

## 二国間交流事業 共同研究報告書

令和4年4月25日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

[日本側代表者所属機関・部局] 国立大学法人 東京大学  
大学院医学系研究科  
[職・氏名] 教授 野崎 智義

[課題番号]  
JPJSBP 120208201

1. 事業名 相手国: インドネシア (振興会対応機関: 旧:LIPI)との共同研究

2. 研究課題名

(和文) インドネシア微生物資源を利用した新規結核薬リード化合物の探索

(英文) Discovery of anti-tuberculosis lead compounds by utilizing Indonesian bioresources

(targeting coenzyme A and shikimate pathways)

3. 共同研究実施期間 令和2年4月1日 ~ 令和4年3月31日 (2年0ヶ月)

4. 相手国側代表者(所属機関名・職名・氏名【全て英文】)

LEMBAGA ILMU PENGETAHUAN INDONESIA (LIPI), Senior Researcher, Arif Nurkanto

5. 委託費総額(返還額を除く)

本事業により執行した委託費総額		3,800,000 円
内訳	1年度目執行経費	1,900,000 円
	2年度目執行経費	1,900,000 円
	3年度目執行経費	- 円

6. 共同研究実施期間を通じた参加者数(代表者を含む)

日本側参加者等	9名
相手国側参加者等	15名

\* 参加者リスト(様式 B1(1))に表示される合計数を転記してください(途中で不参加となった方も含め、全ての期間で参加した通算の参加者数となります)。

7. 派遣・受入実績

	派遣		受入
	相手国	第三国	
1年度目	0	0	(0)
2年度目	0	0	(0)
3年度目	-	-	(-)

\* 派遣・受入実績(様式 B1(3))に表示される合計数を転記してください。

派遣:委託費を使用した日本側参加者等の相手国及び相手国以外への渡航実績(延べ人数)。

受入:相手国側参加者等の来日実績(延べ人数)。カッコ内は委託費で滞在費等を負担した内数。

## 8. 研究交流の概要・成果等

### (1)研究交流概要(全期間を通じた研究交流の目的・実施状況)

本研究ではインドネシアと日本の学術研究交流を通じてインドネシアの微生物資源を利活用した抗結核薬の創生に綱がる基盤的な研究を実施することを目的とした。具体的には結核菌の二つの代謝経路(補酵素 A 生合成経路、シキミ酸経路)を標的として、阻害物の探索を行ない、活性を有する抽出液を同定、活性物質の同定を行った。コロナの流行で研究者派遣、抽出液のやり取り等の研究交流活動ができない中で、研究方法のオンラインでの最適化、研究成果の情報共有によって、良い成果を生んだ。研究期間を通じて 4 千近くの微生物の培養抽出液を作成し、結核菌の標的代謝酵素(補酵素 A 代謝経路のフォスホパントテネートシステイニル転移酵素・脱炭酸酵素とシキミ酸経路のシキミ酸キナーゼ)に対する阻害剤の探索を行い、全体の 3-5%の抽出液に阻害活性を発見することに成功した。更にシキミ酸キナーゼに対する阻害剤の精製を開始した。この研究交流活動を通じて両国間の若手研究者の育成、今後の共同研究の基礎が構築され、今後の発展が期待される。

