

令和元年6月17日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08322

研究課題名(和文) 糖非発酵グラム陰性細菌由来ジペプチド産生酵素の創薬分子基盤

研究課題名(英文) Molecular basis for drug discovery of dipeptidyl amino peptidases from Non-Fermented Gram-Negative Rods

研究代表者

阪本 泰光 (Sakamoto, Yasumitsu)

岩手医科大学・薬学部・准教授

研究者番号：00349036

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：近年、多剤耐性菌の蔓延によって人類が使用できる抗菌薬の枯渇が深刻な問題となっている。本研究では、多剤耐性糖非発酵グラム陰性細菌(NFGNR)として代表的な歯周病菌*P. gingivalis*と多剤耐性菌*S. maltophilia*の代謝機構に重要なペプチド分解酵素の立体構造の解明とその構造に基づいて、阻害活性を有する化合物の探索及び設計・合成を行い、最終的に抗菌活性を有する化合物を見出すことに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2015年に採択されたWHOのアクションプランなどでは、MRSAなど緊急に新規抗菌薬の必要な菌種が取り上げられている。本研究対象のNFGNRである*Stenotrophomonas maltophilia*や*Porphyromonas gingivalis*にも既存の抗菌薬への耐性を有する菌株が出現しつつあり、MRSAなどに有効な抗菌薬との重複が見られる。これらNFGNRに対する特異的な抗菌薬開発は、単にそれらの菌を原因とする感染症の治療だけでなく、MRSAの治療に用いることのできる数少ない抗菌薬であるミノサイクリン、ST合剤およびマクロライド系などの有効使用期間の延長にも繋がる。

研究成果の概要(英文)：Depletion of effective antimicrobials due to antimicrobial abuse is a serious threat of worldwide health. This research may lead to the development of new antimicrobials. We developed compounds having an antibacterial effect against periodontitis bacteria(*Porphyromonas gingivalis*) and multidrug resistant bacteria (*Stenotrophomonas maltophilia*) using Structure Based Drug Design with Automated Research System for Drug Discovery.

研究分野：構造生物学

キーワード：抗菌薬 NFGNR 多剤耐性菌 歯周病菌 糖非発酵 グラム陰性 AMR DPP

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

多剤耐性菌による死亡者は、2014年には70万人であったが、2050年には1000万人に達すると言われている。そして、グラム陰性細菌に対する新しい作用機序を有する抗菌薬は1970年代以降、ほぼ開発されていない。2015年に採択されたWHOのアクションプランなどでは、MRSAなど緊急に新規抗菌薬の必要な菌種が取り上げられているが、これらの菌種に対する新たな作用機序の抗菌薬を開発することは難しいと考えられる。一方、これらの耐性菌と同じ抗菌薬を治療に用いる抗菌薬の使用を減らすことは、AMR対策で行われている抗菌薬の適正使用の観点からも有望であると考えられる。本研究対象の糖非発酵グラム陰性細菌：NFGNRである *Stenotrophomonas maltophilia* や *Porphyromonas gingivalis* にも、既存の抗菌薬への耐性を有する菌株が出現しつつある。これら NFGNR に対する特異的な抗菌薬開発は、単にそれらの菌を原因とする感染症の治療だけでなく、MRSA の治療に用いることのできる数少ない抗菌薬であるミノサイクリン、ST 合剤およびマクロライド系などの利用可能期間の延長が期待出来る。また、*Stenotrophomonas maltophilia* は内因性のβラクタマーゼを持ち、カルバペネム系を含むほぼ全てのβラクタム系、フルオロキノロン系、アミノグリコシド系、テトラサイクリン系などに耐性を示す院内感染の第3番目の起因菌で、肺炎や菌血症による死亡率は約5~7割に達することから、MRSAと同様に緊急の対策が必要である。

