

令和元年6月24日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2014～2018

課題番号：26253009

研究課題名(和文) 微生物由来脂質代謝制御剤からの創薬を目指した基盤研究

研究課題名(英文) Study on microbial inhibitors of lipid metabolism regulatory activity.

研究代表者

供田 洋 (Tomoda, Hiroshi)

北里大学・薬学部・教授

研究者番号：70164043

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 30,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究5年間で、微生物資源から11種19成分の新規の脂質代謝を制御する機能分子を発見し、基盤研究を展開している。さらに、依然として唯一のSOAT2高選択的阻害剤であるピリピロペンA(PPPA)をリードとした200種のPPPA誘導体の中から、より強力度高選択的な誘導体(PRD125など)を選別し、マウスに低用量で血清脂質低下作用と抗動脈硬化作用を確認した。またPRD125は脂肪性肝疾患ウォルマン病のモデルマウスでも脂肪肝抑制効果を示した。以上の研究成果より、PPPA誘導体はSOAT2選択的阻害作用による動脈硬化予防治療あるいは脂肪肝抑制できるファーストインクラスの医薬品としての発展が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

PPPA誘導体PRD125が、マウスモデルにおいてより低用量で抗動脈硬化作用と血清脂質低下作用、そして脂肪肝抑制作用を証明できたことから、学術的意義として、SOAT1に影響を与えずSOAT2のみを選択的に阻害することが創薬の重要なポイントであることを意味している。スタチンが効かない患者または非アルコール性脂肪肝炎の患者への薬を目指しさらに研究を進め、アカデミア発の創薬として社会に貢献したい。また、真菌由来のダイナピノンA(DPA)はオートファジーをとめない脂肪滴の分解を促進させることを証明し、両者の現象を繋げる新たなアプローチとして学術的に有用である。予防薬ではなく治療薬として発展が期待できる。

研究成果の概要(英文)：In this 5-y study, we discovered 19 new compounds of microbial origin with lipid metabolism regulatory activity. Regarding the highly SOAT2-selective inhibitor, pyripyropene A (PPPA), certain semisynthetic pyripyropene derivatives (PRDs) with more potent and more selective inhibitory activity against SOAT2 showed more potent in vivo atheroprotective activity in mouse models than PPPA and blocked fatty liver progression in Wolman disease mouse model. Thus, PRDs with SOAT2-selective inhibition will be the first-in-class drug for the treatment/prevention of hypercholesterolemia, atherosclerosis, fatty liver diseases.

研究分野：化学系薬学、天然資源薬学、脂質生化学、創薬

キーワード：脂質代謝 動脈硬化 脂肪肝 微生物資源 天然物化学 生化学 創薬 ケミカルバイオロジー

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

生体内の脂質代謝異常は生活習慣と深く関与し、動脈硬化症、心疾患や脳卒中など死に直結する疾患へと発展する。コレステロール低下薬であるスタチンは、微生物由来化合物をリードに開発された医薬品であり、動脈硬化進展を抑制する優れた作用を示すことからその予防治療薬として臨床的に最も良く使用されている。しかしながら、脂質異常症の疾患の中でもスタチンが無効な疾患（ホモ接合型家族性高コレステロール血症、非アルコール性脂肪肝 (NAFLD) や非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)）が知られており、これら疾患の新薬開発につながるリード化合物の開拓や新たな薬剤開発のターゲット分子の提供が社会的に強く求められている。

### 2. 研究の目的

本研究では、(1) 微生物資源から新しい脂質代謝制御分子の開拓、(2) これまでに発見した制御分子の生物化学的研究（作用機序の解明や生合成経路の解明など）、そして、(3) 画期的な新薬への発展が期待されているピリピロペン A (PPPA) をリードとした創薬のための基盤研究を展開することを目的とする。

### 3. 研究の方法

#### (1) 微生物資源からの脂質代謝制御分子の開拓

本研究では、微生物資源から、動物細胞（チャイニーズハムスター卵巣細胞など）内の中性脂質（コレステリルエステル (CE) やトリグリセリド (TG)) 生成/蓄積を観察する細胞評価系を用いて、その生成/蓄積を制御する機能分子を検索した。スクリーニングサンプルは、申請者の研究グループが分離、培養した微生物資源ライブラリーを用いた（年間、2,000 から 3,000 サンプルが供給された）。選択された培養液は、LC-MS などを用いて既知化合物が含まれている可能性を調査し、申請者の研究グループが行なっている他のアッセイ評価系の結果と比較することで、効率よく新しい脂質代謝制御分子を探索した。

