

2022 年度（令和 4 年度）事業計画書

公益財団法人微生物化学研究会

目次

1.	薬剤の開発研究	2
①	CPZEN-45.....	2
②	新規アミノグリコシド誘導体 (TS3112)	3
③	多剤耐性菌に有効な抗菌薬	3
2.	薬剤開発へ向けた基礎研究.....	4
①	抗細菌感染症薬	4
②	抗がん剤.....	4
③	抗ウイルス薬.....	6
④	医薬品の全世界的供給を目指した合成方法論創出	7
⑤	創薬ターゲット探索を目指した基盤研究	8
⑥	オートファジーの構造生物学的研究	9
3.	生物資源の供給、生理活性物質のライブラリー化.....	10
①	生物資源の供給	10
②	ケミカルライブラリーの構築.....	10
③	菌ライブラリーの構築.....	10
④	冬虫夏草を含む昆虫病原糸状菌代謝産物ライブラリーの構築と供給	10
4.	環境関連	11
①	微生物酵素によるクラゲの分解処理および廃水処理.....	11
②	微生物を利用したバイオフィルムの生成抑制	11
5.	知的財産、広報活動、試薬販売.....	12
①	特許、契約書.....	12

②	広報活動.....	12
③	試薬販売.....	12
6.	学術振興.....	12
7.	寄付.....	12
8.	梅澤濱夫記念館の利用促進.....	13
9.	ICT 業務の組織化.....	13

2022 年度（令和 4 年度）事業計画

公益財団法人微生物化学研究会

公益財団法人微生物化学研究会は、研究開発型の公益法人であり、抗生物質など生理活性物質の発見、創製を最終目標としている。

従って、微生物化学研究会の基本業務である研究開発の基本理念は、微生物の多面的な有効利用、更には疾病の発症機構に関する基礎研究を行い、その分野での最新の科学の進歩に貢献するばかりでなく、それらの成果に立脚して応用研究も行い、現代社会で人類が健康で幸せな人生を送るために資する化合物を創製し、実用化することである。

先ず科学的基礎研究としては、当研究会の得意分野であり実績もある、微生物および微生物の構成成分、およびそれらの機能、更にはその代謝産物（抗生物質を含む）などに関する研究を行うとともに、がんや感染症などの疾病の発症機構を解明する。それらの成果も含めて、広く学会、および専門誌上で公開することにより、科学の進歩に貢献する。

引き続き応用研究として新規な生理活性物質を発見し、必要に応じて更に構造を改変することにより、最終的にはこれらの化合物から、社会の要請に応えられるヒトの医薬品（特に企業が開発困難な希少疾病用医薬品、難病、新興再興感染症などに関する医薬品を含む）、畜産動物の疾病予防・治療薬、農薬（ともに世界の食料枯渇を防ぐため）、更には環境汚染物質浄化剤などの（地球環境の改善に資する）開発を行

う。つまり、当研究会で発見し、創製した化合物を、多面的に現代社会に役立つ化合物へと展開することにより、これらの化合物が、現代社会で人類が健康で幸せな人生を送るために資する開発研究を行う。

この基本理念の下でこれまでに当研究会が創製した医薬品としては、抗菌剤のジベカシン、アルベカシン、抗がん剤のブレオマイシン、また農薬としてはカスガマイシンなど 14 種あり、既に世の中で幅広く使われてきたという成果と実績を持っている。当研究会が 14 番目に創製した、畜産動物（牛、豚）の感染症に対する新しい予防・治療薬チルジピロシンは平成 23 年度に欧州で平成 24 年度には米国でも販売が開始された。それ以来、南米、アジア、アフリカの多くの国でも発売され、現在では世界 60 か国以上で販売されている。最近は、日本、中国、パラグアイで発売が開始され、マレーシアを含むアジア諸国で承認が追加される予定である。

令和 4 年度もその基本理念に立脚して、以下の研究開発事業を引き続き展開する。

1. 薬剤の開発研究

① CPZEN-45

当研究所で発見されたカプラザマイシン（CPZ）類より得られた共通母核構造体カプラゼンの誘導体である CPZEN-45 は、マウスを用いた感染治療試験において薬剤感受性結核菌のみならず超多剤耐性結核菌（XDR-TB）に対しても有効であることが見出された。本化合物は抗酸菌の細胞壁生合成に関与する酵素を特異的に阻害する新規作用機序を有し、またその安全性試験において現在までに特に問題となるような毒性は認められていない。本年度も引き続き、大量供給に向けて外国企業と共同で原料となる CPZ 類の発酵生産法の改良、ならびに CPZEN-45 の工業的化学合成法の開発を進める。併せて、大

