

ロビン・トイフェル (バーゼル大学薬学部 教授)

Robin Teufel (Associate Professor, Pharmaceutical Biology Department of Pharmaceutical Sciences, University of Basel)



### [経歴]

フライブルク大学（ドイツ）で微生物学を中心に生物学を学び、2008年に学位を取得した。引き続き、2011年まで、同大学の博士課程研究で、細菌による芳香族の異化に関する酵素学を研究し、その後、2014年12月までカリフォルニア大学サンディエゴ校（米国）で博士研究員として、細菌によるメロテルペノイドとポリケチド天然物の生合成を研究した。その後、2015年にフライブルク大学にグループリーダーとして戻り、様々な細菌による芳香族天然物の生合成に関する酵素学研究に取り組んだ。2020年フライブルクにて、微生物学の大学教授資格を修了、2022年にバーゼル大学（スイス）薬学部 生物薬学科長に就任。

### [Curriculum Vitae / Biography]

Robin Teufel studied Biology at the University of Freiburg (Germany) with a focus on Microbiology and obtained his Diploma in 2008. During his succeeding PhD studies in the same place, he investigated the enzymology of bacterial aromatic catabolism until 2011. He then pursued postdoctoral research at the University of California San Diego (USA) until December 2014, where he explored the biosynthesis of bacterial meroterpenoid and polyketide natural products. He then returned to the University of Freiburg in 2015 as independent research group leader working on the biosynthesis and enzymology of various bacterial aromatic natural products. He completed his habilitation in Microbiology in Freiburg in 2020, before taking on his current position as head of the division "Pharmaceutical Biology" at the Department of Pharmaceutical Sciences, University of Basel (Switzerland) in 2022.

His current work centers on the identification of natural products from plants and microorganisms as possible drug candidates. In addition, biosynthetic pathways and involved enzymes are being investigated and engineered to generate novel bioactive natural product derivatives, e.g. with antibiotic or anticancer activity.

## 生物活性天然物の生合成と生物学

微生物や植物に含まれる天然化合物は、それらを生合成を制御するコミュニケーション（例：クオラムセンシング信号）、防御（例：フィトアレキシン、毒素）、栄養獲得（例：シデロフォア）、または、相互的または対立的共生相互作用（例：保護抗生物質として）などに順応している。一方、しばしばその生合成は部分的、または全く不明であることが多い。我々の研究グループでは、植物や微生物から得られる天然物の同定と構造的特徴の解明により、それら天然物から主に感染症やがん治療などに対する医薬品候補化合物やリード化合物の探索に関して研究に取り組んでいる。独自の植物エキストラライブラリーを利用して、生化学的アッセイ系やハイコンテンツスクリーニング系による生理活性物の探索（共同研究：Dr. Eliane Garo & Maria Karpouchtsi）や、天然物生合成に関わる経路や生合成酵素の解明にも取り組んでいる。これらの知見は天然物誘導体の生物学に合成するために応用できる。

現在、植物から得られるセスキテルペンラクトンと共に、細菌産生のトロポンやポリケチド天然物にも注目して研究を進めている。トロポンの生合成は、細菌内での通常とは異なる一次代謝と二次代謝の連関によるもので、その初期段階は様々なトロポンで同一であり、フェニル酢酸の異化により得られる酵素に依存している。この経路では、反応性の高い開鎖アルデヒド中間体が形成され、それがさらに異化されて中心代謝物となるか、トロポン生合成の場合は環化されて特徴的なトロポン足場が生成される。そして、この共通する天然物前駆体の構造の多様化は、各トロポン天然物や生産株に特異的なテラリング酵素により媒介される。芳香族ポリケチドは、ポリβ-ケトン鎖を生成するII型ポリケチド合成によって生成されるもう一つの主要な化合物クラスである。この反応性の高い部位を環化し芳香族化した後、この経路に特異的なテラリング酵素が炭素骨格をさらに修飾する。本発表では、芳香族ポリケチドと様々なトロポンの生合成後期において、構造的にも機能的にも異なるフラビン依存性酸化還元に関わるテラリング酵素がどのようにトロポン足場を機能させるために利用されているかを紹介する。

