研究テーマ 天然物生合成酵素の機能解析

所属 和漢医薬学総合研究所　　助教　中嶋 優

研究分野	天然物
キーワード	X線結晶構造解析、生合成、酵素、計算科学

研究室URL： https://www.inm.u-toyama.ac.jp/napc/

研究の背景および目的

市販されている薬剤の6割は天然物または天然物に由来する化合物であり、天然物創薬は私たち人類に多大な恩恵をもたらしています。これら天然物がどのようにして生物によって創られ、どのようにして薬剤として働くのかを知ることは、天然物の多様性を追究し、創薬に結びつけることに必須と言えます。X線結晶構造解析は、ユニークな構造をもつ天然物の生成に関わる酵素の構造や、天然物が創薬のターゲットとなるヒトタンパク質に作用している様子を実験的に確かめる手法の一つです。この技術を利用することで、酵素の機能を明らかにすると共に天然物がもつ創薬の可能性をより発展させていきます。



■主な研究内容

- Hnin, S. Y. Y.,† Nakashima, Y.,† Kodama, T., Morita, H. “Structure-based catalytic mechanism of Amaryllidaceae O-methyltransferases”
  ACS Catalysis, 14, 11865-11880 (2024). †co-first author
- Nakashima, Y., † Kawakami, A., † Ogasawara, Y., Maeki, M., Tokeshi, M., Dairi, T., Morita, H. “Structure of lasso peptide epimerase MslH reveals metal-dependent acid/base catalytic mechanism”
  Nat. Commun., 14, Article number: 4752 (2023). †co-first author
- Nakashima, Y., Brewitz, L., Tumber, A., Salah, E., Schofield, C. J. “2-Oxoglutarate derivatives can selectively enhance or inhibit the activity of human oxygenases”
  Nat. Commun., 12, Article number: 6478 (2021).
- Nakashima, Y., Mori, T., Nakamura, H., Awakawa, T., Hoshino, S., Senda, M., Senda, T., Abe, I. “Structure function and engineering of multifunctional non-heme iron dependent oxygenases in fungal meroterpenoid biosynthesis”
  Nat. Commun., 9, Article number: 104 (2018).
- Nakashima, Y., Mitsuhashi, T., Matsuda, Y., Senda, M., Sato, H., Yamazaki, M., Uchiyama, M., Senda, T., Abe, I. “Structural and computational bases for dramatic skeletal rearrangement in anditomin biosynthesis”
  J. Am. Chem. Soc., 140, 9743-9750 (2018).

期待される効果・応用分野

★ 天然物生合成酵素の立体構造解析に基づく酵素エンジニアリングを通じて、創薬シード化合物となりうる天然物アナログの創出と提供に取り組んでいます。

★ 創薬ターゲットとなる酵素に対して阻害活性を示す天然物を探索し、酵素–天然物複合体の構造解析により阻害機構を解明します。さらに、得られた構造情報を基盤として構造ベース創薬を展開し、標的酵素に対する高い特異性と有効性を兼ね備えた阻害剤の開発を目指しています。

■共同研究・特許など

- 天然物生合成酵素の機能解析に関する研究
  → 東京大学、北海道大学、福井県立大学、広島大学など
- 天然物の阻害活性機構に関する研究
  → 英国-オックスフォード大学、学習院大学など

富山大学研究者プロファイルPure URL：
https://u-toyama.elsevierpure.com/ja/persons/yu-nakashima/