:

「富山県中新川郡立山町、中部山岳国立公園域内の土壌サンプル10種から放線菌および糸状菌の単離を行っています。葉や根などのサンプルも多く含まれるため、現在までに得られている菌の数としては少な目ですが、新規微生物代謝産物を取得することを夢見て頑張っています。」

長田先生のノーベル賞解説 -2015年ノーベル生理学医学賞について-

大村智博士、William Campbell 博士、Youyou Tu 博士が2015年ノーベル生理学医学賞を受賞されました。Avermectin、Artemisininの発見により、線虫や原虫によって引き起こされる感染症に対する新治療法を確立したという業績が評価されたものです。



天然物化学者のノーベル賞受賞は1952年のWaksman博士以来63年ぶりの快挙となりました。



解説で使われたスライドには、文化功労賞祝賀会にて大村先生、別府先生と撮影した写真も

10月25日に理研で行われた「ノーベル賞解説」において、長田先生が医学生理学賞の解説を担当されました。解説では、以前大村先生とご一緒された写真(写真左下)を見せながら、何種類もの名刺をお持ちであるとか、美術館の館長を務められている！など長田先生ならではのエピソードを披露された後、抗生物質の歴史、微生物から抗生物質が単離されるまでに幅広い分野の学問が関わることを紹介されました。また、抗寄生虫薬の開発と疾病根絶が受賞の決め手であることなど、わかりやすく解説されました。最後に、「地道な(抗生物質の)スクリーニング作業はまだ必要である」というtake-home-messageで締めくくられました。

大村博士の受賞ニュースが流れた時は研究室でも歓声が沸き起こっていました。上記「土壌からの菌の単離」をはじめ、いい化合物が見つけれられるように、研究室全体のモチベーションにしていきたいですね。

化学生物学研究会

11月16日に慶應義塾大学日吉キャンパスにて「2015年化学生物学研究会」が開催されました。理研・慶應大学・北里大学・筑波大学から7研究室の14名が発表を行いました。長田研からは、Yunさんが先日Nat. Commun.に発表した“テヌアゾン酸合成機構の解明”、Amitくんが“幹細胞を標的とした抗がん剤探索”について成果報告を行い、活発な議論がありました。



秋季バドミントン大会

12月4日、11日に共済会主催の秋季バドミントン大会が行われました。混合Bで川谷さん・佐藤さんペア(写真左)が優勝し、女子ペアでは山口さん・由田さん(写真右)が準優勝でした。おめでとうございます！



関根さんご出産

2015年12月29日に元気な女の子を出産されました。母子ともに健康です。



学会見聞録

新薬創製談話会に参加して

石山 文菜

9月3、4日に静岡県伊東市で行われた第26回新薬創製談話会に参加してきました。初めての学会参加ということもあり、発表の時には、頭が真っ白になるというアクシデントもありましたが、ポスターディスカッションでは多くの方とお話することができたので良かったです。また、「創薬の過去、現在、未来」について講演して頂いた松田譲先生のお話の中で、「科学を進展させる人は他分野の人であり今後は、異業種交流が重要になる。」というお言葉が、本会の主題であった「天然物創薬に未来はあるのか?」と繋がりと、とても印象に残っています。科学だけではなく、他のことにも共通して言えることだと感じたため、私自身も人との交流を大切にしていきたいと思いました。

環太平洋国際化学会議(Pacificchem 2015)

野川 俊彦

12月15日～20日の6日間、ハワイのホノルルで環太平洋国際化学会議(Pacificchem 2015)が開催されました。これは、日本、アメリカ、カナダ、ニュージーランド、オーストラリア、韓国、中国の化学会が主催する5年に一度の大きな国際会議です。今回この大きな学会に参加させて頂きました。化学会だけでなく、農芸化学会や薬学会といった科学に関する様々な学会も関わっているので、化学だけにとどまらず生物から物理といった幅広い分野が含まれた非常に大きな学会です。学会期間中はほぼ毎日スコールのような雨が降ったのですが、雨のひどかった前回に比べると天候に恵まれたようです。前回は雨でひどかったとのこと。スコールの時期らしく、学会登録の際に一見するとゴミ袋のような合羽(ポンチョ)をもらいました。

