

# ケミカルバイオロジー研究棟ニュース

Chemical Biology Bldg. News  
No.16. 2020年7月号



<http://www.npd.riken.jp/csrs/ja/>  
〒351-0198 埼玉県和光市広沢2-1 TEL: 048-467-9542

編集委員: 二村(編集長), 由田, 青野, 真田, 古山

## Contents

Hot Paper: Yunさん

トピックス

- 新人紹介
- CSRS奨励賞受賞(本山さん)
- 全体発表

研究成果

- 原著論文

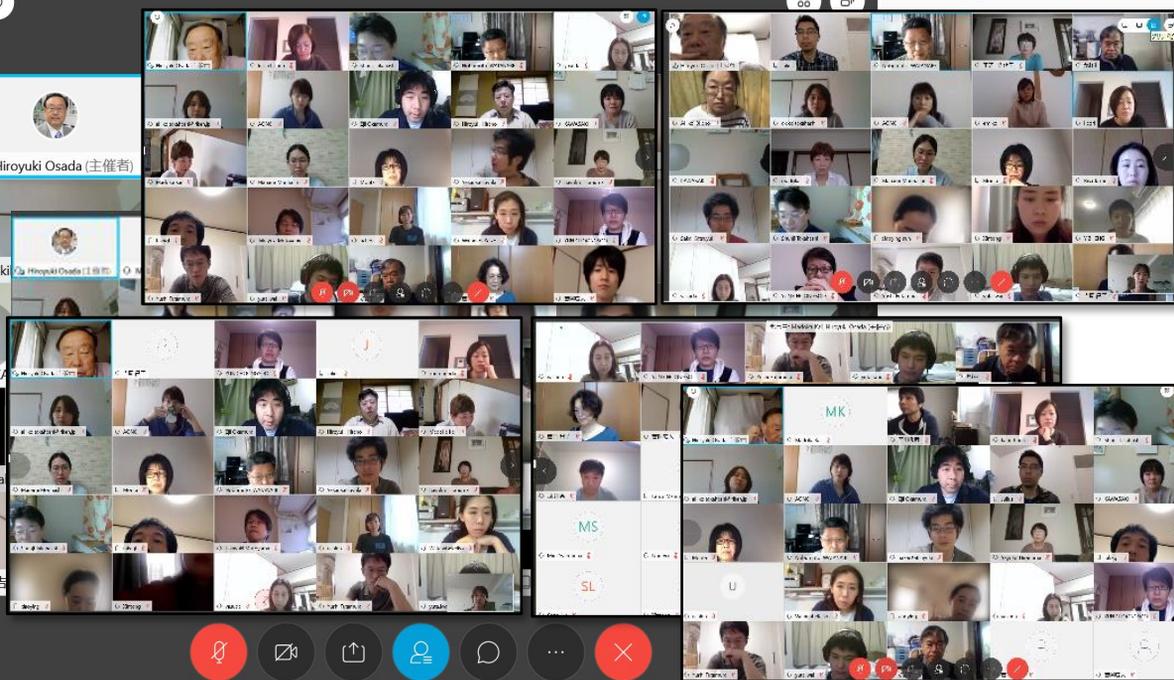
編集長のつぶやき...

Cisco Webex Meetings

ファイル(F) 編集(E) 共有(S) 表示(V) 音声(A) 参加者(P) ミーティング(M) ヘルプ(H)

接続済み

参加者(49)



Web会議による研究室セミナーの様子。全員は網羅できていませんが、集合写真の代わりに・・・



## Unique features of the ketosynthase domain in a nonribosomal peptide synthetase–polyketide synthase hybrid enzyme, tenuazonic acid synthetase 1

