

2026年5月14日

報道関係者各位

 北里大学
 岩手医科大学

マラリア原虫の酵素に対する強力な阻害剤の開発に成功 — 新たな作用機序を持つ阻害剤類を合理的にデザイン —

北里大学薬学部の田中信忠教授、小澤新一郎助教、高田紗奈講座研究員、岩手医科大学薬学部の阪本泰光教授らの研究グループは、ハインリッヒハイネ大学デュッセルドルフの Thomas Kurz 教授らとの国際共同研究により、熱帯熱マラリア原虫の生育に必須の酵素 *Pf*DXR に対する新規作用機序を有する阻害剤類を立体構造情報に基づいて Fragment-Based Drug Design (FBDD) 手法により合理的にデザインし、酵素化学的解析並びに X 線結晶構造解析によって新規阻害剤類が期待通りの結合様式で *Pf*DXR を阻害することを証明しました。この研究成果は、2026年5月6日付で、米国化学会が刊行する医薬品化学分野で著名な国際学術誌 *Journal of Medicinal Chemistry* に掲載されました。


研究成果のポイント

- ◆化合物の合理的デザイン。酵素 *Pf*DXR と阻害剤との複合体の立体構造情報に基づいて、基質結合部位と補酵素結合部位の両方を同時に占有する新規阻害剤類を合理的にデザイン。
- ◆作用機序解析。酵素化学的解析により新規阻害剤類が基質と補酵素の両方と競合して *Pf*DXR を阻害する（二基質競合型）という既存の *Pf*DXR 阻害剤とは異なる作用機序を解明。
- ◆結合様式の可視化。X 線結晶構造解析によりそれら阻害剤が基質結合部位に加えて補酵素結合部位も占有していることを証明。
- ◆新規抗マラリア薬開発への期待。本研究により得られた二基質競合型阻害剤類は、強力な *Pf*DXR 阻害能を有し、新規抗マラリア薬のリード化合物として有望。

研究の背景

世界三大感染症（エイズ、結核、マラリア）の一つであるマラリアは、世界で毎年 60 万人以上の命を奪っています。熱帯熱マラリア原虫 *Plasmodium falciparum* 由来 1-deoxy-D-xylulose 5-phosphate reductoisomerase (*Pf*DXR) は、2 価金属 (Mg^{2+} or Mn^{2+}) と NADPH を捕囚子として、1-deoxy-D-xylulose 5-phosphate (DOXP) を 2-C-methyl-D-erythritol 4-phosphate (MEP) に変換する酵素です。*Pf*DXR は、ヒトに存在しない代謝経路である非メバロン酸経路^{*1} に属する酵素であるため、抗マラリア薬の理想的標的として注目されています。我が国で見出された抗生物質であるホスミドマイシン (fosmidomycin) は、DXR の基質 DOXP の構造類似体であり、*Pf*DXR を競合阻害することでマラリア原虫の増殖を抑制することから、抗マラリア薬リード化合物として期待されています。しかし、ホスミドマイシンには膜透過性の低さや半減期の短さのような薬物動態^{*2} 的弱点があるため、改良が求められていました。

研究内容と成果

研究グループは、これまで *Pf*DXR と種々のホスミドマイシン誘導体との複合体の立体構造解析に取り組んできました。今回の研究では、阻害剤の標的部位として補酵素 NADPH のニコチンアミド結合部位に着目し、基質 DOXP 結合部位を標的とするホスミドマイシン誘導体とニコチンアミドを模倣したアミドあるいはイミド骨格を有する化合物をリンカーで連結した化合物は、基質 DOXP 結合部位と補酵素のニコチンアミド結合部位の両方を同時に占有することで強力な *Pf*DXR 阻害能を示すのではないかというアイデアを導入しました (FBDD における Fragment Linking 手法、 参照)。実際にそのような化合物を設計・合成し、数 nM という低濃度で *Pf*DXR 阻害能を発揮する強力な阻害剤が生まれまし

た。それら新規阻害剤の作用機序を明らかにするため酵素化学的解析を行ったところ、新規阻害剤は *PfDXR* による酵素反応において DOXP と NADPH の両方と競合する二基質競合型阻害剤であることが示唆されました。さらに、二基質競合型阻害剤と *PfDXR* との複合体の X 線結晶構造解析により、アミドタイプ、イミドタイプのいずれにおいても、阻害剤のホスミドマイシン骨格が DOXP 結合部位を占有すると同時に阻害剤のアミド/イミド骨格が設計通りに *PfDXR* 活性部位のニコチンアミド結合部位を占有することを証明できました (図 2)。