#### (2) 脂質代謝制御分子の生物化学的研究（作用機序の解明や生合成経路の解明）

項目 1) で得られた新規脂質代謝制御分子については、形態学的観察や酵素レベルでの評価など生化学的手法を用いて、作用機序の解明を検討した。また、我々が発見した脂質代謝制御分子であるポーベリオライド (Beau) やダイナピノン (DP) についても、同様に検討を進めた。すなわち、Beau が標的分子である SOAT (sterol *O*-acyltransferase) に対して、酵素レベルでは SOAT1 と SOAT2 の両方を阻害するのに対して、細胞レベルでは SOAT1 を選択的に阻害する矛盾を検討した。また、DPA は、細胞内の中性脂質蓄積（特に CE より TG の方を強く阻害する）の作用機序の解明と DPA 生合成の二量体化機構の解明について検討を進めた。

#### (3) PPPA をリードとした創薬のための基盤研究

我々が発見した真菌由来 PPPA は、SOAT2 を高選択的に阻害する唯一の化合物であり、動脈硬化発症モデルマウスでの有用性を証明した。さらに、PPPA から半合成の手法で合成した誘導体 (PRD) ライブラリーを構築し、PPPA より強力かつ選択的に阻害する誘導体の創製に成功した。本研究では、発症モデル動物を用いた薬理試験や誘導体合成などを展開し、創薬へ向けた基盤研究を進めた。

### 4. 研究成果

#### (1) 微生物資源からの脂質代謝制御分子の開拓

放線菌や真菌などの微生物や海洋生物などの生物資源、さらに合成誘導体ライブラリーを用いて、約 10,000 サンプル（毎年 2,000 サンプル）を評価した。その結果、細胞内の中性脂質代謝を阻害する 11 種 19 成分の新規制御機能分子を発見した (図 1)。

#### (2) 脂質代謝制御分子の作用機序の解明

項目 1) で発見した脂質代謝制御分子の標的分子（阻害部位）を解析した結果 (表 1)、helvamide [発表論文 1]、celludinone A [2]、産業財産権 3]、callyspongiamide 類 [4]、caldorin [8]、biseokeaniamide 類 [10]、7-chlorofolipastatin [14] 及び clononamide [18]、新規生物活性機能分子として発見した既知化合物 pseudopyronine B [12] が CE 生成に関与する SOAT1 と SOAT2 の両方を阻害することを明らかにした。それに対して、celludinone B [2]、KM2-16-A (ジケトピペラジン) [17]、インドールジテルペン化合物 [産業財産権 1] 及び spirooxindole tetrahydropyran 合成誘導体 [11] は SOAT2 を選択的に阻害した。また、bafilomycin L はリソソームに局在する V-ATPase を阻害することにより、細胞内の CE 蓄積を阻害した [20]。

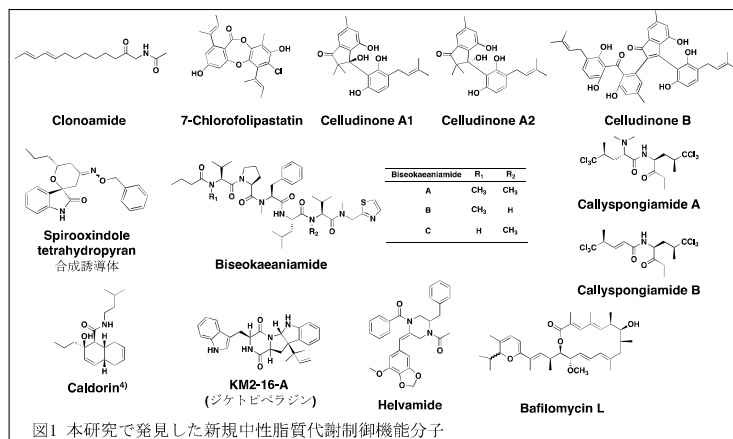


図 1 本研究で発見した新規中性脂質代謝制御機能分子

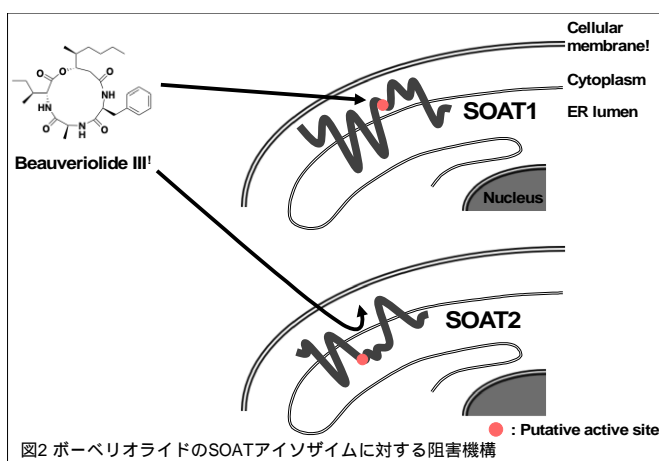
表 1 本研究で発見した新規中性脂質代謝制御機能分子の SOAT アイソザイムに対する選択性