*J. Biol. Chem.* (2020) DOI 10.1074/jbc.RA120.013105

Yun C-S, Nishimoto K, Motoyama T, Shimizu T, Hino T, Dohmae N, Nagano S, Osada H

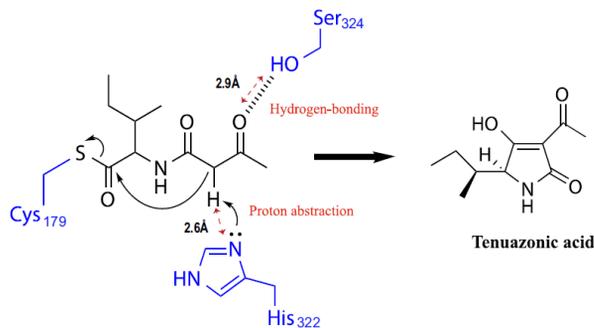
### 本論文のポイント

自然界におけるテヌアゾン酸の生合成過程を、生合成酵素中のケトシンターゼドメインの解析から分子レベルで解明

### 内容

我々の研究室では2015年にかび毒テヌアゾン酸生合成酵素をイネいもち病菌から初めて報告し2017年にはテヌアゾン酸がイネいもち病菌の中でどのような制御を受けて作られるのかを報告しました。今回の研究はこれらの研究に続く三報目です。テヌアゾン酸は我々の研究から自然界におけるその生合成や制御機構が明らかになってきましたが、テヌアゾン酸という化合物の生合成過程でテトラミン酸構造と呼ばれる環化構造はどのように作られるかは未解明のままでした。このテトラミン酸構造はテヌアゾン酸以外の自然界から得られる多くの有用化合物にも含まれる構造ですが、分子レベルでこの構造がどのように作られるかは未報告でしたので、その解明を目指して研究を進めました。

以前の研究からテヌアゾン酸生合成酵素のケトシンターゼ (KS) ドメインがこの環化反応に関与していることが予想されていました。そこで、鳥取大学の永野先生のグループと共同研究でKSドメインの立体構造を明らかにして、直鎖状の基質がKSにロードされた後どのように環化されていくのかをドッキングシミュレーションと変異体酵素を用いて解析しました。その結果、322番目のHis残基が環化反応で重要な役割をしていることを明らかにしました。



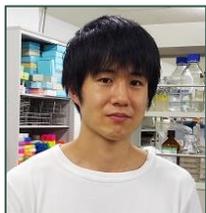
### 今後の展望

本研究より、テヌアゾン酸の様なテトラミン酸構造を含む天然化合物が自然界においてどのように作られているか、に関する手がかりを示したと思います。他のテトラミン酸構造を含む天然化合物はそれぞれ違う環化方式で作られていると予想されますが、我々の研究が他の環化方式解明の糸口になると考えています。

# トピックス

## ■ 新人紹介

2020年4月以降に新しく5名のメンバーが研究室に加わりました。



吉岡 さん

3月に博士号を取得し、4月からケミカルバイオロジー研究グループにて研究員としてお世話になっております、吉岡広大と申します。名前の読み方がわかりにくいのですが、こうだいと書いてひろまさと読みます。趣味は料理や筋トレ、音楽、などなど色々なことに触れてきました。研究でも、色々なことに挑戦していきたいと思っています。

理研での研究生活はまだまだわからないことだらけで、皆様のお世話になることばかりかと思いますが、私も皆様の力になれるよう頑張っていきます。

これからどうぞよろしくお願いたします。

4月1日より天然物生合成ユニットでお世話になっております。学部4年次から 博士2年次まで北里大学の塩見研究室で、放線菌もしくは糸状菌の二次代謝産物から真菌やミトコンドリアに活性を持つ化合物の単離・精製、構造解析を主に行ってきました。

また、博士課程3年次では京都大学で取得した化合物のミトコンドリアに対する作用機構解明を行ってきました。これまで培ってきた経験を活かしつつ、新たな技術を多く学んでいきたいと思ひます。また、理化学研究所の一員としての自覚を持ち、全力で研究に取り組んで参りたいと思ひます。ちなみに、お酒が大好きなので美味しい飲み屋を紹介して頂けたら嬉しいです。皆様宜しくお願ひ致します。



坂井 さん

4月16日よりパートタイマーとして高橋ユニットでお世話になってます高橋聡子です。高橋先生と同じ名前なので聡子（あきこ）もしくはフルネームで呼んでください。前職は東京大学理学部の研究室でイネの遺伝子に関する研究の補助を6年間行ってました。それ以前はES細胞を扱ったり、リボソームタンパク質の機能解析を行ったり様々な経験をしてきました。ここでの研究では未経験のこともあるかと思ひますが、なるべく早くお役に立てるよう努力していきたいと思ひます。どうぞ宜しくお願ひ致します。



高橋 さん

7月からお世話になっています。藤沢薬品（現アステラス製薬）探索研究所で 抗癌剤と抗真菌剤の醗酵産物スクリーニング業務に従事し、幸いなことに抗癌剤ロミデプシン（HDAC阻害剤）と抗真菌剤ミカファンギンという2つの製品の研究開発に貢献することができました。ミカファンギンについては、発売後も営業マーケティング担当やメディカル・サイエンス・リエゾンとして関わりました。退職後は東邦大学医学部・病院病理学講座の客員教授をしています。

私の知識・経験が皆様のご研究に少しでもお役に立てればと思ひています。研究関係だけでなく、医薬品や医薬品業界に関することでも構いませんのでお気軽にお尋ねください。

よろしくお願ひいたします。



堀 さん

Hi there, I am ZHENG Yu, you can call me ZHENG-san or TEI-san (ZHENG in Japanese pronunciation) as you like. I came to Japan in October, 2016, to pursue my Ph.D. degree in Tohoku University, Sendai city. Sendai is the largest city in the Tōhoku region of Japan, and is also a very livable city that, not so crowded, not so hot in summer, and not so many snow falling in winter. Also, it is very honorable to be a "Kohai" of Lu xun-sensei, the greatest writer in modern China, in Tohoku University.

