

# 研究報告書

研究課題名：  
二次代謝酵素の機能開拓と新規生物活性物質の創製

(研究領域:「代謝と機能制御」)

研究者氏名：阿部 郁朗

(研究期間：2005年10月1日～2009年3月31日)

## 研究報告書

### 1. 研究課題名

二次代謝酵素の機能開拓と新規生物活性物質の創製

### 2. 氏名

阿部 郁朗

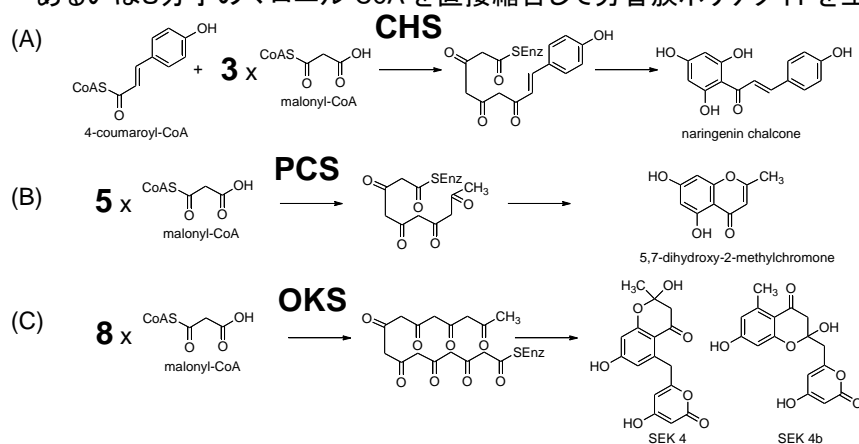
### 3. 研究のねらい

医薬資源として重要な天然物の基本骨格を構築する二次代謝酵素の中には、活性部位の微妙な構造の違いで基質特異性や反応様式が大きく変化するものがあり、これが天然物の分子多様性を生み出す大きな要因となっている。こうした二次代謝酵素が示す広範な基質特異性と潜在的触媒能力を活用することにより、効率的な物質生産が可能になる。一方、酵素タンパクの立体構造に基づく合理的な触媒機能の改変により、さらなる分子多様性と新規骨格の創出が期待される。本研究では、人為的な酵素機能の制御と分子多様性創出の格好のモデルともいえる植物Ⅲ型ポリケタイド合成酵素(PKS)をとりあげた。マロニル CoA に由来する C<sub>2</sub> 単位の縮合により炭素鎖伸長反応を繰り返し、生成したポリケトメチレン中間体がさらに閉環して芳香環を構築する反応はカルボニルの化学が中心となる。私は、天然より新規酵素触媒活性を探索した結果、これまでにない全く新しいタイプの酵素遺伝子の取得に成功し、従来関連性の考えられなかった植物ポリフェノールの生合成に一連のⅢ型 PKS が関与することを明らかにした。今回、この特異な酵素の X 線結晶構造解析の結果から、基質及び生成物特異性を決定する酵素活性中心構造の解明、さらに合理的な変異の導入により、C<sub>2</sub> 単位縮合数の拡大、非天然型炭素-炭素結合の形成、また、芳香環縮合系の構築など、これまで困難とされてきた酵素触媒機能の操作に挑戦した。

### 4. 研究成果

#### (1) アロエ由来新規触媒活性を有する植物ポリケタイド合成酵素

バルバロインなどアンスロン配糖体に加えて、クロモンやパイロンなど、ポリケタイドを豊富に産生する薬用植物キダチアロエ (*Aloe arborescens*) から単離した、ペンタケタイドクロモン合成酵素 (PCS) とオクタケタイド合成酵素 (OKS) は、全く新しいタイプの新規Ⅲ型 PKS 酵素である。互いに微妙に異なる配列を有するこの2つの酵素は、植物に普遍的に存在するフラボノイド生合成の鍵酵素となるカルコン合成酵素 (CHS) とはアミノ酸レベルで 60% 程度の配列相同性を示すものの、クマロイル CoA を基質としてカルコンの合成能は示さず、代わりにそれぞれ5分子あるいは8分子のマロニル CoA を直接縮合して芳香族ポリケタイドを生成する。



#### (2) ポリケタイド鎖長と生成物特異性の制御

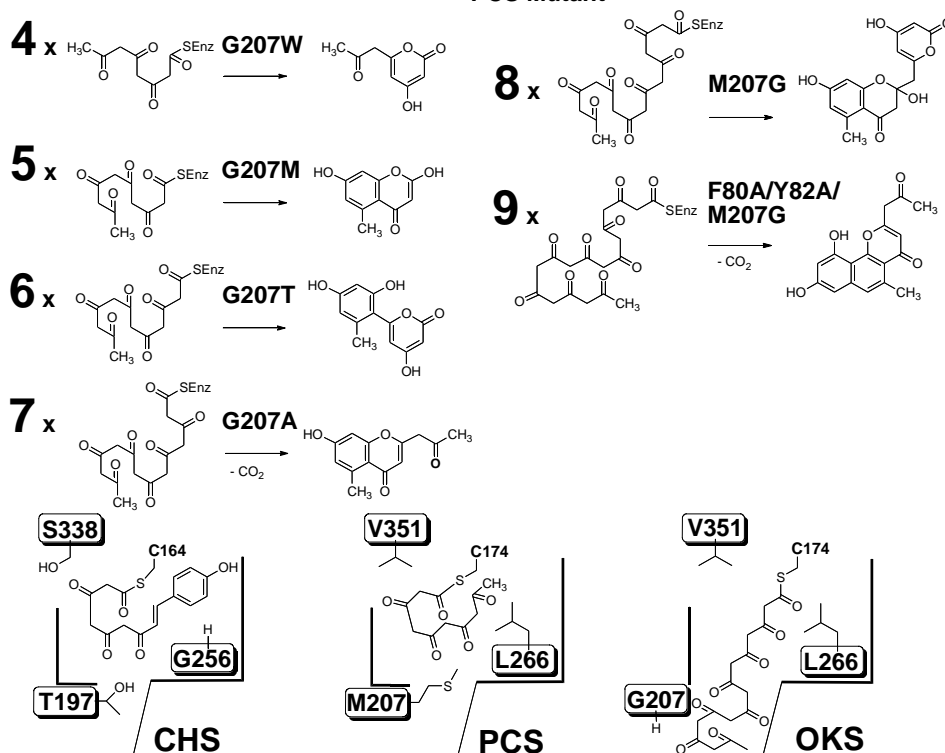
アミノ酸レベルで互いに 92% という非常に高い配列相同性を示す両酵素が、このように全く異