量合成を実施し、米国企業、その関連ベンチャー、米国コロラド州立大学および米国国立衛生研究所と共同で CPZEN-45 の抗結核薬としての開発に向けた前臨床試験を拡大・加速させる。さらに近年、先進国において問題が顕在化してきた MAC 症をはじめとする非結核性抗酸菌症に対する治療薬としての CPZEN-45 の前臨床試験を視野に開発研究も継続して進める。（公1）

② 新規アミノグリコシド誘導体 (TS3112)

多くの耐性遺伝子を保有し、ほとんどの抗菌薬が無効であることからスーパー耐性菌として報道されるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）に有効な物質を目的とした創薬研究から、NDM-1 産生の CRE、さらにはアミノグリコシド系抗生物質に高度耐性を示す 16S rRNA メチラーゼ産生菌を含む多くの多剤耐性グラム陰性菌に有効な新規アミノグリコシドを創製した。誘導体の中で特に優れた活性を示す TS3112 に焦点を絞り、多剤耐性グラム陰性菌による難治性感染症に対する新しい治療薬としての開発研究を国内企業と共同で継続する。（公1）

③ 多剤耐性菌に有効な抗菌薬

近年、多くの抗菌剤に耐性を示す多剤耐性菌による感染症が世界の公衆衛生上の大きな問題となっており、抗菌薬の適正使用とともに多剤耐性菌に有効な新規抗菌薬の開発が強く望まれている。2019 年度より国内企業と共同で開始した多剤耐性化が特に問題となっている淋菌や腸内細菌科細菌などのグラム陰性多剤耐性菌に焦点を当てた創薬研究プログラムを継続する。この中で新規天然物の探索を進めつつ、微化研が保有する特徴的な抗生物質を中心に化学修飾を推進することで革新的抗菌薬の創出を目指す。（公1）

2. 薬剤開発へ向けた基礎研究

① 抗細菌感染症薬

- イ) MRSA (VISA) 、XDR-TB、多剤耐性グラム陰性細菌、非結核性抗酸菌、および淋菌を中心とした抗菌スクリーニングを継続する。XDR-TB、非結核性抗酸菌については、狭域スペクトラムであることに焦点をあて探索する。多剤耐性グラム陰性細菌については、細胞外膜を標的とし既存の抗菌薬の効果を増強させる化合物の探索も行う。良好な活性が見出された化合物については合成化学的な創薬研究を実施する。(公1)
- ロ) 病原菌の病原性発現メカニズムを標的とした、阻害剤および拮抗剤を微生物産物およびケミカルライブラリーから探索する。(公1)
- ハ) 抗菌物質に対する変異による耐性獲得のメカニズムを解析し、変異病原体にも有効な薬剤を生物系・化学系の研究者が協力して開発する。(公1)
- ニ) 多剤耐性グラム陰性菌に有効な新規抗菌化合物の精密合成による創製研究を、引き続き国内企業と共同で実施する。(公1)
- ホ) 放線菌の分子育種による抗生物質の生産性向上ならびに新規抗生物質の創製を実施する。(公1)
- ヘ) 多剤耐性グラム陽性細菌に対する新規薬剤開発を目指して、細菌の生育、病原性発現に重要な因子であり、かつヒトにホモログのない酵素群を網羅的にスクリーニングする探索系を構築し、探索を行う。(公1)
- ト) 有望な新規抗菌薬については、その作用メカニズムを解析する。解析系の開発・改良もあわせて行う。(公1)

② 抗がん剤

イ) がん—間質相互作用を利用した抗がん剤の探索研究

がん細胞と間質細胞の相互作用は、がんの増殖、転移、幹細胞の維持、薬剤耐性などに密接に関わる。細胞やマウス個体を用いたがん間質相互作用の解析を行い、新たながん治療戦略の開拓を継続する。また、この相互作用を人為的に制御可能な低分子化合物およびモノクローナル抗体の探索研究を継続する。これまで得られたシーズである放線菌由来の新規化合物および細胞由来生理活性物質については誘導体展開を続けている。(公1)

ロ) 独自の担がんモデルマウスを活用したがん分子標的治療シーズの探索

微化研で開発した遠隔転移を頻発する小細胞肺がんの同所移植モデル等、複数の担がんモデルマウスや個体レベルでのスクリーニング系を活用して新たながん分子標的治療シーズの探索を進める。(公1)

ハ) 細胞を用いた増殖阻害物質の探索研究

多種類の細胞を用い新たな抗がん剤の探索を継続している。また、スフェロイド形成能を標的とした探索系を継続している。(公1)

