

## 天然物化学分野

Division of Natural Products  
Chemistry

教授	森田 洋行	Professor	Hiroyuki Morita (Ph.D.)
准教授	伊藤 卓也	Associate Professor	Takuya Ito (Ph.D.)
助教	松井 崇	Assistant Professor	Takashi Matsui (Ph.D.)

## ◇研究目的

本分野は、天然物化学や生物有機化学、構造生物学、計算化学、酵素工学等の多岐に渡る分野の方法論を駆使して、和漢薬や天然薬物に対する科学的知見を得ることで、創薬等に貢献していくことを目的としている。現在、化合物の分子多様性の創出を目指した天然生理活性分子の生合成に関わる酵素の応用研究と、新規医薬品の開発を指向した天然資源からの新規生理活性分子の探索研究を中心に、下記のテーマを行っている。

## ◇研究概要

## I) 天然有機化合物の生合成と酵素工学

- 1) 植物ポリケタイド骨格形成酵素群の精密機能解析と立体構造を基盤とした触媒機能の拡張
- 2) 和漢薬生理活性分子の生合成に関わる新規酵素群の異種発現系の構築と超精密機能解析
- 3) 微生物由来インドールプレニル基転移酵素の立体構造基盤の確立と機能改変
- 4) 新規有用類縁体の創製を指向した放線菌由来生物活性物質の生合成研究

## II) 和漢薬などの天然生理活性分子の単離・構造決定

- 1) Vpr 阻害活性を指標とした天然薬物からの HIV 感染症治療薬候補分子の探索
- 2) FtsZ 阻害活性を基盤とした天然薬物からの抗生物質候補分子の探索
- 3) 伝統薬物からの抗がん・抗菌活性を有する物質の探索とそれらからの誘導体の合成
- 4) 未利用薬用資源の探索

## III) 構造生物学を基盤とした生理活性分子の薬理活性発現機構の解析

- 1) 新規抗菌剤開発へ向けた細菌蛋白質-天然物由来化合物との複合体結晶構造解析
- 2) 新規抗ウイルス薬開発へ向けたウイルス蛋白質-天然物由来化合物との複合体結晶構造解析
- 3) アセチルコリンエステラーゼと天然生理活性分子との複合体結晶構造解析

## ◇原著論文

- 1) Win N. N., Ito T., Matsui T., Aimaiti S., Kodama T., Ngwe H., Okamoto Y., Tanaka M., Asakawa Y., Abe I., Morita H.: Isopimarane Diterpenoids from *Kaempferia pulchra* Rhizomes Collected in Myanmar and Their Vpr Inhibitory Activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 26: 1789–1793, 2016. doi: 10.1016/j.bmcl.2016.02.036.
- 2) Mori T., Zhang L., Awakawa T., Hoshino, S., Okada M., Morita H., Abe I.: Manipulation of Prenylation Reactions by Structure-Based Engineering of Bacterial Indolactam Prenyltransferases. *Nature Commun.*, 7: 10849, 2016. doi:10.1038/ncomms10849.
- 3) Yang X., Matusi T., Kodama T., Mori T., Zhou X., Taura F., Noguchi H., Abe I., Morita H.: Structural Basis for Olivetolic Acid Formation by A Polyketide Cyclase from *Cannabis sativa*.

