

天然物化学分野

Division of Natural Products
Chemistry

教授	森田 洋行 (4月から)	Professor	Hiroyuki Morita (Ph.D.)
准教授	手塚 康弘	Associate Professor	Yasuhiro Tezuka (Ph.D.)
助教	松井 崇 (6月から)	Assistant Professor	Takashi Matsui (Ph.D.)

◇研究目的

本分野は、有機化学を基盤としたあらたな天然資源の開拓だけではなく、生物有機化学や構造生物学、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、膵臓がんにも有用な医薬シーズの探索研究を中心に、天然生理活性分子の生合成研究や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) 植物ポリケタイド合成酵素の X 線結晶構造を基盤とした超精密機能解析と触媒機能の拡張
- 2) 新規植物ポリケタイド閉環酵素の探索と機能解析
- 3) インドールプレニル基転移酵素を利用した新規プレニル化生理活性物質の創出

II) 和漢薬などの天然生理活性分子の単離・構造決定

- 1) 伝統薬物から栄養飢餓状態で殺菌細胞作用を有する物質の探索
- 2) 天然薬物の薬物代謝酵素阻害に関する研究
- 3) 感染初期阻害型新規抗 HIV 薬の探索

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) 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
- 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) 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

◇原著論文

- 1) Wakimoto T., Morita H., and Abe I.: Engineering of Plant Type III Polyketide Synthases. *Methods in Enzymology*, 515: 337-358, 2012.
- 2) Sun J., H. Morita H., Chen G., Noguchi H., and Abe I.: Molecular Cloning and Characterization of Copper Amine Oxidase from *Huperzia serrata*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22: 5784-5790, 2012.
- 3) Chen J., Morita H., Wakimoto T., Mori T., Noguchi H., and Abe I.: Prenylation of A Nonaromatic Carbon of Indolylbutenone by A Fungal Indole Prenyltransferase. *Org. Lett.*, 14: 3080-3083, 2012.
- 4) Chen J., Morita H., Kato R., Noguchi H., Sugio S., and Abe I.: Expression, Purification and Crystallization of An Indole Prenyltransferase from *Aspergillus fumigatus*. *Acta Cryst.*, F68: 355-358, 2012.
- 5) Shimokawa Y., Morita H., and Abe I.: Benzalacetone Synthase. *Front. Plant Sci.*, Vol.3 Article 57,

- 6) Nualkaew N., Morita H., Shimokawa Y., Kinjo K., Kushiro T., De-Eknamkul W., Ebizuka Y., and Abe I.: Benzophenone Synthase from *Garcinia mangostana* L. Pericarp. *Phytochemistry*, 77: 60-69, 2012.
- 7) Takahashi N., Subehan, Kadota S., and Tezuka Y.: Mechanism-based CYP2D6 inactivation by acridone alkaloids of Indonesian medicinal plant *Lunasia amara*. *Fitoterapia*, 83: 774-779, 2012.
- 8) Li F., Okamura Y., Dibwe D. F., Awale S., Kadota S., and Tezuka Y.: Anti-Austerity Agents from Rhizoma et Radix *Notopterygii* (Qianghuo), a Chinese Crude Drug. *Planta Med.*, 78: 796-799, 2012.
- 9) Saifudin A., Tanaka K., Kadota S., and Tezuka Y.: Chemical Constituents of *Blumea balsamifera* (L.) DC of Indonesia and Their Protein Tyrosine Phosphatase 1B Inhibitory Activity. *Nat. Prod. Commun.*, 7: 815-818, 2012.
- 10) Saifudin A., Tanaka K., Kadota S., and Tezuka Y.: Protein Tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B)-Inhibiting Constituents from the Leaves of *Syzygium polyanthum*. *Planta Med.*, 78: 1378-1381, 2012.
- 11) Wang X., Tsuneki H., Urata N., Tezuka Y., Wada T., Sasaoka T., Sakai H., Saporito R. A., and Toyooka N.: Synthesis and Biological Activities of the 3,5-Disubstituted Indolizidine Poison Frog Alkaloid 239Q and Its Congeners. *Eur. J. Org. Chem.*, 7082-7092, 2012.
- 12) Dibwe D. F., Awale S., Kadota S., and Tezuka Y.: Muchimangins A-D: novel diphenylmethyl-substituted xanthenes from *Securidaca longepedunculata*. *Tetrahedron Lett.*, 53: 6186-6190, 2012.
- 13) Dibwe D. F., Awale S., Kadota S., and Tezuka Y.: Damnacanthol from the Congolese medicinal plant *Garcinia huillensis* has a potent preferential cytotoxicity against human pancreatic cancer PANC-1 cells. *Phytother. Res.*, 26: 1920-1926, 2012.