Inhibitor	IC <sub>50</sub> for CE synthesis (μM)		SI*
	SOAT1	SOAT2	
Natural product			
Clononamide	39	110	-0.45
7-Chlorofolipastatin	3.2	4.5	-0.15
Celludinone A1	8.8	4.8	+0.26
Celludinone A2	15	6.1	+0.49
Celludinone B	2.8	0.15	+1.30
Helvamide	22	6.7	+0.52
Callyspongiamide A	0.78	2.8	-0.56
Callyspongiamide B	1.2	2.4	-0.30
Biseokeaniamide A	1.8	1.3	+0.14
Biseokeaniamide B	6.9	2.5	-0.44
Biseokeaniamide C	> 12	9.6	> +0.10
Caldorin	> 33	19	+0.24
KM2-16-A (enzyme-based assay)	> 28	0.45	> +1.79
Spirooxindole tetrahydropyran 合成誘導体	16	1.5	+1.04

\*Selectivity index (SI): log IC<sub>50</sub> SOAT1 / IC<sub>50</sub> SOAT2

## (2-1) Beau に関する研究

まず、酵素レベルでの評価に用いるミクロソーム画分の調製方法について検討した。その結果、細胞を短時間で超音波処理して調整したミクロソーム画分では Beau の SOAT1 に対する阻害の選択性は保持されていたが、処理時間を延ばすと SOAT2 に対する阻害活性も認められた。また、digitonin で処理し細胞膜のみの透過性を向上させた細胞では BeauI/BeauIII の SOAT1 に対する選択性は保持されたが、saponin で処理し細胞膜と小胞体膜の両方の膜透過性を向上させた細胞

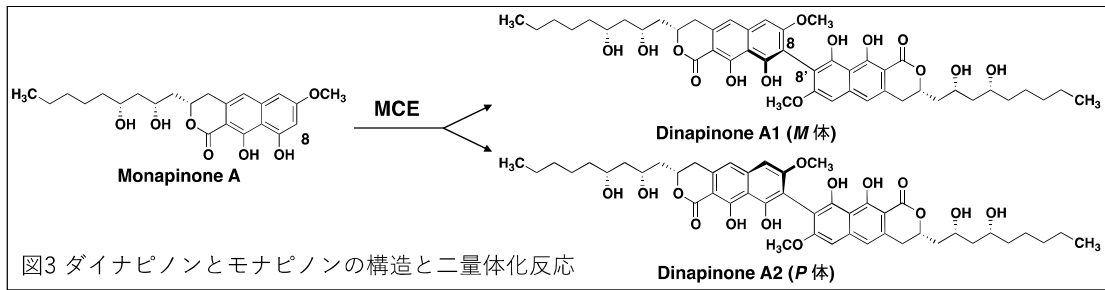


ではその阻害の選択性は失われた。さらに、短時間で超音波処理した細胞から密度勾配遠心法により精製したインタクトな小胞体を酵素源とした場合、BeauI/BeauIII の SOAT1 に対する阻害の選択性は保持されていた。この結果から、BeauI/BeauIII の SOAT 阻害活性に影響を与える領域として、SOAT1 は小胞体の細胞質側、SOAT2 は小胞体の内腔側に存在しており (図 2)、両 SOAT アイソザイムの膜での立体構造が異なっている可能性を示した [9]。また、結合タンパク質を検索可能にするジアジリン基を有する Beau 誘導体を創製した [13]。

