

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	手塚 康弘	Associate Professor	Yasuhiro Tezuka (Ph.D.)
助教	松井 崇	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) Tanaka K., Li F., Tezuka Y., Watanabe S., Kawahara N., Kida H.: Evaluation of the quality of Chinese and Vietnamese cassia using LC-MS and multivariate analysis. *Nat. Prod. Commun.*, 8: 75-78, 2013.
- 2) Kudou N., Taniguchi A., Sugimoto A., Matsuya Y., Kawasaki M., Toyooka N., Miyoshi C., Awale S., Dibwe D.F., Esumi H., Kadota S., Tezuka Y.: Synthesis and antitumor evaluation of arctigenin derivatives based on antiausterity strategy. *Eur. J. Med. Chem.*, 60: 76-88, 2013.
- 3) Saifudin A., Tanaka K., Kadota S., Tezuka Y.: Sesquiterpenes of *Curcuma heyneana*. *J. Nat. Prod.*, 76: 223-229, 2013.
- 4) Okaki T., Fujimura R., Sekiguchi M., Zhou D., Sugimoto K., Minato D., Matsuya Y., Kato A., Adachi I., Tezuka Y., Saporito R.A., Naoki T.: Stereoselective Total Synthesis of (-)-Batzellasides

- A, B, and C. Eur. J. Org. Chem., 14: 2841-2848, 2013.
- 5) Saifudin A., Kadota S., Tezuka Y.: Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory activity of Indonesian herbal medicines and constituents of *Cinnamomum burmani* and *Zingiber aromaticum*. J. Nat. Med., 67: 264-270, 2013.
 - 6) Tezuka Y., Yamamoto K., Awale S., Li F., Yomoda S., Kadota S.: Anti-austeric Activity of Phenolic Constituents of Seeds of *Arctium lappa*. Nat. Prod. Commun., 8: 463-466, 2013.
 - 7) Kawashima Y., Satoh M., Saito T., Matsui T., Nomura F., Matsumoto H., Koder Y.: Cyclic sample pooling using two-dimensional liquid chromatography system enhances coverage in shotgun proteomics. Biomed. Chromatogr., 27: 691-4, 2013.
 - 8) Mori T., Shimokawa Y., Matsui T., Kinjo K., Kato R., Noguchi H., Sugio S., Morita H., Abe I.: Cloning and structure-function analyses of quinolone- and acridone-producing novel type III polyketide synthases from *Citrus microcarpa*. J. Biol. Chem., 288: 28845-28858, 2013.
 - 9) Saito T., Kawashima Y., Minamida S., Matsumoto K., Araki K., Matsui T., Satoh M., Nomura F., Iwamura M., Maeda T., Baba S., Koder Y.: Establishment and application of a high-quality comparative analysis strategy for the discovery and small-scale validation of low-abundance biomarker peptides in serum based on an optimized novel peptide extraction method. J Electrophoresis, 57: 1-9, 2013.
 - 10) Saka T., Okaki T., Ifuku S., Yamashita Y., Sato K., Miyawaki S., Kamori A., Kato A., Adachi I., Tezuka Y., Kiria P.G., Onomura O., Minato D., Sugimoto K., Matsuya Y., Toyooka N.: Synthesis of phenylalkyl-substituted polyhydroxypiperidines as potent inhibitors for α -L-fucosidase. Tetrahedron, 69: 10653-10661, 2013.
 - 11) Dibwe D.F., Awale S., Kadota S., Morita H., Tezuka Y.: Hepta-oxygenated xanthenes as anti-austerity agents from *Securidaca longepedunculata*. Bioorg. Med. Chem., 21: 7663-7668, 2013.
 - 12) Li F., Tanaka K., Watanabe S., Tezuka Y., Saiki I.: Dipasperoside A, a Novel Pyridine Alkaloid-Coupled Iridoid Glucoside from the Roots of *Dipsacus asper*. Chem. Pharm. Bull., 61: 1318-1322, 2013.
 - 13) 松井崇: HIVヌクレオキャプシドタンパク質の立体構造とRNA認識. ペプチドニュースレター 2013 88: 1-4.