今後の展開

本研究では、*PfDXR* 活性部位のニコチンアミド結合部位を占有するという新規作用機序を有する二基質競合型阻害剤の開発に成功しました。今後、さらなる構造修飾を施すことで、より強力な阻害剤開発が期待されます。一方、今回開発した二基質競合型阻害剤においても、ホスミドマイシンと同様に ADME 特性には改善の余地が残されており、さらなる検討が必要です。

論文情報

掲載誌: *Journal of Medicinal Chemistry*

論文名: Reverse fosmidomycin analogs as bisubstrate inhibitors: binding mode elucidation and mechanistic insights

著者: Stefan Höfmann*, Sana Takada*, Boris Illarionov, Lais Pessanha de Carvalho, Shin-ichiro Ozawa, Tanja Gangnus, Talea Knak, Mona A. Abdullaziz, Noemi Wladarz, Adelbert Bacher, Yasumitsu Sakamoto, Bjoern B. Burckhardt, Jana Held, Markus Fischer, Nobutada Tanaka#, Thomas Kurz#
(*共同筆頭著者、#共同責任著者)

DOI: [10.1021/acs.jmedchem.5c03192](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5c03192)

■本研究は、DAAD-JSPS 日独二国間交流事業共同研究、平和中島財団国際学術共同研究の助成を受けました。本研究の根幹をなすシンクロトロン放射光を用いた X 線回折強度データの収集は、Photon Factory の BL1A と NW12A 並びに SPring-8 の BL44XU において行われました。

用語解説

※1 非メバロン酸経路

ステロイドやビタミンなどのイソプレノイド化合物の出発物質となるイソペンテニルニリン酸とジメチルアリルニリン酸の生合成経路。ヒトには存在しないこの代謝経路は、その阻害がヒトに害を及ぼさず、抗生物質の理想的標的。

※2 薬物動態

投与後の薬物は、体内に「吸収 (Absorption)」され、「分布 (Distribution)」し、「代謝 (Metabolism)」され、「排泄 (Excretion)」される。この 4 過程が薬物動態あるいは英語の頭文字をとって ADME と呼ばれる。

問い合わせ先

《研究に関すること》

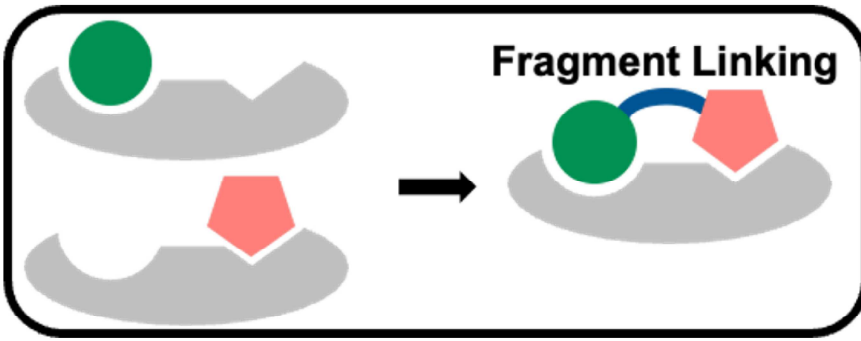
北里大学薬学部
創薬物理化学教室
教授 田中信忠
e-mail: tanakan@pharm.kitasato-u.ac.jp

《取材に関すること》

学校法人北里研究所 広報室
〒108-8641 東京都港区白金 5-9-1
TEL: 03-5791-6422
e-mail: kohoh@kitasato-u.ac.jp

岩手医科大学 総務部総務課広報係
〒028-3694 岩手県紫波郡矢巾町医大通 1-1-1
TEL: 019-651-5111
e-mail: kouhou@jiwate-med.ac.jp

本研究に取り入れたFBDD手法



フラグメント単独の場合に比べ、活性部位を広範に占有し、より強力な阻害活性を発揮する。

上記以外の代表的FBDD手法

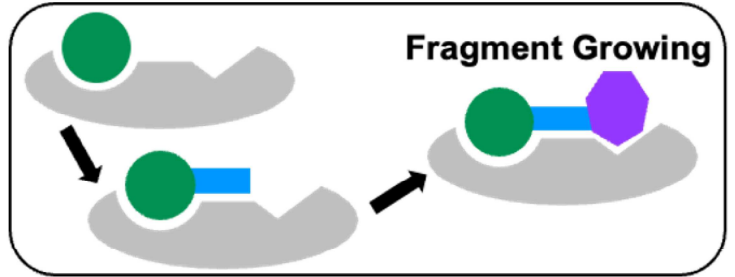
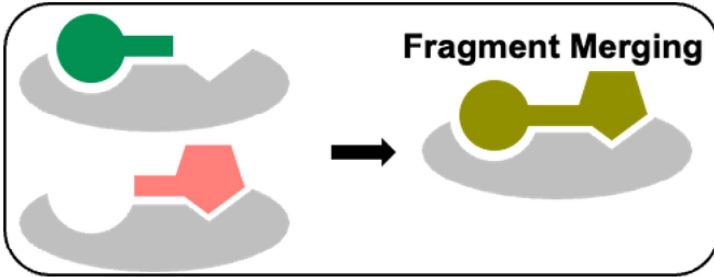


