

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H04902

研究課題名(和文) 糖非発酵性細菌のペプチダーゼ類を標的とした新規抗菌剤開発

研究課題名(英文) Development of novel antibiotics targeting peptidases of non-fermenting gram negative rods.

研究代表者

田中 信忠 (Tanaka, Nobutada)

昭和大学・薬学部・准教授

研究者番号：00286866

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 6,700,000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。我々は、*Porphyromonas gingivalis*由来ジペプチジルペプチダーゼ11 (PgDPP11) に関し、宇宙空間で成長させた高品質結晶を用い、その結晶構造を高分解能で決定した。活性部位に結合したイオン類は基質酸性ペプチドの結合を模倣しており、その結合情報を利用したインシリコ探索により非ペプチド性阻害剤であるSH-5を見出し、その結合様式を結晶構造解析で確認した。SH-5および関連化合物は、PgDPP11に対する強力な阻害剤をデザインするためのリード化合物となるであろう。

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)：Family S46 peptidases are widely distributed in anaerobic Gram-negative species in the genera *Bacteroides*, *Parabacteroides*, and *Porphyromonas*, but they are not found in mammals. Therefore, S46 peptidases are ideal targets for novel antibiotics. We determined a crystal structure of dipeptidyl peptidase 11 from *Porphyromonas gingivalis* (PgDPP11) in complex with citrate ions at a 1.50 Å resolution using a high-quality space-grown crystal. The bound citrate ion, a potassium ion, and a water molecule in the active site of PgDPP11 were regarded to mimic the binding of an acidic amino acid and were utilized as a pharmacophore for an in silico inhibitor screening. The screening resulted in the first nonpeptidyl inhibitor of S46 peptidases, SH-5. The binding mode of SH-5 was confirmed by crystal structure analysis at a 2.39 Å resolution. The hit compound SH-5 and a related compound represent promising lead structures for further rational design of potent inhibitors against PgDPP11.

研究分野：創薬科学

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

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・薬学部の阪本泰光准教授、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 (DAPBII) の構造機能相関研究に着手し、DAPBII 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。さらに、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).)。そこで、S46 酵素類に関する研究を更に発展させ抗菌剤開発に役立てるため、歯周病原菌並びに多剤耐性菌由来 S46 酵素群を標的とした本研究を計画した。

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) と Lys-gingipain (Kgp) およびそれらの類縁酵素は、*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 *S. maltophilia* も糖非発酵性細菌であるため、*S. maltophilia* のペプチド代謝経路は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).) したがって DPP4 はヒトにも存在するため、SmDPP4 の阻害剤には高い選択性が要求される。それに対し、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する。

3. 研究の方法

(1) PgDPP11 の発現・精製・結晶化

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 Gold(DE3)株を用いて発現させ、バグバスター試薬による菌体破砕の後、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) PgDPP11 / クエン酸複合体の結晶化

ハンギングドロップ蒸気拡散法により結晶化条件を探索し、PEG8000 およびクエン酸カリウム存在下で結晶が得られた。国際宇宙ステーション (ISS) の日本実験棟「きぼう」におけるカウンターディフュージョン法による高品質結晶化実験を実施するため結晶化条件を最適化し、20% (w/v) PEG8000, 0.2 M tri-potassium citrate をリザーバーの組成とした。

(3) PgDPP11 / 阻害剤複合体の結晶化

阻害剤との複合体に関しては、後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 SH-5 (2-[(2-aminoethyl)amino]-5-nitrobenzoic acid, $C_9H_{11}N_3O_4$) に関し、結晶化条件を探索した。100% DMSO を溶媒として 10 mM SH-5 溶液を調製し、5 mg/mL に濃縮した PgDPP11 溶液と 10 mM SH-5 溶液を体積比 19:1 で混合し、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、カウンターディフュージョン法による結晶化のための条件最適化を実施した。その結果、19% (w/v) PEG8000, 0.2 M magnesium formate, 0.5 mM SH-5, 5% (v/v) DMSO, 80 mM Tris-HCl (pH 8.5) をリザーバーの組成とした。

