

## 1. 薬剤の開発研究

### (1) チルジピロシン (P-MT、製品名 : Zuprevo)

本薬剤を有効成分とする製剤 Zuprevo は、2011 年に欧州でウシ呼吸器病 (BRD) の予防・治療薬およびブタ呼吸器病 (SRD) の治療薬として、2012 年に米国とカナダで BRD の予防・治療薬として販売が開始された。それ以来、南米やタイ、韓国、ベトナムなどのアジア諸国でも発売された。最近では、日本、中国、パラグアイで発売され、現在世界 60 か国以上で販売されている。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。(知的財産情報部) (公 1)

### (2) CPZEN-45

カプラザマイシン (Caprazamycin) 類の共通母核であるカプラゼンの誘導化により創製された 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 (H37Rv) 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いだされた。本化合物はこれまでの抗結核薬とは異なる標的酵素を阻害することで、結核菌の細胞壁の新規合成を妨げることが明らかとなった。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。昨年度に引き続き、本化合物の抗結核薬としての実用化に向けて前臨床試験を継続した。さらに臨床試験の実施を見据えて、工業的な大量供給法の開発を外国企業と進めた。併せて、非結核性抗酸菌症に対する治療薬としての開発研究も継続して実施した。(第 2 生物活性研究部、創薬化学研究部、外国企業、米国国立衛生研究所、米国コロラド州立大学) (公 1)

### (3) 新規アミノグリコシド誘導体

多くの耐性遺伝子を保有し既存の抗菌薬が無効であることからスーパー耐性菌と呼ばれるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) に有効な物質を目標とした合成的探索研究から新規アミノグリコシド誘導体を創製した。高次評価を進めた結果、誘導体の中でも特に、TS3112 は NDM-1 産生の CRE のみならず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対して優れた活性を示すことが見いだされた。多剤耐性グラム陰性菌による難治性感染症の新しい治療薬としての開発を目指して、国内企業と TS3112 の共同開発研究を実施した。現在優良な導出先をグローバルに探索中である。(創薬化学研究部、第 2 生物活性研究部、国内企業) (公 1)

### (4) 多剤耐性菌に有効な抗菌薬

近年、多くの抗菌薬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抗菌薬の開発が強く望まれている。一昨年度より、特に多剤耐性化が問題となっているグラム陰性耐性菌に焦点を当てた創薬研究プログラムを国内企業と共同で開始した。本年度は研究対象を難治性感染症の起因菌である非結核性抗酸菌に対象を広げ、既存の抗結核菌活性化化合物の誘導体化および微生物由来の2化合物の解析等の創薬研究を実施した。(第2生物活性研究部、創薬化学研究部、国内企業)(公1)

## 2. 薬剤開発に向けた基礎研究

### 2.1 抗感染症薬

#### (1) 抗菌薬の探索研究

- 1) **MRSA-VRE** 評価系、アミノグリコシド耐性菌評価系、多剤耐性淋菌評価系、ヘリコバクターピロリ評価系、抗酸菌評価系等の各種評価系を用い抗生物質の探索および評価を行った。(第2生物活性研究部)(公1)
- 2) 前年度に引き続き、**16S rRNA** メチラーゼ産生アミノグリコシド系抗生物質耐性菌を被検菌とし、天然からの新規アミノグリコシド系抗生物質の探索および新規誘導体の合成とその評価研究を行った。(第2生物活性研究部、創薬化学研究部、国立国際医療研究センター、国立感染症研究所)(公1)
- 3) 植物病に対して防除効果を示す細菌二成分制御系(**TCS**)阻害剤シグナマイシンをリードとした探索研究を行い、クロストリジウム属菌に対し選択性の高い化合物を新たに見出した。動物実験の結果などをもとに今後の展開について検討している。(第2生物活性研究部、岡山大学、近畿大学)(公1)
- 4) 放線菌等の有用物質生産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生を進めている。うち1株について、遺伝子操作により抗生物質の産生量を高めることに成功している。(第2生物活性研究部)(公1)
- 5) 超多剤耐性グラム陰性菌に有効な新規抗菌化合物の探索を微化研ケミカルライブラリーおよび微生物ライブラリーより行い、いくつかの化合物については作用機序解析を開始している。(第2生物活性研究部、創薬化学研究部、国立感染症研究所、東北大学、国内企業)(公1)
- 6) 果樹等に対する新規農薬の創製を目指し、アミノグリコシド系抗生物質を用いた合成的創薬研究を行った。(創薬化学研究部、第2生物活性研究部)(公1)
- 7) 抗酸菌に有効な薬剤の合成的探索研究  
微化研所有のライブラリーから得られた天然物を母体とした構造活性相関研

究により新たな抗酸菌症薬の探索を行っている（沼津支所、第2生物活性研究部、創薬化学研究部）。（公1）

- 8) 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の構築を進めている。（第2生物活性研究部）（公1）

(2) 抗ウイルス薬の探索研究

1) 抗インフルエンザウイルス薬の探索研究

微化研所有ライブラリーからのスクリーニングにより得られたインフルエンザウイルスの増殖を阻害する化合物についてマウスにおける代謝機構を解明し、代謝安定な誘導体を見出した。また、種々のRNAウイルスの増殖を阻害する分子機構の解明を進めている。（創薬化学研究部、第2生物活性研究部、第3生物活性研究部、長崎大学）（公1）

2) 抗B型肝炎ウイルス剤の探索研究

アデノウイルスベクターによるB型肝炎ウイルスゲノム複製評価系を用いて微生物培養液から見出した新規化合物について、構造を決定するとともに作用機序を明らかにした。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(HBV/NLアッセイ)を用いて化合物ライブラリーをスクリーニングし、感染初期過程を阻害する化合物を見出した。さらに持続感染の本体である核内cccDNAを簡便に評価するアッセイ系の開発を進めている（第2生物活性研究部、第3生物活性研究部、構造生物学研究部、分子構造解析部、国立国際医療研究センター国府台病院）（公1）

3) 抗SARS-CoV-2薬の探索研究

SARS-CoV-2薬の開発に向けたリード化合物探索のために、ウイルスゲノムの転写複製に必須な酵素を標的として化合物ライブラリーおよび微生物培養液のスクリーニングを行った。とくにウイルスプロテアーゼに阻害作用を見出した微生物培養液に焦点を絞って、活性本体の同定を進めている。一方、化合物ライブラリーについて、ウイルス感染細胞を用いた阻害剤の探索を感染研と共同で行い、得られたヒット化合物について詳細な解析を進めている。（第2生物活性研究部、第3生物活性研究部、有機合成研究部、構造生物学研究部、国立感染症研究所）（公1）

## 2.2 抗がん剤

(1) 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における相互作用を利用し、新たながん治療のための分子標的的研究を行うとともに、この相互作用を制御する低分子化合物の探索

研究を継続している。胃がん細胞と間質細胞の共培養スクリーニング系から発見した新規化合物インターベノリンについては、抗がん活性の作用機構を明らかにし、高活性体の創製を継続している。また、顕著な抗ピロリ菌活性を示した誘導體については導出活動を行っている。さらに、新たな探索系として間質細胞によるがん細胞の足場非依存増殖の促進を利用し、新規化合物を見出した。一方、がん転移およびがん幹細胞を制御する分泌因子として肝臓間質細胞から同定した PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) が、大腸がんの増殖性の亢進に寄与することを見出し、PAI-1 ノックアウトマウスを作製した。PAI-1 ノックアウトマウスは、野生型に比べて大腸がんの肝転移が顕著に減少した。これらの結果から、PAI-1 は大腸がんの肝転移を正に制御することが示唆された。現在、PAI-1 によるがんの悪性化機構の詳細を解析中である。(第 1 生物活性研究部、第 3 生物活性研究部、沼津支所、動物施設、有機合成研究部、京都薬科大学、東北大学) (公 1)