研究代表者の阪本は、共同研究者である長岡技術科学大学の小笠原渉教授が豆腐工場の廃液から発見したジペプチド高生産菌 *Pseudoxanthomonas mexicana* の産生する DPP 群 (J. Bacteriol. 178: 6288 1996) が関わるペプチド代謝機構の分子レベルでの解明とその応用を目指して、共同研究を2005年に開始した。ある種の糖非発酵グラム陰性菌の DPP はヒトに類縁酵素のある MEROPS Clan SC S9 に属する酵素 (DPP4, POP(PTP) (プロリルオリゴペプチダーゼ)) とヒトに類縁酵素のない Clan PA S46 ファミリーの酵素 (DPP7, DPP11) に二分される。Clan PA S46 に属する DPP は、小笠原博士が発見した疎水性・塩基性アミノ酸に特異的な DAP BII (微生物 DPP7) が最初であり、阪本らが立体構造を世界で初めて決定した (Sci. Rep. 4: 4977 2014)。また、他のグループによって歯周病原菌 DPP 群の欠失株の増殖に影響することが示され (J. periodontal Res. 44: 362 2009)、酸性アミノ酸に対して特異的で、歯周炎の炎症の一因となる短鎖脂肪酸の生成に関与する歯周病原菌 PgDPP11 が見出された (J. Biol. Chem. 286: 38115 2011)。阪本らは Clan PA S46 の DPP を持つ病原菌がないか調べ、*Pseudoxanthomonas mexicana* の類縁菌である多剤耐性菌 *Stenotrophomonas maltophilia* などの糖非発酵グラム陰性菌 が該当したことから、抗菌薬の創薬標的としての DPP へと研究目的を大きく転換した。その後、PgDPP11 の立体構造を世界で初めて決定し、Clan PA S46 酵素の分子レベルでの基質認識機構を提唱した (Sci. Rep. 5: 11151 2015)。

2. 研究の目的

糖非発酵グラム陰性細菌のペプチド代謝系を標的とする抗菌薬開発のための創薬基盤構築。抗菌薬の濫用や新薬開発の停滞によって、糖非発酵グラム陰性細菌による感染症に対する有効な抗菌薬が失われつつある。本研究で着目している NFGNR のペプチド代謝系は、既存の抗菌薬の標的経路とは異なる経路に着目している点で全く新しい。NFGNR のペプチド代謝系における細菌外からの窒素源の取り込みに最初に関与する NFGNR に特有な分子種である S46 ファミリーの DPP は、共同研究者の小笠原らが世界で初めて同定された。さらに、阪本らとの共同研究によって、S46 ファミリーの DPP の構造が世界で初めて明らかにされた。本研究では、NFGNR のペプチド代謝経路に関わる S46 ファミリーの DPP を中心としつつも、ペプチド代謝系の関連分子について分子レベルで明らかにし、抗菌薬開発のための創薬基盤を構築する。

3. 研究の方法

糖非発酵グラム陰性桿菌 (NFGNR) のペプチド代謝に重要なジペプチド産生酵素群の構造生物学的研究を通じた創薬研究を進める。

(1) 各種 DPP の発現、精製、結晶化について: 多剤耐性菌及び歯周病菌由来の DPP 群 7 種の発現系及び精製条件を確立し、結晶化スクリーニングを進めている。結晶化スクリーニングの一部については、高エネルギー加速器研究機構の自動結晶化ロボットを使用することと In situ での回折実験を併用することによって、複合体結晶の結晶化条件の最適化の短縮化を行った。

(2) インシリコスクリーニングによる化合物探索: 歯周病菌由来 DPP11 の立体構造と大阪大学の配布している LigandBox (200 万個の化合物データベース) を用いて、AutoDock Vina によるインシリコスクリーニングを実施した。そのうち、計算上の Binding Affinity を参考にして 13 種類の化合物を選び、活性測定を実施した。

(3) 各種化合物との共結晶化と結晶構造解析: 歯周病菌由来ペプチド分解酵素及び類縁酵素の複合体結晶を用いて、大型放射光施設 (Spring-8 BL41XU, BL44XU, PF BL17A, BL1A) にて 80 セット以上の回折強度データを収集した。上記インシリコスクリーニングで得られた化合物との共結晶からは 1.44Å 分解能の回折強度データを収集した。多種の化合物やペプチドと DPP 群との複合体の回折強度データ収集に成功し、阻害化合物の設計・最適化に向けた知見が得られつつある。

