

研究開発部門

Department of Research and Development

資源開発分野

Division of Medicinal Resources

天然物創薬学領域

Section of Natural Products & Drug Discovery

【天然物化学ユニット】

教授	森田 洋行	Prof. Hiroyuki Morita
助教	児玉 猛	Assist. Prof. Takeshi Kodama
助教	中嶋 優	Assist. Prof. Yu Nakashima

【天然薬物開発ユニット】

准教授	スレス アワレ	Assoc. Prof. Suresh Awale
研究員	マネエト ジ ュ ヲ マ ル ト	Postdoctoral Fellow Maneenet Juthamart

◆研究目的

2つの研究ユニットがそれぞれの視点に基づき、和漢薬をはじめとする世界の天然資源から有用天然物を探索し、医薬品等開発シードを世に提供することを主たる目的とする。さらに、それぞれのユニットが異なった研究手法を用いて、さらなる有用化合物の開発と作用機序の解明を図る。

天然物化学ユニット

- ・ 天然有機化合物の生合成経路の解明
- ・ 二次代謝酵素の立体構造基盤の確立
- ・ 新規医薬品開発を目指した酵素機能の改変
- ・ 植物,微生物,海洋生物からの生理活性物質の探索
- ・ アジアにおける未利用薬用資源の探索

天然薬物開発ユニット

- ・ ヒト膵臓がん細胞（例、PANC-1, MIA Paca2, KLM-1, NOR-P1, Capan-1, PSN-1 など）を利用して、がん細胞の栄養飢餓耐性を標的とした (antiausterity strategy), 各地の伝統生薬（漢方生薬, アユルヴェーダ生薬など）の抗がん活性のスクリーニング
- ・ 活性を指標にして最先端のクロマトグラフ及び分光分析 (NMR, MS, UV, IR, CD など) 技術を活用し、成分を分離・精製ならびに同定による天然薬物資源から栄養飢餓耐性を解除する活性物質 (antiausterity agent) の探索。有望な候補物質は、ヒト膵臓がんのマウスモデルを用いた *in vivo* での抗腫瘍活性効果の評価を行う
- ・ 活性天然化合物の構造活性相関研究ならびに栄養飢餓耐性を解除する機序の解明
- ・ Orbitrap-MS および FT-NMR 手法の活用による、活性物質 (antiausterity agent) の膵臓がん細胞の代謝に対する影響の解析

◆2022 年度研究概要

天然物化学ユニット

1. 新規医薬品開発を目指した酵素機能の改変

アサ *Oryza sativa* が生産するテトラヒドロカンナビノールは医薬品としても重要な天然物である。我々は、昨年度において、アサのカンナビノイドの生合成において最初の基本骨格を構築するアサ由来テトラケタイド合成酵素 (TKS) とオリベトール酸閉環酵素 (OAC) に変異を導入することで、野生型酵素を用いた場合には生産することができなかった炭素数 11 のアルキル基を有するオリベトール酸アナログまでの生産を可能にした。これら生産したオリベトール酸アナログは、アルキル鎖の伸長により、化合物としての疎水性が増したことで新たな生物活性を獲得したことが期待される。そこで、これら得られたオリベトール酸アナログについて、*Staphylococcus aureus* と *Bacillus subtilis* に対する抗菌活性を評価した。その結果、天然型のオリベトール酸は活性を示さないものの、アルキル側鎖の炭素数が 8 以上になると、新たに抗菌活性を獲得することが明らかとなった。今後、これら作成したオリベトール酸アナログのさらなる生物活性を明らかにすることで、医薬品シードとしての可能性を詳細に検討する予定である。

2. 植物,微生物,海洋生物からの生理活性物質の探索

ベトナムにおいては、ショウガ科植物である *Kaempferia marginata* 根茎のエタノール抽出溶液が解熱・鎮痛などの目的で伝統的に用いられている。ベトナム産 *K. marginata* 根茎の *n*-ヘキササン抽出物から抗炎症活性を指標として単離精製操作を繰り返すことで、天然においても希なセコ型のピマランジテルペンの新規 3 種の単離に成功した。これらの中には、オキサビシクロオクタン環を有した新規骨格のピマランジテルペンも含まれており、ピマランジテルペンの骨格多様性について新たな知見を与えた。また、ベトナム産 *K. marginata* には、タイや中国産の同植物には含まれていない骨格タイプのピマランジテルペンが含まれていることも明らかにした。さらにこれらの化合物が弱いながらも抗炎症活性を有していることを明らかにした。今後、本植物からのさらなる生物活性化合物の単離を進めるとともに、他の天然資源からの新規生物活性化合物の単離を進めることで、新たな医薬品シードの取得を目指す。