## (2-2) DPA に関する研究

まず、DPA の作用機序解析を進めた。野生株 CHO-K1 細胞を用いて<sup>[14C]</sup>オレイン酸から中性脂質(<sup>[14C]</sup>TG と<sup>[14C]</sup>CE)の生成に対する影響を評価した結果、DPA (DPA1:DPA2 の約 2:3 の混合物)は<sup>[14C]</sup>TG と<sup>[14C]</sup>CE の両生成を強く阻害した (IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 0.097 μM と 0.31 μM)。しかし、DPA の軸異性体の関係にある DPA1 と DPA2 をそれぞれ単独で評価した結果、DPA1 単独では 12 μM でも<sup>[14C]</sup>TG および<sup>[14C]</sup>CE の生成を全く阻害せず、DPA2 単独では<sup>[14C]</sup>TG (IC<sub>50</sub> 値 0.65 μM)と<sup>[14C]</sup>CE 生成(IC<sub>50</sub> 値 5.2 μM) をそれぞれ阻害したが、混合状態と比べるとその活性は減弱した。そこで単離した DPA1 と DPA2 を様々な比率で再度混合したところ、阻害活性が回復し、DPA1 と DPA2 の混合比が 1:1 の時 (DPA<sub>mix</sub> と略) に最も強い阻害活性が認められた。次に、DPA の阻害部位として、TG 生成に関与するグリセロール 3 リン酸アシル転移酵素 (GPAT)、アシルグリセロール 3 リン酸アシル転移酵素 (AGPAT)、アシルグリセロールアシル転移酵素 (DGAT) 及びホフファチジン酸ホスファターゼ (PAP)や CE 生成に関与する SOAT を想定し、酵素レベルでの評価を行なった。その結果、いずれの生合成酵素にも 12 μM でも阻害活性を示さなかった。そこで、中性脂質の分解を促進している可能性について検討した。すなわち、野生株 CHO-K1 細胞に<sup>[14C]</sup>オレイン酸存在下で中性脂質 (TG と CE) を蓄積させ、培地交換により未利用の<sup>[14C]</sup>オレイン酸を除去し、新たに DPA<sub>mix</sub> の添加を行なった。その結果、DPA<sub>mix</sub> は細胞内に蓄積した<sup>[14C]</sup>TG 量と<sup>[14C]</sup>CE 量がコントロールの細胞よりも減少していることが明らかとなり、脂肪滴のオイルレッド O 染色による形態学的観察でも確認できた。次に、脂肪滴分解経路 1 つであるオートファジーに対する影響を検討した (マーカータンパク質である microtubule-associated protein light chain 3 (LC3)と p62 (SQSTM1/sequestosome 1)をウエスタンブロットティングで解析した)。その結果、DPA<sub>mix</sub> 処理した細胞では、化合物の用量依存的に LC3-II 量の増加と、p62 量の減少が認められ、DPA<sub>mix</sub> はオートファジーを誘導していることが示唆された。一方、DPA1 および DPA2 単独処理では、LC3-II 量の増加はわずかであったが、軸異性体の混合(DPA<sub>mix</sub>)により、表現型が顕著に変化する現象は、中性脂質分解促進作用と良い一致を示した [3]。

次に、未だ未解明な部分の多い三環性天然化合物の二量体化機構の解明について、DPA を用いて検討した。すなわち、DPA の生産真菌の無細胞液と DPA の単量体であるモナピノン A (MPA) を混ぜると DPA1 と DPA2 が生成したことから、この反応を触媒する酵素 (monapinone coupling enzyme, MCE) の存在が示唆された。そこで、生産真菌の無細胞液から、アセトン分画と疎水性樹脂、ゲル濾過樹脂を用いることにより MCE をほぼ単一にまで精製した。その N-末端側のアミノ酸配列は RVLTKKLTITYA と決定でき、*T. pinophilus* FKI-3864 の全ゲノム配列と照らし合わせたところ、1 箇所はその配列に相当する遺伝子 (ORF6) を特定した。その解析から、MCE は 603 アミノ酸からなり真菌由来のマルチ銅酸化酵素 (multicopper oxidase, MCO)と高い相関性があることが明らかとなった。実際、MCO には典型的な 4 つの銅結合モチーフが保存されており MCE 反応系に Cu<sup>2+</sup> (10 mM) を加えると数倍活性が上昇するが Cl<sup>-</sup> を加えると反応が阻害されること、酵素反応の至適 pH (4.0) や温度 (50°C) などの特色は、MCE が MCO ファミリーに属することをよく裏付けていた。ORF6 周辺にはさらに 6 つの ORF が存在し、これらは DPA 生合成遺伝子クラスターと推定した。さらに MCE 遺伝子を *Aspergillus oryzae* M-2-3 に導入し、その無細胞液を用いて MPA から DPA1 と DPA2 (2:3 ~ 1:3) が生成することを確認した。このように、MCO に属する MCE は、基質 MPA のみで位置選択的に軸異性二量体 DPA1 と DPA2 を生成することを証明した (図 3) [5]。