- (2) 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  
今年度も引き続き、小細胞肺がんの転移を促進する膜タンパク質の機能を解析した。また、核酸医薬の評価のために、腹膜播種モデルを構築した。(沼津支所) (公 1)
- (3) 悪性脳腫瘍、神経膠芽腫抑制物質単離を目指した *EGFRvIII* 阻害物の探索研究  
*EGFRvIII* を過剰発現させたマウス繊維芽細胞を用いて足場非依存的増殖を指標とするがん原性 *EGFRvIII* 阻害物質スクリーニングを行い、低分子化合物を得た。活性物質がヒト脳腫瘍細胞内で *EGFRvIII* タンパクレベルを抑制し、がん幹細胞としての性質も抑制することを明らかにした。本化合物は *EGFRvIII* および *EGFR* (野生型) の細胞内取り込みを促進することから *EGFR*-ADC 活性促進効果が期待され、現在検討中である。(第 1 生物活性研究部、有機合成研究部) (公 1)
- (4) がんの代謝を標的とした抗がん剤の探索研究  
がん細胞で亢進している代謝経路を標的とした阻害剤を開発する目的で、中心代謝系に関連する酵素に対する阻害剤を探索した。無機金属の一種が本酵素に対して強い阻害活性を示すことを明らかとした。  
また核酸代謝物が腫瘍免疫に抑制的に働くことから、本年度は微生物培養液および化合物ライブラリーより、核酸関連酵素の阻害剤を探索した。その結果、放線菌より 4 種類のペプチドを単離し、そのうちの 1 つの構造を明らかにした。現在、残り 3 種のペプチドの構造解析および阻害メカニズムを検討している。(沼津支所、分子構造解析部) (公 1)
- (5) 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

がん細胞表面や細胞外マトリックスのヘパラン硫酸糖鎖を水解するヘパラナーゼは、がんの増殖・転移を抑制する標的として重要である。当研究所で開発されたヘパラナーゼ阻害剤を生化学試薬販売用として合成した。また類縁構造を持つ阻害剤の合成による探索を行った。(沼津支所) (公1)

(6) 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

一部のアミノ酸誘導体は腫瘍免疫に抑制的に作用することから、セルベースの系でアミノ酸誘導体の産生を抑制する化合物を探索した。その結果、化合物 A が目的の活性を有することを見出した。マウス血清での安定性試験および薬物動態試験等により、化合物 A の代謝物である化合物 H が活性本体であることが推定されたことから、化合物 H をベースとした誘導体を合成し、その作用について検討している。(有機合成研究部、沼津支所) (公1)

(7) 合成致死を利用した新規抗がん剤の探索研究

これまでに、がん遺伝子 *c-Myc* と合成致死を示す低分子化合物を得ているが、本年度はその誘導体を合成しマウス *Xenograft* モデルにおいて有意差を持って抗腫瘍作用を示す化合物を得ることができた。(沼津支所、慶應義塾大学) (公1)

(8) 脂質生合成酵素を標的とした新規抗がん剤の探索研究

がん治療の標的分子としての POC を確立するために、がんの増殖に関わる脂質生合成酵素をノックアウトしたがん細胞株を CRISPR-Cas9 法を用いて作成した。ノックアウト細胞は親株よりも顕著な増殖の低下を示した。そこで本脂質生合成酵素の阻害剤を微生物代謝産物より探索した。(沼津支所) (公1)

(9) がん治療に対する薬剤耐性化の克服を目指した研究

PARP 阻害剤に対する薬剤耐性を獲得した卵巣がん細胞株を樹立し PARP 阻害剤の耐性獲得機構の解明を試みた。結果、薬剤耐性株において転写共役因子 X の液・液相分離形成が観察され、分子 X の液滴形成を阻害することにより薬剤耐性化が解消された。さらに、薬剤耐性化分子機構の一端として、分子 X が液滴形成依存的に DNA 二本鎖切断修復を担う遺伝子群の発現量を増加させ、DNA 修復機構を活性化させることが重要であることを明らかにした。

(第3生物活性研究部) (公1)

## 2.3 医薬品の全世界的供給を目指した合成

- (1) ニトリルを直接求核種前駆体に用いる高難度反応の開発に挑み、プロピルニトリルやブチロニトリルを用いるイミンへの触媒的不斉付加反応を開発した。(有機合成研究部) (公1)
- (2) カルボン酸とアミンからの脱水縮合による触媒的なアミド形成反応に有効な

新規ホウ素触媒骨格を見出し、条件最適化により広範な基質群に対して実用的な環境調和型アミド合成法を提供することを確認した。(有機合成研究部)  
(公1)

## 2.4 ウイルス疾患の発症機構解明の基礎研究およびその応用

### (1) インフルエンザウイルス研究

インフルエンザウイルスは8本に分節化されたRNAゲノムを持つことから、新たな創薬ターゲットとして、ウイルスタンパク質の液-液相分離と機能の関係について解析を行っている。分節化されたウイルスゲノムは感染細胞内で形成される液滴で相互作用ネットワークを形成することを明らかとした。(第3生物活性研究部、構造生物学研究部)(公1)

### (2) B型肝炎ウイルス研究

新たに導入したHBV/NLアッセイにより見出した化合物(感染初期過程を阻害)について、阻害機構の詳細を解析している。また、持続感染の本体である核内cccDNAを減少させる新たな創薬ターゲットの同定を目的として、cccDNA量を簡便に評価・追跡するアッセイ系の基盤を構築した。(第3生物活性研究部、第2生物活性研究部)(公1)

## 2.5 オートファジーの構造生物学的研究

(1) 液-液相分離を介した非膜型オルガネラの形成は、近年、生命科学・医薬学において注目を集めている。液-液相分離を形成するオートファジー関連タンパク質について高速原子間力顕微鏡、蛍光顕微鏡、クライオ電子顕微鏡などの解析を行っている。(構造生物学研究部)(公1)

(2) マイトファジーは、不良なミトコンドリアをオートファジーにて選択的に分解することで細胞の健康維持に寄与する。マイトファジー関連タンパク質の構造および機能について、X線結晶構造解析、電子顕微鏡、蛍光顕微鏡、核磁気共鳴法などの解析を行っている。(構造生物学研究部)(公1)

(3) オートファジー制御薬剤の開発を目指して、微生物培養液から化合物の探索を行っている。(構造生物学研究部、第2生物活性研究部)(公1)

## 2.6 微生物感染を基盤とした発がん機構の研究

(1) ピロリ菌感染を基盤とした胃がん発症機構の解明を目指している。本年度はピロリ菌が産生するがんタンパク質CagAが新規の細胞内シグナル経路に与える影響を解析した。また、ピロリ菌CagAの作用に着目した新規の胃がんマウスモデルの開発のために、沼津支所に複数種の遺伝子改変マウスを新たに導入し、それらの交配を進めた。(第3生物活性研究部、沼津支所)

(公 1)

- (2) ピロリ菌 CagA と細胞内標的分子との複合体機能を明らかにするため生化学的・構造学的解析を実施した。高速原子間力顕微鏡を用いた解析より、特定の CagA サブタイプに依存的な複合体形成様式の知見を得た。(第 3 生物活性研究部、北海道大学) (公 1)
- (3) CagA の病原活性発揮に関わる発がん性宿主因子を標的とした選択的阻害剤開発を実施した。スクリーニングで得られたヒット化合物に基づき、活性向上ならびに物性改善のための有機合成展開を通して構造活性相関解析を進めている。(第 3 生物活性研究部、有機合成研究部) (公 1)

## 2.7 冬虫夏草菌類を含む昆虫病原糸状菌代謝産物ライブラリーの供給

冬虫夏草菌類などの昆虫病原糸状菌代謝産物からの生理活性物質の探索

- (1) 生理活性物質の探索源となる冬虫夏草類の採取、菌の分離、培養を行い、代謝産物をライブラリー化し供給している。本年度は培養抽出物 400 サンプルを所内へ配布し、適宜再培養サンプルを提供した。分離株については、5.8S rDNA ITS 領域の配列から分離菌株の同定を行い、菌ライブラリーの構築を行った。  
LC/MS/MS を用いて培養産物や冬虫夏草個体抽出物のメタボロミクスを行った。(沼津支所、分子構造解析部) (公 1)

## 2.8 難治性神経筋疾患治療薬

難治性神経筋疾患に対する治療薬を目指した基盤研究

- (1) 神経筋疾患に共通する病態の一つとして神経筋接合部の脆弱がある。本研究では、神経筋接合部の足場となるアセチルコリンレセプターの凝集活性を向上させる化合物スクリーニングから得られた有望なヒットブロス 1 株について、生産菌の培養検討、活性物質の精製と分析および動物実験の再現性を確認した。生産菌の培養検討では、固体培養および液体培養の検討を行い、固体培養では、オートミール添加条件と培養日数の検討により生産力価の向上がみられた。液体培養は引き続き検討中である。活性物質の精製では、候補物質である 3 つの分子量約 6000 物質は、粗精製物のプロナーゼ処理により 1 分子に収束し、3 つの化合物が類縁体であることが示唆された。さらに、候補物質 3 分子に対し還元アルキル化によってそれぞれ SS 結合を 2 つ有することが判明し、ペプチド様の構造が示唆された。動物実験では、比活性の向上した粗精製物を用いた連日長期皮下投与において先天性筋無力症モデルマウスに対する延命効果が 56 日まで達した。(第 3 生物活性研究部、第 2 生物活性研究部、構造生物学研究部、分子構造解析部、東京大学医科学研究所) (公 1)