◇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., Yamashita M., Wakimoto T., and Abe I.: Structure-based engineering of plant type III polyketide synthase. The 12th Japan-China-Korea Joint Symposium on Enzyme Engineering. May 28-31, 2012, Kanazawa.
- 2) Mori T., Wakimoto T., Morita H., and Abe I.: Cytotoxic tetramic acid derivatives produced by a plant type-III polyketide synthase. The 12th Japan-China-Korea Joint Symposium on Enzyme Engineering. May 28-31, 2012, Kanazawa.
- 3) Morita H.: Crystal structure analysis of curcuminoid synthase from *Oriza sativa*. The International Conference of Natural Product Biosynthesis, 8th US-Japan Seminar, June 17-22, 2012. Awaji.
- 4) Morita H., and Abe I.: Structure basis for the biosynthesis of plant polyphenols. 24th International Conference on Polyphenols, July 23-26, 2012, Florence, ITALY.
- 5) 森田洋行: 酵素工学奨励賞受賞講演: 植物ポリケタイド合成酵素の結晶構造解析と酵素工学に関する研究. 酵素工学研究会第 68 回講演会, 2012, 10/5, 東京.
- 6) 木村篤人, 森貴裕, Freeman J.O., 森田洋行, 方波見彰仁, 梅野太輔, 岡田茂, 阿部郁朗: Botryococcene 合成酵素の機能解析. 第 16 回生体触媒化学シンポジウム, 2012, 11/29-30, 富山.
- 7) Azis Saifudin, 李峰, 門田重利, 手塚康弘: Protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) inhibitory constituents of *Syzygium polyanthum*. 日本薬学会第 132 年会, 2012, 3/29-31, 札幌.
- 8) 手塚康弘, Dibwe Dya Fita, Suresh Awale, 門田重利: Constituents of *Securidaca longepedunculata* and Their Preferential Cytotoxicity. 日本薬学会第 132 年会, 2012, 3/29-31, 札幌.
- 9) Dibwe Dya Fita, Suresh Awale, 門田重利, 手塚康弘: Muchimangins A-D: xanthone derivatives with a novel carbon-framework from *Securidaca longepedunculata*. 日本薬学会第 132 年会, 2012, 3/29-31, 札幌.
- 10) 李峰, 門田重利, 手塚康弘: メキシコ産プロポリスの細胞毒性新フェニルアリルフラバノンについて. 日本薬学会第 132 年会, 2012, 3/29-31, 札幌.
- * 11) Yasuhiro Tezuka: Search for Anticancer Drugs based on Antiausterity Strategy. International Conference Research and Application on Traditional Complimentary and Alternative Medicine

- (TCAM) 2012, 2012, 6/22-23, Surakarta, Indonesia.
- 12) Dya Fita Dibwe, Suresh Awale, Hiroyuki Morita, Shigetoshi Kadota, Yasuhiro Tezuka: Constituents of *Securidaca longepedunculata* and Their Cytotoxic Activity against Human Pancreatic Cancer Cells line. The 7th KSP-JSP-CCTCNM Joint Symposium on Pharmacognosy, 2012, 8/24-25, Seoul, Korea.
 - 13) Dya Fita Dibwe, Suresh Awale, Shigetoshi Kadota, Yasuhiro Tezuka: Preferential Cytotoxicity of Constituents of *Securidaca longepedunculata*. 第 29 回和漢医薬学会大会, 2012, 9/1-2, 東京.
 - 14) 全智揚, 牧野利明, 手塚康弘, 井上勝央, 水上元: 有機アニオントランスポーターを介する漢方薬と西洋薬の相互作用. 第 29 回和漢医薬学会大会, 2012, 9/1-2, 東京.
 - 15) 李雪林, 朴鑽欽, 岡本拓也, 手塚康弘, 田中隆, 横澤隆子: 漢方製剤の慢性腎臓病に対する効果. 第 29 回和漢医薬学会大会, 2012, 9/1-2, 東京.
 - 16) Azis Saifudin, 門田重利, 手塚康弘: Chemical constituents of *Blumea balsamifera* and their PTP1B inhibitory activity. 日本生薬学会第 59 回年会, 2012, 9/17-18, 千葉.
 - 17) Dya Fita Dibwe, 門田重利, 手塚康弘, Suresh Awale: Constituents of Congolese Medicinal Plant, *Securidaca longepedunculata*. 日本生薬学会第 59 回年会, 2012, 9/17-18, 千葉.
 - 18) 李峰, 渡辺志朗, 手塚康弘, 田中謙: Phytochemical study on the roots of *Dipsacus asper*, a Kampo medicine. 日本生薬学会第 59 回年会, 2012, 9/17-18, 千葉.
 - 19) 谷口瑛, 工藤直紀, 松谷裕二, 杉本健士, 友廣岳則, 畑中保丸, 川崎正志, Suresh Awale, 李峰, 手塚康弘, 門田重利, 三好千香, 江角浩安, 豊岡尚樹: 栄養飢餓耐性解除に基づく新規膵臓がん治療薬の開発研究. 第 42 回複素環化学討論会, 2012, 10/11-13, 京都.
 - 20) Xuerong Han, Takashi Matsui, Nobuyuki Mogi, Junji Yamane, Hiroto Yamaguchi, Min Yao, Isao Tanaka: Structural reorganization of *S. aureus* FtsZ: insights into the polymerization mechanism. The 10th International Symposium for Future Drug Discovery & Medical Care, 2012, 10/2-3, Sapporo.
 - 21) 松井崇, 山根潤二, 茂木伸幸, 山口寛人, 武本浩, 姚閔, 田中勲: *Staphylococcus aureus* FtsZ の結晶構造からわかった FtsZ の動的構造変化と重合機構. 平成 24 年度日本結晶学会年会, 2012, 10/25-26, 仙台.