### (3) PPPA をリードとした創薬のための基盤研究

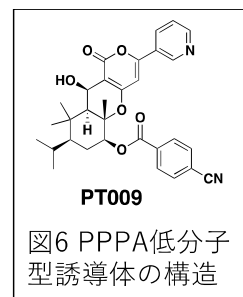
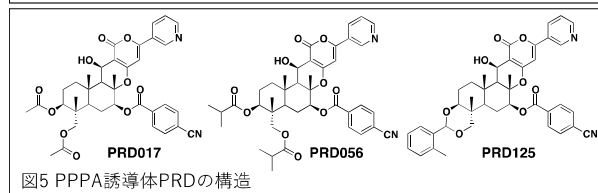
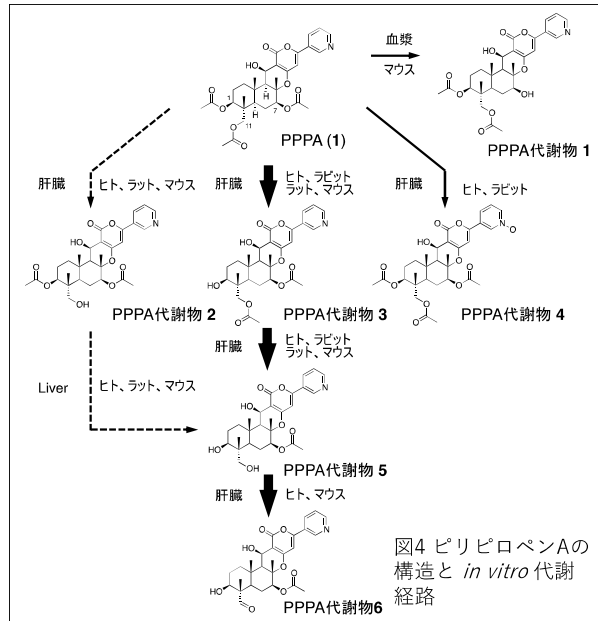
これまで報告されている SOAT 阻害剤の中で、唯一の SOAT2 高選択的阻害剤 PPPA (図 4) は、動脈硬化発症モデルマウスを用いた動物実験で毒性を示すことなく、抗動脈硬化作用と脂質低下作用を示すことを報告した。さらに、SOAT2 を強力かつ高選択的に阻害する誘導体を求めて、約 200 種の PPPA 誘導体 (PRD) を合成した。本研究では、このような創薬への展開が期待される PPPA をリードに基盤研究を展開した。

まず、PPPA の血漿中と肝臓ミクロソーム画分での安定性 (加水分解) を *in vitro* で検討した。その結果、ヒト血漿中では PPPA は全く代謝されず安定なのに対して (マウス血漿中のみ、7 位のアセチル基のみが加水分解を受ける)、ヒト肝臓ミクロソーム中ではまず 1 位のアセチル基が加水分解され、続いて、11 位のアセチル基が加水分解され、7 位のアセチル基は安定であることが明らかとなった (図 4)。その条件下での PPPA の半減期は、ヒトで 520 min、ラビットで 55 min、ラットで 72 min、マウスで 15 min

であった。また、PPPA の代謝物 (図 5) の SOAT2 阻害活性は、著しく低下することが明らかとなった[21]。そこで、開発候補誘導体の選別に、構造的特徴と SOAT2 阻害活性/選択性だけでなく、代謝酵素に対する安定性も加味し、14 種の PRD を選別した。さらに、動脈硬化発症モデルマウスを用いて、短期 *in vivo* 試験 (2 週間) を行ない脂質低下作用 (血中コレステロールを評価) を評価し、さらに 3 種 PPPA 誘導体 PRD017、PRD056、PRD125 を選別した (図 4)。次に、長期 *in vivo* 試験 (3 ヶ月) を行ない、動脈硬化に対する影響を評価した。いずれの PRD 誘導体も、毒性を示すことなく、脂質低下作用及び抗動脈硬化作用を示した。中でも、PRD125 は強力な脂質低下作用を示し、1 mg/kg/day 投与群の 12 週目の血中コレステロールは 57.9 %も低下した。また、低密度リポタンパク質 (LDL) 中のコレステリルエステルを解析した結果、SOAT2 が生成するコレステリルオレートを特異的に低下させていた。さらに、大動脈での中性脂質の蓄積は 62.2 %減少し、臨床で実際に使われているコレステロール吸収阻害薬エゼチミブ (1 mg/kg/day) と同等の抗動脈硬化作用を示した[15]。

