

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業
(英語) Project Focused on Developing Key Technology for Discovering and Manufacturing Drugs for Next-Generation Treatment and Diagnosis

研究開発課題名： (日本語) 天然化合物及びITを活用した革新的医薬品創出技術 研究開発項目②「次世代型有用天然化合物の生産技術開発」
(英語) Development of core technologies for innovative drug development based upon natural products and IT Project 1: Development of production technology for useful next-generation-type natural products

研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人産業技術総合研究所 創薬基盤研究部門
所属 役職 氏名： 研究グループ長 新家 一男
(英語) Kazuo Shin-ya
Group Leader
Biotechnology Research Institute for Drug Discovery
National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

II. 成果の概要 (総括研究報告)

天然化合物の魅力は、人智を越えた構造を有し、高い生物活性を示すことにある。中でも、マクロライドと呼ばれる化合物群は、抗菌剤であるエリスロマイシンから抗腫瘍剤 rapamycin あるいは免疫抑制剤 FK-506 と言った临床上重要な化合物が多い。これらの化合物は、有機合成による調製は困難であり、合成達成には一年、二年と言った長い時間を要する。したがって、これらの臨床薬は現在でも発酵法によって生産されている。このような大環状マクロライドに関しては生合成遺伝子クラスターが100 kbpを超えるものも多く、異種発現生産研究の究極の目標の一つであり、難培養微生物が生産すると言われている halichondrin B の生合成遺伝子クラスターに関しては、200 kbp と言った超巨大遺伝子クラスターにより生産されると考えられる。そこで、本年度は、200 kbp を超える BAC ライブラリー調製

技術の開発を行った。種々の改良を行った結果、陸上微生物由来のマクロライドである quinolidomycin の生合成遺伝子クラスターの取得に成功した (生合成遺伝子クラスター 223 kbp、全インサート長 232 kbp)。

本技術を用いて、調製した BAC ライブラリーの中から巨大な未利用生合成遺伝子クラスターを選抜し、異種発現生産による新奇化合物の創出を試みた。対象としたクラスターは、インサート長 205.4 kbp、生合成遺伝子クラスター長 173 kbp の I 型 PKS であった。本遺伝子クラスターの異種発現により、分子量 1193、分子式 $C_{68}H_{107}NO_{16}$ の mediomycin 類縁の新奇化合物であることを明らかにし、neomediomycin B と命名した。未利用生合成遺伝子を用いた異種発現例そのものの報告例は少ないが、このような巨大な未利用生合成遺伝子を応用した異種発現による新奇化合物生産に関しては、世界で初めての例である。

本技術開発のもう一つの大きな目標である巨大生合成遺伝子の導入法の開発に関して、本年度はさらなる安定なゲノム組み込み法の開発を行った。遺伝子のゲノム組み込みに関しては、組み込みサイトを応用するが、ホストにより組み込みサイトの安定性に差が有る。これまで、本組み込みサイトを応用するためそれぞれのサイトが利用可能な 5 種の integrating vector を構築してきている。今年度、新たに保有の *Streptomyces* に感染するバクテリオファージから、組み込み配列である attP/int 領域を制限酵素で切り出し、*S. avermitilis* を用いて組み込み部位の同定を行った。*E. coli* ベクターにバクテリオファージの attP/int を連結したクローンを *S. avermitilis* に導入し、得られた挿入体から上記の attP/int を含む断片を PCR で増幅後その配列を確認すると共に、*S. avermitilis* に安定に組み込まれることを明らかにした。組み込み効率はこれまで作製した組み込みサイトと同程度の効率で *S. avermitilis* の染色体へ導入することができた。さらに汎用性を調べるために他の *Streptomyces* を用いたところ、多くの *Streptomyces* に導入可能であることが明らかとなった。これらの菌株の attB の配列を比較すると、現在まで配列決定された *Streptomyces* の多くに導入が可能と推察され、非常に汎用性の高い integrating vector であると考えられる。

