

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 5 月 28 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H02876

研究課題名(和文)糖非発酵性細菌ペプチダーゼ類を標的とした新規阻害剤配合剤の開発

研究課題名(英文)Development of a novel inhibitor cocktail targeting peptidases from sugar non-fermentative bacteria

研究代表者

田中 信忠 (Tanaka, Nobutada)

北里大学・薬学部・教授

研究者番号：00286866

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 10,400,000円

研究成果の概要(和文)：S46ファミリーに属するペプチダーゼ類は、ヒトに存在せず、新規抗生物質の理想的標的である。歯周病原菌 *Porphyromonas gingivalis* 由来ジペプチジルペプチダーゼ11 (PgDPP11) に関し、我々は、先行研究で見出した非ペプチド性PgDPP11阻害剤SH-5の結合様式に基づくファーマコフォアモデルから、全く新規骨格を有するPgDPP11阻害剤Sを見出した。多剤耐性菌 *Stenotrophomonas maltophilia* 由来DPP7に関しては、生化学的解析と複数のジペプチドとの複合体の結晶構造解析から、S2サブサイトにおける基質優先制の分子機構を解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歯周病原菌 *Porphyromonas gingivalis* や多剤耐性菌 *Stenotrophomonas maltophilia* は糖ではなく蛋白質やペプチドをエネルギー源とする「糖非発酵性細菌」である。従って、これらの菌のペプチド代謝経路を阻害するような化合物は新規抗生物質と成り得る。従って、本研究の学術的意義は、糖非発酵性細菌を標的とした新規抗生物質開発に繋がるものである。また、本研究の社会的意義として、製薬企業は感染症関連研究に対して消極的なため大学研究者による抗生物質開発に繋がる基盤研究は社会的に極めて重要であることを強調したい。

研究成果の概要(英文)：Peptidases belonging to the S46 family are absent in humans and are ideal targets for novel antibiotics. In the case of dipeptidyl peptidase 11 (PgDPP11) from the periodontopathogen *Porphyromonas gingivalis*, we found a completely novel skeleton of PgDPP11 inhibitor based on a pharmacophore model of the binding mode of SH-5, a nonpeptidic PgDPP11 inhibitor found in our previous studies. For DPP7 from the multidrug-resistant *Stenotrophomonas maltophilia*, we elucidated the molecular mechanism of substrate preference at the S2 subsite by biochemical analyses and high-resolution crystal structure analyses of the complex with four kinds of dipeptides. SmDPP7 prefers more bulky amino acids as P2 residues, but exceptionally, it can successfully recognize asparagine side chains by a hydrogen bond network.

研究分野：構造生物学

キーワード：糖非発酵性細菌 ペプチダーゼ 立体構造 抗菌剤 ドラッグデザイン

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

歯周病は世界で最も感染者の多い疾患であり、本邦でも推定 6000 万人以上もの感染者がいる。しかも、歯周病は口腔疾患に留まらず心筋梗塞や動脈硬化のような生活習慣病の危険因子であることが近年報告されている (*Nat. Rev. Immunol.* 15, 30 (2015).)。耐性菌出現の懸念から病原菌特異的抗菌薬使用が望まれるが、慢性歯周炎原因菌 *Porphyromonas gingivalis* や根尖性歯周炎原因菌 *Porphyromonas endodontalis* を標的とした特異的抗菌薬は無い。

一方、病院内の多剤耐性菌として悪名高い *Stenotrophomonas maltophilia* は、日和見感染病原体として知られ、βラクタム系、アミノグリコシド系、テトラサイクリン系、キノロン系抗生物質等に耐性を示す。ST 合剤、ミノサイクリン、レボフロキサシン等に対しては感受性を示す場合が多いが、これらに対する耐性株も続々と報告され、多剤耐性 *S. maltophilia* に有効な新規抗菌剤が必要である。