- FEBS J., 283: 1088–1106, 2016. doi: 10.1111/febs.13654.
- 4) Hoai N. T., Duc H. V., Phu N. D., Kodama T., Ito T., Morita H.: A New Iridoid from Aerial Parts of *Hedyotis pilulifera*. Nat. Prod. Comm., 11: 365–367, 2016.
  - 5) Awouafack M. D., Tchuenguem R. T., Ito T., Dzoyem J. P., Tane P., Morita H.: A New Isoflavanol from The Fruits of *Kotschyia strigosa* (Fabaceae). Helv. Chim. Acta, 99: 321–324, 2016. doi: 10.1002/hlca.201500508.
  - 6) Nguekeu Y. M., Ndontsa B. L., Mbouanguere R., Awouafack M. D., Ito T., Tane P., Morita H.: A New Alkenylmethylresorcinol from The Fruits of *Ardisia kivuensis*. Nat. Prod. Comm., 11: 661–662, 2016.
  - 7) Nagata T., Win N. N., Long L. X., Miwa T., Okumura T., Fushimi H., Morita H., Shimada Y.: Anti Cancer Effect of *Saxifraga stolonifera* Meeb. Journal of clinical & experimental pharmacology, 6:1000211, 2016. doi: 10.4172/2161-1459.1000211.
  - 8) Ito T., Nisa K., Kodama T., Tanaka M., Okamoto Y., Ismail, Morita H.: Two New Cyclopentenones and A New Furanone from *Baekkea frutescens* and Their Cytotoxicities. Fitoterapia, 112: 132–135, 2016. doi: 10.1016/j.fitote.2016.05.017
  - 9) Ito T., Aimaiti S., Win N. N., Kodama T., Morita H.: New Sesquiterpene Lactones, Vernoniolides A and B, from The Seeds of *Vernonia anthelmintica* in Uyghur and Their Antiproliferative Activities. Bioorg. Med. Chem. Lett., 26: 3608–3611, 2016. doi: 10.1016/j.bmcl.2016.06.009.
  - 10) Nguyen H. M., Ito T., Win N. N., Kodama T., Hung V. Q., Nguyen H. T., Morita H.: New Antibacterial Sesquiterpene Aminoquinones from A Vietnamese Marine Sponge of *Spongia* sp. Phytochemistry Lett., 17: 288–292, 2016. doi: 10.1016/j.phytol.2016.08.012.
  - 11) Win N. N., Ito T., Win Y. Y., Ngwe H., Kodama T., Abe I., Morita H.: Quassinoids: Viral Protein R Inhibitors from *Picrasma javanica* Bark Collected in Myanmar. Bioorg. Med. Chem. Lett., 26: 4620–4624, 2016. doi: 10.1016/j.bmcl.2016.08.055.
  - 12) Taura F., Iijima M., Yamanaka E., Takahashi H., Kenmoku H., Saeki H., Morimoto S., Asakawa Y., Kurosaki F., Morita H.: A Novel Class of Plant Type III Polyketide Synthase Involved in Orsellinic Acid Biosynthesis from *Rhododendron dauricum*. Front. Plant Sci., 7: 1452, 2016. doi: 10.3389/fpls.2016.01452
  - 13) Nguyen H. T., Ho D. V., Hung V. Q., Trang H. X., Kodama T., Ito T., Morita H., Raal A.: The Components from Aerial Parts of *Sarcosperma affinis* Gagnep. and Their Antibacterial Activities. Cogent Chemistry, 2: 1254421, 2016. doi:10.1080/23312009.2016.1254421.
  - 14) Mori T., Awakawa K., Shimomura T., Saito Y., Yang D., Morita H., Abe I.: Structural Insight into The Enzymatic Formation of Bacterial Stilbene. Cell. Chem. Biol., 23: 1468–1479, 2016. doi: 10.1016/j.chembiol.2016.10.010.
  - 15) Nguyen H. T., Ho D. V., Vo H. Q., Le A. T., Nguyen H. M., Kodama T., Ito T., Morita H., Rall A.: Antibacterial Activities of Chemical Constituents from The Aerial Parts of *Hedyotis pilulifera* (Pit.). Pharmaceutical Biology, 55: 787–791, 2017. doi:10.1080/13880209.2017.1279673.
  - 16) Ito T., Nisa K., Rakainsa S. K., Subehan L., Morita H.: New Phloroglucinol Derivatives from Indonesian *Baekkea frutescens*. Tetrahedron, 73: 1177–1181, 2017. doi:10.1016/j.tet.2017.01.016.
  - 17) Shoji M., Woo S., Masuda A., Win N. N., Ngwe H., Takahashi E., Kido H., Morita H., Ito T., Kuzuhara T.: Anti-influenza Virus Activity of Extracts from Stems of *Jatropha multifida* Linn. Collected in Myanmar. BMC Complem. Altern. Med., 17: 96, 2017. doi: 10.1186/s12906-017-1612-8.

◇学会報告 (\*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- \* 1) Morita H.: Prenylation of alkaloids by exploiting indole prenyltransferase for drug discovery. 55<sup>th</sup> Anniversary of National Institute of Medicinal Material Conference; 2016 Apr 13-14; Hanoi. (Invited lecture)
- 2) Ito T., Nisa K., Morita H.: Phytochemical Constituents of *Baekkea frutescens* Collected in Indonesia. International Symposium on Natural Products for the Future 2016; 2016 Sep 1-4; Tokushima.
- 3) Woo S., Ito T., Win N. N., Masuda A., Ngwe H., Kuzuhara T., Morita H., Shoji M.: Anti-influenza activity of extracts from the stems of *Jatropha multifida* collected in Myanmar. The First International Symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network; 2016 Sep 12-13;