さらに、アルテミシア種において、構造的にも多様なセスキテルペンラクトン誘導体の生成解明の取り組みについても紹介する。私達の得た結果は、驚くべき幅広さの生理活性天然物を生成する現在まで未知のDiels-Alderaseのような酵素を示唆している。私たちは、この酵素を同定し、潜在的な医薬品のリード化合物として、天然および非天然のセスキテルペン誘導体の生産に利用することを目指している。

## Biosynthesis and Bioengineering of Bioactive Natural Products

Natural products of microorganisms and plants typically adopt important roles for their producer, e.g. for communication (e.g. quorum sensing signals), defense (phytoalexins, toxins etc.), nutrient acquisition (siderophores etc.) or mutualistic/antagonistic symbiotic interactions (e.g. as protective antibiotics). Often, their biosynthesis is only partially understood or remains entirely cryptic. The Teufel group seeks to identify and structurally characterize natural products from plants and microorganisms and investigate their potential as possible drug candidates or lead compounds, e.g. for the treatment of infectious diseases or cancer. While our in-house library of plant extracts is utilized to directly screen for desired bioactivities in combination with biochemical assays or high-content screens (talks Dr. Eliane Garo & Maria Karpouchtsi), our efforts also aim to unravel complex biosyntheses of natural products and the underlying enzymology. This knowledge is then applied for the bioengineering of natural product derivatives.

Currently, our efforts focus on bacterial tropone and polyketide natural products as well as sesquiterpene lactones from plants. Tropone biosynthesis relies on an unusual intertwining of primary and secondary metabolism in bacteria, in which the initial steps are shared for the various tropones and rely on enzymes from phenylacetic acid catabolism. In this pathway, a distinct reactive open-chain aldehyde intermediate is formed, which is either further catabolized to central metabolites, or, in the case of tropone biosynthesis, cyclized to afford the characteristic tropone scaffold. The structural diversification of this shared natural product precursor is then mediated by tailoring enzymes that are specific to each type of tropone natural product and producer strain. Aromatic polyketides represent another major compound class, which are produced by type II polyketide synthases that generate poly-β-ketone chains. Following cyclization and aromatization of this highly reactive chain, pathway-specific tailoring enzymes further modify the carbon-backbone. I will showcase how structurally and functionally distinct flavin-dependent redox tailoring enzymes are employed for the functionalization of tropone scaffolds in the late-stage biosynthesis of various tropones as well as aromatic polyketides.

In addition, I present our efforts to understand how structurally diverse sesquiterpene lactone derivatives are produced in *Artemisia* species. Our results point toward a hitherto unknown Diels-Alderase-like enzyme that generates a remarkable breadth of bioactive natural products. We seek to identify and exploit this enzyme for the production of natural and unnatural sesquiterpene derivatives as potential drug leads.

エリアン・ガロ (バーゼル大学薬学部 研究員)

**Eliane Garo** (Research associate, Pharmaceutical Biology, Department of Pharmaceutical Sciences, University of Basel)



### [経歴]

ローザンヌ大学 (スイス) で薬学を学び、1999年に Hostettmann 教授の指導の下、生薬学・植物化学研究所で博士号を取得。

カリフォルニア州サンディエゴに移り、カリフォルニア大学スクリpps海洋研究所の Fenical 教授のもとで海洋天然物の博士研究員として働く。

その後、企業での職務に就き、いろいろな天然物創薬プラットフォームで働く経験を積む。最初は Sequoia Sciences 社 (カリフォルニア州サンディエゴ) でシニア研究員として勤務した後、スイスに戻り、受託研究機関 BioFocus (スイス・バーゼル) に主任研究員として入社した。

2013年より現職のバーゼル大学薬学部薬学生物学部門の研究員および講師としてハンブルガー教授のグループにて、トイフェル教授の指導のもと研究に従事。

### [Curriculum Vitae / Biography]

Eliane Garo studied pharmacy at the University of Lausanne (Switzerland) and obtained her PhD in 1999 at the institute of pharmacognosy and phytochemistry under the direction of Prof. Hostettmann.