放線菌以外の *Pseudomonas* 属など由来の化合物について、これまで異種発現の成功率が低く、報告例も極めて少ない。*Pseudomonas* 属には *aeruginosa* などの日和見感染菌が含まれ、*Burkholderia* 属のような動植物共通感染菌などが類縁菌種として知られており、そのままでは工業利用には不向きである。そこで、文科省認定宿主である *Pseudomonas putida* KT2440 での異種発現が望まれている。今年度、我々は、種々のプロモーターを用いた異種発現システムの開発に成功し、異種発現の成功率を格段に上げることに成功した。

Outline of outcome (progress in year)

Natural products are attractive because of their unique structures beyond the human intelligence, and of their potent biological activities. Among those natural products, large circular compounds such as antibiotic erythromycin, antitumor agent rapamycin, immunosuppressant FK-506 and so on, which are so called macrolide compounds, are one of the most important compounds in industrial field including clinical use. Preparation of these compounds by organic synthesis is usually difficult and it takes long time such as 1 or 2 years for the accomplishment of complete synthesis. Therefore, these clinical drugs are industrially produced by fermentation even at present. Since the biosynthetic genes of macrolide compounds consist of over 100 kbp, it is also difficult to be biosynthesized by heterologous expression. Especially, the size of biosynthetic gene of halichondrin B, which is one of the final targets of heterologous expression research, is estimated beyond 200 kbp. Therefore, we tried to develop the BAC library preparation technique for over 200 kbp genome sizes in this current year. After various improvements, we succeeded to obtain the biosynthesis gene cluster of quinolidomicin, which is the largest macrolide compound produced by *Streptomyces* strain isolated from terrestrial soil sample (biosynthesis gene cluster: 223 kbp and the whole insert size: 232 kbp).

By employing this advanced BAC technology, we have prepared large-size BAC libraries from many some strains to obtain large biosynthesis gene clusters. We selected cryptic large biosynthesis gene clusters from these BAC libraries and performed heterologous expression to produce novel natural compounds. As a result, we succeeded in the production of a novel compound designates as neomediomycin, of which biosynthesis gene cluster is 173 kbp (insert size: 205.4 kbp). This compound was biosynthesized by type I PKS, and possesses large molecular weight of 1193 (molecular formula $C_{68}H_{107}NO_{16}$). Even there are few reports concerning the production of novel compounds by using cryptic biosynthesis genes, this is the first example in the world about novel compound production by the heterologous expression of such giant cryptic biosynthesis gene cluster.

One of another large purpose of this project is to increase the effective transformation ratio of large genes into *Streptomyces* host strains. To conquer this problem, we tried to establish the stable transformation protocol by using integrating vectors involving bacteriophage *attP/int*. This novel *attP/int* sequence effectively acted on the establishment of stable transformant of our main host strain, *S. avermitilis*. To confirm the generality concerning transformation efficacy not only for *S. avermitilis* but also other *Streptomyces*, this integrating vector showed more general features to many *Streptomyces* strains.

Our effort to establish heterologous expression in *Streptomyces* resulted in the higher success ratio. To the contrary, heterologous expression of useful compounds of *Pseudomonas* origin still has bottlenecks and there are only a few success reports so far. Genus *Pseudomonas* involves opportunistic infection bacteria of *Pseudomonas aeruginosa*, and *Burkholderia* genus, which is known as infectious bacteria against both animals and plants, is also known as related species of *Pseudomonas*. These bacteria frequently produce bioactive compounds, but have a hurdle to apply for industrial production. To overcome this problem, we developed the heterologous expression technique in *Pseudomonas putida* KT2440 which is approved as authorized host by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology. We developed heterologous expression system by applying a variety of promoters which raised the success rate of heterologous expression in *Pseudomonas putida* KT2440 remarkably this year.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 35 件)