P. gingivalis, *P. endodontalis*, *S. maltophilia* のいずれも糖非発酵性細菌であることから、それらのペプチド代謝経路は、抗菌剤の標的となる。

研究代表者は、ヒト疾病関連蛋白質群 (*EMBO J.* 2004; *J. Biol. Chem.* 2005; *J. Mol. Biol.* 2006 等) や熱帯熱マラリア原虫蛋白質群 (*J. Mol. Biol.* 2004; *Sci. Rep.* 2011; *J. Med. Chem.* 2014 等) に関する創薬志向型構造機能相関研究を展開してきた。また、ペプチダーゼ研究の世界的権威である芳本忠教授 (長崎大学・摂南大学) らとの共同研究により、各種ペプチダーゼ類の構造機能相関研究にも携わってきた (生化学 2009)。その経験を活かし、研究代表者は、長岡技術科学大学・生物系の小笠原渉教授、岩手医科大学・薬学部の阪本泰光教授、野中孝昌教授らとの共同研究により、ジペプチド高産生菌 *Pseudoxanthomonas mexicana* WO24 由来で S46 ペプチダーゼファミリーに属する新規ジペプチジルアミノペプチダーゼ (DAP BII) の構造機能相関研究に着手し、DAP BII の触媒残基同定 (*Sci. Rep.* 4, 4292 (2014).) 並びに立体構造解析 (*Sci. Rep.* 4, 4977 (2014).) に成功した。酸性アミノ酸特異的にペプチドを切断するという性質を有する *P. gingivalis* 由来ジペプチジルペプチダーゼ 11 (PgDPP11) の立体構造解析にも成功し、S46 ファミリーにおける P1 残基特異性の分子機構を解明 (NH₂-P2-P1'-/-P1'-P2'-...-COOH、P1 の C 末側を特異的に切断) した (*Sci. Rep.* 5, 11151 (2015).)。さらに、PgDPP11 の高分解能結晶構造に基づき、ファーマコフォアベースの *in silico* 阻害剤探索に着手した。

S46 酵素類に関する研究を更に発展させ、歯周病原因菌並びに多剤耐性菌由来 S46 酵素群を標的とした阻害剤配合剤を開発するため本研究を計画した。

本研究の特色として、以下の 3 点が挙げられる。

(1) 糖非発酵性細菌である歯周病原因菌のペプチド代謝経路に注目している。

慢性歯周炎並びに根尖性歯周炎の原因菌として、*P. gingivalis* と *P. endodontalis* がそれぞれ知られている。これらは糖非発酵性細菌であり、菌が産生するペプチダーゼ群が歯周組織等の蛋白質をアミノ酸に分解し栄養源として利用している。注目すべきは、歯周病原因菌のペプチド代謝阻害が、それらの増殖能を著しく低下させることである。両歯周病原因菌に存在し、ペプチド代謝に関与する酵素として、PgDPP7 (Banbula A. et al., *J. Biol. Chem.* 276, 6299 (2001).) と PgDPP11 並びに PeDPP11 (Ohara-Nemoto Y. et al., *J. Biol. Chem.* 286, 38115 (2011).) が見出され、それらの酵素化学的性状が報告されている。DPP7 (712 a.a.) と DPP11 (717 a.a.) は、プロテアーゼデータベース MEROPS で Clan PA S46 に分類される全く新規のエキソペプチダーゼである。ヒトには S46 ファミリーに分類される酵素が存在しないため、DPP7, DPP11 は、歯周病菌に対する抗菌薬開発の理想的標的として注目されている。また、歯周病原因菌の感染とアルツハイマー病の悪化との関連性も報告されており (*J. Alzheimer's Dis.* 42, 723 (2014).) 歯周病治療がアルツハイマー病の予防や進行抑制に繋がる可能性も示唆されている。

(2) 歯周病原因菌 *P. gingivalis*, *P. endodontalis* の両方を標的としている。

P. gingivalis 由来プロテアーゼである Arg-gingipain (Rgp) や Lys-gingipain (Kgp) は、*P. gingivalis* に対する特異的抗菌薬の標的とし注目されている。しかし、*P. endodontalis* には Rgp や Kgp が存在しないため、それらを阻害する抗菌薬は、*P. endodontalis* に対する効果は無い。一方、両者のペリプラズムに存在する DPP7 と DPP11 の両方あるいは片方を阻害することで細胞内への栄養供給を遮断あるいは抑制し、両歯周病原因菌の増殖抑制が可能である。