また、Dr. Turley らとの共同研究で、重篤な脂肪性肝疾患の 1 つであるウォルマン病/コレステリルエステル蓄積症 (CESD) の発症モデルマウス (原因酵素である酸性リパーゼ (LAL) の欠損マウス) を用いて、肝臓での中性脂質の異常蓄積に対する影響を評価した。LAL 欠損マウスに PRD125 (10 mg/kg/day) を 32 日間連続投与すると、肝臓での CE 蓄積を強力に低下させ、さらに、肝臓に対する毒性 (ALT や AST) も改善した。この結果は、PPPA 誘導体 (特に PRD 125) が動脈硬化症や脂質異常症だけではなく、脂肪性肝疾患に対する有用性も証明した[16]。また、ウォルマン病/コレステリルエステル蓄積症 (CESD) は、小児から脂肪肝や動脈硬化などを引き起こし、国から難病の 1 つとして指定されていることから、オーファンドラッグとしての開発の可能性も示した。現在は、脂肪肝/脂肪肝炎の発症メカニズムが異なる 3 つのモデルマウスを用いて薬理試験を行ない、現在、解析を進めている。

また、次世代の SOAT2 選択的阻害剤として、PPPA の構造を簡略化したアプローチから、誘導体合成も進めた。その過程で、SOAT2 を選



的に阻害する PPPA 低分子型誘導体の創製に成功した [7、*ChemMedChem* の表紙に掲載された]。

## 5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 22 件)

- 1) Fukuda T, Furukawa T, Kobayashi K, Nagai K, Uchida R, Tomoda H., Helvamide, a new inhibitor of sterol *O*-acyltransferase produced by the fungus *Aspergillus nidulans* BF-0142., *J Antibiot.*, **72**, 8-14 (2019) doi:10.1038/s41429-018-0101-8.
- 2) Ohshiro T, Seki R, Fukuda T, Uchida R, Tomoda H., Celludinones, new inhibitors of sterol *O*-acyltransferase, produced by *Talaromyces cellulolyticus* BF-0307., *J Antibiot.*, **71**, 1000-1007 (2018) doi: 10.1038/s41429-018-0097-0.
- 3) Kobayashi K, Ohte S, Ohshiro T, Ugaki N, Tomoda H., A mixture of atropisomers enhances neutral lipid degradation in mammalian cells with autophagy induction., *Sci Rep.*, **8**, 12099 (2018) doi: 10.1038/s41598-018-30679-0.
- 4) Kapojos MM, Abdjul DB, Yamazaki H, Ohshiro T, Rotinsulu H, Wewengkang DS, Sumilat DA, Tomoda H., Namikoshi M, Uchida R., Callyspongiamides A and B, sterol *O*-acyltransferase inhibitors, from the Indonesian marine sponge *Callyspongia* sp., *Bioorg Med Chem Lett.*, **28**, 1911-1914 (2018) doi:10.1016/j.bmcl.2018.03.077.
- 5) Kawaguchi M, Ohshiro T, Toyoda M, Ohte S, Inokoshi J, Fujii I, Tomoda H. Discovery of a fungal multicopper oxidase that catalyzes the regioselective coupling of a tricyclic naphthopyranone to produce atropisomers., *Angew Chem Int Ed Engl.*, **57**, 5115-5119 (2018) doi: 10.1002/anie.201800415.
- 6) Karasawa T, Kawashima A, Usui-Kawanishi F, Watanabe S, Kimura H, Kamata R, Shirasuna K, Koyama Y, Sato-Tomita A, Matsuzaka T, Tomoda H., Park SY, Shibayama N, Shimano H, Kasahara T, Takahashi M., Saturated fatty acids undergo intracellular crystallization and activate the NLRP3 inflammasome in macrophages., *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, **38**, 744-756 (2018) doi:10.1161/ATVBAHA.117.310581.
- 7) Ohtawa M, Arima S, Ichida N, Terayama T, Ohno H, Yamazaki T, Ohshiro T, Sato N, Omura S, Tomoda H., Nagamitsu T., Design and synthesis of A-ring simplified pyripyropene A analogues as potent and selective synthetic SOAT2 inhibitors., *ChemMedChem.*, **13**, 411-421 (2018) doi: 10.1002/cmdc.201700645.