(4) 糖非発酵グラム陰性桿菌である歯周病菌 *Porphyromonas gingivalis*、多剤耐性菌 *Stenotrophomonas maltophilia* に対して、阻害候補化合物および阻害候補化合物に基づき、設計・合成した化合物を用いて抗菌活性評価を行った。

4. 研究成果

(1)多剤耐性菌 *S. maltophilia* の S46 ペプチダーゼ阻害剤開発を進め「SmDPP7 の X 線結晶構造解析」、「阻害率 90%以上の阻害化合物 21 種類の導出」および「5 種の阻害化合物との共結晶構造解析」に成功し、2017 年には、神戸学院大学日高興士博士、長岡技術科学大学小笠原渉教授らと SmDPP7 のペプチド系阻害剤の特許を出願した(特願 2017-156345) (論文投稿準備中)。また、このペプチド系阻害剤は、歯周病菌 *P. gingivalis* の増殖能を 53%抑制した。さらに、昭和大学の田中信忠博士、産総研の阪下日登志博士、石原司博士らとの共同研究による *in silico*, *in vitro* 探索及び産総研の医薬候補化合物自動探索装置を活用することで、初期スクリーニングによる化合物①を見出し、構造情報に基づく分子を探索し②、薬理活性比が約 20 倍となる抗菌活性を有する化合物の合成に成功し PgDPP11 特異的非ペプチド系阻害剤や基質特異性の異なる PgDPP7, PgDPP11 の両方を阻害する 2 種類の S46 ペプチダーゼ万能阻害剤(非ペプチド系)の創出に成功した。(特許出願および論文投稿中(図3: 下図))。これらの化合物は、S46 ペプチダーゼを持たない大腸菌には作用しないが、歯周病菌の生育を数 μM の濃度で阻害するという選択的抗菌活性を示した(未発表データ 図4: 右図 ■ *P. gingivalis*, ○ *E. coli*)。また、*S. maltophilia* の DPP7 を標的とする化合物でも抗菌活性が見られた(未発表)。



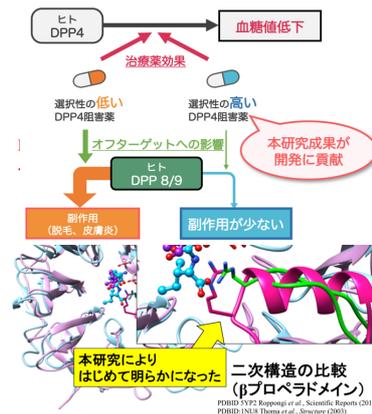
(2)糖尿病薬である DPP4 阻害薬のオフターゲットであり、炎症性細胞死に関与する DPP8、DPP9 の類縁酵素とヒト DPP4 阻害剤複合体の立体構造を決定した。

ヒト DPP8/9 は、経口糖尿病薬として処方機会が増しているグリプチン類の分子標的である DPP4 の類縁酵素およびオフターゲットとして知られている。DPP4 阻害剤によるヒト DPP8/9 の阻害は糖尿病薬の副作用発現を引き起こすことから、本研究による DPP8/9 ファミリーと DPP4 阻害剤複合体の立体構造から得られた知見は、副作用の少ない糖尿病薬や抗がん剤の開発、炎症性細胞死のメカニズム解明に役立つと考えられる。研究開始当初は、微生物 DPP を標的とする抗菌薬開発に着目し、研究を進めてきたが、微生物 DPP4 に関しては、その立体構造解析をきっかけにヒト DPP8/9 との構造および基質認識機構の類似性を明らかにした。

これまでに、本研究対象の *Pseudoxanthomonas mexicana* DAP IV と近縁の *Stenotrophomonas maltophilia* DPP4 の化合物の結合していない構造は 2008 年に決定されていたものの、微生物 DPP4 と化合物の複合体構造は未知であった。今回、新たに明らかとなった微生物 DPP4 と化合物の結合した構造から、化合物の結合していない構造では見えていなかった 20 アミノ酸残基ほどの領域が α -ヘリックス構造をとり、基質認識に重要であることを明らかにした。また、ヒト DPP4 では基質結合時と非結合時の構造に大きな違いはないが、微生物 DPP4 では、基質結合時と非結合時に構造に違いがあることを明らかにした。