今回私はOrganic/Natural Product-based Drug Discoveryというセッションでポスター発表をしてきました。このセッションには、長田先生もリペロマイシンの活性と合成について講演をされていました。毎日朝8時からお昼の1時間休憩を挟んで夕方5時まで講演があり、その後2時間の休憩を挟み夜7時から9時まで2時間のポスターセッションです。ポスター会場は非常に広く、400mトラックが入るくらい、関東風に言えば東京ドーム1個分といったところでしょうか。演題数も多く、2時間という長い発表時間にも関わらずしっかりと聞いて回っていると少し時間が足りなく感じるくらいでした。

今回の講演・ポスターセッションを通して、天然物化学の中でも新規化合物の単離・構造決定は人気があるということを感じました。講演はスクリプス研究所のFenical博士から始まったのですが、立ち見(実際にはアメリカ人などは床に直座り)が出るほどの人気でした。その後も何題か海洋天然物の話が続いたのですが、どれも人気でした。また、タキソールの標的決定の話は、実際に研究を行った方が44年前(1971年のNIH?からの最初の手紙を映されていました)からの年表に沿って講演をされていました。最近の話では、eribulinの話のエーザイのLittlefield博士がされていました。以前の研究室での講演とは異なり、少し歴史的な面を中心にお話されていました。京都大学の上杉先生は、ライブラリーから見いだした化合物の特性(活性)を変化させるためにcombretastatinを用いていました。今回の学会を通して、天然物化学が盛り返してきているということと、新規活性物質の発見がやはり一番インパクトがあるということを実感しました。



宿泊した部屋からパシヤリ

ホテルの部屋は一応オーシャンビュー(ベランダから乗り出すとホテルの間からオーシャンビュー!)でした。さらに向かいのホテルの隙間の窓越しからも少しだけオーシャンビューでした。ハワイは物価が高く、プリングルスが日本よりも高かったです。でも消費税は4%ちょっとと少しお得でした。

MPI便り

河村 達郎

皆様、御無沙汰しております。2015年9月初めより、ドイツ西部の都市ドルトムントにあるマックスプランク分子生理学研究所(Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie)のHerbert Waldmann先生の研究グループにて共同研究する機会をいただきました。加藤直樹さん、竹本靖さんをはじめ数名の研究者が既に行き来してきましたので、Waldmann研はだいぶ身近な存在になってきたのではないかと思います。こちらの様子について簡単に報告します。まず、Waldmann研の人数は50名以上と、理研のケミカルバイオロジー研究グループと同様に多いですが、最も多いのはドルトムント工科大学に所属する大学院博士課程の学生で、次いでポスドクが多く、研究所の専任研究員やテクニカルスタッフはごく僅かです。そのため、ドイツを代表する研究所の1つでありながら、雰囲気は大学に近いです。ドイツ出身者だけでなく、近隣のヨーロッパの国々やアジアからも多くの研究者が来ており、英語は皆流暢で、外国人や外国の文化に対する理解の意識が高いように思います。ラボメンバーの多くは有機合成を専門とする化学者であり、私が普段のラボ生活で主に関わるのは理研にも来られたことのあるSlava Ziegler博士のチームの15名程度の生物系研究者です。ただ、年2回の全体での研究報告会の際には化学者と生物学者が一堂に会して活発な議論が行われます。ラボ内の化学者と生物学者の共同研究も多く行われており、研究がうまく進められています。自分と同世代の研究者が多いこともあり、刺激を受けることは多いです。1年間という短い期間ではありますが、こちらの研究者と協力して発展性のある研究を行えればと思います。最後に、こちらでの研究の機会を与えて下さいました長田裕之先生、多くのアドバイスを下さいました渡辺信元先生をはじめ、御支援下さった全ての皆様に感謝致します。



