ヒット化合物創出ユニット

武田弘資（長崎大学先端創薬イノベーションセンター・教授）

海洋微生物抽出物ライブラリーを活用した中分子創薬の支援と高度化

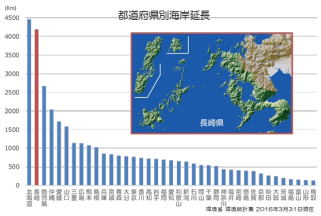
補助事業分担者

田中 義正（長崎大学先端創薬イノベーションセンター・教授）　石原 淳（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・教授）
安田 二朗（長崎大学高度感染症研究センター・教授）　南保 明日香（長崎大学高度感染症研究センター・教授）

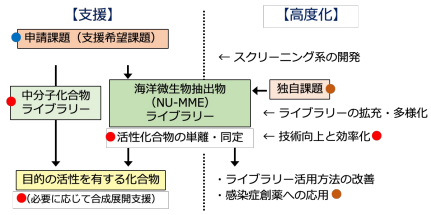
概要

本課題では、長崎県内の多様な海洋生物資源を創薬に活かすことを目的に構築してきた長崎大学オリジナルの海洋微生物抽出物（NU-MME）ライブラリーおよび中分子化合物ライブラリーを活用し、多くの創薬課題の推進に寄与することを目的に支援および高度化を行ってきた。

➢ 背景　長崎の多様な海洋生物資源を創薬に活かす



➢ 実施体制



- 田中 義正：創薬課題の収集と管理
- 石原 淳：化合物の同定・合成　中分子化合物ライブラリー
- 安田 二朗：感染症独自課題の推進
- 南保 明日香：ウイルス感染経路解析に関する基盤整備 → 感染症研究支援体制の強化

スクリーニング支援の内容

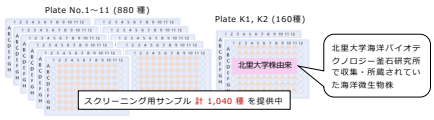
長崎大学 海洋微生物抽出物ライブラリー

Nagasaki University Marine Microbial Extract (NU-MME) Library

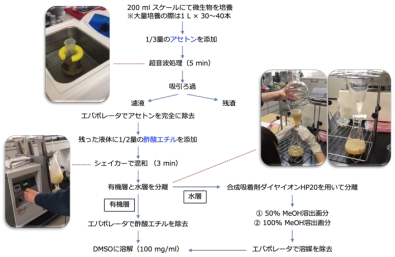
- 未知のユニークな化合物が得られる可能性がある。
- 中分子を豊富に含んでいる。
- 各サンプルが多種多様な化合物を含んでいるため、スクリーニングに供するサンプル数自体は少なくても 結果的に多くの化合物を効率良くスクリーニングすることになり、比較的スループット性の低いアッセイ系でもヒットが得られる可能性がある。

BINDSでの支援

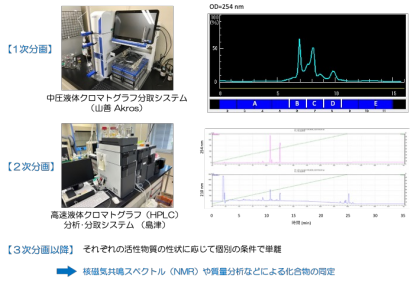
スクリーニング
↓
再現性・濃度依存性の確認
↓
再培養・再調製サンプルでの活性の確認
↓
大量培養～調製 →
目的の活性を持つ化合物の単離・同定



スクリーニング用抽出物の調製



活性化合物同定へのワークフロー



長崎大学 中分子化合物ライブラリー （天然、合成）

- 薬学部、医学部、工学部、環境科学部などの学内の有機化学系研究室から収集した天然および合成中分子化合物をライブラリー化
- 160化合物を提供中（新たに80化合物を提供準備中）

高度化

NU-MMEライブラリーの感染症創薬課題への応用

独自感染症創薬課題：マラリア原虫の増殖を阻害する化合物の探索



Hit Extract	Plate	Source	進捗
NUMA-001	2	*Pseudoalteromonas*	化合物同定
NUMA-002	5	*Ruegeria*	化合物同定
NUMA-003	8	*Ruegeria*	化合物単離中
NUMA-004	K1	*Dietzia*	評価中
NUMA-005	K1	*Dietzia*	
NUMA-006	K1	*Streptomyces*	
NUMA-007	K1	*Streptomyces*	
NUMA-008	K1	*Streptomyces*	

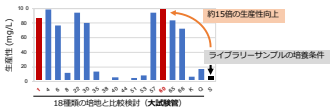
NUMA-001 → 分子量約240の低分子化合物　ECs0 ≒ 0.4 μM

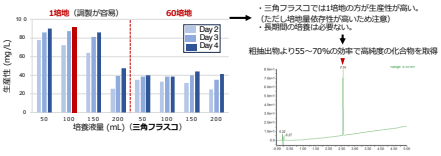
- スクリーニングの過程で、マラリア原虫の電子伝達系を阻害することが判明
- 阻害メカニズム：複合体Ⅲの2つのユビキノン結合部位Qo, Qiのデュアル阻害