(3) 多剤耐性菌 *S. maltophilia* も標的としている。

P. gingivalis や *P. endodontalis* と同様に糖非発酵性細菌である *S. maltophilia* のペプチド代謝経路も抗菌剤の標的として注目されている。例えば、*S. maltophilia* 由来 DPP4 (SmDPP4) を阻害剤開発の標的とした構造機能相関研究が報告されている (Nakajima, Y. et al., *J. Bacteriol.* 190, 7819 (2008).) しかし DPP4 はヒトにも存在するため、SmDPP4 阻害剤には高い選択性が要求される。本研究ではヒトに存在しない S46 酵素を標的とする点が、先行研究とは異なる。

2. 研究の目的

糖非発酵性グラム陰性細菌は、ブドウ糖ではなく、蛋白質やペプチドをエネルギー源とする。近年同定された S46 型ペプチダーゼ類は、ヒトに存在しないジペプチジルペプチダーゼであり、細菌のペリプラズムにおいて、他のペプチダーゼ類と協調的に種々のペプチドを分解している。本研究では、新規作用機序の抗菌剤を開発するため、歯周病に關与する慢性歯周炎原因菌 *P. gingivalis* や根尖性歯周炎原因菌 *P. endodontalis* あるいは多剤耐性菌として悪名高い *S. maltophilia* 等の糖非発酵性細菌が持つ S46 ペプチダーゼ類に関する生化学的解析や立体構造解析、*in silico*, *in vitro* 両面での阻害剤探索と酵素 / 阻害剤複合体の立体構造解析に基づく阻害剤の構造最適化研究を展開し、S1 及び S2 サブサイトに結合する阻害剤構造 (フラグメント) の最適化とそれらフラグメントの「伸長」や「融合」による酵素活性阻害能及び抗菌活性向上を目指す。

3. 研究の方法

3-1. PgDPP11 に対する新規阻害剤の探索と結合様式の解明

(1) インシリコ阻害剤探索

先行研究 (Sakamoto *et al.*, *Sci. Rep.* **9**, 13587 (2019).) で見出した PgDPP11 と SH-5 (2-[(2-aminoethyl)amino]-5-nitrobenzoic acid, C₉H₁₁N₃O₄) との複合体を鋳型として、多段階でのインシリコ阻害剤探索を実施した。一段階目はファーマコフォアベースの探索、二段階目はドッキングベースの探索、三段階目は構造類似性による絞り込みである。

(2) PgDPP11 の精製条件の改良

大腸菌発現用にコドン最適化した PgDPP11 (UniProt number B2RID1) の合成遺伝子を購入し、その N 末にペリプラズム発現用のシグナルペプチド (*Pseudoxanthomonas mexicana* WO24 由来 dipeptidyl peptidase BIII のシグナル配列) を付加させたものを pET22b ベクターに挿入した。大腸菌 BL21(DE3) 株を用いて発現させた。従来は、バグバスター試薬による菌体破碎の後、硫酸アンモニウム分画、疎水性クロマトグラフィー、陰イオンクロマトグラフィーにより精製標品を得ていたが、手順が煩雑であるため、単純化した。菌体破碎法は氷上における超音波処理とし、金属 (コバルト) 親和性クロマトグラフィー (TALON カラム) と脱塩 (HiTrap Desalting カラム) の二段階精製とした。

(3) PgDPP11 / 阻害剤複合体の結晶化

前述のインシリコ探索で得られた候補化合物の中で有意な PgDPP11 阻害活性を示した化合物 S (投稿準備中のため構造非公開) に関し、結晶化条件を探索した。100% DMSO を溶媒として 100 mM 阻害剤 S 溶液を調製し、5 mg/mL に濃縮した PgDPP11 溶液と 100 mM SH-5 溶液を体積比 9:1 で混合し、阻害剤濃度を 10 mM とした条件でハンギングドロップ蒸気拡散法による結晶化条件の探索を実施した。

