

二国間交流事業 共同研究報告書

令和6年4月1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]
北里大学・薬学部
[職・氏名]
教授・田中信忠
[課題番号]
JPJSBP 120223508

1. 事業名 相手国: ドイツ (振興会対応機関: DAAD) との共同研究

2. 研究課題名

(和文) 逆ヒドロキサム酸型 *N* 置換ホスミドマイシン類似体の構造生物学(英文) Structural biology of reverse *N*-substituted fosmidomycin analogs3. 共同研究実施期間 2022 年 4 月 1 日 ~ 2024 年 3 月 31 日 (2 年 0 ヶ月)【延長前】 年 月 日 ~ 年 月 日 (年 ヶ月)

4. 相手国側代表者(所属機関名・職名・氏名【全て英文】)

Heinrich-Heine-University Dusseldorf ・ Professor ・ Thomas Kurz

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		3,900,000 円
内訳	1年度目執行経費	1,900,000 円
	2年度目執行経費	2,000,000 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	3 名
相手国側参加者等	4 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	3		4 ()
2 年度目	3		3 ()
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)

マラリアは、年間数億人の感染者と数十万人の死者を出している。薬剤耐性原虫出現により被害は拡大し、新規抗マラリア薬の開発が求められている。本研究では、ヒトに存在しないため抗生物質の理想的標的となる「非メバロン酸経路」酵素に着目した新規抗マラリア薬の開発を志向し、熱帯熱マラリア原虫 *Plasmodium falciparum* 由来 1-deoxy-D-xylulose 5-phosphate reductoisomerase (PfIspC) を標的とした新規阻害剤(逆ヒドロキサム酸型 *N* 置換ホスミドマイシン誘導体)を開発するため、第一世代阻害剤と PfIspC との複合体の X 線結晶構造解析を出発点とし、阻害剤デザイン、合成・評価、結合様式検証というサイクルを展開した。

(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)

Kurz 教授らが見出した新規阻害剤 MAMK89 と PfIspC との 3 成分(PDB ID: 8JNV)及び 4 成分(PDB ID: 8JNW)複合体の X 線結晶構造解析により、PfIspC の活性部位近傍にこれまで見過ごされていたサブポケットを同定した(*ACS Infectious Diseases*, in press)。その後、MAMK89 類縁体と PfIspC との複合体の結晶構造解析を実施した結果、そのサブポケットを活用するためには、阻害剤に導入するアルキルフェニル基のリンカー長に最適値があることが分かった(投稿準備中)。新規阻害剤の設計に、この知見を活用可能である。

(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)

上述(2)の成果は、Kurz 教授のグループによる阻害剤合成と北里大学グループによる標的酵素の発現・精製・結晶化・X 線結晶構造解析という互いの得意分野を相補的に活かすことにより展開された。

(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)

エイズ・結核とともに世界三大感染症の一つであるマラリアに関し、薬剤耐性原虫出現や地球温暖化による発生地域拡大という状況から、新規抗マラリア薬の開発が求められている。しかし、がんや生活習慣病治療薬の場合と異なり、経済力の弱い発展途上国で蔓延するマラリアに対し治療薬を開発しても利益に繋がらないことから、製薬企業は新規抗マラリア薬開発に積極的ではない。従って、アカデミア研究者による抗マラリア薬開発を目指す基礎研究は、地球規模の社会問題の解決につながるという意義がある。

(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)

2022 年度、2023 年度いずれも双方の大学院生が互いの研究室に短期滞在し、研究内容に関しディスカッションすると共に相手側研究室における実験手法を学び、知見を深めた。また、2022 年度は本研究の先行研究に関し、Kurz グループの大学院生が著者に名を連ねる総説を報告し(*Pharmaceuticals* **15**, 1553 (2022))、2023 年度には本研究の成果を Kurz グループの大学院生、北里大学の大学院生が著者に名を連ねる共著論文として報告した(*ACS Infectious Diseases*, in press)。

(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)

Kurz 教授のグループによる熱帯熱マラリア原虫 IspC に対する阻害剤合成及び評価と北里大学における標的酵素との複合体の X 線結晶構造解析による阻害剤結合様式の解明という研究サイクルが確立されたことから、様々な PfIspC 阻害剤を活性・結合様式の両面から評価することが可能となった。また、Kurz 教授のグループで合成した化合物の一部は、結核菌 IspC に対しても強い阻害活性を示す。従って、我々が確立した共同研究体制は、抗マラリア薬開発研究のみならず、抗結核薬開発にも適用可能である。

(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。