

## 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、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、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) 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
- 3) 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
- 4) 新規有用類縁体の創製を指向した放線菌由来の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活性を有する物質の探索とそれらからの誘導体の合成

## 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) Noike M., Matsui T., Ooya K., Sasaki I., Ohtaki S., Hamano Y., Maruyama C., Ishikawa J., Satoh Y., Ito H., Morita H., Dairi T.: Peptide synthesis cooperatively achieved by peptide ligase and ribosomes. *Nat Chem Biol.*, 11: 71-76, 2015.
- 2) Lallo S., Lee S., Dibwe D. F., Tezuka Y., Morita H.: A new polyoxygenated cyclohexane and other constituents from *Kaempferia rotunda* and their cytotoxic activity. *Nat Prod Res.*, 28: 1754-1759, 2014.
- 3) Horikawa M., Inai M., Oguri Y., Kuroda E., Tanaka M., Suzuki S., Ito T., Takahashi S., Kaku H., Tsunoda T.: Isolation and total syntheses of cytotoxic cryptolactones A1, A2, B1, and B2:  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\delta$ -lactones from a cryptomyzus sp. Aphid. *J Nat Prod.*, 77: 2459-2464, 2014.

- 4) Yoshikawa K., Baba C., Iseki K., Ito T., Asakawa Y., Kawano S., Hashimoto T.: Phenanthrene and phenylpropanoid constituents from the roots of *Cymbidium Great Flower 'Marylaurencin'* and their antimicrobial activity. *J Nat Med.*, 68: 743-747, 2014.
- 5) Grudniewska A., Hayashi S., Shimizu M., Kato M., Suenaga M., Imagawa H., Ito T., Asakawa Y., Ban S., Kumada T., Hashimoto T., Umeyama A.: Opaliferin, a new polyketide from cultures of entomopathogenic fungus *Cordyceps* sp. NBRC 106954. *Org Lett.*, 16: 4695-4697, 2014.
- 6) Awakawa T., Zhang L., Wakimoto T., Hoshino S., Mori T., Ito T., Ishikawa J., Tanner M. E., Abe I.: A methyltransferase initiates terpene cyclization in teleocidin B biosynthesis. *J Am Chem Soc.*, 136: 9910-9903, 2014.
- 7) Wakimoto T., Egami Y., Nakashima Y., Wakimoto T., Mori T., Takayoshi T., Awakawa T., Ito T., Kenmoku H., Asakawa Y., Piel J, Abe I: Calyculin biogenesis from a pyrophosphate protoxin produced by a sponge *Symbiont*. *Nat Chem Biol.*, 10: 648-655, 2014.
- 8) Dibwe D. F., Awale S., Kadota S., Morita H., Tezuka Y.: Muchimangins G-J, fully substituted xanthenes with a diphenylmethyl substituent, from *Securidaca longepedunculata*. *J Nat Prod.* 77: 1241-1244, 2014.
- 9) Asakawa Y., Nagashima F., Hashimoto T., Toyota M., Ludwiczuk A., Komala I., Ito T., Yagi Y.: Pungent and bitter, cytotoxic and antiviral terpenoids from some bryophytes and inedible fungi. *Nat Prod Commun.*, 9: 409-417, 2014.
- 10) Yang D., Mori T., Matsui T., Hashimoto M., Morita H., Fujii I., Abe I.: Expression, purification, and crystallization of a fungal type III polyketide synthase that produces the cspyrone. *Acta Crystallogr F Struct Biol Commun.*, 70: 730-733, 2014.
- 11) Yoshikawa K., Okahuji M., Iseki K., Ito T., Asakawa Y., Kawano S., Hashimoto T.: Two novel aromatic glucosides, marylaurencinosides D and E, from the fresh flowers of *Cymbidium Great Flower 'Marylaurencin'*. *J Nat Med.*, 68: 455-458, 2014.
- 12) Dibwe D. F., Awale S., Kadota S., Morita H., Tezuka Y.: Two new diphenylmethyl-substituted xanthenes from *Securidaca longepedunculata*. *Nat Prod Commun.*, 9: 655-657, 2014.
- 13) Dibwe D. F., Awale S., Kadota S., Morita H., Tezuka Y.: Muchimangins E and F: novel diphenylmethyl-substituted xanthenes from *Securidaca longepedunculata*. *Tetrahedron Lett.*, 55: 1916-1919, 2014.
- 14) Matsui T., Han X., Yu J., Yao M., Tanaka I.: Structural change in FtsZ induced by intermolecular interactions between bound GTP and the T7 Loop. *J Biol Chem.*, 289: 3501-3509, 2014.