(4) PgDPP11 / 阻害剤複合体の X 線結晶構造解析

結晶を抗凍結溶液 (リザーバー溶液と 100% グリセロールを 4:1 で混合したものの、グリセロール濃度は 20%) に短時間 (約 10 秒) 浸してから直ちに冷却窒素ガスで凍結させることで、結晶周囲の溶媒領域をガラス状態で凍結させた。Photon Factory BL17A において 0.98 Å の波長の X 線を用いて回折強度データ収集を行った。

PgDPP11 のリガンド非結合型構造 (PDB ID: 4Y04) をサーチモデルとした分子置換法により、阻害剤 S 複合体の構造を決定し、1.98 Å 分解能で構造精密化を行った。

3-2. SmDPP7 の立体構造解析と S2 サブサイトにおける特異性の解明

(1) SmDPP7 の発現と精製

大腸菌発現用にコドン最適化した SmDPP7 (UniProt number B2RID1) の合成遺伝子を購入し、その N 末にペリプラズム発現用のシグナルペプチド (*Pseudoxanthomonas mexicana* WO24 由来 dipeptidyl peptidase BIII のシグナル配列) を付加させたものを pET22b ベクターに挿入した。大腸菌 BL21 Gold(DE3) 株を用いて発現させた。氷上における超音波処理による菌体破碎の後、硫酸アンモニウム分画、疎水性クロマトグラフィー、陰イオンクロマトグラフィーにより精製標品を得た。

(2) SmDPP7 の生化学的機能解析

ジペプチドライブラリに含まれる Xaa-Tyr を用い、SmDPP7 による合成基質 Tyr-Tyr-MCA の切断に対する競合阻害実験を行い、SmDPP7 における基質 P2 残基特異性の指標とした。

(3) SmDPP7 / ジペプチド複合体の結晶化

SmDPP7 は、基質 P2 残基として嵩高い疎水性側鎖を優先するというデータが得られたことから、Val-Tyr, Phe-Tyr, Tyr-Tyr 複合体の結晶化に取り組むこととした。また、例外的に P2 残基が

Asn のジペプチドに対しても高い親和性を示すことから、Asn-Tyr 複合体の結晶化も実施した。Asn-Tyr, Phe-Tyr 複合体結晶の調製に関しては、ジペプチドを購入し、結晶化に用いた。Val-Tyr 及び Tyr-Tyr 複合体結晶の調製に関しては、これらのジペプチドを購入するよりも、Val-Tyr-Pro, Tyr-Tyr-Tyr の方が安価であったため、トリペプチド (P2-P1-P1'に相当) との共結晶化を行い、切断されたジペプチド (P2-P1) が結合することを期待した。

(4) SmDPP7 / ジペプチド複合体の X 線結晶構造解析

結晶を抗凍結溶液 (リザーバー溶液と 100% グリセロールを 4:1 で混合したもの、グリセロール濃度は 20%) に短時間 (約 10 秒) 浸してから直ちに冷却室素ガスで凍結させることで、結晶周囲の溶媒領域をガラス状態で凍結させた。SPRING-8 BL44XU において 0.90 Å の波長の X 線を用いて回折強度データ収集を行った。

SmDPP7 の類縁酵素である PmDAP BII の Val-Tyr 複合体 (PDB ID: 3WOL) をサーチモデルとした分子置換法により、SmDPP7 / Val-Tyr 複合体の構造を決定し、その構造を初期位相として、Tyr-Tyr 複合体の構造決定・精密化を行なった。精密化された Tyr-Tyr 複合体の座標を用いて、Phe-Tyr 複合体、Asn-Tyr 複合体の構造決定・精密化を行なった。

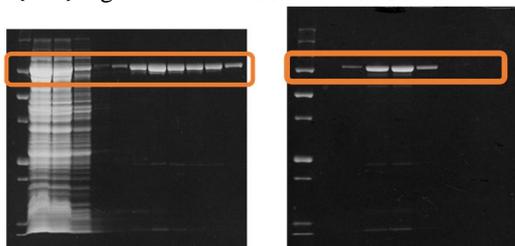
4. 研究成果

4-1 . PgDPP11 に対する新規阻害剤の探索と結合様式の解明

(1) インシリコ阻害剤探索

ファーマコフォアベース阻害剤探索により、ファーマコフォアモデル作成に用いた阻害剤 SH-5 とは全く異なる分子骨格を有する阻害剤 S (投稿準備中のため構造非公開) が得られた。阻害剤 S の PgDPP11 に対する K_i 値は、154 μM であった。