She then moved to San Diego, CA for a postdoctoral training in marine natural products working with Prof. Fenical at the Scripps Institution of Oceanography, University of California, San Diego.

She then held several positions in industry where she gained experience working with different natural product drug discovery platforms. She was first working as a senior scientist at Sequoia Sciences (San Diego, CA). After moving back to Switzerland, she joined the contract research organization BioFocus (Basel, Switzerland) as a principal scientist.

She had the opportunity to go back to academia in 2013 (in the group of Prof. Hamburger). She is working since then as a research associate and lecturer in the division of pharmaceutical biology currently under the lead of Prof. Teufel.

**天然物研究におけるリード探索アプローチ：  
メラノーマでのがん関連 MAPK/PI3K シグナル  
伝達を標的とする新規化合物の同定**

天然物は多くの新薬を生み出し、創薬のためのリード化合物を提供し続けてきている。しかし、複雑な抽出物中の生理活性化合物を同定することは、依然として大きな課題である。

我々は、2D バーコード化された液体抽出物ライブラリーや HPLC ベースの活性プロファイリング、高度なメタボローム解析等の新しいテクノロジーとツールを実装したハイスループットの天然物リード探索プラットフォームを確立した。これを利用した我々の創薬アプローチとして、メラノーマのがん関連 MAPK/PI3K シグナルを標的とする天然化合物同定プロジェクトを紹介する。

メラノーマ細胞を用いた独自のハイコンテンツスクリーニング (HCS) アッセイで、2,500 種類の植物抽出物のライブラリーをスクリーニングした。UHPLC-HRMS/MS と組み合わせた HPLC ベースの活性プロファイリングにより、植物抽出物中の活性発現に関わると考えられる化合物を同定した。このアプローチにより多様な天然物由来の構造骨格を単離した。さらに本標的に活性を示す天然化合物の chemical space を更に探索するため、アッセイのフォーマットを 384 ウェルにスケールアップして 3,500 の精製天然化合物ライブラリーのスクリーニングに用いた。このワークフローは、他のハイスループットスクリーニングにも応用可能であり、効率的に天然物からリード化合物を探索するツールとして有用であると考えている。

**Lead discovery approaches in natural product  
research: identifying novel compounds targeting  
oncogenic MAPK/PI3K signaling in melanoma**

Natural products have been a prolific source of new medicines and continue to provide lead compounds for drug discovery. However, identifying bioactive compounds in complex extracts remains a major challenge. We have established a platform for high-throughput natural products lead discovery that implemented new technologies and tools such as 2D-barcoded liquid extract libraries, HPLC-based activity profiling, as well as advanced metabolomic analyses. To illustrate our approach, we present a project aiming to identify natural compounds targeting oncogenic MAPK/PI3K signaling in melanoma.

A library of 2'500 plant extracts was screened in an innovative high-content assay (HCS) using melanoma cells. HPLC-based activity profiling combined with UHPLC-HRMS/MS identified compounds most likely responsible for the activity in the extracts. This approach led to the isolation of a diverse set natural products scaffolds. To further explore the chemical space of natural compounds active on our targets, the assay was upscaled to a 384-well format and used to screen a library of 3'500 pure natural compounds. Additional natural product scaffolds were discovered, complementing those initially found from crude extracts. Our workflow can be used with any modern high-throughput biological assay, emphasizing the value of state-of-the art analytical tools for efficient natural product lead discovery.

西田 康宏 (富士化学工業株式会社 LS 開発本部 LS 研究開発部 課長)

Yasuhiro Nishida (Manager, LS Development Division, Fuji Chemical Industries, Co., Ltd.)



