

## 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ブ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) M. D. Awouafack, T. Ito, P. Tane, T. Kodama, M. Tanaka, Y. Asakawa, H. Morita.: A new cycloartane-type triterpene and a new eicosanoic acid ester from fruits of *Paullinia pinnata* L. *Phytochemistry Lett.*, 15: 220–224, 2016.
- 2) Nisa K., Ito T., Kodama T., Tanaka M., Okamoto Y., Asakawa Y., Imagawa H., Morita H.: New cytotoxic phloroglucinols, baecenones D–F, from the leaves of Indonesian *Baeckea frutescens*. *Fitoterapia*, 108: 20–25, 2016.
- 3) Awouafack, M.D., Aimaiti S., Tane P., Morita H.: Clerodendrumol, a new triterpenoid from *Clerodendrum yaundense* Gürke (Lamiaceae). *Helvetica Chimica Acta*. 99: 161–164, 2016.
- 4) Win N.N., Ito T, Ismail, Kodama T, Win Y.Y., Tanaka M., Okamoto Y., Imagawa H., Ngwe H.,

- Asakawa Y., Abe I., Morita H.: Picrajavanicins H–M, new quassinoids from *Picrasma javanica* collected in Myanmar and their antiproliferative activities. *Tetrahedron*, 6: 746-752, 2016.
- 5) Saifudin A, Usia S, AbLallo S, Morita H, Tanaka K, Tezuka Y.: Potent water extracts of Indonesian medicinal plants against PTP1B. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 6: 38-43, 2016.
  - 6) Nisa K., Ito T., Subehan, Matsui T., Kodama T, Morita H.: New acylphloroglucinol derivatives from the leaves of *Baeckea frutescens*. *Phytochemistry Lett.*: 15, 42-45, 2016.
  - 7) Nagashima F., Tabuchi Y., Ito T., Harinantenaina L., Asakawa Y.: Terpenoids, flavonoids and acetogenins from some Malagasy plants. 11: 153-157. 2016.
  - 8) Win N.N., Ito T., Aimaiti S., Kodama T., Tanaka M., Ngwe H., Asakawa Y., Abe I., Morita H.: Picrajavanicins A–G, quassinoids from *Picrasma javanica* Collected in Myanmar. *J. Nat. Prod.*: 78: 3024-3030, 2015.
  - 9) Yang X., Matsui T., Mori T., Taura F., Noguchi H., Abe I., Morita H.: Expression, purification, and crystallization of a plant polyketide cyclase from *Cannabis sativa*. *Acta Crystallogr F Struct Biol Commun.*, 71: 1470-1474, 2015.
  - 10) Win N.N., Ito T., Aimaiti S., Kodama T., Tanaka M., Ngwe H., Asakawa Y., Abe I., Morita H.: Kaempulchraols P–T: diterpenoids from the *Kaempferia pulchra* rhizomes collected in Myanmar. *J Nat Prod.*, 78: 2306-2309, 2015.
  - 11) Mori T., Hoshino S., Sahashi S., Wakimoto T., Matsui T., Morita H., Abe I.: Structural basis for the  $\beta$ -carboline alkaloids production by the microbial homodimeric enzyme McbB. *Chem&Biol.*, 22: 898-906, 2015.
  - 12) Win N.N., Ito T., Aimaiti S., Kodama T., Imagawa H., Ngwe H., Asakawa Y., Abe I., Morita H.: Kaempulchraols I–O: new isopimarane diterpenoids from *Kaempferia pulchra* rhizomes collected in Myanmar and their antiproliferative activity. *Tetrahedron*, 71: 4707-4713, 2015.
  - 13) Ho D.V., Kodama T., Le H.T.B., Phan K.V., Do T.T., Bui T.H., Le A.T., Win N.N., Imagawa H., Ito T., Morita H., Nguyen H.T.: A new polyoxygenated cyclohexene and a new megastigmmane glycoside from *Uvaria grandiflora*. *Bioorg Med Chem Lett.*, 25: 3246-3250, 2015.
  - 14) Win N.N., Ito T., Aimaiti S., Imagawa H., Ngwe H., Abe I., Morita H.: Kaempulchraols A–H, diterpenoids from the rhizomes of *Kaempferia pulchra* collected in Myanmar. *J Nat Prod.*, 78: 1113-1118, 2015.
  - 15) Lee S., Morita H., Tezuka Y.: Preferentially cytotoxic constituents of *Andrographis paniculata* and their preferential cytotoxicity against human pancreatic cancer cell lines. *Nat Prod Comm.*, 10: 1153-1158, 2015.
  - 16) Lee S., Dibwe D.F., Li F., Morita H., Tezuka Y.: Preferential cytotoxicity of crude drugs used in Japanese Kampo medicines against human pancreatic cancer PANC-1 and PSN-1 cells. *Traditional & Kampo Medicine*, 2: 35-42, 2015.
  - 17) Dibwe D.F., Awale S., Morita H., Tezuka Y.: Anti-austeritic constituents of the Congolese medicinal plant *Aframomum melegueta*. *Nat Prod Comm.*, 10: 997-999, 2015.
  - 18) Mori T., Yang D., Matsui T., Hashimoto M., Morita H., Fujii I., Abe I.: Structural basis for the formation of acylalkylpyrones from two  $\beta$ -ketoacyl units by the fungal type III polyketide synthase CsyB. *J Biol Chem.*, 290: 5214-5225, 2015.
  - 19) Subehan, Rifai Y., Mufidah, Ismail, Aswad M., Morita H.: Phytochemical investigation of the active constituents from *Caesalpinia sappan* on stimulation of osteoblastic cells. *Plant Biotech.*, 31: 505-509, 2014.