研究所：市の中心部から5 kmほど離れた閑静な場所にあり、研究に集中できる環境が整っています。すぐ近くにはドルトムント工科大学、約3 km東には日本でも有名な地元サッカークラブ「ボルシア・ドルトムント」のホームスタジアムがあります。

チームミーティング(左下)：隔週で行われるSlavaチームのプログレスレポート開始前の様子。この日はクリスマス前ということで、特別に皆で持ち寄った朝食付でした。



クリスマスパーティー：現在、過去の研究室メンバーとその家族や友達、総勢200名近くが参加した、1年の締めくくりのパーティーが研究所で行われました(12月12日夜-13日未明)。1年目のメンバーが幹事をするようになっており、当日は私もバーテンダーとして働きました。



2015年10月5日から11月10日までの約1ヶ月間、訪問研究員として韓国生命工学院(KRIBB)のOchang支所に滞在しました。長田グループの国際交流活動の一環としては、ドイツに次ぐ2ヶ国目となる貴重な経験を頂きました。

ホスト研究室は、これまでの植木さんや廣田先生方と同じく、Ahn先生の研究室でした。約15名のグループ(学生が2/3を占めます)で、天然物の単離と、そのバイオロジーを研究する2チームの体制でした。生合成研究を行っている研究室は別にはありましたが、そこではなく天然物単離チームのラボの片隅を借りて、KRIBBとの共同研究で発見したフサリセチンAの生合成に関わる実験に取り組みました。そこで思いがけない発見があり、難航する研究を打破する鍵を得ることができました(のはずが、日本に帰ってきてから、それが再現しません…)

「行ってみないと分からないこと」を経験するのが、海外で暮らすこと、研究することの醍醐味だとすると、約1ヶ月と非常に短い期間であったものの十分に満喫することができました。



成果発表

(2015年12月28日現在)

学会発表

- 2015年度(第30回)日本放線菌学会大会:2015年9月7日 - 8日, 富山

天貝 啓太, 工藤 史貴, 江口 正, 長田 裕之, 池田 治生, 新家 一男, 高橋 俊二 “遺伝子破壊実験によるテロメスタチン生合成遺伝子クラスターの同定”

シュレス パンテー, アマラ カーリッド, 高木 海, 白井 智量, 近藤 昭彦, 長田 裕之 “Streptomyces reveromyceticusにおけるテルペノイド生合成プラットフォーム”

宮澤 岳, 高橋 俊二, 長田 裕之 “ポリケチド伸長単位生合成に関与する脂肪酸活性化酵素の機能解析”

- 第57回天然有機化合物討論会:2015年9月9日 - 11日, 横浜

加藤 直樹, 野川 俊彦, 廣田 洋, 高橋 俊二, Jae-Hyuk Jang, Jong Seog Ahn, 長田 裕之 “エキセチン生合成における立体選択的なデカリン環形成に関わる新規酵素遺伝子fsa2の発見”

- 第67回 日本生物工学会2015年度大会:2015年10月26日 - 28日, 鹿児島

高橋 俊二, 長田 裕之 “リペロマイシン生合成機構の解析”

● AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics: Nov. 5 - 9, 2015, Boston, USA

Makoto Kawatani, Yasumitsu Kondoh, Kaori Honda, Tomomi Sekine, Hiroyuki Osada “Chemical array screen identifies a novel MMP inhibitor NPK-18 that suppresses tumor cell migration”

- 第15回糸状菌分子生物学コンファレンス:2015年11月19日 - 20日, 東京

加藤 直樹, 古谷章悟, 衣笠清美, 高橋俊二, 松田一彦, 長田裕之 “昆虫制御活性物質オカラミンの生合成遺伝子クラスターの同定”

学会発表(続き)

● The international chemical congress of pacific basin societies (Pacifichem) 2015: Dec. 18th, 2015, Honolulu, Hawaii, USA

Naoki Kato, Toshihiko Nogawa, Hiroshi Hirota, Shunji Takahashi, Jae-Hyuk Jang, Jong Seog Ahn, Hiroyuki Osada "A new enzyme involved in the control of the stereochemistry in the decalin formation during equisetin biosynthesis"