#### ◇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.: Structure diversity of plant polyketide scaffolds. Scientific Workshop for Natural Products Chemistry Program, 2014, 3, 12, Hue, Vietnam (Invited lecture).
- \* 2) Matsui T.: Structure analysis of bacterial cell division protein FtsZ for drug discovery. Scientific Workshop for Natural Products Chemistry Program, 2014, 3, 12, Hue, Vietnam (Invited lecture).
- 3) Subehan, Morita H.: A new polyoxygenated cyclohexane and other constituents from *Kaempferia rotunda* and their cytotoxic activity. The 8<sup>th</sup> JSP-CCTCNM-KSP Joint Symposium on Pharmacognosy, 2014, 9, 13, Fukuoka.
- 4) Takayoshi A., Takahiro M., Lihan Z., Toshiyuki W., Shotaro H., Takuya I., Jun I., Martin T., Ikuro A.: A methyltransferase initiates terpene cyclization in teleocidin B biosynthesis. *Natural Product Discovery & Development in the Post Genomic Era*, 2015, 1, 11-14, San diego.
- 5) 森田洋行, 楊新美, 松井崇, 阿部郁朗: アサ由来オリベトール酸閉環酵素のあらたな酵素触媒機能の開拓. 日本薬学会第 134 年会, 2014, 3, 28-30, 熊本.
- 6) 松井崇, 大瀧翔太, 孫昊, 阿部郁朗, 森田洋行: 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Ⅲ型ポリケタイド合成酵素の X 線結晶構造解析. 日本薬学会第 134 年会, 2014, 3, 28-30, 熊本.
- 7) 森貴裕, 張驪驛, 淡川孝義, 脇本敏幸, 森田洋行, 阿部郁朗: 放線菌由来新規インドールプレニルトランスフェラーゼ TldC と MpnD の機能解析. 日本薬学会第 134 年会, 2014, 3, 28-30, 熊本.
- 8) 児玉猛, Dibwe D. F., 松井崇, 森田洋行: ヒメハギ科植物 *Securidaca longepedunculata* より単離された Muchimangin 類の合成研究. 日本薬学会第 134 年会, 2014, 3, 28-30, 熊本.