これまで、ヒト DPP8/9 とヒト DPP4 阻害剤複合体の構造は得られておらず、本研究は、ヒト DPP8/9 ファミリーとヒト DPP4 阻害剤複合体構造として最初の例である。

本研究は、微生物 DPP4 を選択的に阻害するような抗菌薬の開発のみならず、DPP8/9 を阻害せず DPP4 を選択的に阻害する副作用の少ない糖尿病薬(武田薬品工業・ヒト DPP4 阻害薬イニシンの医療機関向け資料に本研究内容が掲載された。)や DPP8/9 を選択的に阻害することで抗腫瘍効果を有する薬剤の開発への貢献が期待される。



5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 4 件)

1. The Crystal Structure of Peptidase Toward Drug Discovery
Y. Sakamoto, S. Roppongi, Y. Suzuki, T. Ishihara, K. Hidaka, A. Nakamura, N. Honma, W. Ogasawara and N. Tanaka
Int. J. Microgravity Sci. Appl. (2019) 2019p360106 (査読有)
2. Crystal structures of a bacterial dipeptidyl peptidase IV reveal a novel substrate recognition mechanism distinct from that of mammalian orthologues.
Roppongi S, Suzuki Y, Tateoka C, Fujimoto M, Morisawa S, Iizuka I, Nakamura A, Honma N, Shida Y, Ogasawara W, Tanaka N, Sakamoto Y, Nonaka T.
Sci Rep. 2018 8(1):2714 (査読有)
3. Periplasmic form of dipeptidyl aminopeptidase IV from *Pseudoxanthomonas mexicana* WO24: purification, kinetic characterization, crystallization and X-ray crystallographic analysis.
Roppongi S, Tateoka C, Fujimoto M, Iizuka I, Morisawa S, Nakamura A, Honma N, Suzuki Y, Shida Y, Ogasawara W, Tanaka N, Sakamoto Y, Nonaka T.
Acta Crystallogr F Struct Biol Commun. 2017 73(Pt 11):601-606 (査読有)
4. 糖非発酵グラム陰性細菌由来新規ジペプチド産生酵素の構造と機能
阪本泰光、野中孝昌、小笠原渉、田中信忠 日本結晶学会誌 2016 58:221-227 (査読有)

〔招待講演〕(計 7 件) 阪本泰光

1. 宇宙を新薬設計に役立てる ～基礎研究から民間利用への拡がり～
きぼう利用シンポジウム COREDO 室町 平成 31 年 2 月 12 日
2. 岩手と宇宙で拓くアカデミア創薬の取り組み 盛岡経済研究会 盛岡 平成 30 年 12 月 5 日
3. PF 結晶化ロボットによる結晶化条件探索と BL-17A におけるプレートスクリーニングの活用
第 2 回タンパク質結晶構造解析ビームライン中級者向け講習会
東京大学薬学部 2017 年 10 月 25 日
4. 宇宙実験での最近の成果
平成 29 年度 iBIX-JAXA 合同タンパク質研究会 エッサム神田ホール 2017 年 8 月 4 日
5. Space Science of High Quality Protein Crystallization Technology
The 2nd International Symposium (SSPC-2)、東京大学弥生講堂 2016 年 10 月 21 日
6. 糖非発酵グラム陰性細菌由来ペプチド分解酵素の結晶化と構造解析
東北大学金属材料研究所共同研究ワークショップ 仙台 2016 年 9 月 26 日
7. Crystal structure of dipeptidyl amino peptidase 11 (DPP11) from periodontal pathogen.
ISS R&D 2016 サンディエゴ 2016 年 7 月 14 日

〔学会発表〕(計 32 件)