ニ) がんの代謝を標的とした抗がん剤の探索研究

がんにて特異的な代謝を利用した抗がん剤を探索するとともに、代謝関連因子の機能解析により新たな治療標的分子を開発する。(公1)

ホ) アミノ酸代謝の制御による抗腫瘍免疫誘導剤の探索研究

がん細胞は一部のアミノ酸の代謝を利用し免疫系からの攻撃を回避していることから、がんのアミノ酸代謝を制御する化合物を探索する。(公1)

ヘ) 合成致死を利用した新規抗がん剤の探索研究

乳がん細胞株を用いてがん遺伝子の発現と合成致死を示す低分子化合物を微生物代謝産物および化合物ライブラリーより探索する。(公1)

ト) 脂質生合成酵素を標的とした新規抗がん剤の探索研究

がんの増殖に関わる脂質生合成酵素の機能解析を行い、がんの進展における同酵素の機能的関与を分子レベルで明らかにする。また、同酵素の阻害剤を微生物代謝産物および化合物ライブラリーより探索する。(公1)

チ) 糖タンパク質糖鎖を水解する酵素を標的とした抗がん、抗炎症剤の探索

細胞表面や細胞外基質の糖タンパク質糖鎖を水解し、がんや炎症の進展に関わる酵素の阻害剤を探索する。(公1)

③ 抗ウイルス薬

イ) 抗インフルエンザウイルス薬の探索研究

近年、既存薬に対して耐性を獲得したインフルエンザウイルスの存在が認められたことや、季節性インフルエンザとは抗原性が大きく異なる新型インフルエンザによるパンデミックの脅威などから新規抗インフルエンザウイルス薬の開発は今なお強く求められている。これまでの研究により当研究所所有の化合物の誘導体が既存の抗インフルエンザ薬とは異なる活性メカニズムを有する事が見いだされている。見いだされたインフルエンザウイルス増殖阻害活性を持つ化合物およびその誘導体について阻害機構の解析を継続し、インフルエンザウイルス以外のRNAウイルスへの有効性について検討を行う。また、毒性軽減等を目標とした誘導体合成を継続し、その活性評価を行う。(公1)

ロ) 抗B型肝炎ウイルス薬の探索研究

B型肝炎ウイルスのゲノム複製に焦点を当てた阻害剤の探索研究から、これまでに見出した新規化合物の構造決定・阻害機構の解析を行う。また、ウイルスのライフサイクルの全過程を評価可能なレポーターアッセイを導入し、阻害剤の探索に着手する。(公1)

ハ) 抗新型コロナウイルス薬の探索研究

新型コロナウイルスのゲノム転写複製に必須の酵素を標的とした阻害剤を探索する。得られた阻害活性を持つ化合物について誘導体展開を行うとともに、阻害機構を検証する。また、ウイルス感染細胞を用いた阻害剤の探索を国立感染症研究所と共同で進める。得られた阻害剤は阻害機構の解明に加え、創薬を目指した誘導体展開を行う。(公1)

④ 医薬品の全世界的供給を目指した合成方法論創出

反応基質の同時活性化を可能にする協奏機能型不斉触媒の概念に立脚した新規不斉触媒創製を展開している。従来の触媒と異なり、同時活性化による特異な基質活性化能を発現する本触媒群は、余剰の活性化試薬に頼らない有機合成を可能にし、廃棄物を副生しない環境調和型有機合成を推進する上で鍵となる根幹技術である。本触媒開発は、触媒化学的基礎研究として重要な位置を占めると同時に、既存医薬の革新的製造法へ直結し、実践的応用性も極めて高い。上記触媒群を重要医薬品、生物活性物質の短工程不斉合成研究に応用していくと同時に、柔軟な合成経路構築により構造活性相関研究を展開し、医薬リードの合成的探索研究を推進していく。

イ) 安価なアルキルニトリルを汎用炭素求核剤とする不斉付加反応の開発

アセトニトリルは安価に大量入手可能な2炭素ユニットであり、ニトリルの官能基変換多様性を鑑みると、その汎用不斉付加反応の開発は医薬品の不斉合成に広く利用されうる重要鍵反応となる可能性を秘めている。独自の触媒コンセプトに基づくニトリル活性化機構を駆使し本反応開発を成功へ導き、さらに未だ成功例のない高級アルキルニトリル活用へと一般化を図る。(公1)