In my Ph.D. research, I have focused on the Taxonomic, Genomic, and Biosynthetic study of an Unexplored Microbial Resource, naming *Ktedonobacteria*. The Gram-positive, aerobic, sporulating *Ktedonobacteria* is a unique bacterial lineage in the phylum *Chloroflexi*, but shares some important phenotypic traits with the pharmaceutical important actinomycetes. In my Ph.D. research, it is very interesting to find *Ktedonobacteria*: can produce terminal sporangia on branched mycelium like that of actinomycetes, filamentous fungi, and plants; have huge genome sizes, linear chromosomes, and putative giant plasmids like that of actinomycetes or higher eukaryotes; and possess broad-spectrum antimicrobial activity and promising biosynthetic potential like that of actinomycetes. These findings may shed some lights on our understanding to bacterial evolution, genome evolution, and cell differentiation, although much more remains unknown.

From May, 2020, I will start as a postdoctoral researcher at Natural Product Biosynthesis Research Unit, led by Shunji Takahashi-sensei, in the Chemical Biology Group. The successful transform of microbial "genetic resources" into valuable "chemical resources" is a long way and tough way to go, but is also very interesting and inspiring. I believe with 100% certainty that, I will have a very meaningful and fruitful research experience here with the distinguished and warm professors and group members.



鄭 さん

# 本山さん、CSRS研究奨励賞受賞

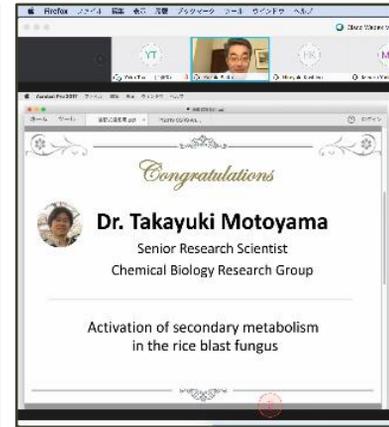
コロナの影響でCSRS報告会はZoomでの開催になりましたので奨励賞発表の様子はスクリーンショットでお送りします。

6月17日、本山さんがCSRS研究奨励賞を受賞しました。受賞は、イネいもち病菌においてテヌアゾン酸とネクトリアピロンの生産誘導を引き起こして、これらの生合成や生物活性等に関して明らかにしたことによります。本山さん、おめでとうございます！以下、本山さんよりコメントをいただきました。(KY)

2008年4月に長田研に移ってきたときにどのような研究テーマがいいか考えて、その当時話題になっていた糸状菌の休眠二次代謝遺伝子の覚醒のテーマをやることにしました。当初は、長田研で単離した糸状菌のみを用いていましたが、途中からこれまで長年使ってきた植物病原糸状菌であるイネいもち病菌*Pyricularia oryzae*を用いて休眠遺伝子覚醒の研究をすることにしました。植物病原菌を用いれば見出した二次代謝産物の機能解析が容易であろうと期待したためです。このような研究が評価されてうれしく感じました。

今後は、糸状菌の生物間相互作用メカニズムの理解を深めるとともに、糸状菌と宿主の相互作用を特異的に制御する環境に優しい植物保護薬剤の開発を目指していきたいと考えています。

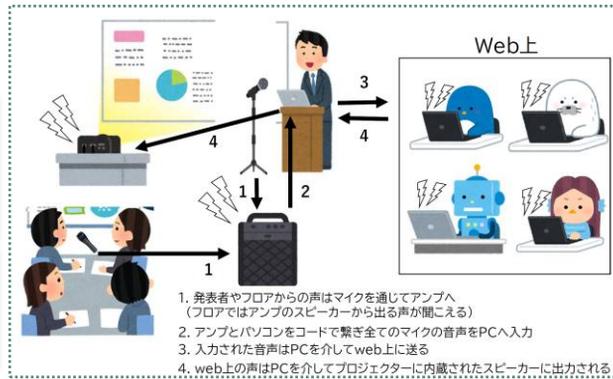
[https://common.yokohama.riken.jp/promotion\\_office/csrs\\_promotion/csrs013-7/](https://common.yokohama.riken.jp/promotion_office/csrs_promotion/csrs013-7/)  
[https://common.yokohama.riken.jp/en/promotion\\_office/csrs\\_promotion/csrs013-6/](https://common.yokohama.riken.jp/en/promotion_office/csrs_promotion/csrs013-6/)