1. *Stenotrophomonas maltophilia* 由来 Dipeptidyl peptidase 7 の基質 P2 認識機構の解析
日本農芸化学会 2019 年度大会、東京、2019 年 3 月 24 日 中村 彰宏、橋口 太一、本間 宣行、鈴木 義之、阪本 泰光、田中 信忠、小笠原 渉
2. ジペプチジルアミノペプチダーゼ 4 ファミリーの立体構造比較研究 量子ビームサイエンスフェスタ、つくば、平成 31 年 3 月 12 日 六本木沙織、鈴木義之、館岡千佳、藤本真友、森澤さおり、飯塚一平、中村彰宏、本間宣行、伊藤康広、志田洋介、小笠原渉、田中信忠、阪本泰光、野中孝昌
3. クスリ創りの新時代へ ～宇宙実験・アカデミア創薬・ロボット創薬のコラボレーションによる新薬創製への挑戦～ きぼう利用シンポジウム、東京、平成 31 年 2 月 11、12 日 阪本泰光、田中信忠、石原司
4. A Nakamura, N Honma, S Roppongi, Y Suzuki, Y Shida, Y Sakamoto, K Inaka, H Tanaka, K Kihira, M Yamada, I Yoshioka, H Gouda, T Nonaka, N Tanaka, W Ogasawara Elucidation of substrate recognition mechanism of dipeptidyl aminopeptidase IV from Gram-negative bacteria *Pseudoxanthomonas mexicana* WO24. 7th International GIGAKU conference in Nagaoka, Nagaoka, 5 Oct. 2018
5. 関拓海、奥野優香、櫻井有紀、日高興士、宮崎杏奈、北條恵子、六本木沙織、阪本泰光、伊藤康広、鈴木義之、小笠原渉、田中信忠、木平清人、山田貢、吉崎泉、田仲広明、伊中浩治、津田裕子
X 線結晶構造に基づく多剤耐性菌由来 DPP-7 阻害剤の設計と評価
日本薬学会第 138 年会、金沢、2018 年 3 月 27 日
6. 六本木沙織、鈴木義之、館岡千佳、藤本真友、森澤さおり、飯塚一平、中村彰宏、本間宣行、伊藤康広、志田洋介、小笠原渉、田中信忠、阪本泰光、野中孝昌
微生物ジペプチジルアミノペプチダーゼ IV の結晶構造解析
日本薬学会第 138 年会、金沢、2018 年 3 月 26 日
7. 本間宣行、中村彰宏、六本木沙織、鈴木義之、志田洋介、阪本泰光、飯塚一平、伊中浩治、田仲広明、木平清人、山田貢、吉崎泉、合田浩明、野中孝昌、田中信忠、小笠原渉
部位特異的変異導入解析による Family S46 ペプチダーゼの基質認識残基の同定
日本農芸化学会 2018 年度大会、名古屋、2018 年 3 月 17 日
8. 中村彰宏、本間宣行、六本木沙織、鈴木義之、志田洋介、阪本泰光、飯塚一平、伊中浩治、田仲広明、木平清人、山田貢、吉崎泉、合田浩明、野中孝昌、田中信忠、小笠原渉
Pseudoxanthomonas mexicana WO24 由来 Dipeptidyl aminopeptidase IV の基質認識機構の解明
日本農芸化学会 2018 年度大会、名古屋、2018 年 3 月 17 日
9. 中村彰宏、本間宣行、六本木沙織、鈴木義之、志田洋介、阪本泰光、飯塚一平、伊中浩治、田仲広明、木平清人、山田貢、吉崎泉、合田浩明、野中孝昌、田中信忠、小笠原渉
Pseudoxanthomonas mexicana WO24 由来 Dipeptidyl aminopeptidase IV の構造・機能解析
第 12 回 日本ゲノム微生物学会年会、京都、2018 年 3 月 5 日
10. 六本木沙織、鈴木義之、館岡千佳、藤本真友、森澤さおり、飯塚一平、中村彰宏、本間宣行、伊藤康広、志田洋介、小笠原渉、田中信忠、阪本泰光、野中孝昌
微生物 Dipeptidyl aminopeptidase IV の結晶構造解析
2017 年度量子ビームサイエンスフェスタ、水戸、2018 年 3 月 3 日
11. Y Sakurai, K Hidaka, A Miyazaki, K Hojo, S Roppongi, Y Sakamoto, Y Ito, Y Suzuki, W Ogasawara, N Tanaka, and Y Tsuda
Identification of dipeptidic inhibitors targeting DPP7 derived from resistant multidrug resistant bacterium *Stenotrophomonas maltophilia*
第 54 回ペプチド討論会、大阪、2017 年 11 月 21 日
12. A. Nakamura, Y. Ito, Y. Suzuki, S. Roppongi, K. Hidaka, Y. Sakamoto, N. Tanaka and W. Ogasawara, Analysis of Substrate Recognition Residues in Family S46 Peptidase from