なる生成物を与えるのは何故か、マロニル CoA 縮合数の違いを決定する要因が何か、大変興味もたれるところである。これら2つの酵素においては、CHS の触媒残基 Cys164, His303, Asn336 がすべて保存されている一方で、活性中心キャビティを構成する3つのアミノ酸残基 Thr197, Gly256, Ser338(CHS のナンバリング)が置換されているのが特徴的である(PCS では T197M/G256L/S338V, OKS では T197G/G256L/S338V)。これら3アミノ酸残基は、機能の異なるⅢ型PKSにおいて特徴的に置換されており、酵素反応の基質や生成物特異性の決定に関与する可能性が考えられる。私はまず、CHS の Thr197 が、PCS においては Met207 に、また、OKS においては Gly207 に置換されていることに着目し、この残基に部位特異的変異を導入することにより、酵素活性に及ぼす影響を調べた。

その結果、驚くべきことに、本来5分子のマロニル CoA の縮合を触媒する PCS の、M207G 置換体では、酵素活性が劇的に変化して、8分子のマロニル CoA から SEK4/SEK4b を生成すること、逆に、OKS の G207M 置換体ではオクタケタイドの代わりにペンタケタイドを生成することを見出した。即ち、単一アミノ酸残基の置換によって、PCS と OKS の酵素機能が相互変換したことになる。そこで次に、本来8分子のマロニル CoA の縮合反応を触媒する OKS について、G207A や G207T 置換体を作成してやると、今度はそれぞれ7分子あるいは6分子のマロニル CoA を縮合するが、これらはそれぞれアロエが産生する抗ヒスタミン成分アロエニン及び抗炎症成分アロエシンの生合成前駆体となる。また、最も嵩高いアミノ酸側鎖を導入した G207W 置換体では、4分子のマロニル CoA を縮合するのみであった。以上きわめて明快な結果であり、酵素活性中心キャビティを構成する、化学的に不活性な、単一アミノ酸残基側鎖の立体的な嵩高さに応じて、ポリケタイド鎖伸長ポケットの大きさとマロニル CoA の縮合数が決定されることが明らかとなった。Ⅲ型 PKS におけるこのような縮合数の制御と分子多様性の創出はこれが最初の報告である。

#### OKS Mutant

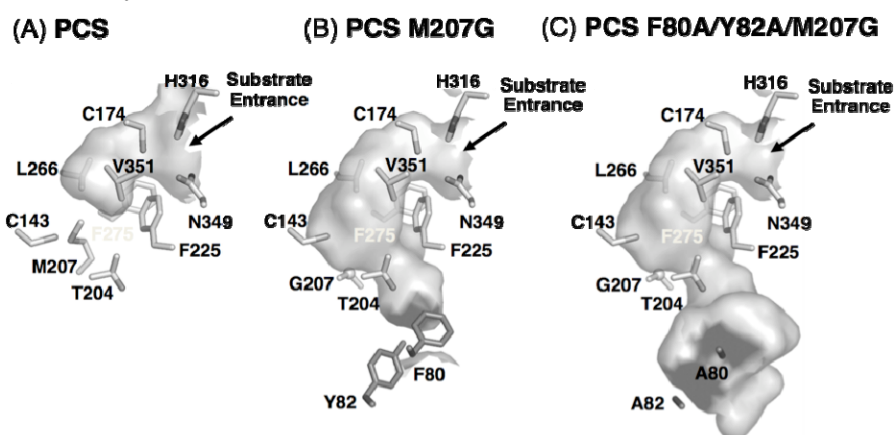
#### PCS Mutant



#### (3) 結晶構造に基づく触媒機能の拡張と新規骨格創出

三菱化学生命科学研究所の河野俊之博士との共同研究により、PCS については、それぞれ5分子あるいは8分子のマロニル CoA の縮合を触媒する、野生型及び M207G 変異型酵素の X 線結晶構造解析に 1.6 Å の分解能で成功した。まず、アミノ酸レベルで 60% の相同性を示す CHS の結晶構造との比較により、両酵素はタンパク全体ではほぼ同一の立体構造を共有する

ことが示された。しかも驚くべきことに、活性中心を構成するほとんどのアミノ酸残基を見事に重ね合わせることが可能である。一方、活性中心キャビティの大きさはPCSの方が明らかに小さく、こうしたキャビティの大きさと形状の違いが、酵素反応の基質及び生成物特異性を決定することになる。次に、野生型とM207G変異型の構造の比較により、Met207をGlyに置換することで、実際にキャビティの大きさが劇的に変化することが示された。即ち、点変異 M207G の導入により、活性部位の下側に今まで埋もれていたポケットの入り口が開いて、これによりポリケタイド鎖の伸長がさらに進行して、5分子の代わりに8分子のマロニル CoA の縮合反応が進行することになる。