- 9) Subehan, Morita H.: Polyoxygenated cyclohexane from *Kaempferia rotunda* and their cytotoxic activity. 日本薬学会第 134 年会, 2014, 3, 28-30, 熊本.
- 10) Dibwe D. F., Lee S., Matsui T., Tezuka Y., Morita H.: Preferential Cytotoxicity of *Citrus microcarpa* peel against Pancreatic Cancer Cell Lines in Nutrient Deprived Conditions. 日本薬学会第 134 年会, 2014, 3, 28-30, 熊本.
- 11) Dibwe D. F., Lee S., Matsui T., Tezuka Y., Morita H.: Preferential Cytotoxicity of *Citrus microcarpa* peel against Pancreatic Cancer Cell Lines in Nutrient Deprived Conditions. 日本薬学会第 134 年会, 2014, 3, 28-30, 熊本.
- 12) 長島史裕, 井上進之介, 上田淳也, 新田佳代, 仲松早希, 八木康行, 伊藤卓也, 浅川義範: 本邦産, マレーシア産およびアルゼンチン産苔類のテルペノイド. 日本薬学会第 134 年会, 2014, 3, 28-30, 熊本.
- 13) 川崎崇, 渡邊あゆみ, 伊藤卓也, 今村信孝: Oridamycin 生合成遺伝子のクローニング. 日本薬学会第 134 年会, 2014, 3, 28-30, 熊本.
- 14) 佐橋周作, 森貴裕, 森田洋行, 阿部郁朗: 放線菌由来新規 Pictet-Spengler 反応触媒酵素 McbB の構造機能解析. 第 29 回年度日本放線菌学会, 2014, 6, 19-20, 筑波.
- 15) 森貴裕, 張驪驛, 淡川孝義, 脇本敏幸, 森田洋行, 阿部郁朗: 放線菌由来新規インドールプレニルトランスフェラーゼ TldC と MpnD の X 線結晶構造解析. 第 29 回年度日本放線菌学会, 2014, 6, 19-20, 筑波.
- 16) 張驪驛, 伊藤卓也, 脇本敏幸, 淡川孝義, 浅川義範, 阿部郁朗: メディオマイシン生合成遺伝子の同定. 第 29 回年度日本放線菌学会, 2014, 6, 19-20, 筑波.
- 17) 野池基義, 松井崇, 佐藤康治, 森田洋行, 大利徹: 放線菌に見いだされた新規ペプチドライゲースは幅広い基質特異性を持つ. 第 29 回年度日本放線菌学会, 2014, 6, 19-20, 筑波.
- 18) 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 7 回公開シンポジウム, 2014, 6, 21-22, 神奈川.
- 19) 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 8 回公開シンポジウム, 2014, 12, 5-6, 東京.
- 20) 野池基義, 松井崇, 雄谷洗一, 笹木郁雄, 丸山千登勢, 濱野吉一, 石川淳, 佐藤康治, 伊藤肇, 森田洋行, 大利徹: リボソームと新規ペプチドドライゲースによる協同的ペプチド生成機構. 第 56 回天然有機化合物討論会, 2014, 10, 15, 高知.
- 21) 吉川和子, 原田昴紀, 井関賀奈子, 伊藤卓也, 浅川義範, 橋本敏弘: ダンギクの化学成分とそれらの抗菌活性について. 日本生薬学会第 61 回年会, 2014, 9, 13-14, 福岡.
- 22) 松井崇, 大瀧翔太, 野池基義, 大利徹, 森田洋行: ペプチド系抗生物質フェガノマイシンの生合成に見いだされた新規ペプチドドライゲース PGM1 の結晶構造解析. 平成 26 年度日本結晶学会年会及び総会, 2014, 11, 1-3, 東京.
- 23) 森貴裕, 淡川孝義, 張驪驛, 星野翔太郎, 脇本敏幸, 森田洋行, 伊藤卓也, 石川淳, 阿部郁朗: Teleocidin 類の生合成機構の解明. 第 56 回天然有機化合物討論会, 2014, 10, 15, 高知.
- 24) Subehan, Rifai Y, Mufidah, Ismail, Aswad M.: インドネシア産 *Caesalpinia sappan* からの骨芽細胞増殖促進活性成分の探索. 第 20 会天然薬物の開発と応用シンポジウム, 2014, 11, 5-6, 東京.
- 25) 伊藤卓也, 永井宏和, Xie P., Mahmud T., 浅川義範: 新規アスカマイシン類縁体の創製とその生産性の向上. 第 20 会天然薬物の開発と応用シンポジウム, 2014, 11, 5-6, 東京.
- 26) 張驪驛, 伊藤卓也, 脇本敏幸, 淡川孝義, 浅川義範, 阿部郁朗: メディオマイシン生合成遺伝子の同定. 第 20 会天然薬物の開発と応用シンポジウム, 2014, 11, 5-6, 東京.

