

## 天然物化学分野

Division of Natural Products  
Chemistry

教授	森田 洋行	Professor	Hiroyuki Morita (Ph.D.)
助教	ウオン チン ピアウ	Assistant Professor	Chin Piow Wong (Ph.D.)
助教	児玉 猛	Assistant Professor	Takeshi Kodama (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) 植物・微生物・海洋生物からの Vpr 阻害活性を指標とした HIV 感染症治療薬候補分子の探索と阻害機構の解析
- 2) 植物・微生物・海洋生物中の抗生物質に関する研究
- 3) 植物・微生物・海洋生物からの抗がん活性を有する物質の探索とそれらの誘導体の合成
- 4) アジアにおける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) Konno K., Kazuma K., Rangel M., de Oliveira J. S., Fontana R., Kawano M., Fuchino H., Hide I., Yasuhara T., Nakata Y.: New mastoparan peptides in the venom of the solitary eumenine wasp *Eumenes micado*. *Toxins*, 11: 155, 2019. DOI:10.3390/toxins11030155.
- 2) Wurita A., Hasegawa K., Konno K., Hashimoto K., Gonmori K., Minakata K., Nozawa H., Yamagishi L., Suzuki O., Watanabe K.: Quantitation of clitidine in stems and caps of poisonous mushroom *Paralepistopsis acromelalga* by hydrophilic interaction liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Forensic Toxicol.*, 37: 378-386, 2019; DOI:org/10.1007/s11419-019-00470-5.
- 3) Win N. N., Kyaw M. M., Prema, Ngwe H., Ito T., Asakawa Y., Okamoto Y., Tanaka M., Abe I.,