活性中心キャビティを構成する3アミノ酸残基のうち、197番の残基以外にも、256番と338番の残基(CHSのナンバリング)が酵素反応の基質と生成物特異性の決定に重要な役割を担うことを明らかにした。まず、CHSにおいてクマロイル CoA の結合ポケットを構成する Gly256 は、酵素反応の開始基質の特異性を決定する残基である。Gly256 は、PCS や OKS においては嵩高い Leu266 で置換されており、この結果、両酵素はもはやクマロイル CoA を基質として受け入れることが出来ず、代わりにマロニル CoA を開始基質として酵素反応が進行することになる。一方、ポリケタイド鎖伸長の起点となる Cys164 に隣接する Ser338 は、ポリケタイド鎖の伸長方向の制御に寄与するものと考えられる。本来クマロイル CoA を開始基質として3分子のマロニル CoA を順次縮合してカルコンを生成する CHS は、マロニル CoA のみを基質とした場合、その3分子縮合によりトリケタイドパイロンを生成することが知られている。ところが驚くべきことに、CHS に点変異 S338V を導入しただけで、OKS の場合と同様に、マロニル CoA8分子の縮合反応が進行して、SEK4/SEK4b を微量生成することを見出した。しかも、その生成能は、OKS と同様な T197G/G256L/S338V 三重変異の導入で、さらに顕著に増大した。CHS 結晶構造を精査すると、活性部位キャビティの下側に埋もれているポケットの入り口が既にある程度開いているようにも見える。この結果、点変異の導入で、一部のポリケタイド中間体の先端がこのポケットに向かって伸長したものと考えられる。植物に普遍的に存在し、Ⅲ型 PKS のプロトタイプともいべき CHS が、このような単純な変異の導入によって、触媒活性を劇的に変化させることは、Ⅲ型 PKS スーパーファミリー酵素の分子進化や酵素機能の改変を考える上で大変興味深い。

本来5分子のマロニル CoA の縮合を触媒する PCS の Met207 に点変異を導入することで、マロニル CoA の縮合数を8分子まで拡大することに成功したわけであるが、結晶構造解析の結果に基づいて、活性部位の下側に新たに出現したポケットを掘り進めてキャビティを広げてやることにより、さらなる C<sub>2</sub> 単位縮合数の拡大に挑戦した。即ち、ポケットの底面を形成する Phe80, Tyr822つの残基についても同時に Ala で置換した F80A/Y82A/M207G 三重変異酵素を作成したところ、今度は9分子のマロニル CoA を縮合して、これまでに例のない非天然型新規化合物を生成することを見出した。単純な構造のⅢ型 PKS によるマロニル CoA9分子の縮合はこれが最初の例であり、しかも変異の導入により、芳香環縮合系の合成能を新たに獲得した点は特筆に値する。三重変異酵素のホモロジーモデルを作成して活性中心キャビティの構造を比較してみると、僅か3アミノ酸残基の置換により、その大きさが4倍まで拡大することが予想された。

## 5. 今後の展開

植物 PKS 酵素が示す最大の特徴の一つに、その広範な基質特異性と触媒ポテンシャルが挙げられる。Ⅲ型 PKS の反応は、立体化学が厳密に制御された精巧な酵素システムとは言い難く、むしろ単純なアシル基転移の繰り返しによる「炭素鎖伸長マシン」と捉えるのが適当かもしれない (Cys-His-Asn からなる活性中心触媒残基は、全てのⅢ型 PKS において例外なく保存されており、同一のケミストリーで炭素鎖伸長反応が進行する)。従って、こうした性質を利用して、一連の人工基質を作用させることにより、効率的な化合物ライブラリーの構築が可能になる。一方、炭素、水素、酸素原子で構成される、単純なカルボニルの化学を触媒するⅢ型 PKS に、さらに窒素などヘテロ原子を導入した人工基質を作用させれば、窒素原子の塩基性を利用した新たな炭素-炭素結合の形成も可能になる。Robinson のトロピノン合成や Heathcock のユズリハアルカロイドの化学合成にみられるように、ポリケトメチレン鎖からシッフ塩基の形成を介した分子内環化反応が連続的に進行して、複雑なアルカロイドの骨格を一挙に効率的に構築することができれば、Ⅲ型 PKS の酵素触媒機能の可能性をさらに大きく拡張することになる。

上述したように、Ⅲ型 PKS は人為的な酵素機能の制御と分子多様性創出の格好のモデルと言える。X線結晶構造解析に基づく合理的な変異の導入により、 $C_2$  単位縮合数の拡大、非天然型炭素-炭素結合や炭素-窒素結合の形成、また、芳香環縮合系の構築など、これまで困難とされてきた酵素触媒機能の操作にも展望を開きつつあるが、今後はポリケタイド鎖長をどこまで伸ばせるか、また、閉環反応の様式をいかに制御するかといった点が課題になる。結晶構造解析に基づけば、少なくともマロニル CoA12分子程度の縮合は可能であるものと予想され、実際に最近得られた予備実験の結果はこの予想を裏付けている。一方、閉環・芳香環形成反応の制御に関しては、PCS 三重変異酵素が、3環性ナフトパイロン骨格の合成能を新たに獲得した結果がヒントになる。アンスロンやアンスラキノン骨格の形成など、Ⅲ型 PKS 酵素触媒機能のさらなる拡張と、新規触媒活性を有するスーパー生体触媒の創出に引き続き挑戦したい。