1. Teppei Kawahara, Masashi Itoh, Ikuko Kozone, Miho Izumikawa, Noriaki Sakata, Toshio Tsuchida and Kazuo Shin-ya. MBJ-0110, a novel cyclopeptide isolated from the fungus *Penicillium* sp. f25267. *J. Antibiot.*, **69** (1), 66-68 (2016). doi: 10.1038/ja.2015.78.
2. Haruo Ikeda, Kazuo Shin-ya, Tohru Nagamitsu and Hiroshi Tomoda. Biosynthesis of mercapturic acid derivative of the labdane-type diterpene, cyclabdan that potentiates imipenem activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: cyclabdan is generated by mycothiol-mediated xenobiotic detoxification. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.*, **43** (2-3), 325-342 (2016). doi 10.1007/s10295-015-1694-6.
3. Yoichi Hayakawa, Minami Akimoto, Akari Ishikawa, Masumi Izawa and Kazuo Shin-ya. Curromycin A as a GRP78 downregulator and a new cyclic dipeptide from *Streptomyces* sp. *J. Antibiot.*, **69** (3), 187-188 (2016). doi: 10.1038/ja.2015.115.
4. Keiichiro Motohashi, Miho Izumikawa, Noritaka Kagaya, Motoki Takagi and Kazuo Shin-ya. JBIR-76 and JBIR-77, modified naphthoquinones from *Streptomyces* sp. RI-77. *J. Antibiot.*, **69** (9), 707-708 (2016). doi: 10.1038/ja.2015.135.
5. Akimasa Miyana, Yuki Hayakawa, Mario Numakura, Junko Hashimoto, Kuniko Teruya, Takashi Hirano, Kazuo Shin-ya, Fumitaka Kudo and Tadashi Eguchi. Identification of the Fluvirucin B2 (Sch 38518) biosynthetic gene cluster from *Actinomadura fulva* subsp. indica ATCC 53714: Substrate specificity of the β -amino acid selective adenylating enzyme FlvN. *Biosci. Biotech. Biochem.*, **80** (5), 935-941 (2016). doi: 10.1080/09168451.2015.1132155.
6. Wei Li Thong, Kazuo Shin-ya, Makoto Nishiyama and Tomohisa Kuzuyama. Methylbenzene-containing polyketides from a *Streptomyces* that spontaneously acquired rifampicin resistance: structural elucidation and biosynthesis. *J. Nat. Prod.*, **79** (4), 857-864 (2016). doi: 10.1021/acs.jnatprod.5b00922.
7. Teppei Kawahara, Masashi Itoh, Ikuko Kozone, Miho Izumikawa, Noriaki Sakata, Toshio Tsuchida and Kazuo Shin-ya. Novel arginine-containing peptides MBJ-0173 and MBJ-0174 from *Mortierella alpina* f28740. *J. Antibiot.*, **70** (2), 226-229 (2017). doi: 10.1038/ja.2016.116.
8. Kasuga, K., Sasaki, A., Matsuo, T., Yamamoto, C., Minato, Y., Kuwahara, N., Fujii, C., Kobayashi, M., Agematsu, H., Tamura, T., Komatsu, M., Ishikawa, J., Ikeda, H., Kojima, I., "Heterologous production of kasugamycin, an aminoglycoside antibiotic from *Streptomyces kasugaensis*, in *Streptomyces lividans* and *Rhodococcus erythropolis* L-88 by constitutive