(2) PgDPP11 の精製条件の改良



TALON カラム

脱塩カラム

共同研究者が見出した従来の精製法は煩雑であったため、金属 (コバルト) 親和性クロマトグラフィー (TALON カラム) と脱塩 (HiTrap Desalting カラム) の二段階精製とした。低分子量側に若干の不純物が見られるが、結晶化実験に十分な質であると判断した。

(3) PgDPP11 / 阻害剤複合体の結晶化

前述の改良法で得られた精製 PgDPP11 を 5 mg/mL 程度まで濃縮し、結晶化に用いた。pH 6~8.5 の範囲で、10~20% PEG4000 或いは PEG6000 を沈殿剤とし、塩として 0.2 M sodium chloride, 0.2 M sodium acetate 或いは塩を含まない条件において、柱状の外見の結晶が得られた。

(4) PgDPP11 / 阻害剤複合体の X 線結晶構造解析

X 線結晶構造解析の結果、PgDPP11 の活性部位 S1 サブサイトにおいて酸性アミノ酸側鎖の認識に関与することが明らかとなっている Arg673 側鎖付近に、阻害剤 S のものとは解釈不能な平坦な三角形の電子密度が観測された。この電子密度は、結晶化溶液中に 0.2 M という高濃度で含まれる酢酸イオンの電子密度であると推定した。結晶化溶液中の阻害剤濃度 (10 mM) に比べて、酢酸イオンの濃度の方が圧倒的に高いため、酢酸イオンのカルボキシ基が優先的に Arg673 と相互作用していると考えられる。

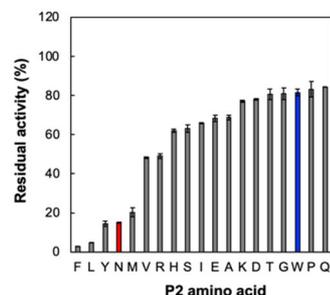
4-2 . SmDPP7 の立体構造解析と S2 サブサイトにおける特異性の解明

(1) SmDPP7 の発現と精製

SDS-PAGE の結果、クマシー染色で単一バンドとなる純度まで精製できた。

(2) SmDPP7 の生化学的機能解析

共同研究者の中村彰宏博士（長岡技術科学大学）らが実施したジペプチドライブラリを用いた競合阻害実験の結果、P2 残基の親和性は、Phe > Leu > Tyr > Asn > Met > Val となり、疎水性で高いアミノ酸が S2 サブサイトに優先的に結合することが分かった。最も高い Trp (左図青) は、大きすぎるため収容されなかったと考えられる。一方、Asn が例外的に強い親和性を示した (左図赤) ため、P2 が Asn であるジペプチドとの複合体の X 線結晶構造解析により、その例外的親和性の基盤を解明することとした。



(3) SmDPP7 / ジペプチド複合体の結晶化

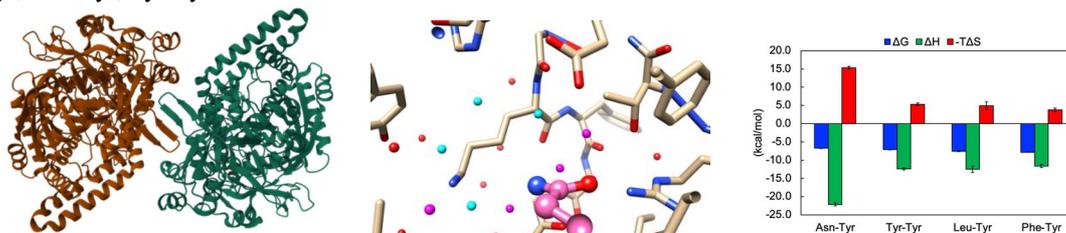
Val-Tyr-Pro, Tyr-Tyr-Tyr 複合体結晶は、20% PEG8000, 0.2 M ammonium acetate を沈澱剤とし、Asn-Tyr, Phe-Tyr 複合体結晶は、20% PEG8000, 0.2 M calcium acetate を沈澱剤として得られた。