(4) X 線回折強度データの収集

クエン酸複合体、SH-5 複合体、いずれの場合もキャピラリー中で成長した結晶を抗凍結溶液 (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窒素ガスで凍結させた。両者に関し、Photon Factory BL17A において 0.98 Å の波長の X 線、回折計として Pilatus 6M を用いて回折強度データ収集を行った。

(5) 立体構造解析と構造精密化

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、クエン酸複合体の構造を決定し、1.50 Å 分解能で構造精密化を行った。クエン酸複合体の構造を用いて SH-5 複合体の構造を決定し、2.39 Å 分解能で構造精密化を行った。

(6) インシリコ阻害剤探索

高分解能で構造精密化したクエン酸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。詳細は、研究成果に記述する。

(7) 阻害剤候補化合物の PgDPP11 阻害能評価

PgDPP11 による蛍光基質 Leu-Asp-4-methylcoumaryl-7-amide (Leu-Asp-MCA) の分解に対する競合阻害実験を行い、 IC_{50} 値や K_i 値を見積もった。MCA 基質を用いると、酵素反応により 7-amino-4-methylcoumarin (AMC) が遊離する。この遊離 AMC を励起波長 355 nm、蛍光波長 460 nm で測定した。

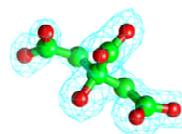
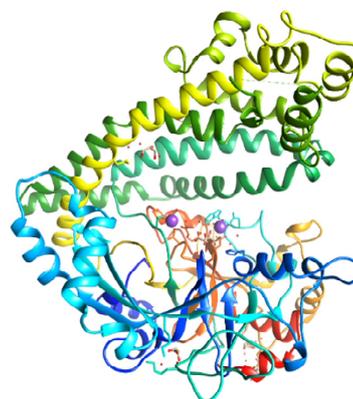
(8) ヒット化合物の歯周病菌増殖抑制能評価

培養液の 600 nm における OD 値を指標として、増殖度を評価した。ヒット化合物による歯周病菌の増殖抑制が S46 ペプチダーゼの阻害によるか否かを評価するため、対照実験として、S46 ペプチダーゼを持たない微生物である大腸菌の増殖に対する PgDPP11 阻害剤の影響も評価した。

4. 研究成果

(1) PgDPP11 / クエン酸複合体の立体構造

PgDPP11 は、ホモ 2 量体酵素であり、各々のサブユニットはシグナルペプチドが切断されて 699 アミノ酸 (Asp22-Pro720) で構成されていた。クエン酸複合体の結晶では、非対称単位に 1 サブユニットが含まれ、そのサブユニットは、空間群 $C222_1$ の結晶学的 2 回回転軸によって関係づけられて 2 量体を形成していた。PgDPP11 のサブユニットは 2 つのドメインから構成されていた。一つは、キモトリプシンファミリーに特徴的な バレル構造を有する触媒ドメイン (右図下) であり、Asp-His-Ser から成る catalytic triad がこのドメインに位置している。もう一方はヘリカルドメイン (右図上) であり、S46 ペプチダーゼがエキソ型活性を示すための制御ドメインである。すなわち、このヘリカルドメインが触媒ドメインの活性部位を覆うことで球状蛋白質の接近を妨げ、ペプチド末端だけが活性部位に到達できると考えられる。なお、このヘリカルドメインと類似した構造を持つ蛋白質は S46 ペプチダーゼ以外には見つからない。



活性部位に注目すると、結晶化リザーバー溶液中のクエン酸カリウムに由来するカリウムイオンとクエン酸イオンの結合を 1.50 Å 分解能の明瞭な電子密度 (右、クエン酸) に基づいて確認することができた。注目すべきは、それらの結合位置である。PgDPP11 と同様に S46 ファミリーに属する DAPBII とジペプチド類との構造解析 (*Sci. Rep.* 4, 4977 (2014).) から、PgDPP11 に関してもペプチドの N 末端結合部位や S2 ポケット、S1 ポケットの位置などを類推することができ、正電荷を持つカリウムイオンが N 末端結合部位に結合し、負電荷を持つクエン酸イオンの片方の末端が S1 ポケットに結合していることが明らかとなった。すなわち、今回得られたクエン酸複合体の構造は、P1 に酸性アミノ酸を有するジペプチドの結合を模倣していると解釈することができた。活性部位をさらに詳細に吟味すると、クエン酸分子の中央のカルボキシ基と水素結合している水分子が、オキシアニオンホールに収容されていた。