- expression of the biosynthetic gene cluster”, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* DOI: 10.1007/s00253-017-8189-5 (2017).
9. Takami, H., Toyoda, A., Uchiyama, I., Itoh, T., Takaki, Y., Arai, W., Nishi, S., Kawai, M., Shin-ya, K., Ikeda, H., “Complete genome sequence and expression profile of the commercial lytic enzyme producer *Lysobacter enzymogenes* M497-1”, *DNA Res.* 24, 1-9 (2017). doi: 10.1093/dnares/dsw055.
 10. Yao, Q., Ma, L., Liu, L., Ikeda, H., Fushinobu, S., Xu, L. H., “Hydroxylation of compactin (ML-236B) by CYP105D7(SAV_7469) from *Streptomyces avermitilis*”, *J. Microbiol. Biotechnol.* DOI: 10.4014/jmb.1610.10079.
 11. Ozaki, T., Yamashita, K., Goto, Y., Shimomura, M., Hayashi, S., Asamizu, S., Sugai, Y., Ikeda, H., Suga, H., Onaka, H., “Dissection of goadsporin biosynthesis by *in vitro* reconstitution leading to designer analogues expressed *in vivo*”, *Nat. Commun.* DOI: 10.1038/ncomms14207.
 12. Chen, K., Wu, S., Zhu, L., Zhang, C., Xizng, W., Deng, Z., Ikeda, H., Cane, DE., Zhu, D., “Substitution of a Single Amino Acid Reverses the Regiospecificity of the Baeyer–Villiger Monooxygenase PntE in the Biosynthesis of the Antibiotic Pentalenolactone”, *Biochemistry* 55, 6696-6704 (2016).
 13. Takano, H., Matsui, Y., Nomura, J., Fujimoto, M., Katsumata, N., Koyama, T., Mizuno, I., Amano, S., Shiratori-Takano, H., Komatsu, M., Ikeda, H., Ueda, K., “High production of a class III lantipeptide AmfS in *Streptomyces griseus*”, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 81, 153-164 (2016).
 14. Sultan, SP., Kitani, S., Miyamoto, KT., Iguchi, H., Atago, T., Ikeda, H., Nihira, T., “Characterization of AvaR1, a butenolide-autoregulator receptor for biosynthesis of a *Streptomyces* hormone in *Streptomyces avermitilis*”, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 100, 9581-9591 (2016).
 15. Liu, L., Yao, Q., Ma, Z., Ikeda, H., Fushinobu, S., Xu, LH., “Hydroxylation of flavanones by cytochrome P450 105D7 from *Streptomyces avermitilis*”, *J. Mol. Catalysis. B. Enzymatic.* 132, 91-97 (2016).
 16. Sasaki, Y., Oguchi, H., Kobayashi, T., Kusama, S., Sugiura, R., Moriya, K., Hirata, T., Yukioka, Y., Takaya, N., Yajima, S., Ito, S., Okada, K., Ohsawa, K., Ikeda, H., Takano, H., Ueda, K., Shoun, H., “Nitrogen oxide cycle regulates nitric oxide levels and bacterial cell signaling”, *Sci. Reports* 6, 2208 (2016).
 17. Yamada, Y., Komatsu, M., Ikeda, H., “Chemical diversity of labdane-type bicyclic diterpene biosynthesis in Actinomycetales microorganisms”, *J. Antibiot.* 69, 515-523 (2016).
 18. Ikeda, H., “Natural products discovery from microorganisms in the post-genome era”, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 81, 13-22 (2017)
 19. 池田 治生 “天然物医薬品を生産する *Streptomyces* 属のゲノム構造”, *ゲノム微生物学会 ニュースレター No. 13*, 3-8 (2016).

20. Ray L., Valentic T., Miyazawa T., Withall D.M., Song L., Milligan J.C., Osada H., Takahashi S., Tsai S.-C., and Challis G.L. A crotonyl-CoA reductase-carboxylase independent pathway for assembly of unusual alkylmalonyl-CoA polyketide synthase extender units. *Nat. Commun.* 2016, **7**, 13609. doi: 10.1038/ncomms13609.
21. Shinohara Y., Takahashi S., Osada H., and Koyama Y. Identification of a novel sesquiterpene biosynthetic machinery involved in astellolide biosynthesis. *Sci. Rep.* 2016, **6**: 32865. doi: 10.1038/srep32865.
22. Zhang L., Hashimoto T., Qin B., Hashimoto J., Kozone I., Kawahara T., Okada M., Awakawa, T, Ito T., Asakawa Y., Ueki M., Takahashi S., Osada H., Wakimoto T., Ikeda H., Shin-ya K., Abe I. Characterization of giant modular PKSs provides insight into genetic mechanism for structural diversification of aminopolyol polyketides. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, **56** (7), 1740-1745. doi: 10.1002/anie.201611371
23. Keita Amagai, Haruo Ikeda, Junko Hashimoto, Ikuko Kozone, Miho Izumikawa, Fumitaka Kudo, Tadashi Eguchi, Takemichi Nakamura, Hiroyuki Osada, Shunji Takahashi, and Kazuo Shin-ya, Identification of gene cluster for telomestatin biosynthesis and efficient production in heterologous host using specific promoter. *Sci. Rep.* in press.
24. Shiraishi T, Hiro N, Igarashi M, Nishiyama M, Kuzuyama T. Biosynthesis of the antituberculous agent caprazamycin: Identification of caprazol-3"-phosphate, an unprecedented caprazamycin-related metabolite. *J. Gen. Appl. Microbiol.* 2016, **62**, 164-6. doi: 10.2323/jgam.2016.01.002.
25. Inahashi Y, Shiraishi T, Palm K, Takahashi Y, Ōmura S, Kuzuyama T., Nakashima T. Biosynthesis of Trehangelin in *Polymorphospora rubra* K07-0510: Identification of Metabolic Pathway to Angelyl-CoA. *Chembiochem.* 2016, **17**, 1442-7. doi: 10.1002/cbic.201600208.
26. Hashimoto T, Kuzuyama T. Mechanistic insights into Diels-Alder reactions in natural product biosynthesis. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2016, **35**, 117-123. doi: 10.1016/j.cbpa.2016.09.015.
27. Matsuda K, Hasebe F, Shiwa Y, Kanasaki Y, Tomita T, Yoshikawa H, Shin-ya K., Kuzuyama T., Nishiyama M. Genome Mining of Amino Group Carrier Protein-Mediated Machinery: Discovery and Biosynthetic Characterization of a Natural Product with Unique Hydrazone Unit. *ACS Chem. Biol.* 2017, **12**, 124-131. doi: 10.1021/acscchembio.6b00818.