### [経歴]

2005年4月～現在  
富士化学工業株式会社勤務  
\*途中：2007年10月～2010年8月、米国 BioReal Inc. 出向  
2017年4月～2019年9月  
アスタファーマシューティカルズ株式会社出向  
2013年9月～2014年4月  
国立大学法人富山大学大学院医学薬学研究部  
出向(北陸ライフサイエンスクラスター)  
2010年8月～2013年8月、2014年4月～2023年  
3月、富山大学医学部第一内科協力研究員  
2007年 農学博士(近畿大学)  
2005年3月 近畿大学大学院農学研究科 博士後期課程  
応用生命科学専攻 修了

専門分野：応用微生物学、薬効薬理学、分子生物学、内  
分泌学(エネルギー代謝、糖尿病)  
現在のテーマ：天然物を基にした健康補助食品等の研究  
開発

### [Curriculum Vitae / Biography]

Apr. 2005 to Present  
Employed by Fuji Chemical Industry Co.Ltd.  
Oct 2007 to Aug 2010: BioReal Inc. ( U.S.A)  
Apr. 2017to Sep. 2019: Asta Pharmaceuticals  
Inc.  
Sep. 2013 to Apr. 2014: Graduate School of  
Medicine and Pharmaceutical Sciences for  
Research, University of Toyama  
Aug 2010 - Aug 2013, Apr 2014 - Mar 2023  
Cooperative Researcher, First Department  
of Internal Medicine, Faculty of Medicine,  
University of Toyama  
2007 Ph.D. in Agriculture (Kinki University)

ORCID: 0000-0002-6169-9930  
<https://www.researchgate.net/profile/Yasuhiro-Nishida-2>

Specialty: Applied Microbiology, Medicinal Pharmacology,  
Molecular Applied Biology, Endocrinology  
(Energy Metabolism, T2DM)  
Current interests: Research and development of  
nutritional supplements and other products based on  
natural products

## 海からの贈り物：アスタキサンチンの多彩な作用

アスタキサンチン(以下 AX)は富山湾の魚介類でよくみられるカロテノイドと呼ばれる橙～赤色の脂溶性色素で、30年ほど前に強い抗酸化活性が報告された。我々、富士化学グループでは、ヘマトコッカス藻と呼ばれる淡水性の単細胞緑藻を利用し、効率的に AX を大量生産している。我々は、当初 AX の抗酸化活性、脂質過酸化抑制作用や一重項酸素の消去活性に着目し研究を行ってきた。その結果、他のカロテノイドと対照的に様々な環境でも非常に安定的に一重項酸素を消去する事を示した。

更に AX が認知されるにつれ、抗炎症作用、抗加齢作用(皮膚科領域)、抗疲労作用、認知機能改善、代謝改善作用など様々な生理活性に関する研究がなされてきた。それらの作用機序を考える上で単純に抗酸化作用によるものであると断言できない物も多くあり、その解明の為、我々は富山大学と共同研究を行ってきた。その中で AX はインスリン作用(シグナル伝達)に酸化ストレスによるインスリン抵抗性とは独立した直接的な作用を有する事を示した事を皮切りに、AX が肥満に伴う糖・脂質代謝異常を改善する作用のうちの部分的であるが抗酸化活性と独立した、『骨格筋でのミトコンドリア活性調節作用』を有する事を解明した。詳細な解析の結果、これら作用は糖尿病治療薬(ビグアナイドやイメグリミン)の標的の一つである AMPK の活性化を介した作用であり、この作用は一般的な抗酸化剤摂取で見られるような『運動抵抗性』を惹起しないユニークなものである事も明らかにした。この作用を通じ、PGC-1 $\alpha$ /Sirtuins 軸をも活性化し、いわゆる抗老化作用が期待される作用も明らかした。これら作用を通じ、社会的問題になりつつある慢性疾患予防に AX が貢献できる事に期待したい。