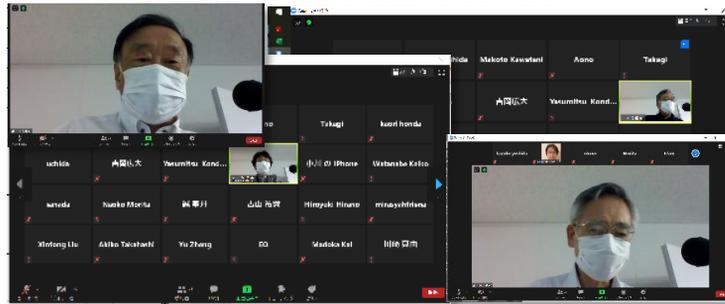
## 全体発表

7月22日、全体発表が行われました。今回はコロナ感染拡大防止のため大人数で部屋に集まるのを避け、一部の室員、学生と発表者以外は会場外からZoomでの参加になりました。出勤率にも制限があったため、発表時間帯に応じて午前と午後に別れて出勤するという形をとりました。会場では、発表者が共通機器に触れる前の手の消毒と部屋の換気が徹底して行われました。当日の音響やネットワーク設定は学生をはじめ、機器に詳しい室員により巧妙にセットアップされました。おかげで、発表・質疑応答ともにとってもスムーズに進んだと思います。

参加した皆様、準備・片づけ・進行を担当した学生の皆様、お疲れさまでした！(KY)



▲会場の様子：距離を保って着席、徹底した消毒



▲最後に、平沼さん、清水さん、堀さんのからの温かいコメントで閉会。



▲会場の接続環境（作：Y. Furuyama）



▲各階居室からの参加風景

## 原著論文

1. Fujita K, Kondoh Y, Honda K, Haga Y, Osada H, Matsumura C, Inui H.: Pesticide treatment reduces hydrophobic pollutant contamination in Cucurbita pepo through competitive binding to major latex-like proteins. *Environ Pollut*, [Epub ahead of print] (2020) PMID: 32717636 [ doi:10.1016/j.envpol.2020.115179 ]
2. Kobayashi H, Nishimura H, Kudo N, Osada H, Yoshida M.: A novel GSK3 inhibitor that promotes self-renewal in mouse embryonic stem cells. *Biosci Biotechnol Biochem*, [Epub ahead of print] (2020) PMID: 32640867 [ doi: 10.1080/09168451.2020.1789445 ]
3. Ikeda H, Muroi M, Kondoh Y, Ishikawa S, Kakeya H, Osada H, Imoto M.: Miclxin, a novel MIC60 inhibitor, induces apoptosis via mitochondrial stress in  $\beta$ -catenin mutant tumor cells. *ACS Chem Biol*, 15(8):2195-2204(2020) PMID: 32584541 [ doi: 10.1021/acscchembio.0c00381 ]
4. Watanabe K, Bat-Erdene A, Tenshin H, Cui Q, Teramachi J, Hiasa M, Oda A, Harada T, Miki H, Sogabe K, Oura M, Sumitani R, Mitsui Y, Endo I, Tanaka E, Kawatani M, Osada H, Matsumoto T, Abe M.: Reveromycin A, a novel acid-seeking agent, ameliorates bone destruction and tumor growth in multiple myeloma. *Haematologica*, [Epub ahead of print] (2020) PMID: 32586903 [ doi: 10.3324/haematol.2019.244418 ]
5. Xiang L, Wu Q, Osada H, Yoshida M, Pan W, Qi J.: Peanut skin extract ameliorates the symptoms of type 2 diabetes mellitus in mice by alleviating inflammation and maintaining gut microbiota homeostasis. *Aging (Albany NY)*, 12(14): 13991-14018 (2020) PMID: 32699185 [ doi: 10.18632/aging.103521 ]
6. Yun CS, Nishimoto K, Motoyama T, Shimizu T, Hino T, Dohmae N, Nagano S, Osada H.: Unique features of the ketosynthase domain in a non-ribosomal peptide synthetase-polyketide synthase hybrid enzyme, tenuazonic acid synthetase 1. *J Biol Chem*, 295(33):11602-11612 (2020) PMID: 32565425 [ doi: 10.1074/jbc.RA120.013105 ]
7. Panthee S, Kito N, Hayashi T, Shimizu T, Ishikawa J, Hamamoto H, Osada H, Takahashi S.:  $\beta$ -carboline chemical signals induce reveromycin production through a LuxR family regulator in *Streptomyces* sp. SN-593. *Sci Rep*, 10(1): 10230 (2020) PMID: 32576869 [ doi: 10.1038/s41598-020-66974-y ]
8. Sako K, Futamura Y, Shimizu T, Matsui A, Hirano H, Kondoh Y, Muroi M, Aono H, Tanaka M, Honda K, Shimizu K, Kawatani M, Nakano T, Osada H, Noguchi K, Seki M.: Inhibition of mitochondrial complex I by the novel compound FSL0260 enhances high salinity-stress tolerance in *Arabidopsis thaliana*. *Sci Rep*, 10(1): 8691 (2020) PMID: 32457324 [ doi: 10.1038/s41598-020-65614-9 ]