Toshihiko Nogawa, Akiko Okano, Jang Jun-Pil, Takeshi Shimizu, Shunji Takahashi, Hiroyuki Osada "Isolation of new metabolites from a microbial metabolites fraction library by NPPlot screening"

Shunji Takahashi, Takeshi Miyazawa, Hiroyuki Osada "Characterization of fatty acyl-CoA ligase for the biosynthesis of the extender unit of reveromycin A"

誌上发表

1. Hagiwara K, Ishii H, Murakami T, Takeshima SN, Chutiwitoonchai N, Kodama EN, Kawaji K, Kondoh Y, Honda K, Osada H, Tsunetsugu-Yokota Y, Suzuki M, Aida Y. Synthesis of a Vpr-Binding Derivative for Use as a Novel HIV-1 Inhibitor. *PLoS One*, 10: e0145573 (2015)
2. Soeda Y, Yoshikawa M, Almeida OF, Sumioka A, Maeda S, Osada H, Kondoh Y, Saito A, Miyasaka T, Kimura T, Suzuki M, Koyama H, Yoshiike Y, Sugimoto H, Ihara Y, Takashima A. Toxic tau oligomer formation blocked by capping of cysteine residues with 1,2-dihydroxybenzene groups. *Nat Commun*, 6: 10216 (2015)
3. Lim CL, Nogawa T, Okano A, Futamura Y, Kawatani M, Takahashi S, Ibrahim D, Osada H. Unantimycin A, a new neoantimycin analog isolated from a microbial metabolite fraction library. *J Antibiot*, in press.
4. Mizuno M, Miyazawa K, Tabuchi M, Tanaka M, Yoshizako M, Minamoto C, Torii Y, Tamaoka Y, Kawatani M, Osada H, Maeda H, Goto S. Reveromycin A Administration Prevents Alveolar Bone Loss in Osteoprotegerin Knockout Mice with Periodontal Disease. *Sci Rep*, 5: 16510 (2015)
5. Yun CS, Motoyama T, Osada H. Biosynthesis of the mycotoxin tenuazonic acid by a fungal NRPS-PKS hybrid enzyme. *Nat Commun*, 6: 8758 (2015).
6. Ito T, Kondoh Y, Yoshida K, Umezawa T, Shimizu T, Shinozaki K, Osada H. Novel Abscisic Acid Antagonists Identified with Chemical Array Screening. *Chembiochem*, in press.
7. Kim JW, Ko SK, Son S, Shin KS, Ryoo IJ, Hong YS, Oh H, Hwang BY, Hirota H, Takahashi S, Kim BY, Osada H, Jang JH, Ahn JS. Haenamindole, an unusual diketopiperazine derivative from a marine-derived *Penicillium* sp. KCB12F005. *Bioorg Med Chem Lett*, 25: 5398 (2015)
8. Miyazawa T, Takahashi S, Kawata A, Panthee S, Hayashi T, Shimizu T, Nogawa T, Osada H. Identification of Middle Chain Fatty Acyl-CoA Ligase Responsible for the Biosynthesis of 2-Alkylmalonyl-CoAs for Polyketide Extender Unit. *J Biol Chem*, 290: 26994 (2015)
9. Kakeya H, Kaida D, Sekiya H, Nagai K, Yoshida M, Osada H. RQN-18690A (18-deoxyherboxidiene) targets SF3b, a spliceosome component, and inhibits angiogenesis. *J Antibiot*, in press.
10. Kakisaka M, Sasaki Y, Yamada K, Kondoh Y, Hikono H, Osada H, Tomii K, Saito T, Aida Y. A Novel Antiviral Target Structure Involved in the RNA Binding, Dimerization, and Nuclear Export Functions of the Influenza A Virus Nucleoprotein. *PLoS Pathog*, 11: e1005062 (2015)
11. Nagamine T, Saito T, Osada H, Matsumoto S. Dissection of two modes of IE1 sub-nuclear localization in baculovirus-infected cells. *Virus Res*, in press.