28. Kuzuyama T. Biosynthetic studies on terpenoids produced by *Streptomyces*. *J Antibiot.* 2017, doi: 10.1038/ja.2017.12.
29. Hasebe F, Matsuda K, Shiraishi T, Futamura Y, Nakano T, Tomita T, Ishigami K, Taka H, Mineki R, Fujimura T, Osada H, Kuzuyama T, Nishiyama M. Amino-group carrier-protein-mediated secondary metabolite biosynthesis in *Streptomyces*. *Nat. Chem. Biol.* 2016, **12**, 967-972. doi: 10.1038/nchembio.2181.
30. Nara A, Hashimoto T, Komatsu M, Nishiyama M, Kuzuyama T, Ikeda H. Characterization of bafilomycin biosynthesis in *Kitasatospora setae* KM-6054 and comparative analysis of gene clusters in Actinomycetales microorganisms. *J. Antibiot.* 2017, **70**, 616-624. doi: 10.1038/ja.2017.33.
31. Yohei Katsuyama, Kaoru Sone, Ryutaro Satou, Miho Izumikawa, Motoki Takagi, Manabu Fujie, Noriyuki Satoh, Kazuo Shin-ya and Yasuo Ohnishi. Involvement of the Baeyer-Villiger monooxygenase IfnQ in the biosynthesis of isofuranonaphthoquinone scaffold of JBIR-76 and -77. *Chembiochem*, **17** (11), 1021-1028 (2016). doi: 10.1002/cbic.201600095.
32. Danyao Du, Yohei Katsuyama, Hiroyasu Onaka, Manabu Fujie, Noriyuki Satoh, Kazuo Shin-ya and Yasuo Ohnishi. Production of a novel amide-containing polyene by activating a cryptic biosynthetic gene cluster in *Streptomyces* sp. MSC090213JE08. *Chembiochem*, **17** (15), 1464-1471 (2016). doi: 10.1002/cbic.201600167.
33. MARUYAMA C, NIIKURA H, IZUMIKAWA M, HASHIMOTO J, SHIN-YA K, KOMATSU M, IKEDA H, KURODA M, SEKIZUKA T, ISHIKAWA J, and HAMANO Y, tRNA-dependent aminoacylation of an amino-sugar intermediate in the biosynthesis of a streptothricin-related antibiotic, *Appl. Environ. Microbiol.*, 2016, **82**, 3640-3648. doi: 10.1128/AEM.00725-16.
34. Y. Masuda, C. Maruyama, K. Kawabata, Y. Hamano, and T. Doi. Synthesis of (2*S*,3*R*,4*R*)-3,4-dihydroxyarginine and its inhibitory activity against nitric oxide synthase. *Tetrahedron*, **72** (36), 5602-5611 (2016). doi: 10.1016/j.tet.2016.07.050
35. H. Tsukamoto, S. Hanada, K. Kumasaka, N. Kagaya, M. Izumikawa, K. Shin-ya, and T. Doi. Synthesis of Spiromamakone A Benzo Analogues via Double Oxa-Michael Addition of 1,8-Dihydroxynaphthalene. *Org. Lett.*, **18** (19), 4848-4851 (2016). doi: 10.1021/acs.orglett.6b02328