天然薬物開発ユニット

Natural Drug Discovery Laboratory has focused on the discovery of anti-austerity agents from medicinal plants and has achieved broader national and international collaboration in anticancer drug discovery. Our laboratory has made significant advances in the discovery of potent anti-cancer agents from medicinal plants. These discoveries hold immense potential for the development of new cancer therapies. Key achievements can be summarized as follows:

- Myrtucommulone A and other potent anticancer compounds were isolated from the medicinal plant *Callistemon subulatus*, and they demonstrated selective toxicity against PANC-1 human pancreatic cancer cells while leaving normal cells unharmed. These compounds also inhibited cell migration and downregulated key signaling pathways, indicating their potential for drug development.
- Callistrilone Q and epicallistrilone Q, two structurally unique callistrilone epimers, were isolated from *Callistemon citrinus* leaves. These compounds demonstrated unprecedented preferential cytotoxic activities against PANC-1 human pancreatic cancer cells at the nanomolar level and inhibited cell migration. Both compounds downregulated key proteins involved in the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway.
- Our laboratory collaborated with the Graduate School of Science and Engineering, University of Toyama, to synthesize novel piperonaline derivatives as anti-austerity agents

against human pancreatic cancer PANC-1 cells. The synthesized compounds have shown superior preferential cytotoxic activity against pancreatic cancer cell lines. One of the potent compounds was found to inhibit Akt activation and cancer cell migration, making it an extremely promising candidate compound for new pancreatic cancer agents based on the anti-austerity strategy.

- Our laboratory collaborated with the Graduate School of Science and Engineering, University of Toyama, and accomplished the total synthesis of 4'-O-Methylgrynullarin and related isoflavone natural products using Suzuki-Miyaura coupling of the prenylated iodochromones with the corresponding phenylboronic acids as the key step. The synthesized derivatives reveal a clear structure-activity relationship. We found that the 6-prenyl moiety and 7-phenolic hydroxy group on the isoflavone skeleton are essential for preferential cytotoxicity.
- Our laboratory collaborated with the Department of Surgery and Science, Faculty of Medicine, University of Toyama, to investigate the ethanolic extract of the stem of *Abies spectabilis*. The extract exhibited strong cytotoxicity against MIA PaCa-2 human pancreatic cancer cells preferentially under nutrient-deprived conditions. Phytochemical investigation of this bioactive extract led to the isolation of ten compounds, including a new abietane-type. Dehydroabietinol was identified as the most potent activity with a PC₅₀ value of 6.6 μM. Dehydroabietinol was also found to retard the MIA PaCa-2 cell migration under normal nutrient-rich conditions, displaying its anti-metastatic potential. Investigation on the mechanism suggested that dehydroabietinol is an inhibitor of the key cancer cell survival Akt/mTOR/autophagy signaling pathway.
- Our laboratory collaborated with Khon Kaen University to investigate the effects of Yakaer-Prajamduen-Jamod (YPJ), a Thai traditional medicine used to treat menopausal symptoms in Thailand, on cognitive deficits and its underlying mechanisms of action in ovariectomized (OVX) mice, an animal model of menopause. The results suggest that YPJ exerts its ameliorative effects on OVX-induced cognitive deficits in part by mitigating HPA axis overactivation, neuroinflammation, and oxidative brain damage. Therefore, Yakaer-Prajamduen-Jamod may be a novel alternative therapeutic medicine suitable for the treatment of cognitive deficits during the menopausal transition.

Future direction: Natural Drug Discovery Laboratory will continue to expand the international collaboration and explore new natural anticancer agents, investigate the effect of newly discovered compounds against cancer cell metabolism using Orbitrap-MS and ZipChip technology, continue research for the drug development against pancreatic cancer, and thus, contributing better health to the global human society.