(2) インシリコ阻害剤探索と評価

クエン酸との複合体の構造解析の結果から、カリウムイオンが P2 残基のアミノ基、クエン酸イオンが P1 残基の酸性側鎖、オキシアニオンホールの水分子が P1 残基のカルボニル基に相当すると見做し、ファーマコフォアを設定した。具体的には、カリウムイオン結合部位を水素結合供与体 (右図右上、青)、クエン酸イオン末端のカルボキシ基とオキシアニオンホールの水分子を水素結合受容体 (右図右上、赤) として設定した。約 400 万化合物から成るデータベース (ナミキ商事) に対しプログラム SYBYL-X の Unity モジュールを用いて、設定したファ

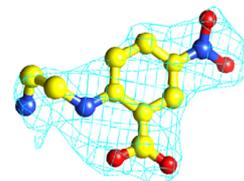


ーマコフォアに対応する化合物を探索したところ 14,676 化合物が抽出された (第一次ヒット)。これら化合物に対し、Schrödinger 社の GLIDE を用いてドッキング計算を行い、120 化合物が抽出された (第二次ヒット)。入手の可否や構造類似性などを考慮して化合物を絞り込み、最終的に 13 化合物を実験的評価の対象とした。

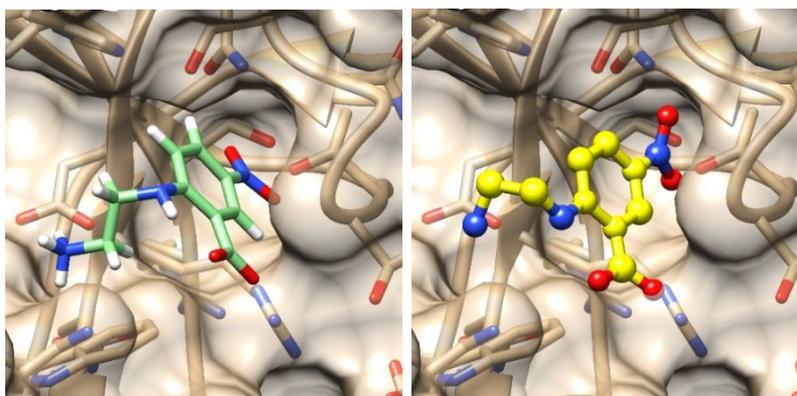
PgDPP11 による合成基質 Leu-Asp-MCA 切断に対する 13 化合物 (通称 SH-1 ~ SH-13) の競合阻害能を評価したところ、SH-5 (2-[(2-aminoethyl)amino]-5-nitrobenzoic acid, $C_9H_{11}N_3O_4$) だけが有意な阻害能を示した。SH-5 に関し、*P. gingivalis* 増殖抑制能を評価したところ、弱いながらも (IC_{50} = 約 690 μ M) 有意な増殖抑制能を示した。SH-5 は S46 ペプチダーゼを持たない大腸菌に対しては 1 mM の濃度でも増殖抑制能を示さなかったことから、SH-5 による *P. gingivalis* 増殖抑制は、PgDPP11 の阻害に起因すると考えられる。

(3) 結合様式の確認

PgDPP11 に対するヒット化合物 SH-5 の結合様式を確認するため、PgDPP11 と SH-5 との複合体の構造解析に取り組み、クエン酸との複合体の場合と同様に ISS の日本実験棟「きぼう」を利用した微小重力下での結晶化により PgDPP11 / SH-5 複合体の結晶を得て、2.39 Å 分解能での構造精密化に成功した。右に SH-5 の電子密度を示す。インシリコ探索の結果から予想された通り、SH-5 は PgDPP11 の S1 サブサイトに結合していた。