- (2) 先行研究において難治性神経筋疾患である脊髄性筋萎縮症の原因遺伝子産物である SMN 蛋白質の新規測定法を開発した。この測定法に基づいた特許（特許 06115979, 特許 06671664）を取得し、国内企業と医薬品診断薬を目指した共同開発を継続している。（第 3 生物活性研究部、東京女子医科大学、国内企業）（公 1）

## 2.9 機能性オリゴ糖類縁体化合物

機能性オリゴ糖類縁体化合物の実用化に向けた検討

- (1) 酵素難分解性の trehalose 類縁体化合物の研究室レベルでの大量生産法を確立し、各種の誘導体化合物を合成した。これらについて、脳卒中や神経変性疾患治療薬としての適性評価や、試薬や各種材料としての実用化に向けた検討を行っている。（第 1 生物活性研究部、第 2 生物活性研究部、動物施設、分子構造解析部、有機合成研究部）（公 1）

## 3. 生物資源供給、生理活性物質のライブラリー化

### 3.1 生物資源の供給

- (1) 菌培養抽出液の提供

放線菌と細菌を合わせて 751 株について液体培養および固体培養を行った。本培養液および培養抽出液 3,991 サンプルを所内および所外の共同研究先へ提供した。（第 1 生物研究活性部、第 2 生物活性研究部、第 3 生物活性研究部、沼津支所、出光興産、エス・ディー・エス バイオテック）（公 1）

- (2) 所内外へサンプルの再提供を以下の通り行った。（延べ数）

- ・所内 1,684 サンプル、うち 46 サンプルは再培養サンプル。
- ・所外 3,191 サンプル、うち 34 サンプルは再培養サンプル。

（第 1 生物研究活性部、第 2 生物活性研究部、第 3 生物活性研究部、沼津支所、エーザイ、出光興産、エス・ディー・エス バイオテック、東大、新潟大）（公 1）

- (3) 精密質量を用いた微生物培養物の LC/MS/MS データ解析について、精密質量・保持時間データベースの更新とともに MS/MS データベースの構築も行うことで培養液のメタボローム解析を行っている。（分子構造解析部、第 2 生物活性研究部）（公 1）

### 3.2 ケミカルライブラリーの構築

- (1) これまで当研究所で単離同定された天然化合物および周辺化合物、新規合成物を中心にライブラリー化を行い、新たに 1,380 物質を登録した。（第 2 生物活性研究部）（公 1）



- (2) 所内外へ化合物の供給を以下の通り行った。(同一物質の複数提供含む)
- ・ 所内 82サンプル(粉体)、4,517サンプル(DMSO溶液)
- 所外 11サンプル(粉体) (第2生物活性研究部) (公1)
- (3) 化合物の周辺情報を一括管理するため、データベースソフトを導入し、再登録作業を進めると同時に、化学構造不明のものは、適宜 NMR、MS を測定する等、情報の精査を実施中である。(第2生物活性研究部) (公1)

### 3.3 菌ライブラリーの構築

新規分離株の収集として落葉およびアリに加えて植物、土壌からの分離を行っている。土壌については新規分離法を用いて従来株との差別化を図っている。本年度は1,246株(土壌:657、落葉:383、植物:206)取得した。分離株については16S rDNA部分配列取得を行い、それにより培養株の選別を行っている。

保存株の活用については、16S rRNA遺伝子配列の大量取得法の検討を行うと同時に、保存株の復元、従来法による16S rRNA遺伝子配列の取得およびバーコード付きチューブへの再凍結保存を行っており、本年度は5,000株の処理・配列決定を行った。さらに、配列情報から希少株と判断された株については順次、菌培養抽出液作製を行っている。ブロスサンプル・菌株・生産物のデータベースの改良を継続している。(第2生物活性研究部) (公1)

## 4. 環境関連

### 4.1 微生物酵素によるクラゲの分解処理および廃水処理

海洋微生物が産生する廃棄物分解酵素および新たに開発した塩分含有廃水処理技術を、発電所で陸揚げしたクラゲ類の分解処理・廃水処理に適用する検討を進めている。電力関連会社には特許の実施許諾を行い、当該技術の利用および技術移転を行った。これまでに大手電力会社で実証試験を進めてきている。(沼津支所、国内企業) (公1)

### 4.2 微生物を利用したバイオフィルムの生成抑制

逆浸透膜上に生成するバイオフィルムの酵素による除去技術開発を進めている。数社工場(電機、医薬品製造業など)から提供を受けた使用済み廃棄膜からバイオフィルムを生成する微生物を分離し、これを除去する酵素産生微生物を探索した。化学工業会社と共同で酵素生産、処理条件の最適化を行って実証試験に進めた。(沼津支所、国内企業) (公1)

## 5. 知的財産、広報事業

### 5.1 知的財産

本年度の特許出願数 3 件（国内特許 2 件、国外特許 1 件）であった。（公 1）

### 5.2 広報事業

下記の媒体にて研究所の概要、研究内容、研究成果を発信した。本年度のニュースリリースおよび当研究所が取り上げられた新聞発表等の詳細は別紙

- ・パンフレット
- ・ホームページ
- ・ニュースリリース（公 1）

### 5.3 試薬販売

保有する酵素阻害剤等の微生物由来生理活性物質について、国内外試薬メーカーを通じ販売を行っている。（収 1）国内試薬メーカーと共同での微生物由来重要生理活性物質の補填事業を継続している。（公 1）

## 6. 学術振興

### 6.1 教育および研究指導

国内外の博士研究員、大学院生、卒業研究生等を受け入れ、教育および研究指導を行った。（公 1）

#### (1) 教育

慶應義塾大学薬学部一年生早期教育プログラム講義（2022.5.24）（公 1）

#### (2) 研究員の受け入れ

研究指導の本年度受け入れ状況を下記に記す。（うち海外からの受入数）

研究員の受入れ

- |             |         |
|-------------|---------|
| ・博士研究員      | 2 名 (1) |
| ・大学院生       | 2 名     |
| ・学部生        | 6 名     |
| ・JSPS 特別研究員 | 1 名     |

（公 1）

### 6.2 研究所講義

#### (1) The Challenge of Hypothesis Building from Multi-Omics: The Case of Alzheimer's Disease

小田吉哉先生（東京大学大学院医学系研究科）

於 微化研（Web 講演）（2022.4.15）

#### (2) 糖尿病治療の現状と展望

植木浩二郎 先生 (国立国際医療研究センター研究所 糖尿病研究センター長)

於 微化研 (Web 講演) (2022.7.8)

- (3) 一流誌にアクセプトされる論文作りの Tips

畠山昌則 先生

於 微化研 (Web 講演) (2022.10.14)

- (4) 感染における病原体脂質と免疫受容体の攻防

山崎 晶 先生 (大阪大学 微生物病研究所 分子免疫制御分野教授)

於 微化研 (Web 講演) (2022.12.2)

- (5) 中枢神経系疾患における免疫細胞の解析

伊藤美菜子 先生 (九州大学生体防御医学研究所 アレルギー防御学分野准教授)

於 微化研 (Web 講演) (2023.1.20)

### 6.3 所内研究開発費の公募開始および SR 制度の実施

- (1) 2022 年より微化研研究開発費 (外部資金獲得を目指した萌芽的研究支援、および重点領域を加速発展させる研究支援) の公募を開始し、それぞれ 5 件、2 件を採択した。(公 1)
- (2) 研究所に受け入れた大学院生のために、Student researcher (SR) システムを設置し、2 名に経済的支援を実施した。(公 1)

## 7. 寄附金支払い

以下寄附金を支給した。

- |                                     |          |
|-------------------------------------|----------|
| ・ 国際抗菌化学療法学会<br>(Umezawa Hamao 記念賞) | 1,490 千円 |
| ・ 慶應義塾大学<br>理工学部応用化学科研究費            | 3,000 千円 |
| ・ 公益財団法人日本感染症医薬品協会<br>住木・梅澤記念賞基金預金  | 500 千円   |