#### ◇学会報告 (\*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- 1) Khoirun N., 伊藤卓也, 松井崇, 児玉猛, 森田洋行: Three new phloroglucinols from Indonesian *Baeckea frutescens*. 日本薬学会第 136 年会, 2016, 3, 27-29, 横浜.
- 2) Win N.N., Ito T., Win Y.Y., Ngwe H., Morita H.: Seven New Quassinoids, Picrajavanicins A–G from *Picrasma javanica* of Myanmar and Their Antiproliferative Activity. 日本薬学会第 136 年会, 2016, 3, 27-29, 横浜.
- 3) 森田洋行, 楊新美, 松井崇, 児玉猛, 森貴裕, 周曉希, 野口博司, 阿部郁朗: アサ由来ポリケタイド閉環酵素の X 線結晶構造解析. 日本薬学会第 136 年会, 2016, 3, 27-29, 横浜.
- 4) 松井崇, 楊新美, 児玉猛, 周曉希, 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 X 線結晶構造解析. 2015 年度量子ビームサイエンスフェスタ, 2016, 3, 15-16. つくば.
- \* 5) Morita H.: Crystal structure analysis of the novel plant polyketide cyclase. International Conference on Natural Products (ICNP) 2016, 2016, 3, 15-17, Kuala Terengganu, Malaysia.
  - \* 6) Morita H.: Structural basis for novel plant polyketide cyclase. 32<sup>nd</sup> International Annual Meeting in Pharmaceutical Sciences, 2016, 3, 10-11, Chulalongkorn, Thailand.
  - \* 7) Morita H.: Characterization of two novel plant type III polyketide synthases obtained from medicinal plant *Evodia rutaecarpa*. Pacificchem 2015, 2015, 12, 20, Honolulu.
  - 8) Ito T., Kodama T., Noguchi H., Abe I., Morita H.: Precursor-directed biosynthesis of unnatural novel alkaloids by using a plant type III polyketide synthase obtained from *Evodia rutaecarpa*. Pacificchem 2015, 2015, 12, 18, Honolulu.
  - 9) Kodama T., Matsui T., Mori T., Tadakoshi T., Noguchi H., Abe I., Morita H.: Structure-function analyses of two novel plant type III polyketide synthases obtained from medicinal plant *Evodia rutaecarpa*. Pacificchem 2015, 2015, 12, 18, Honolulu.
  - 10) Win N.N., Ito T., Aimaiti S., Kodama T., Morita H.: Kaempulchraols A–O, New diterpenoids from *Kaempferia pulchra* rhizomes collected in Myanmar and their antiproliferative activity. ISPSA2015, 2015, 8, 30- 9, 2, Tokushima.
  - 11) Yang X., Matsui T., Kodama T., Abe I., Morita H.: Structural basis of polyketide cyclase from *Cannabis sativa*. ISPSA2015, 2015, 8, 30- 9, 2, Tokushima.
  - 12) Ito T., Nguyen H.T., Duc H.V., Kodama T., Hien L.T.B., Imagawa H., Win N.N., Morita H.: A new polyoxygenated cyclohexene and a new megastigmane glycoside from aerial part of *Uvaria grandiflora* and their cytotoxicity. ISPSA2015, 2015, 8, 30- 9, 2, Tokushima.
  - 13) 森田洋行, 楊新美, 松井崇, 児玉猛, 周曉希, 森貴裕, 野口博司, 阿部郁朗: アサ由来ポリケタイド閉環酵素の X 線結晶構造解析. 酵素工学会第 74 回講演会, 2015, 10, 16, 東京.
  - 14) Morita H., Nguyen H.T., Kodama T., Win N.N., Imagawa H., Ito T.: A new polyoxygenated cyclohexene and a new megastigmane glycoside from *Uvaria grandiflora*. 日本生薬学会第 62 回年会, 2015, 9, 11-12, 岐阜.
  - \* 15) 森田洋行. 植物ポリケタイド骨格形成酵素群を利用した非天然型化合物群の創出. 理研 NMR 天然物シンポジウム, 2015, 8, 21, 横浜.
  - 16) 児玉猛, 野口博司, 阿部郁朗, 森田洋行: ゴシユユ由来新規 III 型ポリケタイド合成酵素の cDNA クローニングと機能解析. 日本薬学会第 135 年会, 2015, 3, 26-28, 神戸.
  - 17) Win N.N., Ito T., Aimaiti S., Morita H.: New secondary metabolites, kaempulchraols A-J from Rhizomes of *Kaempferia pulchra* and their antiproliferative activity. 日本薬学会第 135 年会, 2015, 3, 26-28, 神戸.
  - 18) 李雪林, 森田洋行, 手塚康弘: 穿心蓮中の栄養飢餓状態選択的な殺細胞活性成分. 日本薬学会第 135 年会, 2015, 3, 26-28, 神戸.