◆原著論文

【天然物化学ユニット】

- 1) Mori T, Nakashima Y, Morita H, Abe I. Structure, function, and engineering of plant polyketide synthases. *Methods Enzymol.* 2022;676:3-48. doi:10.1016/bs.mie.2022.06.003.
- 2) Tabakam GT, Kodama T, Tchuemogne MAT, Hoang NN, Nomin-Erdene B, Ngouela SA, Tene M, Morita H, Awouafack MD. Cytotoxic potential of dihydrochalcones from *Eriosema glomeratum* and their semi-synthetic derivatives. *Nat Prod Res.* 2022 Aug 13:1-12. doi: 10.1080/14786419.2022.2111563.
- 3) Quy NP, Hue BTB, Do KM, Quy HTK, De TQ, Phuong TTB, Trang PC, Quoc NC, Morita H. Design, Synthesis and Cytotoxicity Evaluation of Substituted Benzimidazole Conjugated 1,3,4-

- Oxadiazoles. Chem Pharm Bull (Tokyo). 2022;70(6):448-453. doi:10.1248/cpb.c22-00162.
- 4) Hamdy SA, Kodama T, Nakashima Y, Han X, Morita H. Catalytic potential of a fungal indole prenyltransferase toward β -carbolines, harmine and harman, and their prenylation effects on antibacterial activity. J Biosci Bioeng. 2022 Oct;134(4):311-317. doi: 10.1016/j.jbiosc.2022.07.004.
 - 5) Hamdy SA, Kodama T, Nakashima Y, Han X, Matsui T, Morita H. Enzymatic formation of a prenyl β -carboline by a fungal indole prenyltransferase. J Nat Med. 2022 Sep;76(4):873-879. doi: 10.1007/s11418-022-01635-0.
 - 6) Do KM, Kodama T, Nguyen HM, Ikumi N, Soeda C, Shiokawa KI, Morita H. Seco-and isopimarane diterpenoids from *Kaempferia marginata* rhizomes and their NO inhibition activities. Phytochemistry. 2023 Jan;205:113510. doi:10.1016/j.phytochem.2022.113510.
 - 7) Ayoub AT, Nishiura N, Teshima A, Elrefaiy MA, Muslimin R, Do KM, Kodama T, Lewis CW, Chan G, Morita H, Arakawa K. Bioinspired computational design of lankacidin derivatives for improvement in antitumor activity. Future Med Chem. 2022 Oct;14(19):1349-1360. doi: 10.4155/fmc-2022-0134.
 - 8) Htoo ZP, Kodama T, Win NN, Ikumi N, Shiokawa K, Morita H. A new sterol from the polypore fungus *Ganoderma luteomarginatum* and its cytotoxic activities. Nat Prod Commun, 2022;17(5): 1-6. doi: 10.1177/1934578X221098852
 - 9) Lee YE, Kodama T, Morita H. Novel insights into the antibacterial activities of cannabinoid biosynthetic intermediate, olivetolic acid, and its alkyl-chain derivatives. J Nat Med, 2023;77(2):298-305. doi: 0.1007/s11418-022-01672-9.
 - 10) Krishnamurthy P, Ravikumar MJ, Palanivelu SA, Pothiraj R, Suthanthiram B, Subbaraya U, Morita H. Phenylphenalenone-type phytoalexins in banana (*Musa* species): a comprehensive review for new research directions. Phytochem Rev, in press. doi: 10.1007/s11101-022-09839-8.

