

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

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
	発表者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	佐藤 道大

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	<p>[研究目的]</p> <p>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。</p> <p>[研究成果および今後の展望]</p> <p>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S体のみが結合していることが明らかとなった。実際、R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」に投稿中である。今後は、今回得られた結果を国際学会でも発表する予定である。</p>