## 6. 研究成果リスト

### (1) 論文(原著論文)発表

1. Hideya Tanaka, Hiroshi Noguchi, Ikuro Abe, Enzymatic Formation of Indole-Containing Unnatural Cyclic Polyprenoids by Bacterial Squalene:Hopene Cyclase, *Org. Lett.*, vol. 7, 5873-5876 (2005)
2. Ikuro Abe, Tatsuya Watanabe, Hiroshi Noguchi, Chalcone Synthase Superfamily of Type III Polyketide Synthases from Rhubarb (*Rheum palmatum*), *Proc. Japan Acad., Ser. B*, vol. 81, 434-440 (2005)
3. Ikuro Abe, Tatsuya Watanabe, Weiwei Lou, Hiroshi Noguchi, Active site residues governing substrate selectivity and polyketide chain length in aloesone synthase, *FEBS Journal*, vol. 273, 208-218 (2006)
4. Masayuki Mori, Guixin Li, Ikuro Abe, Jun Nakayama, Zhanjun Guo, Jinko Sawashita, Tohru Ugawa, Shoko Nishizono, Tadao Serikawa, Keiichi Higuchi, Seigo Shumiya, Lanosterol synthase mutations cause cholesterol deficiency-associated cataracts in the Shumiya cataract rat, *J. Clin. Invest.*, vol. 116, 395-404 (2006)
5. Ikuro Abe, Tatsuya Watanabe, Hiroyuki Morita, Toshiyuki Kohno, Hiroshi Noguchi, Engineered Biosynthesis of Plant Polyketides by Chalcone Synthase, *Org. Lett.*, vol. 8, 499-502 (2006)
6. Hideya Tanaka, Hisashi Noma, Hiroshi Noguchi, Ikuro Abe, Enzymatic formation of pyrrole-containing novel cyclic polyprenoids by bacterial squalene:hopene cyclase, *Tetrahedron Letters*, vol. 47, 3085-3089 (2006)
7. Kazunari Kondo, Asako Watanabe, Yuko Iwanaga, Ikuro Abe, Hideya Tanaka, Megumi Hamano Nagaoka, Hiroshi Akiyama, Tamio Maitani, Analysis of agaritine in mushrooms and in agaritine-administered mice using liquid chromatography-tandem mass spectrometry, *Journal of Chromatography B*, vol. 834, 55-61 (2006)

8. Ikuro Abe, Tsuyoshi Abe, Kiyofumi Wanibuchi, Hiroshi Noguchi, Enzymatic Formation of Quinolone Alkaloids by a Plant Type III Polyketide Synthase, *Org. Lett.*, vol. 8, 6063–6065 (2006)
9. Hiroyukik Morita, Shin Kondo, Tsuyoshi Abe, Hiroshi Noguchi, Shigetoshi Sugio, Ikuro Abe, Toshiyuki Kohno, Crystallization and Preliminary Crystallographic Analysis of A novel Plant Type III Polyketide Synthase That Produces Pentaketide Chromone, *Acta Cryst. F62*, 899–901 (2006)
10. Tsuyoshi Abe, Hisashi, Noma, Hiroshi Noguchi, Ikuro Abe, Enzymatic Formation of an Unnatural Methylated Triketide by Plant Type III Polyketide Synthases, *Tetrahedron Lett.*, vol. 47, 8727–8730 (2006)
11. Ikuro Abe, Tsuyoshi Abe, Weiwei Lou, Takayoshi Masuoka, Hiroshi Noguchi, Site-directed Mutagenesis of Conserved Aromatic Residues in Rat Squalene Epoxidase Yielded Mutants with Altered Substrate and Product Specificities, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 352, 259–263 (2007)
12. Ikuro Abe, Hideya Tanaka, Tsuyoshi Abe, Hiroshi Noguchi, Enzymatic Formation of Unnatural Cytokinin Analogs by Adenylate Isopentenyl- transferase from Mulberry, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 352, 795–800 (2007)
13. Kiyofumi Wanibuchi, Ping Zhang, Tsuyoshi Abe, Hiroyuki Morita, Toshiyuki Kohno, Guoshin Chen, Hiroshi Noguchi, Ikuro Abe, An Acridone-Producing Novel Multifunctional Type III Polyketide Synthase from *Huperzia serrata*, *FEBS J.*, vol. 274, 1073–1082 (2007)
14. Ikuro Abe, Hiroyuki Morita, Satoshi Oguro, Hisashi Noma, Kiyofumi Wanibuchi, Nobuo Kawahara, Yukihiko Goda, Hiroshi Noguchi, Toshiyuki Kohno, Structure-Based Engineering of a Plant Type III Polyketide Synthase: Formation of an Unnatural Nonaketide Naphthopyrone, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 129, 5976–5980 (2007)
15. Hiroyuki Morita, Shin Kondo, Satoshi Oguro, Hiroshi Noguchi, Shigetoshi Sugio, Ikuro Abe, Toshiyuki Kohno, Structural insight into chain length control and product specificity of pentaketide chromone synthase from *Aloe arborescens*, *Chemistry & Biology*, vol. 14, 359–369 (2007)
16. T. Abe, H. Morita, H. Noma, T. Kohno, H. Noguchi, I. Abe, Structure Function Analysis of Benzalacetone Synthase from *Rheum palmatum*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 17, 3161–3166 (2007)
17. H. Morita, S. Kondo, R. Kato, K. Wanibuchi, H. Noguchi, S. Sugio, I. Abe, T. Kohno, Crystallization and Preliminary Crystallographic Analysis of an Acridone-Producing Novel Multifunctional Type III Polyketide Synthase from *Huperzia serrata*, *Acta Crystallogr.*, F63, 576–578 (2007)
18. H. Morita, S. Kondo, R. Kato, K. Wanibuchi, H. Noguchi, S. Sugio, I. Abe, T. Kohno, Crystallization and Preliminary Crystallographic Analysis of an Octaketide-Producing Plant Type III Polyketide Synthase, *Acta Crystallogr.*, F63, 947–949 (2007)
19. H. Morita, Y. Mizuuchi, , T. Abe, T. Kohno, H. Noguchi, I. Abe, Cloning and Functional Analysis of a Novel Aldo-Keto Reductase from *Aloe arborescens*, *Biol. Pharm. Bull.*, vol. 30, 2262–2267 (2007)
20. 阿部郁朗, スクアレン環化酵素の生合成工学, *薬学雑誌*, vol. 128, 1109–1118 (2008)
21. H. Morita, M. Tanio, S. Kondo, R. Kato, K. Wanibuchi, H. Noguchi, S. Sugio, I. Abe, T. Kohno, Crystallization and Preliminary Crystallographic Analysis of a Plant Type III Polyketide Synthase that Produces Benzalacetone, *Acta Crystallogr.*, F64, 304–306 (2008)
22. S. Shi, H. Morita, K. Wanibuchi, Y. Mizuuchi, H. Noguchi, I. Abe, Enzymatic Synthesis of Plant Polyketides, *Curr. Org. Synth.*, vol. 5, 250–266 (2008)
23. Ikuro Abe, Engineered Biosynthesis of Natural Products, *Chem. Pharm. Bull.*, vol. 56, 1505–1514 (2008)