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 「大規模天然物ライブラリーによるスクリーニングと新しい微生物二次代謝産物生産法の開発」、口頭、新家 一男、日本農芸化学会 2017 年度大会、「応用微生物学」最新事情 ～探索から育種まで～シンポジウム、京都女子大、2017 (平成 29 年) 年 3 月 18 日, 国内
2. 「巨大生合成遺伝子クラスターを用いた微生物二次代謝物異種発現生産」、口頭、新家 一男、沖縄知的・産業クラスター形成推進事業 (国際共同研究事業)国際シンポジウム 沖縄ゲノム解析リソースを基盤とする知的・産業国際クラスターの形成に関する研究開発、パシフィックホテル沖縄、2016 (平成 28 年) 年 9 月 7 日, 国内
3. 2 次代謝産物生合成遺伝子の異種発現系にかんして、口頭、池田 治生 “有用天然物生産のための異種生合成遺伝子発現系の構築 - 休眠遺伝子の覚醒による物質生産 -” 第 51 回天然物化学談話会・越後湯沢 7/6-7/8 2016
4. 生合成酵素遺伝子の組み合わせによる非天然型ジテルペンの創製、口頭、Ikeda, H. Chemical diversity of labdane-type bicyclic diterpene biosynthesis in *Streptomyces*. 2016 SIMB Annual Meeting and Exhibition, NewOrleans, USA, 7/24-7/28 2016
5. アミノ酸置換による新規テロメスタチン類縁体の創製、口頭、天貝 啓太, 池田 治生, 新家 一男, 高橋 俊二, 放線菌学会, 東京大学, 2016 年 9 月 8-9 日, 国内
6. リベロマイシン生合成に関わる酸化還元酵素 RevM の機能解析、口頭、鬼頭奈央子, 高橋俊二, 宮澤岳, 前島希, 田中美帆, 室井誠, 奥村英夫, 熊坂崇, 長田裕之, 農芸化学会, 京都女子大, 2017 年 3 月 17-20 日, 国内
7. Development of terpenoid production platform using *Streptomyces reveromyceticus*, 口頭, Ammara Khalid, Hiroshi Takagi, Suresh Panthee, Hiroyuki Osada, and Shunji Takahashi, 京都女子大, 2017 年 3 月 17-20 日, 国内
8. 放線菌由来環状天然化合物の骨格形成機構. 口頭、葛山智久. 2016 年度日本農芸化学会第一回関東支部例会. 東京. 2016 年 6 月 25 日. 国内
9. Biosynthesis of the antituberculous agent caprazamycin. ポスター, Taro Shiraishi, Makoto Nishiyama and Tomohisa Kuzuyama. 2016 SIMB Annual Meeting. New Orleans, USA. July 24, 2016. 海外
10. アシル化反応に関与する新奇キャリアタンパク質の発見. ポスター、白石太郎、廣昇、五十嵐雅之、西山真、葛山智久、2016 年度日本放線菌学会. 東京. 2016 年 9 月 9 日. 国内