【天然薬物開発ユニット】

- 1) Daodee S, Monthakantirat O, Tantipongpiradet A, Maneenet J, Chotritthirong Y, Boonyarat C, Khamphukdee C, Kwankhao P, Pitiporn S, Awale S, Matsumoto K, Chulikhit Y. Effect of Yakaeprajamduen-Jamod Traditional Thai Remedy on Cognitive Impairment in an Ovariectomized Mouse Model and Its Mechanism of Action. Molecules. 2022 Jul 5;27(13):4310. doi: 10.3390/molecules27134310.
- 2) Maneenet J, Tawila AM, Omar AM, Phan ND, Ojima C, Kuroda M, Sato M, Mizoguchi M, Takahashi I, Awale S. Chemical Constituents of *Callistemon subulatus* and Their Anti-Pancreatic Cancer Activity against Human PANC-1 Cell Line. Plants (Basel). 2022 Sep 21;11(19):2466. doi: 10.3390/plants11192466.
- 3) Okada T, Chino Y, Yokoyama K, Fujihashi Y, Duy Phan N, Maneenet J, Prudhvi L, Awale S, Toyooka N. Design and synthesis of novel piperonaline derivatives as anti-austerity agents against human pancreatic cancer PANC-1 cells. Bioorg Med Chem. 2022 Oct 1;71:116963. doi: 10.1016/j.bmc.2022.116963.
- 4) Phan ND, Omar AM, Sun S, Maneenet J, Dibwe DF, Sato M, Kalauni SK, Toyooka N, Fujii T, Awale S. Abietane diterpenes from *Abies spectabilis* and their anti-pancreatic cancer activity against the MIA PaCa-2 cell line. Bioorg Med Chem Lett. 2022 Jun 15;66:128723. doi: 10.1016/j.bmcl.2022.128723.
- 5) Tawila AM, Omar AM, Phan ND, Takahashi I, Maneenet J, Awale S. New callistrilone epimers from *Callistemon citrinus* and their antiausterity activity against the PANC-1 human pancreatic cancer cell line. Tetrahedron Lett. 2022 Jun;100:153881-153881.
- 6) Thanh Luan NN, Okada T, Arata R, Prudhvi L, Miyaguchi M, Kodama Y, Awale S, Toyooka N. Structure-activity relationship study of 4'-*O*-methylgrynullarin derivatives for the development of

- novel anticancer agents based on anti-austerity strategy. *Tetrahedron* 2022 Sep; 122:132931-132931.
- 7) Okada T, Thanh Luan NN, Arata R, Awale S, Toyooka N. Total Synthesis of 4'-O-Methylgrynullarin and Related Isoflavone Natural Products. *ChemistrySelect*. 2022 Apr;7:e202201136.
 - 8) Ngamkhae N, Monthakantirat O, Chulikhit Y, Boonyarat C, Maneenet J, Khamphukdee C, Kwankhao P, Pitiporn S, Daodee S. Optimization of extraction method for Kleeb Bua Daeng formula and comparison between ultrasound-assisted and microwave-assisted extraction. *J. Appl. Res. Med. Aromat.* 2022 Apr; 28:100369.
 - 9) Monthakantirat O, Chulikhit Y, Maneenet J, Khamphukdee C, Chotritthirong Y, Limsakul S, Punya T, Turapra B, Boonyarat C, Daodee S. Total Active Compounds and Mineral Contents in *Wolffia globosa*. *J Chem.* 2022 Sep; 9212872.
 - 10) Ngamkhae N, Chulikhit Y, Monthakantirat O, Maneenet J, Khamphukdee C, Boonyarat C, Daodee S. Development and validation of a high-performance liquid chromatography method for simultaneous determination of five active compounds in Kleeb Bua Daeng formula. *RJPR*, 2022;15: 3618-3626.

◆著書

【天然物化学ユニット】

- 1) 森田洋行. 人工沈香の開発に繋がる「沈香の香り成分生合成」に関わる鍵酵素. におい・かおり環境学会誌, 2022;53(284):242-253.
- 2) 中嶋優. 沈香の香り成分の生産に関わる酵素の発見. *ファルマシア*, 2022;58(12):1110-1114.