- Toyama.
- 4) Nguyen H. M., Ito T, Win N. N., Kodama T., Hung V. Q., Nguyen H. T., Morita H.: New antibacterial sesquiterpene aminoquinones from a Vietnamese marine sponge of *Spongia* sp. The First International Symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network; 2016 Sep 12-13; Toyama.
  - 5) Ito T.: Biological active constituents from traditional medicinal plants in Southeast Asia. The First International Symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network; 2016 Sep 12-13; Toyama.
  - \* 6) Woo S.: Anti-influenza activity of extracts from the stems of *Jatropha multifida* collected in Myanmar. Korea-China-Japan Joint Symposium in Pharmaceutical Sciences; 2016 Sep 28; Jecheon. (Invited lecture)
  - \* 7) Morita H.: Crystal structure analysis of novel plant cyclase. Korea-China-Japan Joint Symposium in Pharmaceutical Sciences; 2016 Sep 28; Jecheon. (Invited lecture)
  - 8) Woo S., Ito T., Win N. N., Masuda A., Ngwe H., Kuzuhara T., Morita H., Shoji M.: Anti-influenza activity of extracts from the stems of *Jatropha multifida* collected in Myanmar. International Meeting 2016 of the Plant Resources Society of Korea; 2016 Sep 29; Jecheon.
  - \* 9) Morita H.: Manipulation of plant polyketide-producing enzymes to produce new compounds. International Meeting 2016 of the Plant Resources Society of Korea; 2016 Sep 29; Jecheon. (Invited lecture)
  - 10) Woo S., Win N. N., Ito T., Morita H.: Anti-influenza activity of extracts from the stems of *Jatropha multifida* collected in Myanmar. The 6<sup>th</sup> International Symposium in Phytochemicals – Bioactivities and Disease Prevention of Phytochemicals and Natural Products for Health; 2016 Nov 25-26; Chiayi.
  - \* 11) Morita H.: Structure basis for novel plant polyketide cyclase. The 6<sup>th</sup> International Symposium in Phytochemicals – Bioactivities and Disease Prevention of Phytochemicals and Natural Products for Health; 2016 Nov 25-26; Chiayi. (Invited lecture)
  - \* 12) Morita H.: Manipulation of plant polyketide-producing enzymes to produce new compounds. The 1<sup>st</sup> International Conference on Environmental Science and Pollution for 96<sup>th</sup> Anniversary of University of Yangon; 2016 Dec 12-13; Yangon. (Keynote lecture)
  - 13) Senda K. R., Ito T., Morita H.: New diterpenoids from *Plectranthus scutellarioides* collected in Indonesia 日本薬学会第 137 年会, 2017, Mar 25-27, 仙台.
  - 14) Win N. N., Ito T., Kodama T., Win Y. Y., Ngwe H., Morita H.: Quassinoids: Viral Protein R Inhibitors from *Picrasma javanica* Bark Collected in Myanmar. 日本薬学会第137年会, 2017, Mar 25-27, 仙台.
  - \* 15) 森田洋行. 植物ポリケタイド骨格形成酵素群の機能多様性に関する研究. 第 63 回日本生薬学会年会 ; 2016 Sep 24-25 ; (学術貢献賞受賞講演)
  - 16) 松井崇. 細菌の細胞分裂を阻害する天然有機化合物の探索. Toyama Science GALA 2016 ; 2016 Sep 30 ; 富山.
  - 17) 松井崇, 楊新美, 周曉希, 児玉猛, 森貴裕, 野口博司, 阿部郁朗, 森田洋行. アサ由来ポリケタイド閉環酵素のポリケタイド閉環機構の解明. 日本結晶学会平成 28 年度年会および会員総会 ; 2016 Nov 18 ; 水戸.

#### ◇その他

- 1) Morita H.: Manipulation of plant polyketide-producing enzymes to produce new compounds. Seminar on The Natural Products Research Institute at Seoul National University; 2016 Sep 30; Seoul. (Lecture)
- 2) Ito T.: Phytochemical study on *Baeckea frutescens* collected in Indonesia and biosynthesis study on Asukamycin. 2016 Joint Symposium of The Natural Products Research Institute at Seoul National University & The Institute of Natural Medicine at University of Toyama; 2016 Nov 8; Toyama.
- 3) Woo S.: Anti-influenza activity of extracts from the stems of *Jatropha multifida* collected in Myanmar. 2016 Joint Symposium of The Natural Products Research Institute at Seoul National University & The Institute of Natural Medicine at University of Toyama; 2016 Nov 8; Toyama.