24. Yuusuke Mizuuchi, Yoshihiko Shimokawa, Kiyofumi Wanibuchi, Hiroshi Noguchi, Ikuro Abe, Structure Function Analysis of Novel Type III Polyketide Syntheses from *Arabidopsis thaliana*, *Bio. Pharm. Bull.*, vol. 31, 2205-2210 (2008)
25. She-Po Shi, K. Wanibuchi, H. Morita, K. Endo, H. Noguchi, I. Abe, Enzymatic Formation of Unnatural Novel Chalcone, Stilbene, and Benzophenone Scaffolds by Plant Type III Polyketide Synthase, *Organic Letters*, vol. 11, 551-554 (2009)
26. Yuusuke Mizuuchi, She-Po Shi, Kiyofumi Wanibuchi, Akiko Kojima, Hiroyuki Morita, Hiroshi Noguchi, Ikuro Abe, Enzymatic Formation of Unnatural Novel Polyketide Scaffolds by Plant Type III Polyketide Synthase, *Tetrahedron Letters*, in press
27. She-Po Shi, Hiroyuki Morita, Kiyofumi Wanibuchi, Hiroshi Noguchi, Ikuro Abe, Novel Type III Polyketide Synthases from *Aloe arborescens*, *FEBS J.* in press

## (2)特許出願

研究期間累積件数:3件

1. 発明者:阿部郁朗, 安部剛史, 野口博司  
 発明の名称:4-ヒドロキシ-2-キノリノン類の酵素合成法  
 出願人:独立行政法人科学技術振興機構  
 出願日:2006年6月22日  
 出願番号:特願 2006-172160
2. 発明者:阿部郁朗, 野口博司  
 発明の名称:アロエソン合成酵素  
 出願人:独立行政法人科学技術振興機構  
 出願日:2007年1月24日  
 出願番号:特願 2007-014183
3. 発明者:阿部郁朗  
 発明の名称:非天然型デカケタイドを産生する植物ポリケタイド合成酵素  
 出願人:独立行政法人科学技術振興機構  
 出願日:2007年3月13日  
 出願番号:特願 2007-062770

## (3)その他の成果

### (A)学会発表

1. 阿部郁朗、天然薬物の生合成工学、第15回天然薬物の開発と応用シンポジウム(東京)(2005年11月10-11日)
2. 阿部郁朗、二次代謝酵素の機能開拓と新規生物活性物質の創製、植物科学研究プロジェクトシンポジウム(東京)(2005年12月2日)
3. Ikuro Abe, Structure and function of plant type III polyketide synthases, International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2005), Symposium on "Natural Product Biosynthesis", Honolulu, Hawaii, USA (2005/12/15-20)
4. 阿部郁朗、植物ポリケタイド合成酵素を利用した非天然型新規化合物ライブラリー構築、日本農芸化学会2006年度大会 新資源生物変換研究会シンポジウム(京都)(2006年3月28日)
5. 森田洋行、近藤伸、小黒聡史、野口博司、杉尾成俊、阿部郁朗、河野俊之、ペンタケタイドクロモン合成酵素のX線結晶構造解析、日本薬学会第126年会(仙台)(2006年3月28-30日)
6. 野間久史、田中秀弥、野口博司、阿部郁朗、植物由来オキドスクアレン閉環酵素を用いた複素環含有非天然型環状ポリプレノイドの合成、日本薬学会第126年会(仙台)

(2006年3月28-30日)