(4) SmDPP7 / ジペプチド複合体の X 線結晶構造解析

Val-Tyr, Tyr-Tyr, Asn-Tyr, Phe-Tyr 複合体結晶に関し、2.03, 1.86, 1.92, 1.91 Å 分解能の回折強度データが得られた。SmDPP7 は下図左に示すホモダイマー構造をとっており、その立体構造は、我々が解明した PmDAP BII (*Sci. Rep.* 4, 4977 (2014).) の立体構造と非常に類似していた。

4 種の複合体において、ジペプチドの主鎖、P1-Tyr 側鎖の認識機構は共通であった。S2 サブサイトは広く平坦であり、Trp 以外のアミノ酸側鎖を収容するのに十分なサイズであった。生化学的解析の結果例外的に強い親和性を示した Asn-Tyr ジペプチドにおける P2-Asn 側鎖の結合様式に注目すると、下図中央において炭素原子をマゼンタで示した P2-Asn 側鎖の窒素原子は、シアンで示した 4 つの水分子と五角形の強固な水素結合ネットワークを形成し、さらに周囲の水分子を介して、SmDPP7 の S2 サブサイトに結合するという水素結合ネットワークを形成していた。P2 残基親和性は、Phe > Leu > Tyr > Asn > Met > Val であることから、Asn 以外の P2 側鎖は主として疎水性相互作用により結合し、P2-Asn に関しては、X 線結晶構造解析の結果から、水素結合ネットワークによりエンタルピー駆動で結合すると推定された。

X 線結晶構造解析に用いた 4 種のジペプチドがどのような相互作用により SmDPP7 に結合するのかを確かめるため、等温滴定カロリーメトリー (ITC) 実験を行った。その結果、Asn-Tyr の結合は、他の 3 種 (Tyr-Tyr, Leu-Tyr, Phe-Tyr) の結合に比べて、エンタルピーの寄与が顕著に大きい (下図右、緑) 活性部位に形成された水素結合ネットワークにより多くの水分子が固定化されているため、エントロピー的に不利となっている (下図右、赤) ことが分かった。Asn-Tyr の SmDPP7 に対する親和性は、エンタルピーの有利とエントロピー的不利の相殺により、Phe-Tyr, Leu-Tyr, Tyr-Tyr よりは劣るものの、他の親水性側鎖と比べて例外的に強いと解釈できた。



5. 総括

S46 ファミリーに属するペプチダーゼ類は、ヒトに存在せず、新規抗生物質の理想的標的である。歯周病原因菌由来 PgDPP11 に関し、我々は、先行研究で見出した非ペプチド性 PgDPP11 阻害剤 SH-5 の結合様式 (*Sci. Rep.* 9, 13587 (2019).) に基づくファーマコフォアモデルから、全く新規骨格を有する PgDPP11 阻害剤 S を見出した (投稿準備中)。多剤耐性菌 *Stenotrophomonas maltophilia* 由来 SmDPP7 に関しては、生化学的解析と複数のジペプチドとの複合体の結晶構造解析から、S2 サブサイトにおける基質優先制の分子機構を解明した (*Sci. Rep.* 11, 7929 (2021).)。SmDPP7 は、P2 残基としてより高いアミノ酸を好むが、例外的に、アスパラギン側鎖を水素結合ネットワークにより強固に結合することができる。

