

研究区分	教員特別研究推進 国際共同研究・国際交流の促進
------	-------------------------

研究テーマ	日独加連携による薬用天然物のシンセティックバイオロジー				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・特任教授	氏名	長田 裕之
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	渡辺 賢二
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	岸本 真治
		所属・職名	University of TORONTO ・Professor	氏名	Charles BOONE
		所属・職名	MAX PLANK INSTITUTE ・Professor	氏名	Herbert WALDMANN
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	渡邊 正悟
		所属・職名	薬学部・准教授	氏名	佐藤 道大
	発 表 者	所属・職名	薬学部・特任教授	氏名	長田 裕之

講演題目
日独加連携による薬用天然物のシンセティックバイオロジー
研究の目的、成果及び今後の展望
[研究目的] 本研究提案の大きな目的は、分子合成において新しいパラダイムを切り拓くことであり、日本、ドイツ、およびカナダの3カ国の国際共同研究をもって有機合成的手法と合成生物学的手法の相互補完により、これを達成する。生物活性物質を見出し、さらにそれらに対して化学構造上の多様性を付与するために新しい方法論を開発することは、医療、化学およびエンジニアリングにおいては一つの大きな課題となっている。現在深刻化している、抗生物質耐性あるいは強毒性の病原体と闘っていく上でケミカルスペース（化合物の総体）を拡大することは、その中から効果的な抗生物質を見つける上で必要不可欠であると考えられる。 [研究成果および今後の展望] 本研究では、抗ウイルス活性を有する化合物、furocoumavirin の標的分子であるジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ（DHODH）について、その作用機序の解明を行った。DHODH はピリミジン塩基の <i>de novo</i> 生合成経路における、ジヒドロオロト酸からオロト酸への酸化を触媒する酵素である。我々は、DHODH の酵素活性がどのような作用機序で furocoumavirin によって阻害されるのかを明らかにするために、まず DHODH および furocoumavirin の共結晶化を行った。得られたタンパク質結晶を X 線結晶構造解析に供することで、DHODH および furocoumavirin の共結晶構造が得られた。Furocoumavirin は DHODH の活性中心付近に配位していた。実験に用いた furocoumavirin は、ラセミ体であったが、DHODH には <i>S</i> 体のみが結合していることが明らかとなった。実際、<i>R</i> 体には DHODH の阻害活性は見られなかった。これらの結果は、学術雑誌「Biochemistry」に掲載された*。 *Nakahara M. et al, Structural and functional analyses of inhibition of human dihydroorotate dehydrogenase by antiviral furocoumavirin., <i>Biochemistry</i>, 2024, 63. 1241-1245. DOI: 10.1021/acs.biochem.4c00120