図1 : Fragment-based drug design (FBDD) の概念図

化合物フラグメント（丸や多角形）が標的タンパク質の活性部位（灰色）のくぼみを占有し、タンパク質の働きを阻害する。

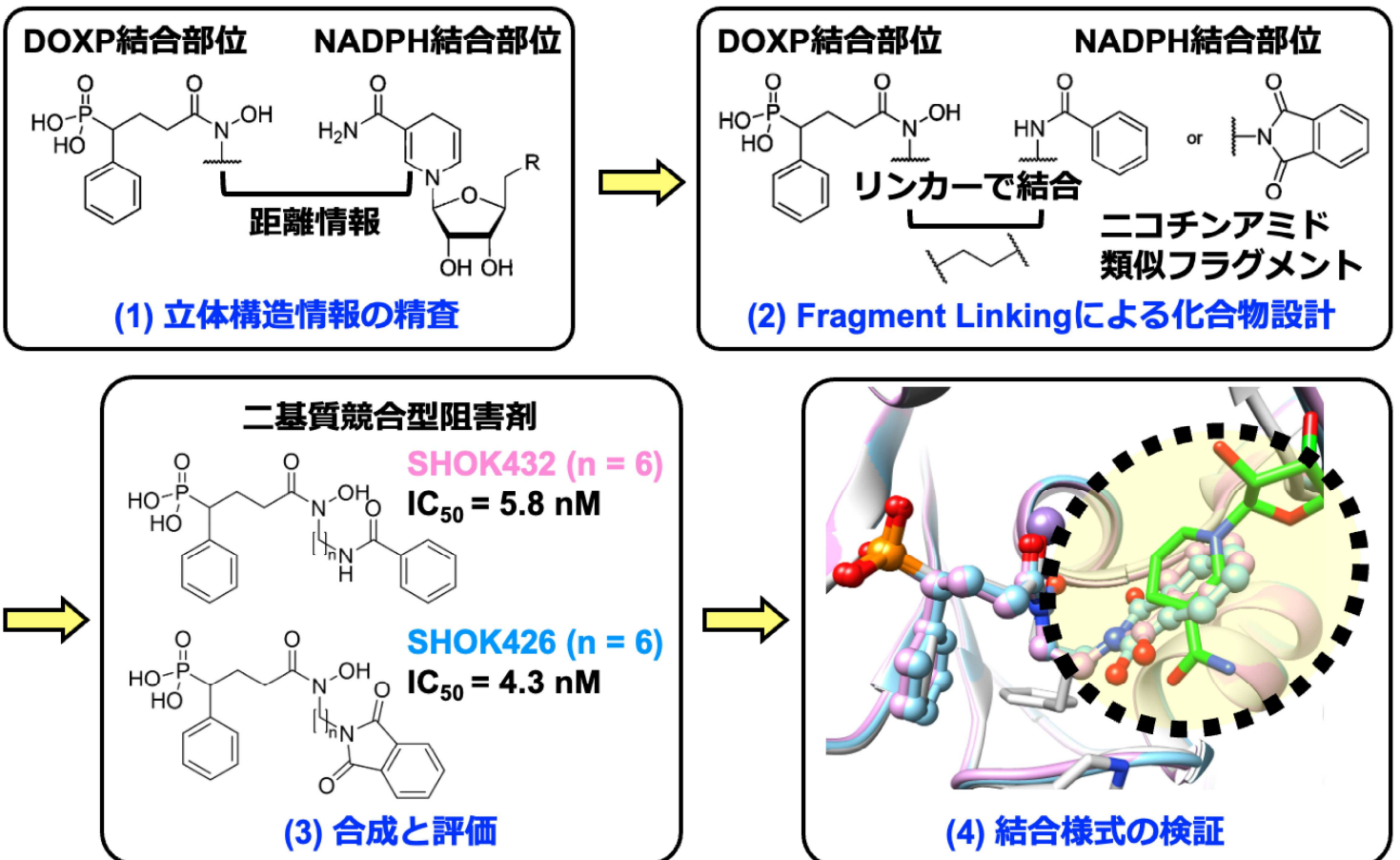


図2 : 本研究におけるFragment Linkingによる化合物設計・評価・結合様式検証

新規阻害剤のアミド（ピンク）あるいはイミド（水色）骨格が補酵素のニコチンアミド（緑）結合部位を占有すること（図右下）が証明された。