- Gram-Negative Bacteria, 2017 2nd STI-Gigaku, 6-7 Oct. 2017, Niigata, Japan
13. A. Nakamura, Y. Ito, Y. Suzuki, S. Roppongi, K. Hidaka, Y. Sakamoto, N. Tanaka and W. Ogasawara, Identification of Substrate Recognition Residues in Family S46 Peptidase from Gram-Negative Bacteria, 6th International GIGAKU conference in Nagaoka, 5-6 Oct. 2017, Niigata, Japan
 14. Y. Sakamoto, Y. Suzuki, I. Iizuka, C. Tateoka, S. Roppongi, M. Fujimoto, Y. Ito, K. Inaka, H. Tanaka, M. Yamada, K. Ohta, H. Gouda, T. Nonaka
S46 Family bacterial dipeptidyl aminopeptidases as novel antibiotics targets.
International Union of Microbiological Societies (IUMS) 2017, Singapore, 20 July 2017
 15. S. Roppongi, C. Tateoka, M. Fujimoto, I. Iizuka, S. Morisawa, A. Nakamura, N. Honma, Y. Ito, Y. Suzuki, W. Ogasawara, N. Tanaka, Y. Sakamoto, T. Nonaka
Crystal structures of dipeptidyl aminopeptidase IV from non-fermenting gram negative Rods.
International Union of Microbiological Societies (IUMS) 2017, Singapore, 20 July 2017
 16. Nakamura, Y. Ito, Y. Suzuki, S. Roppongi, K. Hidaka, Y. Sakamoto, N. Tanaka and W. Ogasawara Identification of Substrate Recognition Residues in Family S46 Peptidases from Pathogenic Non-Fermenting Gram- Negative Bacteria
International Union of Microbiological Societies (IUMS) 2017, Singapore, 17 July 2017
 17. 中村彰宏、伊藤康広、鈴木義之、六本木沙織、飯塚一平、阪本泰光、田中 信忠、小笠原 渉 Family S46 ペプチダーゼの新規基質認識残基の同定
第17回 日本蛋白質科学会、仙台、2017年6月20日
 18. N. Honma, Y. Ito, A. Nakamura, S. Roppongi, Y. Sakurai, Y. Suzuki, K. Hidaka, Y. Tsuda, Y. Sakamoto, N. Tanaka, W. Ogasawara, Enzymatic characterization of S46 peptidase from pathogenic bacteria, 2017 1st STI-Gigaku, 5-7 Jun. 2017, Niigata, Japan
 19. 六本木沙織、館岡千佳、鈴木義之、伊藤康弘、藤本真友、森澤さおり、飯塚一平、小笠原渉、田中信忠、阪本泰光、野中孝昌 糖非発酵グラム陰性細菌由来ペプチド分解酵素の結晶構造解析 日本薬学会第137回年会、仙台市、2017年3月25日
 20. 六本木沙織、館岡千佳、鈴木義之、伊藤康弘、藤本真友、森澤さおり、飯塚一平、小笠原渉、田中信忠、阪本泰光、野中孝昌 糖非発酵グラム陰性細菌由来ジペプチジルアミノペプチダーゼ4の結晶構造解析 2016年度量子ビームサイエンスフェスタ、つくば、2017年3月14日
 21. Roppongi, S., Tateoka, C., Suzuki, Y., Fujimoto, M., Morisawa, S., Iizuka, I., Kushibiki, C., Yonezawa, N., Ogasawara, W., Tanaka, N., Sakamoto, Y. and Nonaka, T. Crystal structure analysis of bacterial dipeptidyl aminopeptidase IV. 14th Conference of the Asian Crystallographic Association, ハノイ、2016年12月5日