- Morita H.: Dinorcassane diterpenoid from *Boesenbergia rotunda* rhizomes collected in Lower Myanmar. *Chem. Biodivers.*, 16: e1800657, 2019. DOI: 10.1002/cbdv.201800657.
- 4) Nguyen H. M., Ito T., Win N. N., Vo H. Q., Nguyen H. T., Morita H.: A new sterol from the Vietnamese marine sponge *Xestospongia testudinaria* and its biological activities. *Nat. Prod. Res.*, 33: 1175-1181, 2019. DOI: 10.1080/14786419.2018.1465057.
  - 5) Feng R., Satoh Y., Morita H., Ogasawara Y., Dairi T.: Amino acid residues recognizing isomeric glutamate substrates in UDP-*N*-acetylmuramic acid-L-alanine-glutamate synthetases. *ACS Chem. Biol.*, 14: 975-978, 2019. DOI: 10.1021/acscchembio.9b00159.
  - 6) Prema, Wong C. P., Nugroho A. E., Awouafack M. D., Win Y. Y., Win N. N., Ngwe H., Morita Hiroshi, Morita Hiroyuki.: Two new quassinoids and other constituents from *Picrasma javanica* wood and their biological activities. *J. Nat. Med.*, 73:589-596, 2019. DOI: 10.1007/s11418-018-01279-z.
  - 7) Tchomtchoua Bouzeko I. L., Ndontsa B. L., Mba Nguekeu Y. M., Awouafack M. D., Wong C. P., Simo Mpetga J. D., Mbouangouere R., Tane P., Morita H.: A new alkylbenzoquinone from *Embelia rowlandii* Gilg. (Myrsinaceae). *Nat. Prod. Res.*, 33: 1909-1915, 2019. DOI: 10.1080/14786419.2018.1479703.
  - 8) Hue B. T. B., Nguyen H. M., Hieu M. V., Thanh D. L. D., Son N. H., De T. Q., Morita H.: Facile sodium metabisulfite mediated synthesis of 1,2-disubstituted benzimidazoles and cytotoxicity evaluation. *Heterocycles*, 98: 650-665, 2019. DOI: 10.3987/COM-19-14071.
  - 9) Nguyen H. T., Tran L. T. T., Ho D. V., Phan K. V., Raal A., Morita H.: Three new inositol derivatives from *Chisocheton paniculatus*. *Tetrahedron Lett.*, 60: 1841-1844, 2019. DOI: 10.1016/j.tetlet.2019.06.015.
  - 10) Hoshino S., Mitsuhashi T., Kikuchi T., Wong C. P., Morita H., Awakawa T., Fujita M., Abe I.: Structural elucidation of tenebrathin: Cytotoxic C5-substituted  $\gamma$ -pyrone with nitroaryl side chain from *Streptoalloteichus tenebrarius*. *Org. Lett.*, 21: 2330-2334, 2019. DOI: 10.1021/acs.orglett.9b02443.
  - 11) Dos Santos Cabrera M. P. S., Rangel M., Ruggiero Neto J., Konno K.: Chemical and biological characteristics of antimicrobial  $\alpha$ -helical peptides found in solitary wasp venoms and their interaction with model membranes. *Toxins*, 11, 559, 2019. DOI:10.3390/toxins11100559.
  - 12) Woo S., Wong C. P., Win N. N., Lae K. Z. W., Woo B., Elsabbagh S. A., Liu Q. Q., Ngwe H., Morita H.: Anti-melanin deposition activity and active constituents of *Jatropha multifida* stems. *J. Nat. Med.*, 73: 805-813, 2019. DOI: 10.1007/s11418-019-01314-7.
  - 13) Hernández C., Konno K., Salceda E., Vega R., Zaharenko A. J., Soto E.: The solitary wasp peptide Sa12b inhibits ASIC current in dorsal root ganglion neurons of the rat. *Toxins*, 11: 585, 2019. DOI:10.3390/toxins11100585.
  - 14) Woo S., Win N. N., Oo W. M. N., Ngwe H., Ito T., Abe I., Morita H.: Viral protein R inhibitors from *Swertia chirata* of Myanmar. *J. Biosci. Bioeng.*, 128: 445-449, 2019. DOI: 10.1016/j.jbiosc.2019.04.006.
  - 15) Suzuki S., Ito H., Ishizuka S., Nonaka R., Noike M., Kodama T., Funaki K., Taguchi M., Kagaya T., Sato S., Redler G., Yokoyama Y.: Perfect solvent-and catalyst-free syntheses of imine derivatives using the pressure reduction technique. *Green Sus. Chem.*, 9: 105-118, 2019. DOI: 10.4236/gsc.2019.94008.
  - 16) Win N.N., Hardianti B., Kasahara S., Ngwe H., Hayakawa Y., Morita H.: Anti-inflammatory activities of isopimara-8(14),15-diene diterpenoids and mode of action of kaempulchraols P and Q from *Kaempferia pulchra* rhizomes. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 30: 126841, 2020. DOI: 10.1016/j.bmcl.2019.126841.
  - 17) Suzuki S., Ito H., Noike M., Ishizuka S., Nonaka R., Funaki K., Kodama T., Sakaki S., Nishino T., Ito M., Takahashi T., Yokoyama Y.: Environmentally friendly syntheses of imines applying the pressure reduction technique: reaction cases of less reactive amines and studies by computational chemistry. *Green Sus. Chem.*, 10: 1-17, 2020. DOI: 10.4236/gsc.2020.101001.
  - 18) Ki D., El-Desoky A.H., Wong C.P., Abdel-Ghani M., El-Beih A.A., Mizuguchi M., Morita H.: New cytotoxic polyacetylene alcohols from the Egyptian marine sponge *Siphonochalina siphonella*. *J. Nat. Med.*, 74: 409-414, 2020. DOI: 10.1007/s11418-019-01377-6.
  - 19) Win N.N., Hardianti B., Ngwe H., Hayakawa Y., Morita H.: Anti-inflammatory activities of isopimara-8(9),15-diene diterpenoids and mode of action of kaempulchraols B-D from *Kaempferia*

*pulchra* rhizomes. J. Nat. Med., 74: 487-494, 2020. DOI: 10.1007/s11418-020-01389-7.

#### ◇総説

- 1) Morita H., Wong C. P., Abe I.: How structural subtleties lead to molecular diversity for the type III polyketide synthases. J. Biol. Chem., 294: 15121-15136, 2019. DOI: 10.1074/jbc.REV119.006129.