(管 1)

## 8. 梅澤濱夫記念館の利用促進

梅澤濱夫記念館目黒 (HUM) の設立

新研究棟隣接地に、わが国における抗生物質研究のパイオニアである当会設立者の梅澤濱夫博士を紹介するとともに、現在の微生物化学研究会をご理解頂くために梅澤濱夫記念館目黒を開設した。(2017 年 8 月)

世田谷区玉川の梅澤濱夫記念館とともに両館において梅澤博士の足跡を辿ることが可能となった。

本年度の来場者数は両館で 37 名であった。(公 1)

## 9. 外部評価委員会の設置

公益法人として医薬品の開発研究およびその関連事業を効率的に実施するために、2018 年度外部評価委員会を設置した。評価委員は 11 名で構成され、微生物化学研究所の研究水準の向上および組織の活性化に資する提言が行われた。本年度も、年 1 回開催される研究検討会へ小田委員(副委員長)が参加し、研究所の研究内容の全容を把握し、助言を受けた。(公 1)

## 10. 主要機器の使用状況

### (1) 核磁気共鳴(NMR)スペクトルの測定

微生物化学研究所に設置されている 2016 年導入の日本電子製 ECZ600R 型 NMR 装置の本年度の測定数は、1,299 件であった。

2017 年 10 月導入のブルカー社製 AVANCEIII 600 型 NMR 装置の本年度の測定数は、1,863 件であった。2012 年 10 月導入ブルカー社製 AVANCE III HD 400 型 NMR 装置の本年度の測定数は、7,349 件であった。

沼津支所に設置されている 2010 年導入の日本電子製 ECS400 核磁気共鳴装置の測定数は、63 件であった。

### (2) 液体クロマトグラフィー/質量分析スペクトル(LC/MS/MS)の測定

微生物化学研究所に設置されている 2007 年 7 月導入のサーモフィッシャーサイエンティフィック社製 LTQ Orbitrap 質量分析計は、老朽化のため 2022 年 5 月に廃棄し、同月サーモフィッシャーサイエンティフィック社製 Q Exactive Plus 質量分析計を中古で導入した。本年度の測定数は、それぞれ 328 および 3,366 件であった。

サーモフィッシャーサイエンティフィック社製液体クロマトグラフィー/質量分析装置(Accela/LTQ XL)(2007 年 9 月導入)の本年度の測定数は、971 件であった。

### (3) 質量分析スペクトル(MS)測定

微生物化学研究所に設置されている 2002 年度導入の日本電子製 T100LC 質量分析装置の本年度の測定数は、6,195 件であった。

微生物化学研究所に設置されている 2019 年 4 月導入の島津製作所製 MALDI-8020 質量分析計の本年度の測定数は 59 件であった。

2022 年 3 月導入の島津製作所製 LCMS-8060NX 質量分析計の本年度の測定数は、553 件であった。

- (4) 走査型電子顕微鏡の撮影  
微生物化学研究所に設置されている日立 SU1510 型を用いて合計 94 枚の写真撮影を行った。機械は順調に運転されている。
- (5) 透過型電子顕微鏡の撮影  
日本電子 JEM-1400Flash 型 (2019 年 11 月導入) は順調に稼働している。人工脂質膜、精製タンパク質、MicroED 等の撮影を合計 365 枚測定した。
- (6) 大型微生物培養装置  
微生物化学研究所に設置されている (株) 丸菱バイオエンジニアリング社製 MSJ-U3 30L 型、MPF-U3 200L 型 (1992 年度日本自転車振興会補助金) および MPF-U 600L 型ジャーファーマンターは、順調に稼働している。本年度に運転された回数は、MSJ-U3 30L 型が 44 回、MPF-U3 200L 型が 5 回、MPF-U 600L 型が 2 回である。
- (7) 液体シンチレーションカウンター  
微生物化学研究所に設置されている液体シンチレーションカウンター Tri-Carb2800TR (パーキンエルマー社) は順調に稼働している。本年度は 252 サンプルの測定を行った。
- (8) 原子吸光装置  
2009 年 3 月に微生物化学研究所に設置。2015 年 7 月に管理者異動に伴い、装置を沼津支所へ移設した。電力会社との共同開発に関連した廃水処理の検討に用いている。
- (9) X線構造解析装置  
微生物化学研究所に設置されている 2018 年 7 月に導入のリガク XtaLab Synergy custom はタンパク質結晶のキャラクタリゼーションおよび回折データ収集、低分子化合物の回折データ収集、構造解析に利用している。本年度、56 種類の低分子化合物の結晶について回折データ収集および構造決定に成功した。また 20 種類のタンパク質結晶のスクリーニングに利用した。
- (10) ナノリッター分注システム (TTP LabTech mosquito)  
2011 年 6 月、微生物化学研究所に設置。タンパク質および低分子化合物の結晶化条件スクリーニングに利用している。本年度中に 3,000 条件の結晶化条件検討に使用した。
- (11) *In vivo* イメージングシステム・オリンパス OV110  
2007 年 11 月沼津支所に設置。蛍光タンパク質 GFP を安定導入したヒトがん細胞株を免疫不全マウスの皮下および同所に移植した系を用いて、がん転移実験や医薬シードによる抗がん実験の評価に利用している。
- (12) 液体クロマトグラフィー/質量分析スペクトル (LC/MS/MS) の測定  
沼津支所に 2012 年 12 月導入のサーモフィッシャーサイエンティフィック社

製 Q Exactive 質量分析計の本年度の測定数は 1,463 件であった。

## 11. 微生物化学研究等に関する国際交流

### 11.1 国際学会などへの出席（詳細は別紙に添付した）

国際学会などへ出席し、研究成果の発表および研究連絡・情報交換などを行った。（公 1）

### 11.2 海外からの来訪者

(1) Dr. Ari Nowacek (AN VENTURES)

於 微化研 (2023.3.30)

(2) Mr. Ken Horne (AN VENTURES)

於 微化研 (2023.3.30)

## 12. 対外的な研究発表（一部詳細は別紙に添付した）

・ 学会雑誌などの発表論文	46 報
・ 招待講演	26 件
・ 学会発表	46 件
・ 特許出願 国内特許	2 件
・ 特許出願 国外特許	1 件
・ 受賞	7 件

別紙

(1) 学会雑誌などへの発表論文

- (1) TrMab-6 exerts antitumor activity in mouse xenograft models of breast cancers.  
T. Tanaka, T. Ohishi, M. Saito, M. Kawada, M. K. Kaneko and Y. Kato  
Monoclon Antib Immunodiagn Immunother.  
41, 32-38 (2022), doi:10.1089/mab.2021.0056. PMID: 35225665
- (2) Mouse gastric epithelial cells resist CagA delivery by the *Helicobacter pylori* type IV secretion system.  
R. Shrestha, N. Murata-Kamiya, S. Imai, M. Yamamoto, T. Tsukamoto, S. Nomura and M. Hatakeyama  
International Journal of Molecular Sciences, 23, 2492 (2022), doi: 10.3390/ijms23052492
- (3) ピロリ菌 CagA による BRCA1 抑制と Hit-and-Run 型胃発がん機構  
畠山昌則  
感染・炎症・免疫 52, 42-45 (2022)
- (4) Involvement of microRNA modifications in anticancer effects of major polyphenols from green tea, coffee, wine, and curry.  
T. Ohishi, S. Hayakawa and N. Miyoshi  
Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 62, 2038540 (2022),  
<https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2038540>
- (5) Rediscovery of 4-trehalosamine as a biologically stable, mass-producible, and chemically modifiable trehalose analog.  
S. Wada, H. Arimura, M. Nagayoshi, R. Sawa, Y. Kubota, K. Matoba, C. Hayashi, Y. Shibuya, M. Hatano, Y. Takehana, S. Ohba, Y. Kobayashi, T. Watanabe, M. Shibasaki, and M. Igarashi  
Advanced Biology, 6, 2101309 (2022), <https://doi.org/10.1002/adbi.202101309>
- (6) Synthesis and antiviral activity of formycin derivatives with anti-influenza virus activity.  
H. Takada, N. Takizawa, S. Shibasaki, H. Asaba, M. Igarashi, M. Shibasaki and Y. Takahashi  
Bioorganic & Medicinal Chemistry, 57, 116613 (2022)
- (7) *Helicobacter pylori*-induced DNA double-strand break in the development of gastric cancer.  
N. Murata-Kamiya and M. Hatakeyama