## ◇その他

- 1) Morita H.: Crystal structure analysis of the secondary metabolite enzymes promoted the production of new compounds for drug discovery. 2014 Joint symposium of The Natural Products Research Institute at Seoul National University & The Institute of Natural Medicine at University of Toyama, 2014, 12, 10, Seoul.
- 2) 松井崇：天然薬用資源からの抗菌剤標的分子 FtsZ に対する阻害活性分子の探索．東西医薬学融合若手ネットワーク第 1 回ワークショップ，2014, 11, 28, 富山．
- 3) 松井崇：抗菌剤標的分子 FtsZ に対する天然薬用資源からの阻害活性分子の探索．NEKKEN/WAKANKEN JOINT SEMINAR 第 4 回交流セミナー，2014, 12, 8, 富山．
- 4) 松井崇：トピックス B・生薬天然物化学「アンチマイシン生合成経路を利用した誘導体ライブラリーの構築」．ファルマシア 50: 911, 2014.
- 5) 森田洋行，大和徹：ペプチド保護新酵素を発見．富山新聞（朝刊）．2014 年 11 月 26 日．
- 6) 大和徹，森田洋行：薬の効果長持ち新たな酵素発見．北日本新聞（朝刊）．2014 年 11 月 26 日．

## ◇共同研究

### 国内

- 1) 大和徹：北海道大学大学院工学研究科，「抗生物質フェガノマイシンの生合成に関与する新規ペプチドリガーゼの X 線結晶構造解析」，2013, 10～2014, 11.
- 2) 長田拓哉：富山大学付属病院，「富山産ユキノシタの成分に関する研究」，2014, 8～

## ◇研究費取得状況

- 1) 文部科学省科学研究費，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」
- 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，挑戦的萌芽研究（代表：森田洋行）「Ⅲ型ポリケタイド合成酵素のアミノ酸欠損追加導入変異による新たな触媒機能の開拓」
- 4) 文部科学省科学研究費，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) 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」
- 6) 文部科学省科学研究費，特別研究員奨励費（代表：森田洋行）「FtsZ 阻害活性を基盤としたベトナム産植物中の抗生物質に関する研究」
- 7) 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」
- 8) 平成 26 年度東京生化学研究会国際共同研究助成（代表：森田洋行）「抗 HIV 薬の開発を指向したミャンマー薬用植物及び方剤からの Vpr 阻害物質の探索」
- 9) 平成 26 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）「植物由来ポリケタイド合成酵素と新規ポリケタイド閉環酵素を用いた新規化合物群の創出」
- 10) 2014 年度公益財団法人武田科学振興財団（代表：森田洋行）「高度な 3 環式縮環構造を有する新規生理活性アルカロイド群の創製」
- 11) 平成 26 年度上期公益財団法人田村科学技術振興財団研究助成（代表：松井崇）「多剤耐性細菌感染症を治療し得る新規作用機序を有する抗菌活性分子の伝統薬用植物からの探索」
- 12) 平成 26 年度東京生化学研究会研究奨励助成（代表：松井崇）「細菌の細胞分裂に必須な蛋白質 FtsZ をターゲットとした新規抗菌物質の伝統生薬からの探索」

#### ◇研究室在籍者

学 部 4 年 生：小田木美保  
大学院修士1年：Simayjiang Aimaiti  
大学院修士1年：楊霖  
大学院修士1年：只腰哲弘  
大学院修士2年：孫昊（10月入学）  
大学院博士2年：大木貴博  
大学院博士2年：Khoirun Nisa（10月入学）  
大学院博士2年：楊新美  
大学院博士3年：李雪林  
研 究 員：Subehan Ambo Lallo（4月～6月）  
研 究 員：Abdul Rahim（4月～10月）  
研 究 員：児玉猛  
研 究 員：Nwet Nwet Win（5月～）  
研 究 員：Hoai Thi Nguyen（11月～）  
研 究 員：周曉希（9月～3月）

#### ◇学位（修士，博士）取得者

博士論文：

Dibwe Dya Fita Eddy：Constituents of Congolese Medicinal Plants, *Garcinia huillensis*, *Securidaca longepedunculata*, and *Aframomum melegueta* and Their Preferential Cytotoxic Activity against Human Pancreatic Cancer Cell Lines