- 8) Shiota I, Iwasaki A, Sumimoto S, Tomoda H., Suenaga K., Caldorin, a new polyketide from the marine cyanobacterium *Caldora penicillate*., *Tetrahedron Letters*, **59**, 1261-1263 (2018) doi: 10.1016/j.tetlet.2018.02.046.
- 9) Ohshiro T, Kobayashi K, Ohba M, Matsuda D, Rudel LL, Takahashi T, Doi T, Tomoda H., Selective inhibition of sterol *O*-acyltransferase 1 isozyme by beauveriolide III in intact cells., *Sci Rep.*, **7**, 4163 (2017) doi:10.1038/s41598-017-04177-8.
- 10) Iwasaki A, Tadenuma T, Sumimoto S, Ohshiro T, Ozaki K, Kobayashi K, Teruya T, Tomoda H., Suenaga K., Biseokeaniamides A, B, and C, sterol *O*-acyltransferase inhibitors from an *Okeania* sp. Marine Cyanobacterium., *J Nat Prod.*, **80**, 1161-1166 (2017) doi: 10.1021/acs.jnatprod.7b00137.
- 11) Kobayashi K, Ohshiro T, Tomoda H., Yin F, Cui HL, Chouthaiwale PV, Tanaka F. Discovery of SOAT2 inhibitors from synthetic small molecules., *Bioorg Med Chem Lett.*, **26**, 5899-5901 (2016) doi: 10.1016/j.bmcl.2016.11.008.
- 12) Suzuki A, Fukuda T, Kobayashi K, Ohshiro T, Tomoda H., Pseudopyronine B, an inhibitor of sterol *O*-acyltransferase, produced by *Pseudomonas* sp. BYK11209., *J Antibiot.*, **70**, 96-97 (2017) doi: 10.1038/ja.2016.46.
- 13) Masuda Y, Aoyama K, Yoshida M, Kobayashi K, Ohshiro T, Tomoda H., Doi T., Design, synthesis, and biological evaluation of beauveriolide analogues bearing photoreactive amino acids., *Chem Pharm Bull.*, **64**, 754-65 (2016) doi:10.1248/cpb.c16-00095.
- 14) Uchida R, Nakajyo K, Kobayashi K, Ohshiro T, Terahara T, Imada C, Tomoda H. 7-Chlorofolipastatin, an inhibitor of sterol *O*-acyltransferase, produced by marine-derived *Aspergillus ungui* NKH-007., *J Antibiot.*, **69**, 647-51 (2016) doi: 10.1038/ja.2016.27.
- 15) Ohshiro T, Ohtawa M, Nagamitsu T, Matsuda D, Yagyū H, Davis MA, Rudel LL, Ishibashi S, Tomoda H., New pyripyropene A derivatives, highly SOAT2-selective inhibitors, improve hypercholesterolemia and atherosclerosis in atherogenic mouse models., *J Pharmacol Exp Ther.*, **355**, 299-307 (2015) doi: 10.1124/jpet.115.227348.
- 16) Lopez AM, Chuang JC, Posey KS, Ohshiro T, Tomoda H., Rudel LL, Turley SD., PRD125, a potent and selective inhibitor of sterol *O*-acyltransferase 2 markedly reduces hepatic cholesteryl ester accumulation and improves liver function in lysosomal acid lipase-deficient mice., *J Pharmacol Exp Ther.*, **355**, 159-67 (2015) doi: 10.1124/jpet.115.227207.
- 17) Kobayashi K, Fukuda T, Terahara T, Harunari E, Imada C, Tomoda H., Diketopiperazines, inhibitors of sterol *O*-acyltransferase, produced by a marine-derived *Nocardopsis* sp. KM2-16., *J Antibiot.*, **68**, 638-41 (2015) doi: 10.1038/ja.2015.38.