- Cancer Science, 113, 1909-1918 (2022), doi: 10.1111/cas.15357
- (8) Transgenically expressed *Helicobacter pylori* CagA in vascular endothelial cells accelerates arteriosclerosis in mice.  
K. Tahmina, N. Hikawa, A. Takahashi-Kanemitsu, C.T. Knight, K. Sato, F. Ito and M. Hatakeyama  
Biochemical and Biophysical Research Communications, 618, 79-85 (2022), doi: 10.1016/j.bbrc.2022.06.010
- (9) Kinase activity of PAR1b, which mediates nuclear translocation of the BRCA1 tumor suppressor, is potentiated by nucleic acid-mediated PAR1b multimerization.  
H. Nishikawa, P. Christiany, T. Hayashi, H. Iizasa, H. Yoshiyama and M. Hatakeyama  
International Journal of Molecular Sciences, 23, 6632 (2022), doi: 10.3390/ijms23126634
- (10) Antitumor activities in mouse xenograft models of canine fibroblastic tumor by defucosylated anti-EGFR monoclonal antibody.  
N. Goto, H. Suzuki, T. Ohishi, A. Harakawa, G. Li, M. Saito, J. Takei, T. Tanaka, T. Asano, M. Sano, M. Kawada, M. Kaneko, and Y. Kato  
Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy, 42 (2022) doi: 10.1089/mab.2021.0059, <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2022>
- (11) Synthesis, gene silencing activity, thermal stability, and serum stability of siRNA containing four (S)-5'-C-aminopropyl-2'-O-methylnucleosides (A, adenosine; U, uridine; G, guanosine; and C, cytidine).  
R. Kajino, S. Sakamoto and Y. Ueno  
RSC Advances, 12, 11454 (2022), doi.org/10.1039/D2RA00705C
- (12) Antitumor activities in mouse xenograft models of canine mammary gland tumor by defucosylated mouse-dog chimeric anti-EGFR antibody (E134Bf).  
G. Li, H. Suzuki, J. Takei, T. Asano, M. Sano, T. Tanaka, H. Harada, T. Mizuno, T. Ohishi, M. Kawada, M. K. Kaneko and Y. Kato  
Monoclon Antib Immunodiagn Immunother., 41, 53-58 (2022), doi: 10.1089/mab.2021.0040. PMID: 35471048
- (13) A defucosylated mouse anti-CD10 monoclonal antibody (31-mG2a-f) exerts antitumor activity in a mouse xenograft model of CD10-overexpressed tumors.  
H. Kawabata, H. Suzuki, T. Ohishi, M. kawada, M. K. Kaneko and Y. Kato  
Monoclon Antib Immunodiagn Immunother., 41, 59-66 (2022),



doi: 10. 1089/mab. 2021. 0048. PMID: 35471051

- (14) Concise and stereodivergent approach to chromanone lactones through copper-catalyzed asymmetric vinylogous addition of siloxyfurans to 2-ester-substituted chromones.  
J. Cui, R. Oriez, H. Noda, T. Watanabe and M. Shibasaki  
*Angew. Chem. Int. Ed.*, 61, e202203128 (2022), doi: 0.1002/anie. 202203128
- (15) A defucosylated mouse anti-CD10 monoclonal antibody (31-mG2a-f) exerts antitumor activity in a mouse xenograft model of renal cell cancers.  
H. Kawabata, T. Ohishi, H. Suzuki, T. Asano, M. Kawada, H. Suzuki, M. K. Kaneko and Y. Kato  
*Monoclon. Antib. Immunodiagn. Immunother.*, (2022), doi. org/10. 1089/mab. 2021. 0049. PMID: 35483055
- (16) Diastereoselective direct catalytic asymmetric Mannich-type reactions of alkylnitriles with a Ni (II)-carbene complex.  
S. Adachi, A. Saito, and M. Shibasaki  
*Org. Lett.*, 24, 3901-3906 (2022), doi.org/10.1021/acs.orglett.2c01624
- (17) A novel E198K substitution in the PA gene of influenza A virus with reduced susceptibility to baloxavir acid.  
N. Takizawa and F. Momose  
*Arch. Virol.*, 1565-1570 (2022), doi: 10.1007/s00705-022-05456-0
- (18) Defucosylated anti-EGFR monoclonal antibody exerted antitumor activities in mouse xenograft models of canine mammary gland tumor.  
T. Tanaka, T. Ohishi, M. Saito, H. Suzuki, M. K. Kaneko, M. Kawada, and Y. Kato  
*Monoclonal antibodies in immunodiagnosis and immunotherapy*, 41, 142-149 (2022), doi: 10. 1089/mab. 2022. 0009
- (19) Anti-cancer effects of dietary polyphenols via ROS-mediated pathway with their modulation of microRNAs.  
Y. Yoshioka, T. Ohishi, Y. Nakamura, R. Fukutomi and N. Miyoshi  
*Molecules*, 27, 3816 (2022), <https://doi.org/10.3390/molecules27123816>
- (20) Epigallocatechin gallate (EGCG) attenuates severe acute respiratory coronavirus disease 2 (SARS-CoV-2) infection by blocking the interaction of SARS-CoV-2 spike protein receptor-binding domain to human angiotensin-converting enzyme 2.

- T. Ohishi, T. Hishiki, M. S. Baig, S. Rajpoot, U. Saquib, T. Takasaki, and Y. Hara. *Plos One.*, 17, e0271112 (2022), doi: 10.1371/journal.pone.0271112.  
eCollection
- (21) Defucosylated mouse-dog chimeric anti-HER2 monoclonal antibody exerts antitumor activities in mouse xenograft models of canine tumors.  
H. Suzuki, T. Ohishi, T. Asano, T. Tanaka, M. Saito, T. Mizuno, T. Yoshikawa, M. Kawada, M. K. Kaneko, and Y. Kato  
*Oncol. Rep.*, 48, 154 (2022), doi: 10.3892/or.2022.8366
- (22) Short peptides derived from hGAPDH exhibit anti-cancer activity.  
J. Yoshida, K. Takayama, and M. Kawada  
*Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 71, 116953 (2022),  
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2022.116953>
- (23) Structural analysis of spike proteins from SARS-CoV-2 variants of concern highlighting their functional alterations.  
K. Solanki, S. Rajpoot, A. Kumar, K. Y J Zhang, T. Ohishi, N. Hirani, K. Wadhonkar, P. Patidar, Q. Pan, and M. S Baig  
*Future Virol.*, Jul; 10.2217/fvl-2022-0003 (2022), doi: 10.2217/fvl-2022-0003
- (24) Qualitative differences in disease-associated MEK mutants reveal molecular signatures and aberrant signaling-crosstalk in cancer.  
Y. Kubota, Y. Fujioka, A. Patil, Y. Takagi, D. Matsubara, M. Iijima, I. Momose, R. Naka, K. Nakai, N. N. Noda, and M. Takekawa  
*Nat. Commun.*, 13, 4063 (2022), doi: 10.1038/s41467-022-31690-w
- (25) Anti-lung cancer properties of cyanobacterial bioactive compounds.  
M. S. Baig, S. Rajpoot, T. Ohishi, R. Savai, S. Seidel, N. A. Kamennaya, E. E. Bezsonov, A. N. Orekhov, P. Mahajan, K. Solanki, and U. Saqib  
*Archives of Microbiology*, 204, 606 (2022), <https://doi.org/10.1007/s00203-022-03194-0>
- (26) Targeting the ATG5-ATG16L1 protein-protein interaction with a hydrocarbon-stapled peptide derived from ATG16L1 for autophagy inhibition.  
J. Cui, Y. Ogasawara, I. Kurata, K. Matoba, Y. Fujioka, N. N. Noda, M. Shibasaki, and T. Watanabe  
*J. Am. Chem. Soc.*, 144 (2022), doi: 10.1021/jacs.2c07648
- (27) A missing link in multisubstituted pyrrolidines: remote stereocontrol forged by rhodium-alkyl nitrene.  
X. Tang, R. K. Tak, H. Noda, and M. Shibasaki