◇学会報告 (*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- 1) Saito T., Kawashima Y., Minamida S., Matsumoto K., Matsui T., Satoh M., Nomura F., Iwamura M., Maeda T., Baba S., Koder Y.: Establishment and application of a High-Qaulity Comparative Analysis Strategy of Low-Abundance Biomarker Peptide in Serum Based on Optimized Novel Peptide Extraction. HUPO; 2013 Sep 14-18; Yokohama.
- * 2) Morita H.: Prenylation of polyketides and alkaloids by exploring indole prenyltransferase for drug discovery. International Conference on Medicinal Chemistry and Timmerman Award 2013 (ICMCTA2013); 2013 Nov 29-30; Jakarta. (Invited lecture)
- 3) Sahashi S., Kimura A., Awakawa T., Morita H., Katabami A., Umeno D., Okada S., Abe I.: Directed evolution of botryococcene synthetic enzymes using random mutation. International Conference on Medicinal Chemistry and Timmerman Award 2013 (ICMCTA2013); 2013 Nov 29-30; Jakarta.
- 4) 森田洋行: インドールプレニル基転移酵素の動的立体構造基盤の確立と酵素触媒機能の拡張. 新学術領域研究生合成マシナリー 第5回公開シンポジウム, 2013, 6/15-16, 札幌.
- 5) 児玉猛, Dya Fita Dibwe, 森田洋行: コンゴ産 *Securidaca longepedunculata* から単離した Muchimangins の構造決定及び合成研究. 第48回天然物化学談話会, 2013, 7/3-5, 大津.
- 6) 森田洋行, 大瀧翔太, 松井崇, 阿部郁朗: 芳香族ドデカケタイドを生産する機能改変型アロエ由来ポリケタイド合成酵素の結晶構造解析. 日本生薬学会第60回年会, 2013, 9/7-8, 石狩.
- 7) 森田洋行: インドールプレニル基転移酵素の動的立体構造基盤の確立と酵素触媒機能の拡張. 新学術領域研究生合成マシナリー 第6回公開シンポジウム, 2013, 12/6-7, 千葉.

◇その他

- 1) Morita H.: Studies on biosynthesis of plant polyphenol scaffolds. Sminar on Campus Asia Program University of Toyama 2013, Feb. 6, 2013, Hasanuddin University, Indonesia.
- 2) Morita H.: Lecture: Structural diversity of plant polyphenol scaffolds. Seminner between International Cooperative Center for researches of Medicinal Resources at Pekin Univeristy & Institute of Natural Medicine, Univeristy of Toyama, Mar. 12, 2013, Perking University, China.
- 3) Morita H.: Engineering of plant type III polyketides synthase. Sminar on Campus Asia Program University of Toyama 2013, Jul. 25, 2013, Kyunghee University, Korea.
- 4) 森田洋行：植物ポリフェノールの骨格生合成酵素群に学ぶ化合物の多様性：和漢医薬学総合研究所第34回特別セミナー 天然薬物の成分研究最前線，2013，10/25，富山。

◇共同研究

国内

- 1) 江角浩安：東京理科大学生命医科学研究所，「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) 文部科学省科学研究費，新学術領域(研究領域提案型) (代表：森田洋行) 「インドールプレニル基転移酵素の動的立体構造基盤の確立と酵素触媒機能の拡張」
- 3) 文部科学省科学研究費，基盤研究(A) (分担：森田洋行) 「多様な植物ポリケタイド生合成機構の統合化」
- 4) 平成25年度公益財団法人加藤記念バイオサイエンス振興財団研究助成(代表：森田洋行) 「植物ポリフェノール骨格形成酵素群を利用した多環性新規化合物群の酵素合成法の開拓」
- 5) 平成25年度公益財団法人日本食品化学研究振興財団研究助成(代表：森田洋行) 「沖縄県産四季柑の機能性の評価と生物活性分子の同定」
- 6) 平成25年度ほくぎん若手研究者研究助成(代表：森田洋行) 「植物ポリケタイド合成酵素へのアミノ酸欠損/導入変異による多環性化合物群の創出」
- 7) 平成25年度公益財団法人日本応用酵素協会研究助成(代表：森田洋行) 「植物ポリケタイド合成酵素のアミノ酸欠損/導入変異によるあらたな酵素触媒機能の開拓」
- 8) 平成25年度公益財団法人中部科学技術センター研究助成(代表：森田洋行) 「アミノ酸欠損変異の導入による植物ポリケタイド合成酵素の機能改変と多環性化合物群の創出」
- 9) 平成25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) 「植物ポリケタイド合成酵素へのアミノ酸欠損変異の導入」
- 10) 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」
- 11) 文部科学省科学研究費，基盤研究(C) (代表：手塚康弘) 「栄養飢餓耐性解除に基づく膵臓がん治療薬リード化合物の探索」
- 12) 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：小田木美保
学 部 4 年 生：大瀧翔太
大学院修士1年：大木貴博
大学院修士1年：孫昊
大学院博士1年：楊新美
大学院博士1年：Khoirun Nisa
大学院博士2年：李雪林
大学院博士3年：Dibwe Dya Fita Eddy
研 究 員：Subehan Ambo Lallo
研 究 員：児玉猛
研 修 生：Simayijiang Aimaiti

◇学位（修士，博士）取得者

博士論文：

Azis Saifudin : Chemical Constituents of Indonesian Medicinal Plants *Syzygium polyanthum*, *Blumea balsamifera*, and *Curcuma heyneana* and Their Protein Tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B) Inhibitory Activity