#### ◇学会報告 (\*: 特別講演, 招へい講演)

- \* 1) 紺野勝弘: ミャンマーにおける伝統医薬品の改善, 向上. ミャンマー経済・投資セミナー; 2019 Apr 17; 東京
- \* 2) Morita H.: Synthesis of unnatural compounds by enzyme engineering. 2019 International Conference of The Plant Resources Society of Korea. 2019 April 25-26; Yeosu, Korea. (Invited lecture)
- \* 3) Wong C. P.: Inhibitors of AKT signaling pathway and their application. 2019 International Conference of The Plant Resources Society of Korea. 2019 April 25-26; Yeosu, Korea. (Invited lecture)
- \* 4) Woo S.: Melanogenesis regulatory constituents from *Prema serratifolia* wood collected in Myanmar. 2019 International Conference of The Plant Resources Society of Korea. 2019 April 25-26; Yeosu, Korea. (Invited lecture)
- \* 5) 森田洋行: 有用物質生産を目指した二次代謝酵素の酵素工学. フォーラム富山「創薬」第49回研究会; 2019 May 27; 富山 (招待講演)
- \* 6) 森田洋行: ポリケタイド閉環酵素とバイヤービリガー酵素の機能改変と新規化合物の創出. 生物合成系の再設計による複雑骨格機能分子の革新的創成科学「生合成リデザイン」第6回公開シンポジウム. 2019 May 25-26; 北海道
- 7) Nguyen H. M, Nguyen H. T, Morita H.: New sesquiterpene phenols from a Vietnamese marine sponge of *Spongia* sp. and their biological activities. Asia Pharm IV; 2019 Aug 28-29; Kuala Lumpur, Malaysia.
- 8) 森田洋行.: 天然型・非天然型化合物ライブラリーの構築を目指して. 第36回和漢医薬学会学術大会; 2019 Aug 31-Sep 1; 富山
- 9) 稲垣英利, 谷直紀, 紺野勝弘: マルモンツチスガリの毒液成分に関する研究. 第66回トキシシンポジウム, 2019 Sep 12; 熊本
- 10) Morita H, El-Desoky A. H., Elshamy A. S. I, Wong C.P.: A new prenylated isoflavan from the Egyptian wild medicinal plant *Lotus creticus* L. 日本生薬学会第66回年会; 2019 Sep 22-23; 東京
- 11) 谷畑昂士郎, 黒金智文, 玉置大介, 蒲池浩之, 高尾泰昌, 黒崎文也, 田浦太志, Wong C. P., 森田洋行, 唐原一郎: 過重力環境がマメ科薬用植物の生長に与える影響. 日本宇宙生物科学会第33回大会; 2019 Sep 21-23; 千葉
- 12) Peigneur P., Tsarev A., Paramonov A., Schroeder C., Ikonomopou M., Inagaki H., Craik D., Konno K., Shenkarev Z., Tytgat J.: The insecticidal wasp toxin  $\gamma$ -pompilidotoxin is a linear peptide modulating voltage-gated sodium channels. 20<sup>th</sup> World Congress of the International Society of Toxinology. 2019 Sep; Buenos Aires, Argentina
- 13) 森田洋行: Synthesis of unnatural compounds by enzyme engineering. 北京大学薬学院-富山大学和漢医薬学総合研究所ジョイントセミナー. 2019 Oct 10; 富山
- 14) Morita H.: Synthesis of unnatural compounds by enzyme engineering. Sminar on University of Yangon; 2019 Oct 24; Yangon, Myanmar
- 15) Morita H.: Synthesis of unnatural compounds by enzyme engineering. 2nd Joint Egyptian-Japanese Symposium; 2019 Nov 25; Cairo, Egypt
- 16) 森田洋行: 植物と医薬品. 日本学術振興会カイロ研究連絡センター定例談話会; 2019 Nov 26; カイロ, エジプト
- 17) 紺野勝弘: 身の回りに潜む毒を持つ生き物たち. 放送大学富山学習センターオープンセミナー; 2019 Dec 1; 富山
- \* 18) Morita H.: Synthesis of unnatural compounds by enzyme engineering. The 80th Anniversary of

- The Natural Products Research Institute at Seoul National University; 2019 Dec 12; Seoul, Korea (Invited lecture)
- \* 19) Morita H.: Engeering of olivetolic cyclase to generate new compounds. JST-CRSC 「日中分野別ハイレベル研究者交流会 2019」～医薬・健康編～; 2019 Dec21-22; Guangzhou, China

#### ◇その他

- 1) 森田洋行: 植物成分の生合成. 漢方薬・生薬研修会. 2019, Jun 16; 東京 (講義)
- 2) 紺野勝弘: 動物性生薬と動物由来の医薬品. 漢方薬・生薬研修会, 2019, Aug18; 東京 (講義)
- 3) さくらサイエンスプラン「ミャンマー産天然資源からの有用化合物の発掘に関する研究交流」2019 Oct 11-20; 富山
- 4) 紺野勝弘: JICA 草の根技術協力事業「ミャンマーにおける伝統医薬品の製造管理及び品質改善を通じた保健衛生向上事業」研究打合せ, 2019, 9/14-21, ミャンマー (ヤンゴン, ネピドー, マンダレー)
- 5) 紺野勝弘: JICA 草の根技術協力事業「ミャンマーにおける伝統医薬品の製造管理及び品質改善を通じた保健衛生向上事業」研究打合せ, 専門家派遣, 2019, 12/7-14, ミャンマー(ヤンゴン, ネピドー, マンダレー)

#### ◇共同研究

##### 国内

- 1) 大利 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」
- 2) 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」
- 3) 荒川 賢治: 広島大学大学院先端物質科学研究科, 「新規マクロライド環化酵素の触媒機構の解析」
- 4) 稲垣英利: 産業技術総合研究所, 「アリおよびハチに由来する生理活性物質の作用機序に関する研究」