7. 田中秀弥、野口 博司、阿部郁朗、微生物由来スクアレン閉環酵素を用いた複素環含有非天然型環状ポリプレノイドの合成、日本薬学会第 126 年会(仙台)(2006年3月28-30日)
8. 阿部郁朗、渡辺 達也、小黒 聡史、安部 剛史、野口 博司、植物ポリケタイド合成酵素の生合成工学、日本薬学会第 126 年会(仙台)(2006年3月28-30日)
9. 阿部郁朗、天然薬物の生合成工学、第 41 回天然物化学談話会(北海道日高)(2006年7月3-5日)
10. Ikuro Abe, Satoshi Oguro, Tatsuya Watanabe, Hiroshi Noguchi, ENGINEERED BIOSYNTHESIS OF PLANT POLYKETIDES, ICOB-5 & ISCNP-25 IUPAC International Conference on Biodiversity and Natural Products, Kyoto, Japan (2006/7/23-28)
11. Ikuro Abe, Hisashi Noma, Hideya Tanaka, Hiroshi Noguchi, ENGINEERED BIOSYNTHESIS OF "SUPRANATURAL STEROIDS", ICOB-5 & ISCNP-25 IUPAC International Conference on Biodiversity and Natural Products, Kyoto, Japan (2006/7/23-28)
12. Tsuyoshi Abe, Hiroyuki Morita, Ikuro Abe, Atsushi Hoshino, Shigeru Iida, and Hiroshi Noguchi, Function of CHS-A and CHS-B in *Ipomoea purpurea*, ICOB-5 & ISCNP-25 IUPAC International Conference on Biodiversity and Natural Products, Kyoto, Japan (2006/7/23-28)
13. Ikuro Abe, Engineered Biosynthesis of Plant Polyketides, ICOB-5 & ISCNP-25 IUPAC International Conference on Biodiversity and Natural Products, Kyoto, Japan (2006/7/27)
14. Tsuyoshi Abe, Satoshi Oguro, Hiroshi Noguchi, Ikuro Abe, Engineered Biosynthesis of Plant Polyketides, 232nd American Chemical Society National Meeting & Exposition, San Francisco, CA, USA (2006/9/10-14)
15. Hisashi Noma, Hideya Tanaka, Hiroshi Noguchi, Ikuro Abe, Enzymatic Synthesis of Unnatural Novel Cyclic Polyprenoids by Bacterial Squalene Cyclase, 232nd American Chemical Society National Meeting & Exposition, San Francisco, CA, USA (2006/9/10-14)
16. 阿部郁朗、二次代謝酵素の機能開拓と非天然型新規化合物ライブラリーの構築、今後の課題と展望、第 48 回天然有機化合物討論会(仙台)(2006年10月11-13日)
17. 阿部郁朗、生合成酵素の精密機能解析を基盤とする非天然型新規化合物ライブラリーの構築、第 3 回コンビナトリアルバイオエンジニアリング会議(大阪)(2006年11月10日)
18. 阿部郁朗、二次代謝酵素の機能開拓と非天然型新規化合物ライブラリーの構築、今後の課題と展望、第 16 回天然薬物の開発と応用シンポジウム(札幌)(2006年11月16-17日)
19. 野間久史、小黒聡史、川原信夫、合田幸広、野口博司、阿部郁朗、アロエ由来 III 型ポリケタイド合成酵素が生産する新規ノナケタイドの構造解析、日本薬学会第 127 年会シンポジウム 36(富山)(2007年3月28-30日)
20. 安部剛史、渡辺達也、野口博司、阿部郁朗、アロエ由来新規ポリケタイド(アルドケト)還元酵素、日本薬学会第 127 年会シンポジウム 36(富山)(2007年3月28-30日)
21. 鰐淵清史、安部剛史、野口博司、阿部郁朗、植物ポリケタイド合成酵素を用いた非天然型新規アルカロイドの創出、日本薬学会第 127 年会シンポジウム 36(富山)(2007年3月28-30日)
22. 水内優祐、野口博司、阿部郁朗、アロエ由来新規 III 型ポリケタイド合成酵素、日本薬学会第 127 年会シンポジウム 36(富山)(2007年3月28-30日)
23. 阿部郁朗、植物ポリケタイド合成酵素の生合成工学、日本薬学会第 127 年会シンポジウム 36(富山)(2007年3月28-30日)
24. 阿部郁朗、生合成機構の解明から有用物質生産系の構築へ、日本薬学会第 127 年会シンポジウム 36(富山)(2007年3月30日)



25. Ikuro Abe, Enzymatic Synthesis of Cyclic Triterpenes, TERPNET 2007 8th International Meeting on Biosynthesis and Function of Isoprenoids, Strasbourg, France (2007/4/30-5/4)
26. 森田洋行、鰐淵清史、野口博司、阿部郁朗、河野俊之、ペンタケタイドクロモン合成酵素の機能改変酵素による非天然型新規ノナケタイドの生産、第 7 回日本蛋白質科学会年会(仙台)(2007 年 5 月 26 日)
27. 阿部郁朗、植物ポリフェノールの生合成工学、第 6 回国際バイオ EXPO・バイオアカデミックフォーラム(東京)(2007 年 6 月 20 - 22 日)
28. 鰐淵清史、野口博司、阿部郁朗、キダチアロエ由来ペンタケタイドクロモン合成酵素の機能改変、平成 19 年度日本薬学会東海支部大会(岐阜)(2007 年 7 月 7 日)
29. 水内優祐、野口博司、阿部郁朗、キダチアロエ由来アロエソン合成酵素の機能解析、平成 19 年度日本薬学会東海支部大会(岐阜)(2007 年 7 月 7 日)
30. 鰐淵清史、野口博司、阿部郁朗、III 型ポリケタイド合成酵素の機能改変と非天然型デカケタイドの生産、日本生薬学会第 54 回年会(名古屋)(2007 年 9 月 14 - 15 日)
31. 水内優祐、野口博司、阿部郁朗、シロイヌナズナ由来新規 III 型ポリケタイド合成酵素の機能解析、日本生薬学会第 54 回年会(名古屋)(2007 年 9 月 14 - 15 日)
32. 阿部郁朗、天然薬物の生合成工学、日本生薬学会第 54 回年会(名古屋)(2007 年 9 月 15 日)
33. 森田洋行、鰐淵清史、近藤伸、小黑聡史、野間久史、野口博司、杉尾成俊、河野俊之、阿部郁朗、植物由来新規 III 型ポリケタイド合成酵素の結晶構造の解明と機能改変、第 49 回天然有機化合物討論会(札幌)(2007 年 9 月 19 - 21 日)
34. 阿部郁朗、植物ポリフェノールの生合成工学:ポリケタイド合成酵素の精密機能解析を基盤とする物質生産、科学技術振興機構中部公立薬学系3大学新技術説明会(東京)(2007 年 11 月 2 日)
35. 阿部郁朗、天然薬物の生合成工学、第 28 回富山大学和漢医薬学総合研究所特別セミナー(富山)(2007 年 12 月 1 日)
36. 阿部郁朗、天然物の生合成工学に関する研究、第 128 回日本薬学会年会(横浜)(2008 年 3 月 28 日)
37. 鰐淵清史、朝岡雅博、野口博司、阿部郁朗、結晶構造に基づく植物ポリケタイド合成酵素の機能改変、第 128 回日本薬学会年会(横浜)(2008 年 3 月 28 日)
38. 朝岡雅博、鰐淵清史、野口博司、阿部郁朗、植物ポリケタイド合成酵素の機能改変と非天然型ウンデカケタイドの生産、第 128 回日本薬学会年会(横浜)(2008 年 3 月 28 日)
39. 史社坡、遠藤康平、川原信夫、合田幸広、野口博司、阿部郁朗、植物ポリケタイド合成酵素を用いた非天然型新規化合物の創出、第 128 回日本薬学会年会(横浜)(2008 年 3 月 28 日)
40. 水内優祐、野口博司、阿部郁朗、アロエ由来新規ポリケタイド合成酵素の機能解析、第 128 回日本薬学会年会(横浜)(2008 年 3 月 28 日)
41. 下川良彦、岸俊輔、野口博司、阿部郁朗、植物由来新規ポリケタイド合成酵素遺伝子の探索、第 128 回日本薬学会年会(横浜)(2008 年 3 月 28 日)
42. Ikuro Abe, Engineered Biosynthesis of Plant Polyphenols, 4th Japan-Korea-China Joint Seminar on Pharmacognosy, Gangneung, Korea (2008/6/19)
43. Ikuro Abe, Engineered Biosynthesis of Plant Polyketides, 7th Japan-US Seminar, Biosynthesis of Natural Products, "Enzymology, Structural Biology, and Drug Discovery", San Diego, USA (2008/6/22)
44. 朝岡雅博、史社坡、野口博司、阿部郁朗、植物ポリケタイド合成酵素を用いた非天然型新規化合物の創出、日本薬学会東海支部大会(名古屋)(2008 年 7 月 5 日)
45. 水内優祐、野口博司、阿部郁朗、アロエ由来多機能性新規ポリケタイド合成酵素の機能解析、日本薬学会東海支部大会(名古屋)(2008 年 7 月 5 日)
46. 下川良彦、野口博司、阿部郁朗、セイヨウオトギリソウ由来ポリケタイド合成酵素の機能