- Angew. Chem. Int. Ed., 61 (2022), doi: 10.1002/anie.202212421
- (28) Antisense gapmers with LNA-wings and (S)-5-C-aminopropyl-2-arabinofluoro-nucleosides could efficiently suppress the expression of KNTC2.  
Y. Zhou, S. Sakamoto and Y. Ueno  
Molecules, 27, 7384 (2022), doi: 10.3390/molecules27217384
- (29) Antitumor activities in mouse xenograft models of canine fibroblastic tumor by defucosylated mouse-dog chimeric anti-HER2 monoclonal antibody (H77Bf).  
H. Suzuki, T. Asano, T. Ohishi, T. Yoshikawa, H. Suzuki, T. Mizuno, T. Tanaka, M. Kawada, M. K. Kaneko, and Y. Kato  
Monoclon. Antib. Immunodiagn. Immunother., (2022),  
doi: 10.1089/mab.2022.0023
- (30) Antitumor activity of an anti-EGFR/HER2 bispecific antibody in a mouse xenograft model of canine osteosarcoma.  
N. Tateyama, H. Suzuki, T. Ohishi, T. Asano, T. Tanaka, T. Mizuno, T. Yoshikawa, M. Kawada, M. K. Kaneko, and Y. Kato  
Pharmaceutics., 14, 2494 (2022) <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14112494>
- (31) Defucosylated mouse-dog chimeric anti-HER2 monoclonal antibody (H77Bf) exerts antitumor activities in mouse xenograft models of canine osteosarcoma.  
R. Nanamiya, T. Ohishi, H. Suzuki, T. Mizuno, T. Yoshikawa, T. Asano, T. Tanaka, M. K. Kaneko, and Y. Kato  
Monoclon. Antib. Immunodiagn. Immunother., (2022), doi: 10.1089/mab.2022.0022
- (32) A defucosylated anti-EpCAM monoclonal antibody (EpMab-37-mG2a-f) exerts antitumor activity in xenograft model.  
T. Asano, T. Tanaka, H. Suzuki, G. Li, T. Ohishi, M. Kawada, T. Yoshikawa, M. K. Kaneko, and Y. Kato  
Antibodies, 11, 74 (2022), <https://doi.org/10.3390/antib11040074>
- (33) Contribution of non-coding RNAs to anticancer effects of dietary polyphenols: chlorogenic acid, curcumin, epigallocatechin-3-gallate, genistein, quercetin and resveratrol.  
S. Hayakawa, T. Ohishi, Y. Oishi, M. Isemura, and N. Miyoshi  
Antioxidants, 11, 2352 (2022)

- (34) Health effects of soy isoflavones and green tea catechins on cancer and cardiovascular diseases based on urinary biomarker levels.  
T. Ohishi, N. Miyoshi, M. Mori, M. Sagara, and Y. Yamori  
*Molecules*, 27, 8899 (2022), <https://doi.org/10.3390/molecules27248899>
- (35) Wychimicins, a new class of spirotetronate polyketides from *Actinocrispum wychmicini* MI503-A4.  
T. Kimura, M. Umekita, M. Hatano, C. Hayashi, R. Sawa and M. Igarashi  
*J. Antibiot.*, 75, 535–541 (2022), [doi.org/10.1038/s41429-022-00560-4](https://doi.org/10.1038/s41429-022-00560-4)
- (36) 17 品目の抗生物質標準品の NMR スペクトルライブラリと定量 NMR による純度  
澤 竜一、久保田由美子、松井真理、近田俊文、片山順子、森 優里、米田幸世、中川ゆかり、鈴木里和  
*日本薬局方フォーラム* 31, 609-623 (2022)
- (37) Asymmetric syn-selective vinylogous addition of butenolides to chromones via Al-Li-BINOL catalysis.  
S. Samanta, J. Cui, H. Noda, T. Watanabe, and M. Shibasaki  
*J. Org. Chem.*, 88, 1177-1184 (2023), <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c02731>
- (38) Effects of epigallocatechin-3-gallate on matrix metalloproteinases in terms of its anticancer activity.  
H. Tanabe, T. Suzuki, T. Ohishi, M. Isemura, Y. Nakamura, and K. Unno  
*Molecules*, 525 (2023), <https://doi.org/10.3390/molecules28020525>
- (39) A specific G9a inhibitor unveils BGLT3 lncRNA as a universal mediator of chemically induced fetal globin gene expression.  
S. Takase, T. Hiroyama, F. Shirai, Y. Maemoto, A. Nakata, M. Arata, S. Matsuoka, T. Sonoda, H. Niwa, S. Sato, T. Umehara, M. Shirouzu, Y. Nishigaya, T. Sumiya, N. Hashimoto, R. Namie, M. Usui, T. Ohishi, S. Ohba, M. Kawada, Y. Hayashi, H. Harada, T. Yamaguchi, Y. Shinkai, Y. Nakamura, M. Yoshida, and A. Ito  
*Nature Communications* (2023), <https://doi.org/10.1038/s41467-022-35404-0>
- (40) Current targeted therapy for metastatic colorectal cancer.  
T. Ohishi, M. K. Kaneko, Y. Yoshida, A. Takashima, Y. Kato, and M. Kawada  
*Int. J. Mol. Sci.*, 24, 1702 (2023), <https://doi.org/10.3390/ijms24021702>
- (41) Antitumor activities of a defucosylated anti-EpCAM monoclonal antibody in colorectal carcinoma xenograft models.  
G. Li, H. Suzuki, T. Ohishi, T. Asano, T. Tanaka, M. Yanaka, T. Nakamura,

- T. Yoshikawa, M. Kawada, M. K. Kaneko, and Y. Kato  
51, 18 (2023), <https://doi.org/10.3892/ijmm.2023.5221>
- (42) Less is more: N(BOH)<sub>2</sub> configuration exhibits higher reactivity than the B<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> heterocycle in catalytic dehydrative amide formation.  
C. R. Opie, H. Noda, M. Shibasaki, and N. Kumagai  
(2023), <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.orglett.2c04382>
- (43) がんエネルギー代謝を標的とした創薬  
吉田潤次郎、大石智一、川田 学  
腫瘍内科 31, 102-108 (2023)
- (44) *Helicobacter pylori* infection modifies gastric cancer risk associated with germline pathogenic variants in homologous recombination genes.  
Y. Usui, Y. Taniyama, M. Endo, Y.N. Koyanagi, Y. Kasugai, I. Oze, H. Ito, I. Imoto, T. Tanaka, M. Tajika, Y. Niwa, Y. Iwasaki, T. Aoi, N. Hakozaiki, S. Takata, K. Suzuki, C. Terao, M. Hatakeyama, M. Hirata, K. Sugano, T. Yoshida, Y. Kamatani, H. Nakagawa, K. Matsuda, Y. Murakami, A.B. Spurdle, K. Matsuo and Y. Momozawa  
The New England Journal of Medicine, 388, 1181-1190 (2023), doi:  
10.1056/NEJMoa2211807
- (45) Azo-tagged C<sub>4</sub>N<sub>4</sub> fluorophores: unusual overcrowded structures and their application to fluorescent imaging.  
M. Kohei, N. Takizawa, R. Tsutsumi, W. Xu, and N. Kumagai  
Org. Biomol. Chem. 21, 2889-2893 (2023)
- (46) RNA structure determination by high-throughput structural analysis.  
N. Takizawa  
Methods Mol. Biol. 2586, 217-231 (2023)

(2) 著書・編集・監修等

今年度は無し。

(3) 招待講演

(1) 2022年度全米がん学会総会 (AACR2022)

シンポジウム「がん予防の進歩：がん発症における細菌感染の役割」主宰  
ピロリ菌 CagA による BRCAness ならびにゲノム不安定性の誘導

畠山昌則

2022年4月12日 (ニューオリンズ/米国)

(2) 日仏免疫ーがんウェビナーシリーズ

(国立がんセンター研究所、フランス国立がん研究所ならびに在日フランス大使館主催)

ピロリ菌 CagA がんタンパク質 CagA による BRCAness の誘導

畠山昌則

2022年5月10日 (Web 講演)

- (3) 第58回日本肝臓学会

脂質代謝—基礎と臨床

清水孝雄

2022年6月2日 (パシフィコ横浜/横浜市)

- (4) 8th European Workshop of Lipid Mediators

Roles of polyunsaturated fatty acids; from mediator to membrane.