◆学会報告

【天然物化学ユニット】

(国際学会)

- * 1) Yu Nakashima, Lennart Brewitz, Anthony Tumber, Eidarus Salah, and Christopher J. Schofield. Structural-based design of selective enhancement or inhibition of human 2-oxoglutarate dependent oxygenases. *JNU-UTokyo Joint Seminar on Natural Product Biosynthesis*; 2022 Jun 12; Tokyo (Online).
- 2) Yuan-E Lee, Yu Nakashima, Takeshi Kodama, Xinrui Chen, Hiroyuki Morita. Dual engineering of olivetolic acid cyclase and tetraketide synthase to generate longer alkyl-chain olivetolic acid analogs. *Active Enzyme Molecule* 2022; 2022 Sep 30; Toyama.
- * 3) Hiroyuki Morita. Engineering of biosynthetic enzymes to synthesize unnatural compounds. 2022 International Symposium of Natural Products Research Institute; 2022 Dec 23; Seoul.
- 4) Hiroyuki Morita, Xiao-Hui Wang, Bo-Wen Gao, Yu Nakashima, Ikuro Abe, Peng-Fei Tu, She-Po Shi. Identification of a diarylpentanoid-producing polyketide synthase in the biosynthesis of 2-(2-phenylethyl)chromones in agarwood. 4th International Conference on Natural Product Discovery and Development in the Genomic Era; 2023 Jan 8-11; San Diego.
- 5) Yu Nakashima, Atsushi Kawakami, Yasushi Ogasawara, Tohru Dairi, Hiroyuki Morita. X-ray crystallographic analysis of lasso peptide epimerase; MslH. 4th International Conference on Natural Product Discovery and Development in the Genomic Era; 2023 Jan 8-11; San Diego.
- 6) Yuan-E Lee, Yu Nakashima, Takeshi Kodama, Hiroyuki Morita. Dual engineering of olivetolic acid cyclase and tetraketide synthase to generate longer alkyl-chain olivetolic acid analogs. 4th International Conference on Natural Product Discovery and Development in the Genomic Era; 2023 Jan 8-11; San Diego.
- 7) Saw Yu Yu Hnin, Yu Nakashima, Takeshi Kodama, Hiroyuki Morita. Crystal structure analysis of norbelladine 4'-O-methyltransferase from *Lycoris longituba*. 4th International Conference on

- Natural Product Discovery and Development in the Genomic Era; 2023 Jan 8-11; San Diego.
- 8) Rukman Muslimin, Natsumi Nishimura, Aiko Teshima, Hiroyuki Morita, Ahmed T. Ayoub, Kenji Arakawa. Chemoenzymatic synthesis and computational investigation of lankacidin derivatives for the improvement of antitumor activity. 4th International Conference on Natural Product Discovery and Development in the Genomic Era; 2023 Jan 8-11; San Diego.
 - * 9) Hiroyuki Morita. Engineering of biosynthetic enzymes to synthesize bioactive compounds. Chungbuk Korean Medicine, Precision Medicine Forum 2023; 2023 March 2; Jecheon, Korea.
- (国内学会)
- 1) 中嶋優, 川上篤士, 小笠原泰志, 大利徹, 森田洋行. ラッソペプチド生合成を担うエピメリ化酵素 MslH の X 線結晶構造解析. 日本生薬学会第 68 回年会 ; 2022 Sep 10 ; 松山 (オンライン).
 - 2) Kiep Minh Do, Takeshi Kodama, Min-Kyoung Shin, Lien Huong Ton Nu, Hien Minh Nguyen, Son Van Dang, Ken-ichi Shiokawa, Yoshihiro Hayakawa, Hiroyuki Morita. Four new pimarane diterpenoids from *Kaempferia marginata* and their NO production inhibitory activities. 日本生薬学会第 68 回年会 ; 2022 Sep 10 ; 松山 (オンライン).
 - 3) Saw Yu Yu Hnin, Yu Nakashima, Takeshi Kodama, Hiroyuki Morita. Structural-based engineering of norbelladine-O-methyltransferase. 日本生薬学会第 68 回年会 ; 2022 Sep 10 ; 松山 (オンライン).
 - 4) 川上篤士, 中嶋優, 森田洋行, 小笠原泰志, 大利徹. 新規ペプチドエピメラーゼ MslH の反応機構解析. 第 36 回日本放線菌学会大会 ; 2022 Sep 11 ; 福井.
 - 5) 中嶋優. X 線結晶構造に基づく 2OG 依存性酸化酵素の機能解析. 第 9 回食品薬物シンポジウム ; 2022 Oct 15 ; 富山
 - * 6) 森田洋行. 植物の有効成分の生合成を担う鍵酵素の X 線結晶構造解析と機能改変. 日本薬学会第 143 年会 ; 2023 March 25-28 ; 札幌.
 - 7) Kiep Minh Do, Takeshi Kodama, Hien Minh Nguyen, Naoki Ikumi, Chigusa Soeda, Ken-ichi Shiokawa, Hiroyuki Morita. 9,10-Seco- and isopimarane diterpenoids from *Kaempferia marginata* rhizomes and their NO inhibition activities. 日本薬学会第 143 年会 ; 2023 March 25-28 ; 札幌.
 - 8) Yuan-E Lee, Hiroyuki Morita. Anti-bacterial activities of cannabinoid biosynthetic intermediate, olivetolic acid and its longer alkyl-chain analogs. 日本薬学会第 143 年会 ; 2023 March 25-28 ; 札幌.
 - 9) Saw Yu Yu Hnin, Yu Nakashima, Takeshi Kodama, Hiroyuki Morita. Catalytic Potential of O-methyltransferase in the Biosynthesis of Amaryllidaceae Alkaloids with Different Substrates. 日本薬学会第 143 年会 ; 2023 March 25-28 ; 札幌.
 - 10) 中嶋 優, 川上 篤士, 小笠原 泰志, 大利 徹, 森田 洋行. X 線結晶構造解析に基づくラッソペプチドエピメリ化酵素 MslH の酵素反応機構の解明. 日本薬学会第 143 年会 ; 2023 March 25-28 ; 札幌.