- 解析、日本薬学会東海支部大会(名古屋)(2008年7月5日)
47. 鰐淵清史、野口博司、阿部郁朗、結晶構造に基づくアロエ由来ポリケタイド合成酵素の機能改変、日本薬学会東海支部大会(名古屋)(2008年7月5日)
  48. 森田洋行、野口博司、杉尾成俊、河野俊之、野口博司、阿部郁朗、ダイオウ由来ベンザルアセトン合成酵素の結晶構造解析、日本薬学会東海支部大会(名古屋)(2008年7月5日)
  49. Hiroyuki Morita, Michikazu Tanio, Shin Kondo, Ryohei Kato, Kiyofumi Wanibuchi, Hiroshi Noguchi, Shigetoshi Sugio, Ikuro Abe, Toshiyuki Kohno, Crystal Structure of a Plant Type III Polyketide Synthase that Produce Benzalacetone, 5th International Conference on Plant Metabolomics, Yokohama, Japan (2008/7/15)
  50. 水内優祐、森田洋行、野口博司、阿部郁朗、アロエ由来新規ポリケタイド合成酵素の構造機能解析、日本生薬学会第55回年会(長崎)(2008年9月19日)
  51. 下川良彦、森田洋行、野口博司、阿部郁朗、セイヨウオトギリソウ由来ポリケタイド合成酵素の構造機能解析、日本生薬学会第55回年会(長崎)(2008年9月19日)
  52. 朝岡雅博、森田洋行、野口博司、阿部郁朗、結晶構造に基づく植物ポリケタイド合成酵素の機能改変、ウンデカケタイドの生産、日本生薬学会第55回年会(長崎)(2008年9月19日)
  53. 鰐淵清史、森田洋行、野口博司、阿部郁朗、結晶構造に基づく植物ポリケタイド合成酵素の機能改変、ドデカケタイドの生産、日本生薬学会第55回年会(長崎)(2008年9月19日)
  54. 森田洋行、野口博司、杉尾成俊、河野俊之、阿部郁朗、ダイオウ由来ベンザルアセトン合成酵素の結晶構造解析、日本生薬学会第55回年会(長崎)(2008年9月19日)
  55. 猿渡隆佳、鰐淵清史、野口博司、阿部郁朗、結晶構造に基づく植物ポリケタイド合成酵素の機能改変、基質入口への変異導入、日本生薬学会第55回年会(長崎)(2008年9月19日)
  56. 山下誠、史社坡、野口博司、阿部郁朗、植物ポリケタイド合成酵素を用いた非天然型新規化合物の創出、日本生薬学会第55回年会(長崎)(2008年9月19日)
  57. 森田洋行、鰐淵清史、安部剛史、野口博司、杉尾成俊、河野俊之、阿部郁朗、ベンザルアセトンの骨格を構築する植物ポリケタイド合成酵素の構造と機能、日本生薬学会第55回年会(長崎)(2008年9月19日)
  58. 森田洋行、野口博司、杉尾成俊、河野俊之、阿部郁朗、ダイオウ由来ベンザルアセトン合成酵素の結晶構造解析と反応機構、第17回天然薬物の開発と応用シンポジウム(福岡)(2008年11月14日)
  59. 鰐淵清史、森田洋行、野口博司、阿部郁朗、キダチアロエ由来ポリケタイド合成酵素の結晶構造に基づく機能改変、第17回天然薬物の開発と応用シンポジウム(福岡)(2008年11月14日)
  60. 森田洋行、史社坡、野口博司、阿部郁朗、植物ポリケタイド合成酵素の潜在的触媒能力を利用した非天然型新規化合物の創出、第12回生体触媒化学シンポジウム(船橋)(2008年12月4日)
  61. 鰐淵清史、森田洋行、野口博司、阿部郁朗、結晶構造に基づく植物ポリケタイド合成酵素の触媒機能拡張、第12回生体触媒化学シンポジウム(船橋)(2008年12月4日)
  62. 稲葉尋隆、森田洋行、野口博司、阿部郁朗、ウコン由来新規ポリケタイド合成酵素遺伝子の探索、平成20年度日本薬学会東海支部例会(静岡)(2008年12月6日)
  63. 遠藤良祐、森田洋行、野口博司、阿部郁朗、トウゲシバ由来ポリケタイド合成酵素を用いた非天然型新規アルカロイドの創出、平成20年度日本薬学会東海支部例会(静岡)(2008年12月6日)
  64. 山下誠、森田洋行、野口博司、阿部郁朗、植物ポリケタイド合成酵素を用いた非天然型新規クルクミン誘導体の創出、平成20年度日本薬学会東海支部例会(静岡)(2008年12月6日)