Takao Shimizu

2022年6月30日 (カロリンスカ研究所/ストックホルム)

- (5) 日本大学生物資源科学部 生命化学科「生命化学フィールド実習」

抗生物質開発の歴史と現在

和田俊一

2022年7月11日 (日本大学生物資源科学部/藤沢市)

- (6) 第13回シンガポール胃がんコンソーシアム(SGCC 2022)

ピロリ菌 CagA がんタンパク質によるゲノム不安定性の誘導

畠山昌則

2022年7月21日 (シンガポール)

- (7) 学術変革領域 A : クロススケール新生物学 第2回領域会議

メゾ複雑体が構築する脂質輸送場のクロススケール解析

的場一晃

2022年7月28日 (金沢東急ホテル/金沢市)

- (8) 「学術変革領域 A : デジタル化による高度精密有機合成の新展開」第2回成果報告会

ナイトレン反応性の精密制御を目指した触媒設計

野田秀俊

2022年9月1日 (岡山大学津島キャンパス/岡山市)

- (9) 韓国胃がんウィーク 2022 (KINGCA 2022)

胃がん発症における CagA 陽性ピロリ菌の役割

畠山昌則

2022年9月3日 (Web 講演)

- (10) 第66回日本薬学会関東支部大会

触媒的不斉反応の開発と生物活性天然物合成への応用

- 崔 進  
2022年9月17日（横浜薬科大学／横浜市）
- (11) 第32回新薬創製談話会  
抗生物質と40年  
塩見和朗  
2022年9月26日（ハートピア熱海／熱海市）
- (12) 第32回新薬創製談話会  
創薬資源としての冬虫夏草類代謝産物ライブラリー  
安達勇光  
2022年9月27日（ハートピア熱海／熱海市）
- (13) 世界お茶まつり 2022 茶学術研究会公開シンポジウム  
With コロナを健康に生きるために：お茶の抗ウイルス性とストレス緩和  
お茶の健康機能の可能性～新型コロナ、がん、生活習慣病～  
大石智一  
2022年10月23日（静岡県コンベンションアーツセンター「グランシップ」  
／静岡市）
- (14) 17th International Conference of Bioactive Lipids.  
Life-time achievement award lecture “Bioactive lipids, from mediators to  
membrane”  
Takao Shimizu  
2022年10月29日－11月1日（New Orleans／USA）
- (15) GERLI 17th Lipidomics Meeting  
Plenary lecture “My adventure for lipid diversity”  
Takao Shimizu  
2022年11月6日－11月9日（Saint-Jean-Cap-Ferret／France）
- (16) 第95回日本生化学会大会  
Atg9による脂質スクランブル  
的場一晃  
2022年11月9日（名古屋国際会議場／名古屋市）
- (17) 天然物創薬：やればできる！  
川田 学  
2022年11月17日（京都大学大学院薬学研究科／京都市）
- (18) がんを支持する周囲の環境を狙い撃つ新たな挑戦  
大石智一  
2022年11月17日（鳥取大学医学部／米子市）
- (19) International Congress on Pure & Applied Chemistry

Inhibition of protein-protein interaction related to autophagy by stapled peptides

Takumi Watanabe

2022年11月23日 (Kota Kinabalu/Malaysia)

- (20) 第18回日本カテキン学会年次学術大会

ポリフェノール類の生体機能の新たな可能性

大石智一

2022年12月3日 (Web 講演)

- (21) 第44回 JEOL 分析機器 NMR ユーザーズミーティング

微化研と NMR ～生理活性微生物代謝産物の構造研究～

澤 竜一

2022年12月9日 (大阪)、2023年1月19日 (東京)

- (22) 第12回全米癌学会(AACR) -日本癌学会(JCA) 合同癌会

(日本側代表世話人)

*H. pylori* infection, BRCAness, and gastric cancer

畠山昌則

2022年12月10日 (ハワイ州マウイ島/米国)

- (23) 第18回つくばがん研究会

ピロリ菌感染による BRCAness 誘導と胃発がん

畠山昌則

2023年2月9日 (筑波大学/ハイブリッド開催)

- (24) 2023年度 International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim シンポジウム

(米国国立癌研究所(NCI)ならびに日本の国立がん研究センター(NCC)共催)

BRCAness-associated genome instability induced by the *Helicobacter pylori*

CagA oncoprotein

畠山昌則

2023年3月10日 (マニラ市/フィリピン)

- (25) 今知りたい!! With コロナ時代におけるお茶のちから

お茶の健康機能の新たな可能性~新型コロナ、がん、生活習慣病~

大石智一

2023年3月18日 (静岡県立大学/静岡市)

- (26) 第12回がん医療研究セミナー (藤田医科大学がん医療研究センター主催)

ピロリ菌による BRCAness の誘導と胃発がん

畠山昌則

2023年3月28日 (オンライン)



(4) 学会発表

- (1) 第 20 回次世代を担う有機化学シンポジウム  
Concise and Stereodivergent Approach to Chromanone Lactones via  
Copper-Catalyzed Asymmetric Vinylogous Addition of Siloxyfurans to 2-  
Ester Chromones  
Jin Cui, Raphaël Orietz, Takumi Watanabe, Masakatsu Shibasaki  
2022 年 5 月 28 日 (日本薬学会長井記念ホール/ハイブリッド開催)
- (2) 第 91 回日本寄生虫学会大会  
抗トキソプラズマ剤の新たな分子標的としての原虫小胞体における選別輸送  
系の解析  
二瓶浩一、梅田剛佑、飯島正富、土井宏育、五十嵐雅之、西川義文  
2022 年 5 月 28 日 (とちぎプラザ/帯広市)
- (3) 第 89 回日本分析化学会有機微量分析研究懇談会/第 119 回計測自動制御学会  
力学量計測部会 第 39 回 合同シンポジウム  
定量 NMR 法による日局抗生物質標準品の純度解析  
久保田由美子、澤 竜一、松井真理、近田俊文、鈴木里和  
2022 年 6 月 24 日 (Web 開催)
- (4) Chemistry and biology of antitumor quinolones, intervenolin and related  
compounds: structure-activity relationship, inhibitory activity toward  
mitochondrial complex I, and in vivo efficacy  
Takumi Watanabe, Hikaru, Abe, Manabu Kawada, Junjiro Yoshida,  
Chiharu Sakashita, Shun-ichi Ohba, Hiroyuki Inoue, Tomokazu Ohishi,  
Masakatsu Shibasaki  
37th ACS NMCS  
2022 年 6 月 26 日 (ニューヨーク/米国)
- (5) 第 74 回日本細胞生物学会大会  
原虫に特異的な小胞体 Sar1 における選別制御システムの解析  
二瓶浩一、梅田剛佑、飯島正富、土井宏育、五十嵐雅之、西川義文  
2022 年 6 月 28 日 (タワーホール船堀/東京)
- (6) 第 120 回有機合成シンポジウム  
アルキルニトリルを基質に用いた触媒的不斉合成  
齊藤 誠、足立慎弥、熊谷直哉、柴崎正勝  
2022 年 6 月 29 日 (Web 開催)
- (7) 第 26 回日本がん分子標的治療学会学術集会  
プラスミノーゲン活性化抑制因子-1 の阻害は大腸がん肝転移を抑制する

- 大石智一、原川晃子、大庭俊一、井上裕幸、川田 学  
2022年6月30日（石川県立音楽堂／金沢市）
- (8) 第26回日本がん分子標的治療学会学術集会  
3D培養におけるがん-間質相互作用の解析  
立田大輔、野坂千里、吉田潤次郎、川田 学  
2022年6月30日（石川県立音楽堂／金沢市）
- (9) 第26回日本がん分子標的治療学会学術集会  
ミトコンドリア complex I 阻害剤による細胞内外の酸性化を介した新規抗がん  
メカニズム  
吉田潤次郎、雨宮昌秀、立田大輔、大石智一、大庭俊一、井上裕幸、阿部 光、  
且 慎吾、野田哲生、渡辺 匠、清水孝雄、柴崎正勝、川田 学  
2022年6月30日（石川県立音楽堂／金沢市）
- (10) 第26回日本がん分子標的治療学会学術集会  
低栄養環境に特異的ながん代謝遺伝子の発現誘導メカニズムの解明  
小野寺威文、大庭俊一、百瀬 功、川田 学  
2022年6月30日（石川県立音楽堂／金沢市）
- (11) 第31回日本がん転移学会学術集会  
肝臓間質細胞から分泌されるプラスミノゲン活性化抑制因子-1 は大腸がん  
肝転移に関与する  
大石智一、原川晃子、大庭俊一、井上裕幸、川田 学  
2022年7月8日（京都大学百周年時計台記念館／京都市）
- (12) 第31回日本がん転移学会学術集会  
小細胞肺がんの自然転移モデルマウスにおいて転移を促進するクロロディン  
の同定  
坂本修一、井上裕幸、幸田泰子、大庭俊一、宇佐美伊保美、川田 学  
2022年7月8日（京都大学百周年時計台記念館／京都市）
- (13) GRC (Gordon Research Conference) New ANTIBACTERIAL Discovery and  
Development  
Recognition mechanisms of guanidine-containing lipopeptide antibiotics for  
cell wall precursor targets  
Melina Arts, Ioli Kotsogianni, Irina Helmle, Anna Müller, Heike Brötz-  
Oesterhelt, Harald Groß, Hideki Hashizume, Nathaniel Martin, Tanja  
Schneider  
2022年7月25日（Barga, Lucca, Italy）
- (14) 日本応用糖質科学会 2022年度大会（第71回）  
生物学的安定性が高く、大量生産可能で、化学修飾しやすい trehalose 類縁体