## プレスリリース

農薬が害虫だけでなく有機汚染物質からも作物を守る — ウリ科作物で実証 —

[https://www.kobe-u.ac.jp/research\\_at\\_kobe/NEWS/news/2020\\_07\\_27\\_01.html](https://www.kobe-u.ac.jp/research_at_kobe/NEWS/news/2020_07_27_01.html)

神戸大学大学院農学研究科・藤田健太郎、神戸大学バイオシグナル総合研究センター・吉原亮平学術研究員、乾秀之准教授と、理化学研究所・近藤恭光専任研究員、本田香織テクニカルスタッフ、長田裕之グループディレクター、(公財)ひょうご環境創造協会兵庫環境研究センター・羽賀雄紀主任研究員、松村千里研究主幹らの研究グループは、市販の農薬の散布により、ウリ科作物において有機汚染物質の蓄積を低減し、作物の安全性が高まることを明らかにしました。研究チームは、有機汚染物質の輸送に関わる作物のタンパク質の機能を2つのアプローチから制御し、その効果を実証しました。

## 新型コロナウイルス感染に寄せて

この数ヶ月でこれまでの日常は大きく変わり、不安な気持ちで日々を過ごしている方が多いのではないのでしょうか？理研では緊急事態宣言に基づき、4月10日より約2ヶ月間、所の閉鎖措置が取られました。6月半ばより少しずつ来所が許されましたが、未だ出勤率70%の制限の中で活動を行なっています。一旦は収まったかに見えた新型コロナウイルスの感染は再び広がっており、研究活動のやり方や日常生活のあり方を本気でウィズコロナに即したものに変わっていく必要があるなと感じます。

本来であれば、今号は出会いや別れ、様々なイベントや学会活動の特集で紙面が埋まるどころでしたが、ほとんどのイベントが中止・延期となり、企画段階では発行中止も考えました。ただ、このような状況でも、毎週欠かさず研究報告が続けられたこと、恒例の全体発表もオンラインを駆使してやりとげたこと、自粛期間中もYunさんらの大きな成果が発表されたこと（Hot paperに特集）、などコロナ下での我々の取り組みを発信することにも意味があるのではないかと思います。ボリュームは少ないですが、記憶に残る号になれば幸いです。また今年中は無理かなと思っていた学会活動は中止・延期になるものも多数ありますが、当研究室のメイン学会である日本癌学会や日本分子標的治療学会、天然有機化合物討論会はオンラインで行われる予定です。次号を発行する頃には今よりも落ち着いた状況になっていることを切に願うとともに、新しい時代にマッチした研究室メンバーの元気な様子をお届けしたいと思います。このニュースを読んでくださっている研究室メンバーやOB・OGの皆様、関係者の皆様におかれましては、くれぐれもご自愛ください。

### ● 長田先生からご紹介があった読み物 ●

在宅期間中には、長田先生から「気楽な読み物です」といくつかの本をご紹介いただきました（写真左）。私も先生に勧められた本の中からバイオサスペンスものを3冊購入して久々の読書を楽しみました！

『首都感染』は、帯通り、未来の預言書かと感じた一作。この物語にある“東京封鎖”が可能であれば、もしかすると感染を抑えられたかも？！『感染領域』はこの研究室で植物病理のことを見聞きしている皆さんならかなり面白く読めると思います。『がん消滅の罠』も最後のどんでん返して文字通りひっくり返ってしまいました。読みたい方はお貸ししますのでお声がけください。