65. 猿渡隆佳、鰐淵清史、森田洋行、野口博司、阿部郁朗、結晶構造に基づくアロエ由来オクタケタイド合成酵素の機能改変、I264 及び L266 への部位特異的変異の導入、平成 20 年度日本薬学会東海支部例会(静岡)(2008 年 12 月 6 日)
66. 朝岡雅博、鰐淵清史、森田洋行、野口博司、阿部郁朗、結晶構造に基づくアロエ由来オクタケタイド合成酵素の機能改変、F80A/Y82A/N222G 三重変異の導入、平成 20 年度日本薬学会東海支部例会(静岡)(2008 年 12 月 6 日)
67. 下川良彦、鰐淵清史、森田洋行、野口博司、阿部郁朗、アロエ由来ポリケタイド合成酵素に特徴的な 304PPE 挿入配列への欠損変異の導入、平成 20 年度日本薬学会東海支部例会(静岡)(2008 年 12 月 6 日)
68. 下川良彦、森田洋行、野口博司、阿部郁朗、結晶構造に基づくダイオウ由来ベンザルアセトン合成酵素の機能改変、第 129 回日本薬学会年会(京都)(2009 年 3 月 27 日)
69. 朝岡雅博、鰐淵清史、森田洋行、野口博司、阿部郁朗、結晶構造に基づくアロエ由来オクタケタイド合成酵素の機能改変、ポリケタイド鎖伸長ポケットの構造修飾、第 129 回日本薬学会年会(京都)(2009 年 3 月 27 日)
70. 猿渡隆佳、鰐淵清史、森田洋行、野口博司、阿部郁朗、結晶構造に基づくアロエ由来オクタケタイド合成酵素の機能改変、基質導入トンネルの構造修飾、第 129 回日本薬学会年会(京都)(2009 年 3 月 27 日)
71. 鰐淵清史、Radhakrishnan Edayileveetil、森田洋行、野口博司、阿部郁朗、非天然型ポリケタイドの大腸菌を用いたコンビナトリアル物質生産系の構築、第 129 回日本薬学会年会(京都)(2009 年 3 月 27 日)
72. 山下誠、遠藤良佑、史社坡、森田洋行、野口博司、阿部郁朗、植物ポリケタイド合成酵素の潜在的触媒能力を利用した非天然型新規アルカロイド骨格の創出、第 129 回日本薬学会年会(京都)(2009 年 3 月 27 日)
73. 史社坡、鰐淵清史、森田洋行、野口博司、阿部郁朗、植物ポリケタイド合成酵素の潜在的触媒能力を利用した非天然型新規カルコン及びスチルベン骨格の創出、第 129 回日本薬学会年会(京都)(2009 年 3 月 27 日)
74. 森田洋行、陳静、野口博司、杉尾成俊、河野俊之、阿部郁朗、ダイオウ由来ベンザルアセトン合成酵素:変異型酵素の結晶構造解析、第 129 回日本薬学会年会(京都)(2009 年 3 月 27 日)
75. Radhakrishnan Edayileveetil、Soumya Das、野口博司、阿部郁朗、高等植物由来新規ポリケタイド合成酵素のクローニングと機能解析、第 129 回日本薬学会年会(京都)(2009 年 3 月 27 日)
76. 稲葉尋高、鰐淵清史、Radhakrishnan Edayileveetil、Soumya Das、野口博司、阿部郁朗、ウコン由来新規ポリケタイド合成酵素のクローニングと機能解析、第 129 回日本薬学会年会(京都)(2009 年 3 月 27 日)
77. 阿部郁朗、植物ポリケタイド合成酵素の生合成工学、日本化学会第 89 春期年会シンポジウム 先端ウォッチング「生合成工学—複雑な構造を持つ生物活性天然物の大量供給を目指して」(東京)(2009 年 3 月 27 日)
78. 阿部郁朗、天然薬物の生合成工学、第 129 回日本薬学会年会シンポジウム「創薬をめざした機能性天然分子の探索と開発、ケミカルバイオロジー研究の最前線」(京都)(2009 年 3 月 28 日)

(B) 受賞

1. 日本生薬学会 学術貢献賞 (2007 年 9 月 15 日)
2. 日本薬学会 学術振興賞 (2008 年 3 月 28 日)

(C) 著作物

1. 阿部郁朗, 天然薬物の生合成工学, 薬事日報, 2006 年 2 月 15 日
2. 阿部郁朗, 植物ポリケタイド合成酵素の生合成工学, ファルマシア, vol. 42, 563-567 (2006)

3. Ikuro Abe, Engineered Biosynthesis of Plant Polyketides, ACS Symposium Series #955, Polyketides: Synthesis, Biological Activity and Genetic Engineering, S. Baerson and A. Rimando, eds., American Chemical Society, Washington, DC, 109–127 (2007)
4. Ikuro Abe, Enzymatic Synthesis of Cyclic Triterpenes, Nat. Prod. Rep., vol. 24, 1311–1331 (2007)
5. 阿部郁朗, 植物ポリケタイド合成酵素による分子多様性の創出, 蛋白質核酸酵素, vol. 52, 996–1002 (2007)
6. 阿部郁朗, トリテルペン、ステロール, 天然物化学—植物編, 山村庄亮, 長谷川宏司編著, アイピーシー, pp. 370–375 (2007)
7. 阿部郁朗, 植物ポリケタイド合成酵素の触媒機能の制御, 有機合成化学協会誌, vol. 66, 683–693 (2008)