NUMA-002 → 分子量約1100の中分子化合物　ECs0 ≒ 0.02 μM

- 抗マラリア活性は既知だが作用機序不明（Apicoplast, 電子伝達系は標的ではない。）
- 高い活性。ヒト細胞（HeLa, HepG2）に対しては10μMでも毒害性を示さない。
- **合成が難しい。**

OSMAC (one strain many compounds) 法による NUMA-002の生産性向上の検討（北里大学との連携）





支援の成果

R8年9月1日現在

- **現在支援中の課題**
  - NU-MMEライブラリーを用いた課題　21 課題
    - ヒットの得られた課題　17 課題
    - 化合物単離中の課題　16 課題　（計 50 抽出物）
    - 化合物同定に至った課題　11 課題　（計 26 抽出物）
  - 中分子化合物ライブラリーからのヒット　11 課題　（計 42 化合物）
  - アッセイ系構築支援　8 課題
- **支援を終了した課題**
  - NU-MMEライブラリーを用いた課題　3 課題
    - ヒットの得られた課題　3 課題
    - 化合物同定に至った課題　2 課題　（計 4 抽出物）
  - 中分子化合物ライブラリーからのヒット　1 課題　（計 1 化合物）
  - アッセイ系構築支援　5 課題

NU-MMEライブラリーから化合物同定に至った課題

（高度化も含む。R8年9月1日現在）

課題		化合物単離中	化合物同定 抽出物	化合物同定 化合物	同定化合物 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
BINDS II 支援中	感染症	4	4	4	●											●		●		●		
	感染症	1	6	4				●	●					●						●		
	酵素	2	2	1																		●
	呼吸器疾患	4	4	3				●												●		●
	がん	2	1	1																	●	
	感染症	3	2	4							●							●	●	●		
	免疫系細胞	2	2	4			●		●	●	●											
	がん	1	2	2	●	●																
	皮膚疾患	4	1	1								●										
	感染症	4	1	1										●								
	酵素	3	1	1			●															
BINDS II 支援終了	感染症		3	2													●			●		
	感染症		1	1																●		
BINDS I 支援終了	がん		1	1																●		
高度化研究	感染症	1	2	2							●			●								
	酵素	7	1	1																		●
高度化研究 終了	感染症		1	1																●		
抽出物／化合物数		38	35	34	1	2	2	2	2	1	1	2	1	1	1	2	2	1	1	8	1	3

■：中分子化合物（MW 500以上）　■：新規化合物

高度化：NU-MMEライブラリーの拡充・多様化

微生物新規保存株：4,438株

BINDS-I 終了時 1,767株 ➡ BINDS-II での新規保存 2,671 株（R8年8月末）

2,236株：長崎大学・旧保存株（18,524株） より再び生育してきたもの（No. 3,534～7,057 を再培養）

435株：おもに北里大学との合同収集会（2023～2025年）にて収集

微生物分類状況　解析済：3,557株　同定種：963種　（R8年8月末）

Phylum (門)	Genus (属)	Species (種)	Clones
Actinomycetota	52	189	272
Bacillota	43	170	1,390
Bacteroidota	60	126	309
Pseudomonadota	128	478	1,586
	283	963	3,557

連携・人材育成

3大学連携天然物創薬ユニット

北海道大学
- NU-MMEライブラリー 240抽出物、中分子化合物 160化合物を寄託
- 北大の支援課題へのライブラリー供与

北里大学
- 微生物による化合物生産性の向上の検討
- 微生物培養・抽出物調製、微生物分類などの依頼
- 化合物同定に際しての情報（天然化合物データベース検索など）やアドバイスの依頼
- 北里大学海洋バイオテクノロジー釜石研究所の海洋微生物株の分与
- 合同海洋微生物収集会の開催
- 若手研究者の技術指導

地域連携

九州大学
- 化合物同定に際してのNMR解析
- 支援課題から多角的な連携への展開

BINDS海洋微生物収集会

- 北里大学と合同で海洋微生物収集会を実施（両大学の教員・学生が毎回多数参加）

第1回　五島列島 福江島（R5年9月18～20日）
第2回　五島列島 上五島、福江島（R6年9月15～17日）
第3回　対馬（R7年9月25～27日）
第4回　壱岐（R8年10月22～24日 実施予定）

アウトリーチ活動も実施予定





天然物創薬や感染症創薬についての高い技術と豊富な知識を持った研究者の育成

① フィールドワーク、ライブラリー作製～運用、活性化合物の単離・同定への参加



② 長崎大学 高度感染症研究センター、熱帯医学研究所での感染症創薬研究の基礎研修
薬学部の学部学生、大学院生が多数参加中



③ 北里大学 大村智記念研究所での化合物単離・同定に関わる技術指導
R8年2月 2名（助教、大学院生）、R8年9月 1名（助教）

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。