S46 ペプチダーゼ類において、S2 サブサイトにおける基質認識機構は類似しており (*Sci. Rep.* 11, 7929 (2021).) S1 サブサイトにおいて基質 P1 残基特異性が決定されている (*Sci. Rep.* 5, 11151 (2015).) すなわち、DPP7 型酵素は疎水性 P1 側鎖を好み、DPP11 型酵素は酸性 P1 側鎖を好む。これらの知見から、S46 ペプチダーゼ類に対する阻害剤開発において、S2 サブサイトに対する結合により結合強度を確保し、S1 サブサイトに対する結合により特異性を確保するという戦略が成り立つ。本研究を通して得られた知見を今後の阻害剤開発へ役立てたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Nakamura Akihiro, Suzuki Yoshiyuki, Sakamoto Yasumitsu, Roppongi Saori, Kushibiki Chisato, Yonezawa Natsuri, Takahashi Masato, Shida Yosuke, Gouda Hiroaki, Nonaka Takamasa, Tanaka Nobutada, Ogasawara Wataru	4. 巻 11
2. 論文標題 Structural basis for an exceptionally strong preference for asparagine residue at the S2 subsite of <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> dipeptidyl peptidase 7	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-86965-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Sakamoto, Y., Suzuki, Y., Nakamura, A., Sekiya, M., Ogasawara, W., & Tanaka, N.	4. 巻 -
2. 論文標題 Fragment-based discovery of the first non-peptidyl inhibitor for dipeptidyl aminopeptidase with chymotrypsin-like domain from pathogens	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Photon Factory Highlights 2019	6. 最初と最後の頁 56-57
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakamoto Yasumitsu et al., and Tanaka Nobutada	4. 巻 9
2. 論文標題 Fragment-based discovery of the first nonpeptidyl inhibitor of an S46 family peptidase	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-49984-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計24件（うち招待講演 3件/うち国際学会 4件）