【天然薬物開発ユニット】

(国際学会)

- 1) Suresh Awale. How to Find a Cure for Pancreatic Cancer? Strategies and Leads from Natural Medicine, Foods, Dietary supplements, and Herbal products treating the Diseases of 21st Century: moving from Traditional to Scientific Research (Invited Lecture, Online). 2022 Dec 16, India.
- 2) Phan Duy Nguyen, Suresh Awale. Potent In Vitro and In Vivo Anticancer Activities of Nicolaoidesin C, a Natural Product with the Ability to Eliminate Cancer Cells' Tolerance to Nutrition Starvation. Natural Products and Bioactive Compounds (GRS) Gordon Research Seminar, 2022 July 31, Andover, NH, United States.
- 3) Juthamart Maneenet, Ahmed M. Tawila, Ashraf M. Omar, Suresh Awale. Chemical Constituents of *Callistemon subulatus* with Antiausterity Activities against the PANC-1 Human Pancreatic Cancer

Cell Line. The 4th Pharmaceutical Research Conference 2022 (PRC): 2022 Dec 3, University of Puthisastra, Cambodia.

- 4) Nguyen Ngoc Thanh Luan, Takuya Okada, Ruta Arata, Suresh Awale, Naoki Toyooka, Total synthesis of 4'-O-methylgrynullarin and their derivatives. European Pancreatic Club (EPC) 2022: 54th Meeting (Online), 2022 Jun 22, Kyiv, Ukraine.

(国内学会)

- 1) 千野友莉, 横山慧太, Lanke Prudhvi, 岡田卓哉, Nguyen Duy Phan, Juthamart Maneenet, Suresh Awale, 豊岡尚樹. 次世代型膵臓がん治療薬の開発研究—新規 piperonaline 誘導体の合成および活性評価. 2022 年度有機合成化学北陸セミナー; 2022 Oct 11; 福井.
- 2) 江口健太, 馳川史章, 岡田卓哉, Suresh Awale, 豊岡尚樹. 2,6-trans-ピペリジン骨格構築法の開発と天然物合成への応用. 2022 年度有機合成化学北陸セミナー; 2022 Oct 11; 福井.
- 3) 千野友莉, 横山慧太, Lanke Prudhvi, 岡田卓哉, Nguyễn Duy Phan, Juthamart Maneenet, Suresh Awale, 豊岡尚樹. 画期的膵臓がん治療薬開発を目指した栄養飢餓選択的毒性を示す新規 piperonaline 誘導体の創製. 創薬懇話会 2022; 2022 Jun 30; 名古屋.