◇その他

- * 1) 森田洋行: 招待講演: 二次代謝酵素の X 線結晶構造解析と非天然型化合物群の創出. 第 4 回生合成マシナリー札幌セミナー, 2012, 11/27, 北海道大学
- 2) Morita H.: Engineering of plant type III polyketide synthase. 1st Joint Symposium between NPRI, Seoul National University and INM, University of Toyama, Dec. 15, 2012, University of Toyama.
- 3) 森田洋行: 天然有機化合物生合成酵素の触媒機能の拡張: 新たな方法論による有用化合物の創出を目指して. 第3回富山大学和漢薬学総合研究所・長崎大学熱帯医学研究所交流セミナー, 2012, 12/20-21, 長崎大学
- 4) 森田洋行: 特別講演: 植物ポリケタイド合成酵素を利用した分子多様性の創出. 文部科学省戦略的研究基盤形成支援事業第 5 回研究報告会「疾患関連遺伝子及び疾患治療に用いる天然有機化合物の生合成遺伝子の包括的解析」, 2012, 12/22, 徳島文理大学

◇共同研究

国内

- 1) 江角浩安: 国立がんセンター研究所, 「がん細胞の低酸素・低栄養耐性を利用した抗がん剤の開発」, 2003, 4~
- 2) 豊岡尚樹: 富山大学工学部生命工学科, 「和漢薬“牛蒡子”成分アルクチゲニンから新規膵臓がん治療薬の開発」, 2009, 4~

◇研究費取得状況

- 1) 文部科学省科学研究費，若手研究(B) (代表：森田洋行) 「X線結晶構造解析と計算化学を基盤とした植物ポリケタイド合成酵素の構造基盤の確立」
- 2) 平成 22~24 年度公益財団法人サントリー生命科学財団 SUNBOR GRANT (代表：森田洋行) 「機能性食品因子フロレチンの生合成研究」
- 3) 平成 23 年度公益財団法人アステラス病態代謝研究会研究助成 (代表：森田洋行) 「創薬シード化合物の創製を指向した改変型酵素の創出」 (2012. 11. 31 終了)
- 4) 平成 23 年度財団法人松籟科学技術振興財団研究助成 (代表：森田洋行) 「*Botryococcus braunii* の高度利用を指向したボツリオコッセン合成酵素の X 線結晶構造解析と機能改変」
- 5) 平成 24 年度公益財団法人内藤記念科学振興財団内藤若手研究者海外派遣助成 (夏季) (森田洋行) 「Structural Basis for The Biosynthesis of Plant Polyphenols」
- 6) 平成 24 年度田村科学技術振興財団上期研究助成 (代表：森田洋行) 「Ⅲ型ポリケタイド合成酵素の動的立体構造解析と閉環反応制御法の開拓」
- 7) 平成 24 年度公益財団法人ホクト生物科学振興財団研究助成 (代表：森田洋行) 「植物由来新規ポリケタイド閉環酵素群の機能解析と立体構造基盤の確立」
- 8) 平成 24 年度公益財団法人内藤記念科学振興財団内藤記念科学研究助成 (代表：森田洋行) 「新規生理活性物質の創出を目指したインドールプレニル基転移酵素の超精密機能解析」
- 9) 次世代がん研究戦略推進プロジェクト「がん細胞の低酸素・低栄養耐性を利用した抗がん剤の開発」 (分担：手塚康弘) 「伝統薬物からの候補化合物の探索」
- 10) 文部科学省科学研究費，基盤研究 C (代表：手塚康弘) 「和漢薬“牛蒡子”成分アルクチゲニンから新規膵臓がん治療薬の開発」
- 11) 文部科学省科学研究費，若手研究(B) (代表：松井崇) 「複合体結晶構造解析による細菌の Divisome 形成機構の解明」

◇研究室在籍者

学部 3 年生：大瀧翔太

学部 6 年生：別宮豪

大学院博士 1 年：李雪林

大学院博士 2 年：Dibwe Dya Fita Eddy

大学院博士 3 年：Azis Saifudin

外国人客員研究員：Subehan (インドネシア・ハサヌディン大学薬学部・講師, 2012, 9/19~2012, 12/3)

外国人客員研究員：楊新美 (中国, 2012, 12/1~)

◇学位 (修士, 博士) 取得者

修士論文：

加藤護：テイカカズラ (*Trachelospermum asiaticum*) およびリョウカオウ (*Wikstroemia indica*) の選択的細胞毒性成分について