SH-5 複合体の結晶の場合、空間群 $P2_12_12_1$ の結晶が得られ、その非対称単位中に PgDPP11 の 2 量体が 1 分子含まれており、2 量体の両方の活性部位の S1 サブサイトに SH-5 が結合していた。従って、この結合はアーティファクトではなく、生化学的に意味のある結合であると解釈できる。

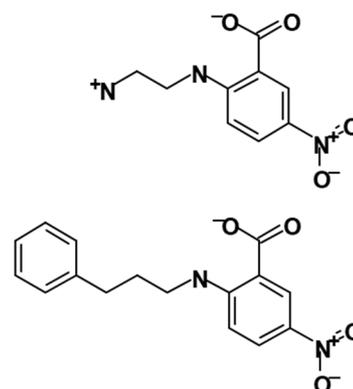


インシリコドッキング

モデル(緑のスティックモデル)と結晶構造(黄色のボールアンドスティックモデル)を比較してみると、インシリコモデルは結晶構造を上手く予測できていることが分かる。

(4) SH-5 の脂溶性改善

SH-5 による *P. gingivalis* 増殖抑制能が弱いこと (IC_{50} = 約 690 μ M) は、SH-5 の構造特性に起因すると考えられた。すなわち、アミノ基、ニトロ基、カルボキシ基というように親水性官能基が複数存在するため、膜透過性に問題があると推測される。その仮説を検証するため、化合物サーチエンジン PubChem を用いて SH-5 の脂溶性構造類似体を検索し、目視で NPPB (5-nitro-2-(3-phenylpropylamino)benzoic acid) を選択した。構造式から分かるように、NPPB (右図下) は、SH-5 (右図上) のアミノエチル基がフェニルプロピル基に置換されたものであり、良好な膜透過性が期待される。SH-5 の場合と同様に NPPB についても *P. gingivalis* 増殖抑制能を評価してみると、 IC_{50} 値は約 6 μ M と見積もられ、SH-5 に比べて増殖抑制能が 100 倍向上したことになる。SH-5 と同様、NPPB も大腸菌の増殖抑制に 100 μ M の濃度で影響を与えなかった。



(5) まとめ

PgDPP11 とクエン酸との複合体の高分解能 X 線結晶構造解析からファーマコフォアを設定し、そのファーマコフォアを用いたインシリコ探索により非ペプチド性阻害剤 SH-5 を発見することができた。また、SH-5 の脂溶性構造類似体 NPPB は、SH-5 に比べて 100 倍強力な *P. gingivalis* 増殖抑制能を示した。従って、SH-5 および NPPB は、より強力な PgDPP11 阻害剤をデザインするためのリード化合物と成り得ると期待される。

また、本研究ではファーマコフォアとして水分子を取り入れた。これは、高分解能結晶構造解析の恩恵によるものであり、ISS 日本実験棟「きぼう」を利用した微小重力下での結晶化実験から得られた高品質結晶が重要な役割を果たした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

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 阪本泰光、六本木沙織、鈴木義之、石原司、日高興士、中村彰宏、本間宣行、小笠原涉、田中信忠	4. 巻 36
2. 論文標題 微生物由来エキソ型ペプチド分解酵素の構造から創薬へ	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int. J. Microgravity Sci. Appl.	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） 10.15011//jasma.36.360106	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 田中信忠	4. 巻 32
2. 論文標題 RNaseLにおける酵素活性化機構解明を目指した構造生物学的研究	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 SAR News	6. 最初と最後の頁 10-18
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 Saori Roppongi Chika Tateoka Mayu Fujimoto Ippei Iizuka Saori Morisawa Akihiro Nakamura Nobuyuki Honma Yoshiyuki Suzuki Yosuke Shida Wataru Ogasawara Nobutada Tanaka Yasumitsu Sakamoto Takamasa Nonaka	4. 巻 73
2. 論文標題 Periplasmic form of dipeptidyl aminopeptidase IV from Pseudoxanthomonas mexicana W024: purification, kinetic characterization, crystallization and X ray crystallographic analysis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Acta Crystallographica Section F	6. 最初と最後の頁 501-606
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1107/S2053230X17014911	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 Roppongi Saori, Suzuki Yoshiyuki, Tateoka Chika, Fujimoto Mayu, Morisawa Saori, Iizuka Ippei, Nakamura Akihiro, Honma Nobuyuki, Shida Yosuke, Ogasawara Wataru, Tanaka Nobutada, Sakamoto Yasumitsu, Nonaka Takamasa	4. 巻 8
2. 論文標題 Crystal structures of a bacterial dipeptidyl peptidase IV reveal a novel substrate recognition mechanism distinct from that of mammalian orthologues	5. 発行年 2018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/s41598-018-21056-y	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 阪本泰光、野中孝昌、鈴木義之、小笠原渉、田中信忠	4. 巻 58
2. 論文標題 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	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 日本結晶学会誌	6. 最初と最後の頁 221-227
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sakamoto, Y. and Tanaka, N.	4. 巻 -
2. 論文標題 Crystal Structure of Dipeptidyl Peptidase 11 from Porphyromonas gingivalis: The Molecular Basis of Substrate Specificity among the Family S46 Peptidases	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Photon Factory Highlights 2015	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 -