ロ) 画期的アミド化触媒の開発

多くの医薬品の部分構造であるアミド結合構築に際し、廃棄物は水のみという高活性アミド化触媒を開発しているが、世界中で使用されることを目指した改良研究、情報発信を積極的に行う。(公1)

ハ) 抗がん物質

沼津支所(現在は第1生物活性研究部と共同研究)で見出された良好な抗がん活性と抗ピロリ菌活性を示す天然物・インターベノリンについて、類縁化合物に関する医薬化学的研究を行っている。抗がん活性を示す類縁体については *in vivo* での効果増強を目指し、構造活性相関研究を継続する。抗ピロリ菌活性を示す類縁体については、開発に向け合成法の効率化を図る。(公1)

ニ) その他生物活性物質の触媒的不斉合成研究

興味深い生物活性を示し複雑な構造を有する天然物に関し、これまで独自に開発を行ってきた触媒的不斉反応を鍵工程とした全合成法の開発を試み、構造活性相関研究に利用する。(公1)

⑤ 創薬ターゲット探索を目指した基盤研究

ウイルス疾患、難治性神経筋疾患の発症機構解明を目指した分子レベルでの研究により新たな薬剤ターゲットの発見を目指す。

イ) ウイルス疾患の発症機構の解明

インフルエンザウイルス、B型肝炎ウイルス、および新型コロナウイルスについて解析を行う。ウイルスコンポーネントの液-液相分離やゲノムRNAに焦点を当てたインフルエンザウイルス増殖機構の解析を行い、新たな薬剤ターゲットの発見につなげる。B型肝炎ウイルスについては、ウイルスのライフサイクルを前期(細胞への吸着・侵入～ゲノムの核内局在化)と後期(ゲノム複製～子孫ウイルスの分泌)に分けて解析し、新たな薬剤ターゲットの発見を目指す。新型コロナ

ウイルスについては、ゲノムの転写複製やパッケージングを阻害する化合物を見出し、これを用いたウイルスの病原機構の解明を目指す（公1）

ロ) 神経筋疾患に対する治療薬開発のための基盤研究

神経筋疾患や加齢を伴う筋疾患では、進行性筋萎縮の初期段階で神経筋接合部（NMJ）の不全や脆弱が知られているが、これまでにNMJを増強する治療法はない。本研究では、東京大学医科学研究所との共同研究で、骨格筋の運動神経支配に必須のシナプスであるNMJの形成・維持における細胞内外シグナルを制御する化合物の探索を目指し、微生物培養物を用いたスクリーニングを行っている。その結果、目的の活性を有する微生物培養物1株を同定し、その粗精製物は、先天性筋無力症モデルマウスにおいて有効性が示唆された。本粗精製物の活性物質を単離精製し、幅広い神経筋疾患に対する治療薬の創製を目指す。さらに、健康寿命延伸を目的とした骨格筋の強化メカニズムの解析（耐糖能抑制、筋タンパク発現促進、脂質制御、ミオカイン分泌制御、ミトコンドリア機能強化など）とその物質の探索を行う。（公1）

ハ) 神経因性疼痛に対する治療薬開発のための基盤研究

神経因性疼痛の持続・悪化に関係すると考えられている酵素に対して良好な阻害活性を示す天然物を発見した。これをリード化合物として、新しいタイプの神経因性疼痛治療薬の開発を目標にした創薬研究を開始する。（公1）

⑥ オートファジーの構造生物学的研究

オートファジーは真核生物に普遍的に保存された細胞内分解システムであり、その異常は神経変性疾患やがんなど重篤な疾病をもたらす。オートファジーを担う因子として40種類以上のAtg蛋白質が同定されているが、それぞれの因子の詳細な機能は不明である。Atg蛋白質群の構造生物学的研究を進めるとともに、精製Atg蛋白質群と人工脂

質膜を用いてオートファジーの諸過程を試験管内で再構成することで、それぞれの因子が担う機能を明らかにする。また得られた構造機能情報に基づき Atg 蛋白質を標的としたオートファジー制御薬剤の開発や、神経変性疾患の予防・治療薬等の開発への展開を目的として、オートファジーを特異的に促進・阻害する化合物の探索も行う。さらに構造生物学的研究を展開し所内の創薬研究を推進する。(公1)

3. 生物資源の供給、生理活性物質のライブラリー化

① 生物資源の供給

種々の自然環境より放線菌と細菌株の収集を行う。収集株を系統分類的・生物活性的な特徴に基づき選別し、液体培養および固体培養を行い、培養液もしくは培養抽出液を作製する。作製したサンプルは研究所内および研究所外の大学、企業などの共同研究先の各アッセイ系へ提供する。(公1)