 22. Kushibiki, C., Yonezawa, N., Roppongi, S., Tateoka, C., Suzuki, Y., Fujimoto, M., Morisawa, S., Iizuka, I., Ogasawara, W., Tanaka, N., Sakamoto, Y. and Nonaka, T. Crystal Structure of Bacterial Dipeptidyl Aminopeptidase IV Complexed with Peptide. 14th Conference of the Asian Crystallographic Association, ハノイ、2016年12月5日
 23. Sakamoto, Y., Suzuki, Y., Iizuka, I., Tateoka, C., Roppongi, S., Fujimoto, M., Inaka, K., Tanaka, H., Yamada, M., Ohta, K., Gouda, H., Nonaka, T., Ogasawara, W. and Tanaka, N. Structural Analysis of Dipeptidyl Peptidase 11 (DPP11) from *Porphyromonas gingivalis*. 14th Conference of the Asian Crystallographic Association, ハノイ、2016年12月5日
 24. Sakamoto, Y., Suzuki, Y., Iizuka, I., Tateoka, C., Roppongi, S., Fujimoto, M., Inaka, K., Tanaka, H., Yamada, M., Ohta, K., Gouda, H., Nonaka, T., Ogasawara, W. and Tanaka, N. Structure and Functions of Dipeptidyl Peptidase 11 (DPP11) from *Porphyromonas gingivalis*. 2nd International Symposium on Space Science of High Quality Protein Crystallization, 東京、2016年10月21日
 25. 櫻井有紀、日高興士、宮崎杏奈、北條恵子、六本木沙織、阪本泰光、伊藤康広、鈴木義之、小笠原渉、田中信忠、津田裕子 多剤耐性菌由来DPP-7を標的とする阻害剤の設計と評価 -宇宙ステーションで抗菌薬を開発する 第66回日本薬学会近畿支部大会、大阪、2016年10月15日
 26. Ito, Y., Nakamura, A., Roppongi, S., Sakurai, Y., Suzuki, Y., Hidaka, K., Tsuda, Y., Sakamoto, Y., Tanaka, N. and Ogasawara, W. Enzymatic characterization of S46 peptidase from pathogenic bacteria. The 5th International GIGAKU Conference in Nagaoka (IGCN2016)、長岡、2016年10月7日
 27. Sakamoto, Y., Suzuki, Y., Iizuka, I., Tateoka, C., Roppongi, S., Fujimoto, M., Inaka, K., Tanaka, H., Yamada, M., Ohta, K., Gouda, H., Nonaka, T., Ogasawara, W. and Tanaka, N. Crystal structure of dipeptidyl amino peptidase 11 from *Porphyromonas gingivalis*. 42nd Naito Conference on "In the Vanguard of Structural Biology、札幌、2016年10月6日
 28. 六本木沙織、館岡千佳、鈴木義之、藤本真友、森澤さおり、飯塚一平、小笠原 渉、田中信忠、阪本泰光、野中孝昌 糖非発酵グラム陰性細菌由来ペプチド分解酵素の構造生物学的研究 第55回日本薬学会東北支部大会、郡山、2016年9月25日
 29. Sakamoto, Y., Suzuki, Y., Iizuka, I., Tateoka, C., Roppongi, S., Fujimoto, M., Inaka, K., Tanaka, H., Yamada, M., Ohta, K., Gouda, H., Nonaka, T., Ogasawara, W. and Tanaka, N. Structure analysis of dipeptidyl peptidase 11 from *Porphyromonas gingivalis*. 16th International Conference on the Crystallization of Biological Macromolecules、プラハ、2016年7月5日