11. ペプチジルヌクレオシド系抗生物質 Amipurimycin の生合成に関する研究、ポスター、池内秀雄、新家一男、西山真、葛山智久、2016 年度日本放線菌学会。東京。2016 年 9 月 9 日。国内
12. 放線菌のメロテルペノイド生合成における普遍的脱アミノ化機構の解析、口頭、野口智弘、工藤慧、西山真、葛山智久、日本農芸化学会 2017 年度大会、京都。2017 年 3 月 18 日。国内
13. ペプチジルヌクレオシド系抗生物質 Amipurimycin の生合成に関する研究、口頭、池内秀雄、白石太郎、新家一男、西山真、葛山智久、日本農芸化学会 2017 年度大会、京都。2017 年 3 月 18 日。国内
14. カプラザマイシン生合成における小タンパク質を介したアシル化反応の発見、口頭、白石太郎、廣昇、五十嵐雅之、西山真、葛山智久、日本農芸化学会 2017 年度大会、京都。2017 年 3 月 18 日。国内
15. 新規天然化合物 s56-p1 の特異なヒドラゾンユニットの生合成に関する研究、口頭、松田研一、新家一男、葛山智久、西山真、日本農芸化学会 2017 年度大会、京都。2017 年 3 月 18 日。国内
16. *Streptomyces* sp. SpE090715-01 produces a maleimycin-like compound using amino-group carrier protein (AmCP)、口頭、Muhammad Prima PUTRA, Naito KAZUHIRO, Matsuda KENICHI, Tomita TAKEO, Shin-ya KAZUO, Kuzuyama TOMOHISA, Nishiyama MAKOTO、日本農芸化学会 2017 年度大会、京都。2017 年 3 月 18 日。国内
17. Isolation of isoindolinomycin, a novel isoindolinone-derived natural product discovered via activation of cryptic gene cluster from *Streptomyces*、口頭、Wei li THONG, Kazuo SHIN-YA, Makoto NISHIYAMA, Tomohisa KUZUYAMA、日本農芸化学会 2017 年度大会、京都。2017 年 3 月 18 日。国内
18. Construction of metagenome BAC library from mangrove soil using the incubation method、ポスター、Sanghwa Park, Naoya Shinzato, Seikoh Saitoh, Hiroaki Aoyama, Junko Hashimoto, Kazuo Shin-ya、第 31 回日本微生物生態学会大会、2016/10/23-25、国内。
19. メタゲノム的アプローチによる生理活性物質を生産する海綿共生微生物の探索 ～同一化合物を生産する異種海綿間の微生物相比較～、ポスター、田中志貴子、新里尚也、齋藤星耕、青山洋昭、白井由実、朴相和、伊藤通浩、田中淳一、第 31 回日本微生物生態学会大会、2016/10/23-25、国内。
20. streptothricin 類縁生合成遺伝子群に見出した aminoacyl-tRNA 依存型ペプチド合成酵素の機能解析、口頭発表、松田貫暉、丸山千登勢、橋本絢子、新家一男、濱野吉士、日本農芸化学会 2017 年度大会、京都、2017 年 3 月 17 日-20 日、国内
21. *O*-acyl peptide 構造を有する streptothricin 類縁化合物の生合成、口頭発表、丸山千登勢、橋本絢子、新家一男、濱野吉士、日本農芸化学会 2017 年度大会、京都、2017 年 3 月 17 日-20 日、国内

22. Indispensable mass spectrometric approach for the biosynthetic study of streptothricin, Oral presentation, MARUYAMA C, Biological Mass Spectrometry Symposium 2016, 2016年10月（東京） 国内
23. JBIR-126 の全合成研究、口頭発表、吉田将人、大山皓介、新家一男、土井隆行、第55回日本薬学会東北支部大会、郡山、2016年9月25日、国内
24. Thioviridamide の合成研究、口頭発表、吉田将人、矢本啓輔、新家一男、土井隆行、第55回日本薬学会東北支部大会、郡山、2016年9月25日、国内
25. JBIR-126 の全合成研究、口頭発表、吉田将人、大山皓介、新家一男、土井隆行、日本薬学会第137回年会、仙台、2017年3月27日、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 微生物からのすばらしい贈り物、葛山智久、三省堂サイエンスカフェ、三省堂書店神保町本店、2016/4/23, 国内.
2. 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、スーパーサイエンスハイスクール特別講演会、東京学芸大学附属高校、2016/5/21, 国内.
3. 「次世代型有用天然化合物の生産技術開発」の成果、新家 一男 , プロジェクト研究成果報告会, 2016/12/9, 国内
4. 「巨大生合成遺伝子クラスターの発現調節による微生物二次代謝物の異種発現生産」、新家 一男、LS-BT シンポジウム「ゲノムデザインがもたらす生物生産の可能性」、第16回 産総研・産技連 LS-BT 合同研究発表会、産総研つくばセンター共用講堂、2017 /1/31、国内

(4) 特許出願 なし