〔学会発表〕 計24件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 15件)

1. 発表者名 Akihiro Nakamura, Nobuyuki Honma, Saori Roppongi, Yoshiyuki Suzuki, Yosuke Shida, Yasumitsu Sakamoto, Koji Inaka, Hiroaki Tanaka, Kiyoyito Kihira, Mitsugu Yamada, Izumi Yoshioka, Hiroaki Gouda, Takamasa Nonaka, Nobutada Tanaka, Wataru Ogasawara
2. 発表標題 Elucidation of substrate recognition mechanism of dipeptidyl aminopeptidase IV from Gram-negative bacteria Pseudoxanthomonas mexicana W024
3. 学会等名 7th International GIGAKU conference in Nagaoka (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 阪本泰光、田中信忠、石原司
2. 発表標題 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～
3. 学会等名 「きぼう」利用シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 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
2. 発表標題 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
3. 学会等名 量子ビームサイエンスフェスタ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 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
2. 発表標題 Family S46ペプチダーゼの新規基質認識残基の同定
3. 学会等名 第17回日本蛋白質科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nobuyuki Honma, Yasuhiro Ito, Akihiro Nakamura, Saori Roppongi, Yuki Sakurai, Yoshiyuki Suzuki, Koushi Hidaka, Yuko Tsuda, Yasumitsu Sakamoto, Nobutada Tanaka, Wataru Ogasawara
2. 発表標題 Enzymatic characterization of S46 peptidase from pathogenic bacteria
3. 学会等名 2017 1st STI-Gigaku (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Roppongi, S., Tateoka, C., Suzuki, Y., Ito, Y., Fujimoto, M., Morisawa, S., Iizuka, I., Ogasawara, W., Tanaka, N., Sakamoto, Y., and Nonaka, T.
2. 発表標題 Crystal structures of dipeptidyl aminopeptidase IV from non-fermenting gram negative rods.
3. 学会等名 International Union of Microbiological Societies 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Sakamoto, Y., Suzuki, Y., Iizuka, I., Tateoka, C., Roppongi, S., Fujimoto, M., Ito, Y., Inaka, K., Tanaka, H., Yamada, M., Ohta, K., Gouda, H., Nonaka, T., Ogasawara, W., and Tanaka, N.
2. 発表標題 S46 family bacterial dipeptidyl aminopeptidases as novel antibiotics targets.
3. 学会等名 International Union of Microbiological Societies 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nakamura, A., Ito, Y., Suzuki, Y., Roppongi, S., Hidaka, K., Sakamoto, Y., Tanaka, N., and Ogasawara, W.
2. 発表標題 Identification of substrate recognition residues in family S46 peptidase from pathogenic non-fermenting gram-negative bacteria.
3. 学会等名 International Union of Microbiological Societies 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nakamura, A., Ito, Y., Suzuki, Y., Roppongi, S., Hidaka, K., Sakamoto, Y., Tanaka, N., and Ogasawara, W.
2. 発表標題 Identification of Substrate Recognition Residues in Family S46 Peptidase from Gram-Negative Bacteria
3. 学会等名 6th International GIGAKU conference in Nagaoka (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nakamura, A., Ito, Y., Suzuki, Y., Roppongi, S., Hidaka, K., Sakamoto, Y., Tanaka, N., and Ogasawara, W.
2. 発表標題 Analysis of Substrate Recognition Residues in Family S46 Peptidase from Gram-Negative Bacteria
3. 学会等名 2017 2nd STI-Gigaku (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yuki Sakurai, Koushi Hidaka, Anna Miyazaki, Keiko Hojo, Saori Roppongi, Yasumitsu Sakamoto, Yasuhiro Ito, Yoshiyuki Suzuki, Wataru Ogasawara, Nobutada Tanaka, and Yuko Tsuda
2. 発表標題 Identification of dipeptidic inhibitors targeting DPP7 derived from multiple drug resistant bacteria <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
3. 学会等名 The 54th Japanese Peptide Symposium (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 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