30. Roppongi, S., Suzuki, I., Iizuka, I., Inaka, K., Tanaka, H., Yamada, M., Ohata, K., Nonaka, T., Ogasawara, W., Tanaka, N. and Sakamoto, Y. Structure-Function Relationships of S46 peptidases from Non-Fermenting Gram-Negative Rods. American Society for Microbiology, ボストン、2016年6月17日
31. 中村彰宏、伊藤康広、鈴木義之、志田洋介、阪本泰光、田中信忠、小笠原渉 歯周病原菌 *Porphyromonas gingivalis* 由来 dipeptidyl peptidase 11 の精製と機能解析 第16回日本蛋白質科学会、福岡、2016年6月7日
32. 伊藤康広、鈴木義之、阪本泰光、田中信忠、小笠原渉 S46 ペプチダーゼの構造機能 関連の解明 第16回日本蛋白質科学会、福岡、2016年6月7日

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称：ペプチド型細菌ジペプチジルペプチダーゼ7阻害剤
 発明者：日高興士、津田裕子、阪本泰光、小笠原渉、關谷瑞樹
 権利者：神戸学院大学、岩手医科大学、長岡技術科学大学
 種類：特許権 国内外の別：国内
 番号：特願 2017-156345
 出願年：2017

[その他]

ホームページ掲載、報道等

Getting to the Bottom of Humans' Greatest Infection: Periodontal Disease
 NASA NEWS 28 Mar. 2019

https://www.nasa.gov/mission_pages/station/research/news/b4h-3rd/hh-periodontal-disease/

JAXA Interview

<http://iss.jaxa.jp/kiboexp/theme/first/protein/en/interview/interview02.html#main>

医療 News(2018/2/15) 高エネルギー加速器研究機構 IMSS ニュース (2018/2/13)、

新潟日報(2018/2/10)、読売新聞(2016/7/15)、岩手日報(2016/7/16)、

JAXA きぼうマンスリーニュース (2016/7/25)、岩手日報(2016/8/10)、読売新聞(2016/9/9)

医療機関向け資料、一般向け図書監修等

武田化学薬品工業株式会社 ネシーナ・イニシク医師向けパンフレット(2018年8月)

糖尿病リソースガイド (2018/2/19)

Getting to the Bottom of Humans' Greatest Infection: Periodontal Disease

NASA ISS Benefits for humanity P151-152 (2019/4/5)

人類最大の感染症歯周病に迫る

国際宇宙ステーション 人類への恩恵 第3版 日本語ダイジェスト版 P41-43 JAXA 2019/4

受賞 (研究代表者)

平成28年度 日本大学理工学部 学会・協会賞 (2016年11月24日)

ISS Award (国際宇宙ステーション賞) Antibiotics Development NASA,CASIS, AAS (2016/7/14)

受賞 (共同研究者)

六本木 沙織

微生物時ペプチジルアミノペプチダーゼ IV の結晶構造解析

日本薬学会第138年会学生優秀発表賞 (2018年3月26日)

六本木 沙織

Crystal Structure Analysis of Bacterial Dipeptidyl Aminopeptidase IV

2016 The Asian Crystallographic Association, Travel Award (2016年12月7日)

榎引 千里、米澤 夏里

Crystal Structure of Bacterial Dipeptidyl Aminopeptidase IV Complexed with Peptide.

2016 The Asian Crystallographic Association, Best Poster Award (2016年12月6日)

櫻井 有紀

多剤耐性菌由来 DPP-7 を標的とする阻害剤の設計と評価 一宇宙ステーションで抗菌薬を開発する-

第66回日本薬学会近畿支部大会ポスター賞 (2016年10月15日)

伊藤 康広

Enzymatic characterization of S46 peptidase from pathogenic bacteria

The 5th International GIGAKU Conference in Nagaoka: IGCN2016

The Poster Award (2016年10月7日)

六本木 沙織

糖非発酵グラム陰性細菌由来ペプチド分解酵素の構造生物学的研究

第55回日本薬学会東北支部若手研究者発表賞 (2016年9月26日)

6. 研究組織

(1)研究分担者

(2)研究協力者

研究協力者氏名：六本木 沙織

ローマ字氏名：Roppongi Saori

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。