- 4) 伊藤卓也：微生物由来の生物活性物質の探索、及び遺伝子工学的手法を用いた新規微生物代謝産物類縁体の創製研究. 第 375 回和漢医薬学総合研究所セミナー(東西薬学交流セミナー). 2016 Sep 27; Toyama.
- 5) 森田洋行：平成 28 年日本生薬学会学術貢献賞「植物ポリケタイド骨格形成酵素群の機能多様性に関する研究」平成 28 年 9 月.
- 6) 禹昭年：第 10 回韓国資源植物学会秋季学術大会 ポスター発表最優秀賞「Anti-influenza activity of extracts from the stems of *Jatropha multifida* collected in Myanmar」平成 28 年 9 月

## ◇共同研究

### 国内

- 1) 葛山智久：東京大学生物生産工学研究センター、「インドールプレニル基転移酵素の酵素触媒機構に関する研究」、2015, 9～
- 2) 内田浩二：名古屋大学大学院生命農学研究科、「アポリポタンパク質の DNA ピロール化機構に関する研究」、2015, 12～
- 3) 尾仲宏康：東京大学大学院農学生命科学科、「ゴードスポリン耐性作用メカニズムの構造学的解析」、2016, 2～
- 4) 大川 徹：北海道大学大学院工学研究院、「新規ラセマーゼの触媒機構の解析」
- 5) 岡田正弘：東京大学大学院薬学系研究科、「新規プレニル転移酵素の触媒機構の解析」
- 6) 庄司正樹、葛原隆：徳島文理大学薬学部、「東南アジア産伝統生薬由来の抗ウイルス物質の探索研究」

### 海外

- 1) Subehan Ambo Lallo：インドネシア・ハサヌディン大学薬学部、「インドネシア産天然資源からの生物活性化合物の単離・構造決定」
- 2) Hla Ngwe：ミャンマー・ヤンゴン大学化学部、「ミャンマー産薬用植物の生物活性化合物に関する研究」
- 3) Nang Mya Han：ミャンマー・ベイ大学海洋学部、「ミャンマー産海綿の生態調査と化学成分の解析」
- 4) Sornkanok Vimolmangkang：タイ・チュラロンコン大学薬学部、「新規 III 型ポリケタイド合成酵素の探索と機能同定」
- 5) Hoai Thi Nguyen：ベトナム・フエ大学医学薬学部、「ベトナム産天然資源中の化学成分の解析」

## ◇研究費取得状況

- 1) 日本学術振興会，二国間交流事業オープンパートナーシップ共同研究（代表：森田洋行）「ミャンマー産未利用薬用資源の化学的解析と遺伝資源の保存」
- 2) 基盤研究（B）（海外学術調査）（代表：森田洋行）「あらたな創薬資源の採集調査と成分解析及び遺伝資源バンクの構築」
- 3) 基盤研究（B）（代表：森田洋行）「植物ポリケタイド骨格形成酵素群の触媒機能の拡張と分子多様性の創出」
- 4) 基盤研究（C）（代表：伊藤卓也）「新規糖尿病治療薬の開発を目指した放線菌代謝産物の生合成研究」
- 5) 若手研究（B）（代表：松井崇）「サステイナブルな物質生産を目指したプレニル基転移酵素の構造・機能解析」
- 6) 特別研究員奨励費（受容研究者：森田洋行）「カメルーン産薬用植物の抗菌活性成分に関する研究」
- 7) 住友財団基礎科学研究助成（代表：森田洋行）「植物由来新規ポリケタイド閉環酵素の探索と物質生産への応用」

- 8) コスメトロジー研究振興財団（代表：森田洋行）「ミャンマー産ハーブの美白効果と美白成分の解析」
- 9) 平成 27 年度公益財団法人小林国際奨学財団研究助成（代表：森田洋行）「新たな創薬資源及び生物活性成分の探索と遺伝資源バンクの構築」（28 年度継続分）
- 10) 平成 28 年度公益財団法人 田村科学技術振興財団研究助成（代表：伊藤卓也）「放線菌ゲノム解析による有用物質生産遺伝子群のクローニングおよび異種宿主発現による新規活性物質の創製」
- 11) 平成 28 年度公益財団法人富山第一銀行奨学財団研究助成（代表：伊藤卓也）「呉茱萸含有アルカロイドの生合成研究と有用アナログの創製」

#### ◇研究室在籍者

- 大学院修士 1 年：杜 凱莉（10 月入学）
- 大学院修士 2 年：鞠 嘩（10 月入学）
- 大学院修士 2 年：Senda Kartika Rakainsa（10 月入学）
- 大学院博士 1 年：Nguyen Minh Hien
- 大学院博士 2 年：禹 昭年（10 月入学）
- 大学院博士 3 年：Khoirun Nisa（9 月修了）
- 研 究 員：児玉 猛（4 月～7 月）
- 研 究 員：Nwet Nwet Win
- 研 究 員：Maurice D Awouafack（11 月～）
- 研 究 員：Ismail（10 月～11 月）
- 研 究 員：Prema（11 月～1 月）

#### ◇学位（修士，博士）取得者

博士論文：

Khoirun Nisa : Isolation and structure determination of new compounds from *Baeckea frutescens* collected in Indonesia and their antibacterial and cytotoxic activities