2. 発表標題 微生物Dipeptidyl aminopeptidase IVの結晶構造解析
3. 学会等名 2017年度量子ビームサイエンスフェスタ
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 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
2. 発表標題 <i>Pseudoxanthomonas mexicana</i> W024由来Dipeptidyl aminopeptidase IVの構造・機能解析
3. 学会等名 第12回 日本ゲノム微生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 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
2. 発表標題 Pseudoxanthomonas mexicana W024由来Dipeptidyl aminopeptidase IVの基質認識機構の解明
3. 学会等名 日本農芸化学会2018年度大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 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
2. 発表標題 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
3. 学会等名 日本農芸化学会2018年度大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 関拓海、奥野優香、櫻井有紀、日高興土、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
2. 発表標題 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 -国際宇宙ステーションで抗菌薬を開発する-
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 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
2. 発表標題 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
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Roppongi, S., Suzuki, Y., Iizuka, I., Inaka, K., Tanaka, H., Yamada, M., Ohta, K., Nonaka, T., Ogasawara, W., Tanaka, N. and Sakamoto, Y.
2. 発表標題 Structure-Function Relationships of S46 Peptidases from Non-Fermenting Gram-Negative Rods.
3. 学会等名 116th The American Society for Microbiology General meeting (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 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.
2. 発表標題 Crystal Structure analysis of dipeptidyl peptidase 11 from Porphyromonas gingivalis.
3. 学会等名 16th International Conference on the Crystallization of Biological Macromolecules (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 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.
2. 発表標題 Crystal structure of dipeptidyl amino peptidase 11 (DPP11) from periodontal pathogen.
3. 学会等名 ISS R&D 2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 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.
2. 発表標題 Crystal structure of dipeptidyl amino peptidase 11 from Porphyromonas gingivalis.
3. 学会等名 42nd Naito Conference on In the Vanguard of Structural Biology (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Ito, Y., Nakamura, A., Roppongi, S., Sakurai, Y., Suzuki, Y., Hidaka, K., Tsuda, Y., Sakamoto, Y., Tanaka, N. and Ogasawara, W.
2. 発表標題 Enzymatic characterization of S46 peptidase from pathogenic bacteria.
3. 学会等名 The 5th International GIGAKU Conference in Nagaoka (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 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.
2. 発表標題 Structure and Fuctions of Dipeptidyl Peptidase 11 (DPP11) from Porphyromonas gingivalis.
3. 学会等名 2nd International Symposium on Space Science of High Quality Protein Crystallization (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 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.
2. 発表標題 Structural Analysis of Dipeptidyl Peptidase 11 (DPP11) from Porphyromonas gingivalis.
3. 学会等名 AsCA 2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>物構研トピックス「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> <p>物構研トピックス「糖尿病薬や抗がん剤開発に役立つ酵素の立体構造を解明」 https://www2.kek.jp/imss/news/2018/topics/0209DAP4/</p> <p>International Space Station Award http://iss.jaxa.jp/topics/2016/07/160715.html</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
連携研究者	合田 浩明 (Gouda Hiroaki) (60276160)	昭和大学・薬学部・教授 (32622)	
連携研究者	小笠原 渉 (Ogasawara Wataru) (40292172)	長岡技術科学大学・工学部・教授 (13102)	