- 18) Kobayashi K, Tsukasaki N, Uchida R, Yamaguchi Y, Tomoda H., Clonoamide, a new inhibitor of sterol *O*-acyltransferase, produced by *Clonostachys* sp. BF-0131., *J Antibiot.*, **68**, 615-9 (2015) doi: 10.1038/ja.2015.37.
- 19) Ohshiro T, Tomoda H., Acyltransferase inhibitors: a patent review (2010-present)., *Expert Opin Ther Pat.*, **25**, 145-58 (2015) doi:10.1517/13543776.2014.989833.
- 20) Kobayashi K, Fukuda T, Usui T, Kurihara Y, Kanamoto A, Tomoda H., Bafilomycin L, a new inhibitor of cholesteryl ester synthesis in mammalian cells, produced by marine-derived *Streptomyces* sp. OPMA00072., *J Antibiot.*, **68**, 126-32 (2015) doi: 10.1038/ja.2014.100.
- 21) Matsuda D, Ohshiro T, Ohtawa M, Yamazaki H, Nagamitsu T, Tomoda H., *In vitro* metabolism of pyripyropene A and ACAT inhibitory activity of its metabolites., *J Antibiot.*, **68**, 27-34 (2015) doi: 10.1038/ja.2014.91.
- 22) Sekiya M, Yamamuro D, Ohshiro T, Honda A, Takahashi M, Kumagai M, Sakai K, Nagashima S, Tomoda H., Igarashi M, Okazaki H, Yagy H, Osuga J, Ishibashi S., Absence of Nceh1 augments 25-hydroxycholesterol-induced ER stress and apoptosis in macrophages., *J Lipid Res.*, **55**, 2082-92 (2014) doi: 10.1194/jlr.M050864.

〔学会発表〕(国内外招待講演計12件、国内外学会発表46件)

- 1) 供田 洋「脂肪滴分解を促進するダイナピノンの研究」新学術領域研究「化学コミュニケーションのフロンティア」生理化学研究ユニットシンポジウム(京都)(2018)
  - 2) 供田 洋「細胞内中性脂質蓄積を指標とした新規創薬素材の探索」第50回日本臨床分子形態学会総会・学会集会(東京)(2018)
  - 3) 供田 洋「微生物由来脂質代謝阻害剤からの創薬への挑戦」第54回ヒューマンサイエンス・バイオインターフェース講演会(東京)(2016)
  - 4) Tomoda H. “Drug discovery of inhibitors of sterol *O*-acyltransferase from microorganisms.” 2<sup>nd</sup> World Congress & Expo on Pharmaceuticals & Drug Delivery Systems (Kuala Lumpur, Malaysia) (2017)
  - 5) Tomoda H. “Microbial inhibitors of lipid metabolism--from discovery to challenge for development--” Liver Academy at Karolinska (Stockholm, Sweden) (2015)
- 等、他53件。

〔図書〕(計3件)

- 1) 供田 洋「真菌由来マルチ銅酸化酵素の新しい機能」*化学*, **73**, 43-46 (2018)
- 2) 大城 太一、供田 洋「脂肪生還疾患予防治療薬の開発状況と展望」*バイオインダストリー*, **35**, 36-44 (2018)
- 3) 供田 洋「微生物が生産する脂質代謝阻害剤の研究に魅せられて」*化学と生物*, **56**, 171-183 (2018)

〔産業財産権〕

出願状況(計5件)

- 1) 発明の名称：ステロール *O*-アシルトランスフェラーゼ 2(SOAT2)阻害活性を有する新規化合物及びその製造方法、発明者：供田洋、大城太一、国内出願番号：特願 2018-231046、出願日：2018年12月10日、出願人：学校法人北里研究所
- 2) 発明の名称：ビール粕からβ-グルカン及び不飽和脂肪酸の酸化誘導体を含む組成物を製造する方法、発明者：供田洋、安原義、大城太一、国内出願番号：特願 2017-142019、出願日：2017年7月21日、出願人：学校法人北里研究所
- 3) 発明の名称：ステロール *O*-アシルトランスフェラーゼ 2(SOAT2)阻害活性を有する新規化合物及びその製造方法、発明者：供田洋、福田隆志、大城太一、国内出願番号：特願 2017-005260、出願日：2017年1月16日、出願人：学校法人北里研究所
- 4) 発明の名称：植物の抽出物を用いる不飽和脂肪酸の酸化誘導体の製造方法、発明者：供田洋、安原義、大城太一、国内出願番号：特願 2016-104366、出願日：2016年5月25日、出願人：学校法人北里研究所
- 5) 発明の名称：コレステロールアシル転移酵素アイソザイム 2 (ACAT2) 阻害活性を有する新規医薬化合物、発明者：供田洋、大多和正樹、大村智、長光亨、国内出願番号：特願 2014-129126、出願日：2014年6月24日、出願人：学校法人北里研究所

〔その他〕

北里大学薬学部微生物薬品製造学教室

[http://www.pharm.kitasato-u.ac.jp/microbchem/wei\\_sheng\\_wu\\_yao\\_pin\\_zhi\\_zao\\_xue/Welcome.html](http://www.pharm.kitasato-u.ac.jp/microbchem/wei_sheng_wu_yao_pin_zhi_zao_xue/Welcome.html)

## 6. 研究組織

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。