◆受賞

【天然物化学ユニット】

- 1) 中嶋優: 令和 4 年生薬天然物部会 奨励研究賞「X 線結晶構造に基もとづく 2OG 依存性酸化酵素の機能解析」2022, 6.
- 2) 森田洋行: 2023 年度日本薬学会 学術振興賞「植物由来生物活性化合物の探索と生合成酵素の立体構造解析」2022.12.

◆共同研究

【天然物化学ユニット】

(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, 2016~
- 2) Prema (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, 2016~
- 3) 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, 2019~
- 4) 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, 2019~
- 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, 2016~
- 6) 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, 2019~
- 7) Christopher J Schofield (英国・オックスフォード大学化学部): 2-オキシグルタル酸オキシゲナーゼ天然阻害剤の探索, 2021~
- 8) Maurice D. Awouafack (カメルーン・チャング大学): カメルーン産薬用植物からの生物活性化合物の探索, 2021~

(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, 2017~
- 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, 2018~
- 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, 2019~
- 4) 濱野吉十 (福井県立大学生物資源学科生物資源学研究科): Streptothricin 類縁体生合成酵素の X 線結晶構造解析, 2020~

(学内)

- 1) 田浦太志 (薬学部) : 大麻カンナビノイド生合成の改変, 2018～

【天然薬物開発ユニット】

(海外)

- 1) Prof. Gerhard Bringmann (Institut fuer Organische Chemie, Universitat Wuerzburg, Germany) : Discovery of potential natural anticancer agents, 2016～
- 2) Prof. Heiko Ihmels (Universitaet Siegen, Germany): Synthesis of naphthylisoquinoline alkaloids as potential anticancer agent against pancreatic cancer, 2020～
- 3) Prof. Hermann Stuppner (Institute of Pharmacy/Pharmacognosy, University of Innsbruck, Austria): Discovery of novel secondary metabolites from higher plants with anticancer activities, 2017～
- 4) Prof. Simon Lewis (Department of Chemistry, University of Bath, United Kingdom): Synthesis of grandifloracin analogues as the potential anticancer agents, 2017～
- 5) Dr. Sirivan Athikomkulchai (タイ・シーナカリンウィロート大学) : タイ薬用植物の栄養飢餓耐性を標的とする抗がん物質の探索研究, 2011, 4～
- 6) Dr. Ampai Phrutivorapongkul (タイ・チェンマイ大学) : タイ薬用植物の栄養飢餓耐性を標的とする抗がん物質の探索研究, 2017～
- 7) Dr. Surya Kant Kalauni (ネパール・トリブバン大学) : ネパール薬用植物の栄養飢餓耐性を標的とする抗がん物質の探索研究, 2011, 4～
- 8) Dr. Mai Thanh Thi Nguyen (ベトナム・国立ホーチミン市大学) : ベトナム薬用植物の栄養飢餓耐性を標的とする抗がん物質の探索研究, 2011, 4～
- 9) Prof. Lih-Geeng Chen (Department of Microbiology, Immunology and Biopharmaceuticals, National Chiayi University, Taiwan): Screening of Taiwanese medicinal plants for antiausterity activity and discovery of natural anticancer agents, 2015, 9～
- 10) Prof. Yu-Jang Li (Department of Applied Chemistry, National Chiayi University, Taiwan): Synthesis of antiausterity strategy based anticancer agents, 2015, 9～
- 11) Prof. Yaowared Chulikhit (Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kane University). Isolation and identification of bioactive constituents from *Jatropha multifida*. 2022～
- 12) Prof. Chantana Boonyarat (Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kane University). Isolation and identification of bioactive constituents from *Mesua ferrea* Linn. 2022～

(国内)

- 1) 上田純也 (広島国際大学薬学部) : 天然物由来 antiausterity 化合物の検索, 2015～
- 2) 友原啓介 (基幹教育院 九州大学) : Ugi 反応を利用した新規抗がん剤の創製, 2022～

(学内)