② ケミカルライブラリーの構築

当研究所で単離同定された生理活性物質およびその周辺化合物を中心にライブラリーの拡充をするとともに利用しやすいように体系的に整備する。③の菌ライブラリーと連携したデータベースを構築する。(公1)

③ 菌ライブラリーの構築

これまでに当研究所で分離された菌株の系統情報の取得、保存株の再整備、データベースの整備を行い、より有用なライブラリーとして構築する。(公1)

④ 冬虫夏草を含む昆虫病原糸状菌代謝産物ライブラリーの構築と供給

生理活性物質の探索源となる冬虫夏草菌を含む昆虫病原糸状菌の収集、培養を行い、代謝産物ライブラリーを調製する。活性物質と菌株の情報と連携した代謝産物解析を行う。代謝産物培養液は研究所内外の研究機関のアッセイ系に提供する。（公1）

4. 環境関連

① 微生物酵素によるクラゲの分解処理および廃水処理

これまでに、微生物酵素による陸揚げされた廃棄クラゲの分解、生じた塩分含有廃液の生物処理に取り組んできた。本技術が発電所などにおいて定期検査の際、配管系から除去された大量の貝類の処理、また近年、日本各地で分布を急速に拡大している特定外来生物カワヒバリガイの廃棄処理にも利用できることがわかった。発電所での実証試験にすでに成功している。環境関連企業に特許実施許諾を行い、本事業を商品化することができた。工業化の目途がたち、現在電力会社数社、食品会社などに対して提案を進めている。昨年度は大手電力会社と共同で、廃水処理の自動化を目標に実証試験機を製作して運用試験を始めた。その他、本技術がバイオマス発電燃料製造時の廃水処理に適用できないか、電力関連会社と共同開発を進めている。（公1）

② 微生物を利用したバイオフィルムの生成抑制

固体表面に微生物が付着して生成するバイオフィルムは、逆浸透膜を利用した海水から淡水製造する際の障害、配管の腐食、養殖産業の高コスト化など数多くの問題をもたらしている。従来のバイオフィルム抑制技術とは異なる、微生物を利用した新開発のバイオフィルム生成抑制技術により、淡水製造のコストを下げることが期待され、公衆衛生の向上に寄与できると考えている。また、逆浸透膜に付着したバイオフィルムは、次亜塩素酸ナトリウム溶液によって間欠的、連続的に殺菌洗浄がなされている。ところが逆浸透膜素材は、次亜塩素酸ナトリウム溶液洗浄により劣化し塩阻止率

と水透水量の増加を引き起こす。上記バイオフィルム抑制技術の他に、微生物代謝産物を利用した膜素材を劣化させない新たな洗浄剤の開発を行っている。本技術を関連企業、大学に提案している。(公1)

5. 知的財産、広報活動、試薬販売

① 特許、契約書

知的財産の保護・活用のため、特許取得・既存特許の管理・ライセンス活動を行う。また、産官学連携のため共同研究契約書、共同出願契約書等を作成・管理する。

(公1)

② 広報活動

パンフレットの作成、ホームページの更新、プレスリリース等の広報活動を継続する。(公1)

③ 試薬販売

知的財産の活用の一つとして、保有する酵素阻害剤等の微生物由来生理活性物質等について試薬としての販売を促進する。(収1)

6. 学術振興

内外の博士研究員、大学院生、卒研生を受け入れ、教育および研究指導を継続するとともに中高生の職業体験等にも協力する。内外の関連分野の識者講演会開催を継続する。(公1)

7. 寄付

抗生物質研究の推進団体に以下の寄付を行う。

イ) 国際抗菌化学療法学会 (ISAC) 1,200 千円

Umezawa Hamao 記念賞 (管1)

ロ) 慶應義塾大学理工学部応用化学科 3,000 千円

微生物生産物の科学的研究 (管 1)

ハ) 公益財団法人日本感染症医薬品協会 500 千円

住木・梅澤記念賞基金預金として (管 1)

8. 梅澤濱夫記念館の利用促進

当財団創始者梅澤濱夫博士の業績を顕彰するとともに、当財団の沿革、現状およびわが国における抗生物質研究の経緯等を広報するため、梅澤濱夫記念館（本館、世田谷区玉川）および、梅澤濱夫記念館目黒（HUM）を積極的に利用する。（公 1）

9. ICT 業務の組織化

年々複雑化する ICT 業務を効率的に進めるために、従来の委員会組織から専門部門として知的財産情報部の下に情報システム室（仮称）を新設し、上席室長を置く。
(公 1)