#### ◇その他

- 1) Ito T.: Biologically active compounds from microorganisms: Isolation and biosynthesis. Seminner between International Cooperative Center for researches of Medicinal Resources at Peking Univeristy & Institute of Natural Medicine, Univeristy of Toyama, 2016, 3, 10, Beijing, China.
- 2) Morita H. Structure-based engineering of enzymes to produce new compounds. Scientific Workshop on Natural Products Chemistry, 2015, 11, 2, Yangon.
- 3) Ito T. Biological active compounds from microorganism: Isolation and biosynthesis. Scientific Workshop on Natural Products Chemistry, 2015, 11, 2, Yangon.
- 4) Morita H. Structure-based engineering of enzymes to produce new compounds. Scientific Workshop on Natural Products Chemistry, 2015, 11, 4, Myiek, Myanmar.

## ◇共同研究

### 国内

- 1) 長田拓哉：富山大学附属病院，「富山産ユキノシタの成分に関する研究」，2014, 8～
- 2) 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～
- 3) 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～
- 4) 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～

## ◇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) 科研費・基盤研究（B）（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) 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」
- 4) 平成 27 年度公益財団法人ホクト生物科学振興財団研究奨励金（代表：伊藤卓也）「遺伝子工学的手法を用いた伝統生薬ゴシユユ由来アルカロイドの生合成研究と有用類縁体の創生」
- 5) 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」
- 6) 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あらたな触媒機能の開拓」
- 7) 文部科学省科学研究費，特別研究員奨励費（受容研究者：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」
- 8) 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」
- 9) 2015 年度東京生化学研究会アジア地域招聘国際共同研究助成（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」
- 10) 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」
- 11) 平成 27 年度公益財団法人長瀬科学技術振興財団研究助成（代表：森田洋行）「植物由来ポリケタイド閉環酵素を利用したあらたな芳香族化合物群創製法の開拓」
- 12) 平成 27 年度公益財団法人富山県ひとつくり財団高等教育振興事業（第 5 号）助成金（代表：松井崇）「生薬基原植物から得られた抗菌活性分子と，細菌の細胞分裂蛋白質 FtsZ との複合体結晶構造解析」
- 13) 平成 27 年度学長裁量経費（教育研究活性化等経費）（代表：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」

## ◇研究室在籍者

- 大学院修士 1 年：鞠 嘩（10 月入学）  
大学院修士 1 年：Senda Kartika Rakainsa（10 月入学）  
大学院修士 1 年：小田木 美保  
大学院修士 2 年：Simayijiang Aimaiti  
大学院修士 2 年：楊 霖

大学院修士2年：只腰 哲弘  
大学院修士2年：孫 昊（10月入学）  
大学院博士1年：禹 昭年（10月入学）  
大学院博士3年：Khoirun Nisa（10月入学）  
大学院博士3年：楊 新美  
大学院博士3年：李 雪林（6月修了）  
研 究 員：児玉 猛  
研 究 員：Nwet Nwet Win  
研 究 員：Hoai Thi Nguyen（4月～11月）  
研 究 員：Maurice D Awouafack（6月～11月）  
研 究 員：Ismail（6月～7月）  
研 究 員：Ho Viet Duc（10月～11月）  
研 究 生：Nguyen Minh Hien（10月～3月）

#### ◇学位（修士，博士）取得者

博士論文：

李 雪林：Anti-austerity Activities of Japanese Kampo Medicines and Active Constituents of *Andrographis paniculata*

楊 新美：Structural basis for olivetolic acid formation by a polyketide cyclase from *Cannabis sativa*

修士論文：

大木貴博：放線菌インドールプレニル基転移酵素を用いたプレニル $\beta$ -カルボリン類の創出  
Simayjiang Aimaiti：ウイグル産キク科植物 *Vernonia anthelmintica* 由来の新規生物活性物質の単離及び構造決定

楊 霖：Enzymatic formation of unnatural alkaloids by exploiting plant type III polyketide synthase

只腰 哲弘：ゴシユユ由来新規III型ポリケタイド合成酵素のcDNAクローニングと機能解析

孫 昊：Crystal structure analysis of the F66L/N222G mutant enzyme of octaketide synthase