- 1) 藤井努 (医学部), 奥村知之 (附属病院) : 選択した化合物の抗膵臓癌活性に関する研究, 2018～
- 2) 豊岡尚樹 (工学部・生命工学科) : 天然物から着想を得た抗がん剤の合成, 2016～
- 3) 渡辺志朗 (和漢医薬学総合研究所) : エゴマ葉の成分分析とその新に関する研究その新規活用法, 2016～
- 4) 松谷裕二 (薬学部) : 合成 Guggulsterone 誘導体の antiausterity 評価, 2018～
- 5) 田浦太志 (薬学部) : 生合成された CBGA 誘導体の抗膵臓癌活性, 2020～
- 6) 高崎一郎 (工学部・生命工学科) : NR4a1 拮抗薬の antiausterity 活性に関する研究, 2018～

◆研究費取得状況

【天然物化学ユニット】

- 1) 基盤(B) (代表: 森田洋行) 「AchE 阻害活性アルカロイドの骨格生合成酵素の機能解析と改変」

- 2) 基盤(S) (代表：大利徹, 分担：森田洋行)「天然ペプチド系化合物に構造・機能多様性をもたらす新規酵素・生合成機構の解明と応用」
- 3) AMED (代表：尾仲宏康, 分担：森田洋行)「SRP (シグナル認識粒子) に作用する抗生剤の探索」
- 4) 若手研究 (代表：中嶋優)「ヒト由来 2-オキソグルタル酸依存性酸化酵素の天然阻害剤の探索とその誘導体合成」
- 5) 田村科学技術振興財団助成 (代表：中嶋優)「難治療性癌を標的としたヒト由来 2-オキソグルタル酸依存性ジオキシゲナーゼ阻害活性物質の探索」
- 6) 小林国際奨学金財団研究助成 (代表：中嶋優)「難治療性癌に高発現している AspH の阻害物質を探索し, 癌治療薬リード化合物の開発に資する」
- 7) 小林国際奨学金財団研究助成 (代表：児玉猛)「ベトナム産天然資源からのヘム依存性二量体化蛋白質 PGRM1 の阻害活性物質の探索」
- 8) 武田科学振興財団 (代表：中嶋優)「難治療性癌に高発現する AspH を標的とした抗癌剤リード化合物の探索」
- 9) 日本予防医学研究所共同研究費 (代表：森田洋行, 分担：児玉猛)「新たな薬用資源の探索」

◆研究室在籍者

【天然物化学ユニット】

学部3年生：岩井晴太
 学部3年生：山口達也
 大学院修士1年：銭 荘
 大学院修士2年：Saw Yu Yu Hnin
 大学院修士2年：Zin Paing Htoo
 大学院修士2年：韓嘯傑
 大学院博士2年：Hoang Nam Nhat (10月入学)
 大学院博士2年：邊 輝庸
 大学院博士3年：高 準徽
 大学院博士3年：Sherif Ahmed Muhammed Ahmed Hamdy (9月修了)
 大学院博士3年：Kiep Minh Do
 大学院博士3年：Yuan-E Lee
 研究生：Ginsha Zakatina Rahman (10月～)
 外国人客員研究員：KRISHNA MURTHY Panneerselvam (5月～1月)
 外国人客員研究員：Siau Hui Mah (11月)

【天然薬物開発ユニット】

学部4年生：尾島智遥
 学部4年生：黒田真弘
 学部5年生：佐藤真央
 学部6年生：溝口美生
 学部6年生：高橋郁衣
 外国人客員研究員：Kusawadee Plekratoke (8月～10月)

◆学位 (修士, 博士) 取得者

【天然物化学ユニット】

修士論文

Paing Htoo : Studies on chemical constituents of *Ganoderma luteomarginatum* collected in Myanmar and their cytotoxic activities
 Saw Yu Yu Hnin : Structural basis for *para*- and *meta*-*O*-methylation properties of Amaryllidaceae *O*-methyltransferase

韓嘯傑 : Studies on synthesis of caged carbazoles with specific tricyclic ring
博士論文

Sherif Ahmed Muhammed Ahmed Hamdy : Enzymatic formation of prenyl β -carbolines by a fungal indole prenyltransferase

Kiep Minh Do : Studies on chemical constituents of *Kaempferia marginata* and *Crinum asiaticum* collected from Vietnam and their NO inhibitory activities

Yuan-E Lee : Dual engineering of olivetolic acid cyclase and tetraketide synthase for the formation of longer alkyl-chain olivetolic acid analogs and their antibacterial activities