##### 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) Dan Hu: 中国・暨南大学薬学部, 「メチル基転移酵素の結晶構造解析と機能同定」
- 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」
- 6) Shepo Shi: 北京中医薬大学, 「新規Ⅲ型ポリケタイド合成酵素の X 線結晶構造解析」
- 7) Bui Thi Buu Hue: ベトナム・カントー大学自然化学部, 「細胞毒性を有する新規アルカロイドの合成」
- 8) Marisa Rangel: Butantan Institute, São Paulo, Brazil: “Cytolytic peptides in solitary wasp venom”
- 9) Jan Tytgat: University of Leuven, Leuven, Belgium: “Electrophysiological studies of peptide neurotoxins from venomous animals”
- 10) Gandhi Radis-Baptista: Federal University of Ceara, Fortalesa, Brazil: “Peptide toxins in arthropod venom”

## ◇研究費取得状況

- 1) 基盤研究 (B) (代表: 森田洋行) 「DABB ファミリー酵素を素材とした新規ポリケタイド閉環酵素の創出」
- 2) 新学術領域 (研究領域提案型) (代表: 森田洋行) 「ポリケタイド閉環酵素とバイヤービリガー酵素の機能改変と新規化合物の創出」
- 3) 基盤研究 (A) (分担: 森田洋行) 「新規ペプチドエピメラーゼ類の反応基盤解明」
- 4) 若手研究 (代表: ウォン チン ピアウ) 「酸性雲霧林及びアルカリ性湖微生物からの新規シデロフォアの探索と生合成の解明」
- 5) 高橋産業経済研究財団 研究助成 (代表: 森田洋行) 「ミャンマーの創薬力向上を目指したミャンマー産天然生理活性物質の共同研究」
- 6) 小林国際奨学財団 研究助成 (代表: ウォン チン ピアウ) 「マレーシア酸性雲霧林からの放線菌及びグラム陰性桿菌の採集とそれらの化学成分の解析」
- 7) 日本化学研究会 化学研究連絡助成金 (代表: 児玉 猛) 「天然資源由来複合成分の直接分子変換法による分子多様性天然物類縁体の創出」

## ◇非常勤講師

- 1) 紺野勝弘: 富山県立大学生物工学科「天然物有機化学」, 2019, 4-9, 射水
- 2) 紺野勝弘: 放送大学客員教授 2019, 4-2020, 3, 富山学習センター, 富山
- 3) 紺野勝弘: 放送大学面接授業「富山のくすりと和漢薬」, 2019, 5.11-12, 富山学習センター, 富山

## ◇研究室在籍者

学 部 3年生: 三宅弘士  
大学院修士1年: 邊 揮庸  
大学院修士1年: Hoang Nam Nhat  
大学院修士2年: 劉 倩倩 (9月修了)  
大学院修士2年: Sherif Adel Arafa Aly Mohamed ElSabbagh (9月修了)  
大学院修士2年: Battsengel Nomin-Erdene (10月入学)  
大学院修士2年: 陳 昕蕊 (10月入学)  
大学院博士1年: Yuan-E Lee  
大学院博士1年: Sherif Ahmed Muhammed Ahmed Hamdy  
大学院博士1年: Sherif Adel Arafa Aly Mohamed ElSabbagh (10月退学)  
大学院博士1年: 劉 倩倩 (10月入学)  
大学院博士2年: Prema  
大学院博士3年: 奇 大源  
研 究 員: 紺野 勝弘 (JICA)  
研 究 員: Nwet Nwet Win  
研 究 員: 包 保全 (中国政府奨学金) (4月~1月)  
研 究 員: Ahmed Hamed ElDesoky (エジプト政府奨学金) (4月~9月)  
研 究 員: Rahmat Kurniawan (インドネシア・サンドイッチプログラム) (4月~5月)  
研 究 員: Yan Dan (日中笹川医学奨学金) (8月~10月)  
研 究 生: Hoang Nam Nhat (7月~9月)  
研 究 生: Keip Minh Do (10月~3月)  
事 務 補 佐 員: 佐丸 裕子

◇学位（修士，博士）取得者

修士論文：

劉倩倩：X-ray crystal structure analysis of phenylethylchromone precursor synthase

趙洋：X-Ray Crystal Structure Analysis of Glycopeptidyl-Glutamate Epimerase SmltE

Sherif Adel Arafa Aly Mohamed ElSabbagh：Structural basis of AlmCII, a 3'-O-Methyltransferase from TyIF family