## Blessing of the Sea: Pleiotropic Effects of Astaxanthin

staxanthin (AX) is an orange to red fat-soluble pigment known as a carotenoids abundant in marine products in Toyama Bay, and its strong antioxidant activity was reported about 30 years ago. We, Fuji Chemical Group, have been developing efficiently commercial-production of AX by cultivation of freshwater unicellular green alga named *Haematococcus pluvialis*. We initially focused on the antioxidant activity of AX, especially its lipid peroxidation inhibitory effect and singlet oxygen quenching activity. Our results also revealed that, in contrast to other carotenoids, AX physically quenches singlet oxygen very stably in diverse environments.

Furthermore, as AX has been recognized widely among people, numerous researches have been conducted on various physiological activities such as anti-inflammatory effect, anti-aging (especially in the field of dermatology), anti-fatigue, improvement of cognitive function, improvement of endurance performance, and amelioration of lipid/glucose metabolic dysfunction associating with obesity and type 2 diabetes mellitus. In considering the mechanism of these actions, there are many effects that cannot be simply concluded from the antioxidant effects of AX, therefore, we have conducted collaborative research with the University of Toyama to elucidate the mechanism of actions.

In the progress of this study, we found that AX has a direct effect on the regulation of the insulin signalling pathway, independent of oxidative stress-induced insulin resistance. Starting from this study, we have elucidated that AX has a "regulatory effect on mitochondrial activity in skeletal muscle," which is partially independent of its antioxidant activity in ameliorating obesity-related glucose and lipid dysregulation in diet induced obese mouse. Further analyses revealed that these effects were mediated via activation of AMPK, a target of anti-diabetic drugs such as biguanides and imeglimin, and that these unique effects did not induce the exercise resistance as commonly described in inexpertly effect with intake of antioxidant nutrients. Moreover, it was also revealed that AX activates the PGC-1 $\alpha$ /Sirtuins axis, which is expected to have potential anti-aging effects.

Through these actions, we believe that AX will contribute to the prevention of chronic diseases such as metabolic disorders and age related disorders, which are becoming serious social problems worldwide.

東 田 千 尋 (富山大学 和漢医薬学総合研究所 教授)

Chihiro Tohda (Professor, Institute of Natural Medicine, University of Toyama)



### [経歴]

1994年3月 北海道大学大学院 薬学研究科博士後期課程薬学専攻修了、1995年3月 日本学術振興会特別研究員終了、1995年4月 富山医科薬科大学・和漢薬研究所・臨床利用部門 助手、1996年10月 富山医科薬科大学・和漢薬研究所・附属薬効解析センター 助手、2010年6月 富山大学・和漢医薬学総合研究所・附属民族薬物センター薬効解析部 准教授(研究室主宰)、2017年4月 富山大学・和漢医薬学総合研究所・病態制御研究部門・神経機能学分野 教授、2020年4月 組織改編により、富山大学・和漢医薬学総合研究所・研究開発部門・病態制御分野・神経機能学領域 教授・領域長、現在にいたる

### [Curriculum Vitae / Biography]

Mar.1994; Ph.D. in pharmaceutical sciences at Hokkaido University, Japan  
Oct.1993-Mar.1995; Junior Scientist, the Japan Society for the Promotion of Science  
Apr.1995-Oct.1996; Assistant Professor, Department of Applied Pharmacology, Institute of Natural Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Japan  
Oct.1996-Sep.2005; Assistant Professor, Research Center for Ethnomedicines, Institute of Natural Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Japan  
Nov.1997-Feb.1998; Guest Researcher, National Institute of Mental Health, National Institutes of Health, USA  
Oct.2005-May 2010; Assistant Professor, Division of Biofunctional Evaluation, Research Center for Ethnomedicine, Institute of Natural Medicine, University of Toyama, Japan  
June 2010-Mar.2017; Associate Professor & Head, Division of Neuromedical Science, Institute of Natural Medicine, University of Toyama, Japan  
Apr.2017-Mar.2020; Professor & Head, Division of Neuromedical Science, Institute of Natural Medicine, University of Toyama, Japan  
Apr.2020-Present; Professor & Head, Section of Neuromedical Science, Institute of Natural Medicine, University of Toyama, Japan