1. 発表者名 阪本泰光, 中村彰宏, 鈴木義之, 六本木沙織, 櫛引千里, 米澤 夏里, 高橋聖人, 志田洋介, 合田浩明, 野中孝昌, 田中信忠, 小笠原涉
2. 発表標題 多剤耐性菌 <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> DPP7 に対する抗菌薬開発に向けた阻害剤開発の構造基盤
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Harutoshi Kato, Noriyuki Yamaotsu, Mika Nabeno, Nao Torimoto, Haruko Miyoshi, Tomoko Watanabe, NobutadaTanaka, Shuichi Hirono
2. 発表標題 Development of a 3DPharmacophore Model for P-gpSubstrates using in silico Fragment Mapping Method
3. 学会等名 日本薬物動態学会第36回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山乙 教之, 広野 修一, 田中 信忠
2. 発表標題 タンパク質-フラグメント複合体X線構造に基づくin silicoフラグメント・マッピング法
3. 学会等名 第49回構造活性相関シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大岩 瑞季, 小澤 新一郎, 田中 信忠
2. 発表標題 インフルエンザウイルスRNAポリメラーゼのサブユニット間相互作用阻害剤のバーチャルスクリーニング
3. 学会等名 第49回構造活性相関シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 越智拓仁, 吉田智喜, 田中 信忠
2. 発表標題 In silicoフラグメントマッピング法を用いた新規ATAD2阻害剤の探索
3. 学会等名 第49回構造活性相関シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小澤 新一郎, 北村 祐万, 広野 修一, 田中 信忠
2. 発表標題 インシリコ・フラグメントマッピング法によるタンパク質-タンパク質間相互作用阻害剤の探索
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中込 泉, 長谷川 桃子, 山乙 教之, 田中 信忠
2. 発表標題 In silico フラグメントマッピング法を利用したマラリア原虫の酵素pfDXRに対する新規阻害剤の探索
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山乙 教之, 茂原 理沙, 木村 亮祐, 田中 信忠
2. 発表標題 アロステリック・サイトは正に荷電したアミノ酸残基を好む
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉田 智喜, 田中 信忠
2. 発表標題 水和サイト解析を用いたTRIM24阻害剤のバーチャルスクリーニング
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加藤敦, 中込泉, 畑瑞希, 新澤健太, 名取良浩, 吉村祐一, 田中 信忠
2. 発表標題 In silico解析と親和性測定に基づいたlysosomal acid -glucosidase (GAA)選択特性を有するイミノ糖のデザイン研究
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Koushi Hidaka, Taisei Hashimoto, Takumi Seki, Yuki Sakurai, Yasumitsu Sakamoto, Saori Roppongi, Mizuki Sekiya, Akihiro Nakamura, Wataru Ogasawara, Yoshiyuki Suzuki, Nobutada Tanaka, Anna Miyazaki, Keiko Hojo, & Yuko Tsuda
2. 発表標題 Development of antimicrobial dipeptides targeting dipeptidyl peptidase 7 of Stenotrophomonas maltophilia
3. 学会等名 第57回ペプチド討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉田智喜、広野修一、田中信忠
2. 発表標題 水とサイト解析を用いたリガンドドッキング計算精度向上のための試み
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山乙教之、広野修一、田中信忠
2. 発表標題 実験的に決定されたタンパク質-フラグメント複合体立体構造に基づくin silicoフラグメント・マッピング法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤敦、今枝秀貴、畑瑞希、中込泉、広野修一、田中信忠
2. 発表標題 ポンペ病の原因酵素であるGAAの変異部位がDNJのシャペロン効果に及ぼす影響について
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中込泉、加藤敦、廣瀬花穂、島立優奈、畑瑞希、山乙教之、田中信忠、広野修一
2. 発表標題 ゴーシェ病治療薬の開発を目指した α -glucocerebrosidaseに対する新規allosteric activatorの探索
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 日高興士、橋本大聖、関拓海、櫻井有紀、阪本泰光、六本木沙織、関谷瑞樹、中村彰宏、鈴木義之、小笠原涉、田中信忠、宮崎杏奈、北條恵子、津田裕子
2. 発表標題 多剤耐性菌 <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> に抗菌活性を示すジペプチド誘導体の開発
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 阪本泰光、鈴木義之、中村彰宏、関谷瑞樹、六本木沙織、櫛引千里、谷修、山田貢、本間宣行、志田洋介、小笠原涉、中西真弓、野中孝昌、合田浩明、田中信忠
2. 発表標題 キモトリプシン様ペプチダーゼを標的とするフラグメント創薬による非ペプチド系阻害剤の探索
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村彰宏、阪本泰光、鈴木義之、六本木沙織、志田洋介、田中信忠、小笠原渉
2. 発表標題 病原性細菌由来Dipeptidyl peptidaseの基質P2残基の嗜好性と認識機構の分子基盤
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中信忠
2. 発表標題 感染症治療薬開発を目指したタンパク質の立体構造解析
3. 学会等名 東京工業大学化学生命科学研究so講演会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中信忠
2. 発表標題 タンパク質の立体構造に基づく分子機構解明と阻害剤開発
3. 学会等名 第45回白金シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Akihiro Nakamura et al., Nobutada Tanaka, and Wataru Ogasawara
2. 発表標題 Fragment-based discovery of inhibitory compounds of bacterial proteases for the development of the novel antibiotics.
3. 学会等名 Tsukuba Conference 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nobutada Tanaka, Yasumitsu Sakamoto, Akihiro Nakamura, Yoshiyuki Suzuki, and Wataru Ogasawara
2. 発表標題 STRUCTURE AND SUBSTRATE RECOGNITION MECHANISM OF S46 PEPTIDASES
3. 学会等名 12th GENERAL MEETING OF THE INTERNATIONAL PROTEOLYSIS SOCIETY (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Nobutada Tanaka, et al., and Yasumitsu Sakamoto
2. 発表標題 Fragment-based discovery of the first nonpeptidyl inhibitor of dipeptidyl peptidase 11 from Porphyromonas gingivalis
3. 学会等名 26th Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yasumitsu Sakamoto, et al., and Nobutada Tanaka
2. 発表標題 A water-mediated hydrogen bond network facilitates an exceptionally strong preference for asparagine in the S2 subsite of dipeptidyl peptidase 7 from Stenotrophomonas maltophilia
3. 学会等名 26th Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>新しいタイプの抗菌薬開発につながる化合物発見に「きぼう」で作られたタンパク質結晶が貢献 https://iss.jaxa.jp/kiboexp/news/190930.html 田中信忠准教授、合田浩明教授が参加する共同研究グループが歯周病菌の増殖を抑制する化合物を発見しました https://www.showa-u.ac.jp/news/nid00000331.html 高分解能立体構造解析に基づいた、多剤耐性菌や歯周病菌に特異的な阻害剤の探索に成功 https://www2.kek.jp/imss/news/2019/topics/0924dpp11/</p>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------