### (2)学術的価値(本研究交流により得られた新たな知見や概念の展開等、学術的成果)

結核は 2016 年には年間 170 万人の死亡原因となっており、世界の最も重要な保健衛生問題の 1 つとされる。薬剤耐性結核菌は世界中に蔓延し、WHO の推奨する併用療法は多剤耐性結核のおよそ 50%、広範囲薬剤耐性結核の 30%のみに対して有効である。新規抗結核薬、特に新しい標的を持つ、潜伏期感染に有効な、治療期間の短縮が可能な抗結核薬の創生は喫緊の課題である。本研究交流では結核菌の必須代謝経路の二つ(シキミ酸代謝経路と補酵素 A 合成経路)を標的とした微生物資源からの阻害剤の探索を実施するとともに、インシリコ探索によりいくつかの重要な成果を挙げた。補酵素 A は細胞内の 100(全体のおよそ 9%)以上の酵素反応に働く必須補因子であり、結核菌の中では 2 酵素(MtCoaBC, phosphopantothenase cysteine ligase と 4-phosphopantothenoylcysteine decarboxylase)が融合酵素として存在しており、ヒトのホモログとは大きく構造を異にするため選択的な阻害剤が期待できると同時に、本酵素並びに代謝経路の必須性は証明されている。シキミ酸(shikimic acid)は多様な芳香族化合物の生合成における重要な中間体であり、芳香族アミノ酸の前駆体であるコレスミ酸の合成に必須な基質である。シキミ酸キナーゼ(SK)は結核菌にとって必須であり、哺乳動物は本経路を有しないため、SK を始めとするシキミ酸経路の酵素は結核の合理的薬剤標的である。本研究交流により結核菌の上記酵素に対する活性測定・阻害剤探索のプラットフォームが、日本とインドネシアの共同研究・相互交流から確立され、同時に、今後のより多くの天然資源の利活用の機会が提供できるようになったことか今後の展開を約束するとともに、基盤的学術的成果としても極めて重要であった。

### (3)相手国との交流(両国の研究者が協力して学術交流することによって得られた成果)

二国間共同研究、具体的には Jeelani(東大)と Nurkanto(LIPI)の共同研究に、今回標的とした二種類の酵素シキミ酸キナーゼ(SK)とフォスホパントテネートシステイニル転移酵素・脱炭酸酵素(CoaBC)に対する酵素反応を最適化し、ハイスループットスクリーニング系への応用を確立した。

### (4)社会的貢献(社会の基盤となる文化の継承と発展、社会生活の質の改善、現代的諸問題の克服と解決に資する等の社会的貢献はどのようにあったか)

上述の通り結核は現在なお極めて高い保健衛生上の問題であり続けている。特にカウンターパートであるインドネシアでは年間発生患者数が 100 万人を超え(10 万人あたり 391 人)、インドに次ぐ結核大国となっている。したがって、創薬に至る特異的代謝経路の発見と特異的酵素を標的とした阻害剤の発見、さらにそれを端緒とした薬剤開発が早急に求められている。したがって本研究が達成した結核菌の選択的代謝経路・酵素を標

的としたアッセイ系、探索系の確立は、特に途上国の薬剤の研究開発の分野において極めて重要な貢献を果たしたといえる。また、本研究ではコロナのパンデミックにより当初計画していたように、研究期間内にインドネシア由来の微生物資源を十分に利用することができなかったが、今後の同資源の利活用に関して十分な議論を重ね今後の方向性に関して、例えば微生物コアライブラリの準備、デリブリケーションの重要性の指摘などいくつかの重要な指摘をすることができたと言える。

(5)若手研究者養成への貢献(若手研究者養成への取組、成果)

本共同研究で中心となって研究を実施した Nurkanto, Nugraha, Rahwamati, Jeelani のうち、前3名は日本とインドネシアの両国での研究経験と研究者ネットワークに強いパイプを持つ。本共同研究はその若手研究者の育成と研究ネットワークの強化に大きな役割を果たしたと言える。共同研究成果は研究の終了後に速やかに国際誌に投稿することが予定されている。今後も LIPI(現在 BRIN として組織再編された)と東京大学との感染症創薬や共同研究は結核にとどまらず新興ウイルス感染症、グローバル感染症、顧みられない熱帯病などを対象として、特に若手研究者の養成を主眼の一つとして幅広く展開していくことを予定している。

(6)将来発展可能性(本事業を実施したことにより、今後どのような発展の可能性が認められるか)

本研究交流により達成された結核菌酵素に対する阻害剤探索プラットフォームは今後、多くの日本国内ならびに海外の豊富な天然資源の利活用からの薬剤の探索に利用できる可能性が高い。同時にインドネシアに移植した上記科学技術は同国の天然資源の積極的な活用を推進することが期待される。

(7)その他(上記(2)～(6)以外に得られた成果があれば記載してください)

例:大学間協定の締結、他事業への展開、受賞など  
特になし。