## Diosgeninによるアルツハイマー病脳内での軸索修復作用と臨床研究への展開

アルツハイマー病では、診断が下る20 - 30年前から、脳内のアミロイド $\beta$  ( $A\beta$ )の蓄積が始まり神経回路の障害が進行している。そこで我々は、“神経回路網の破綻を食い止め修復することが、認知機能の維持および回復にとって決定的に重要である”、という考え研究を進めてきた。

Diosgeninはサンヤク（ヤマノイモ *Dioscorea japonica* またはナガイモ *D. batatas* の根茎）の成分として知られている。Diosgeninは、培養神経細胞において $A\beta$ が誘発する軸索と樹状突起の萎縮を元に戻すことを発見した。また記憶障害発症後のアルツハイマー病モデルマウス（5XFAD）にdiosgeninを投与すると記憶能力が回復した。Diosgeninによる脳内の神経回路の修復と、そのメカニズムを明らかにするために、マウス脳内の記憶に関与する回路を可視化し追跡した。その結果、5XFADマウスの脳内では軸索が萎縮しているが、diosgeninを経口投与すると、萎縮していた軸索が、本来繋がるべき場所まで再伸長しそれによって記憶が回復することを証明した。さらに、diosgenin投与によって軸索が再伸長する神経細胞で特異的に増加する遺伝子としてSPARCとGalectin-1を同定し、これら分子の増加により軸索が正しい方向に再伸長できる仕組みを明らかにした。

Diosgenin高濃度サンヤクエキスに記憶向上・改善作用があることをマウスで確認し、さらにヒトで、ランダム化二重盲検クロスオーバー試験により同エキスを検討した。サンヤクエキスの12週間服用によって、プラセボ群と比較して有意に健常人の認知機能が向上した。さらに我々は、軽度認知障害および軽度アルツハイマー型認知症患者に対するサンヤクエキスの効果を特定臨床研究で検討し一定の効果を確認した。

## Axonal repairing by diosgenin in Alzheimer's disease and its application to clinical study

In Alzheimer's disease (AD), repairing neuronal circuits is very crucial to improve memory impairment. We have aimed to repair the neural network by natural medicines for development of a new therapeutic agent for AD. We had focused on diosgenin, which is known as a constituent of Yam (rhizome of *Dioscorea japonica* or *D. batatas*). Our studies provided solid evidence showing that administration of diosgenin to AD model mice (5XFAD) restored memory impairment. To figure out its mechanism, axon-growing neurons in the hippocampus connecting to the prefrontal cortex were selectively visualized. Diosgenin (p.o.) extended damaged axons successfully to the prefrontal cortex. The axon-growing hippocampal neurons and naïve neurons were captured by laser microdissection to serve DNA microarray. The two genes with the largest increases in expression (SPARC and Gal-1) in axon-growing neurons were focused. Overexpression of them in hippocampal neurons improved memory deficits and promoted axonal reinnervation to the prefrontal cortex in 5XFAD mice. In order to implement the results of our basic research, effects of diosgenin in humans were evaluated. Taking advantage of Borderline of Pharmaceuticals to Non-pharmaceuticals in Japan, we optioned to perform clinical studies with Yam extract as more realistic and feasible approaches than those with diosgenin itself. A randomized, double blinded, crossover clinical study for healthy subjects clarified upregulation of cognitive function by taking Yam extract for 12 weeks. Furthermore, a specified clinical trial was conducted on subjects with mild cognitive impairment and mild AD. Results suggested certain effects of the diosgenin-rich Yam extract for cognition.