- としての 4-trehalosamine の再発見  
 和田俊一、澤 竜一、久保田由美子、大庭俊一、吉田温子、松波さくら、  
 五十嵐雅之  
 2022 年 8 月 31 日 (タワーホール船堀/東京)
- (15) 第 51 回複素環化学討論会  
 Stereoselective Synthesis of Remotely Functionalized Pyrrolidines by Rh-  
 Catalyzed C-H Insertion  
 Xinxin Tang, Raj K. Tak, 野田秀俊、柴崎正勝  
 2022 年 9 月 15 日 (大阪大学コンベンションセンター/吹田市)
- (16) 第 36 回日本放線菌学会大会  
 Streptomyces sp. MK67-CF9 株が生産する新規 tetromycin 類に関する研究  
 坂本好平、落合 厚、有坂理恵、久保田由美子、波多野和樹、木村智之、野田秀  
 俊、澤 竜一、高橋良和、五十嵐雅之  
 2022 年 9 月 15 日 (福井県国際交流会館/福井市)
- (17) 第 36 回日本放線菌学会大会  
 微化研の放線菌ライブラリー  
 村松秀行、吉田珠実、安藤里奈、永尾暢子、高橋清香、海野里美、  
 五十嵐雅之  
 2022 年 9 月 15 日 (福井県国際交流会館/福井市)
- (18) 第 81 回日本癌学会学術総会  
 A claudin that contributes to metastasis in an orthotopic xenograft model  
 of SCLC.  
 小細胞肺癌同所移植モデルの遠隔転移形成に寄与するクローディン  
 坂本修一、井上裕幸、幸田泰子、大庭俊一、宇佐美伊保美、川田 学  
 2022 年 9 月 29 日 (パシフィコ横浜/横浜市)
- (19) 第 81 回日本癌学会学術総会  
 Ertredin reduces EGFRvIII protein level and suppresses spheroid  
 formation in the human glioblastoma cells.  
 神経膠芽腫由来細胞における Ertredin による EGFRvIII タンパクの減少とス  
 フェロイド形成抑制  
 渥美園子、野坂千里、川田 学、小野寺威文、山崎洋子、大石智一、  
 百瀬 功、澁谷正史、内藤幹彦  
 2022 年 9 月 29 日 (パシフィコ横浜/横浜市)
- (20) 第 81 回日本癌学会学術総会  
 マウス胃上皮細胞はピロリ菌 CagA の細胞内移行に抵抗を示す  
 紙谷尚子、畠山昌則

2022年9月29日（パシフィコ横浜／横浜市）

(21) 第81回日本癌学会学術総会

**Plasminogen activator inhibitor-1 is involved in colorectal cancer liver metastasis**

プラスミノージェンアクチベーターインヒビター1は大腸がんの肝転移に寄与する

大石智一、大庭俊一、原川晃子、井上裕幸、川田 学

2022年9月30日（パシフィコ横浜／横浜市）

(22) 第81回日本癌学会学術総会

**Analysis of cancer-stromal interactions in spheroid formation of cancer cells**

がん細胞のスフェロイド形成におけるがん-間質相互作用の解析

立田大輔、野坂千里、吉田潤次郎、川田 学

2022年9月30日（パシフィコ横浜／横浜市）

(23) 第81回日本癌学会学術総会

**Elucidation of the function of cancer metabolism genes highly expressed in human pancreatic cancer**

低栄養環境で高発現しているがん特異的代謝遺伝子の機能解明

小野寺威文、坂本修一、大庭俊一、百瀬 功、川田 学

2022年10月1日（パシフィコ横浜／横浜市）

(24) 第81回日本癌学会学術総会

**Exploratory research of new small molecule that is a synthetic lethal partner of c-Myc**

c-Myc と合成致死作用を示す低分子化合物の探索研究

山崎洋子、大庭俊一、小野寺威文、川田 学、百瀬 功

2022年10月1日（パシフィコ横浜／横浜市）

(25) 第81回日本癌学会学術総会

**Mitochondrial complex I inhibitors suppress tumor growth through acidification of the intra- and extracellular environment**

ミトコンドリア complex I 阻害剤は細胞内外の酸性化を誘導して腫瘍増殖を抑制する

吉田潤次郎、大石智一、阿部 光、雨宮昌秀、立田大輔、大庭俊一、井上裕幸、且 慎吾、菅原 稔、野田哲生、渡辺 匠、清水孝雄、柴崎正勝、川田 学

2022年10月1日（パシフィコ横浜／横浜市）

(26) 第48回反応と合成の進歩シンポジウム

アルキルナイトレンの触媒制御を基盤とする環状β-アミノ酸合成法の開発

野田秀俊、Raj K. Tak、雨宮冬樹、柴崎正勝

2022年11月29日（千葉市民会館／千葉市）

- (27) The 26th JFCR-ISCC  
Mitochondrial complex I inhibitors suppress tumor growth through intra- and extracellular acidification  
Junjiro Yoshida, Tomokazu Ohishi, Hikaru Abe, Shun-ichi Ohba, Hiroyuki Inoue, Ihomi Usami, Masahide Amemiya, Raphael Oriez, Takumi Watanabe, Takao Shimizu, Masakatsu Shibasaki, Manabu Kawada  
2022年12月7日（日本科学未来館／東京都江東区）
- (28) 12th AACR-JCA Joint Conference  
Screening and validation of a novel small chemical compound that inhibits pro-oncogenic signaling triggered by the *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein.  
Takeru Hayashi, Miki Senda, Toshiya Senda, Daisuke Takaya, Teruki Homma, Wataru Ikeda, Keiji Tanino, Masanori Hatakeyama  
2022年12月11日（Hyatt Regency Maui, Hawaii）
- (29) 12th AACR-JCA Joint Conference  
PAI-1 is related to colorectal cancer liver metastasis  
Tomokazu Ohishi, Shun-ichi Ohba, Harakawa Akiko, Hiroyuki Inoue, Manabu Kawada  
2022年12月11日（Hyatt Regency Maui, Hawaii）
- (30) 12th AACR-JCA Joint Conference  
A novel anti-cancer mechanism of mitochondrial complex I inhibitors  
Junjiro Yoshida, Tomokazu Ohishi, Hikaru Abe, Shun-ichi Ohba, Hiroyuki Inoue, Ihomi Usami, Masahide Amemiya, Raphael Oriez, Takumi Watanabe, Takao Shimizu, Masakatsu Shibasaki, Manabu Kawada  
2022年12月11日（Hyatt Regency Maui, Hawaii）
- (31) 12th AACR-JCA Joint Conference  
Identification of metastatic genes in small cell lung cancer using orthotopic transplantation model  
Shuichi Sakamoto, Hiroyuki Inoue, Yasuko Kohda, Shunichi Ohba, Ihomi Usami, Manabu Kawada  
2022年12月12日（Hyatt Regency Maui, Hawaii）
- (32) 12th AACR-JCA Joint Conference  
Ptk6 family kinases play a specific role in the maintenance of ileal mucosal homeostasis in the alimentary tract  
Ipei Kikuchi, Masanori Hatakeyama

- 2022年12月12日 (Hyatt Regency Maui, Hawaii)
- (33) 12th AACR-JCA Joint Conference  
Synthetic lethal approach that targets c-MYC-driven cancers  
Yohko Yamazaki, Shun-Ichi Ohba, Takefumi Onodera, Manabu Kawada,  
Isao Momose  
2022年12月12日 (Hyatt Regency Maui, Hawaii)
- (34) 12th AACR-JCA Joint Conference  
Human pancreatic cancer cells are vulnerable to inhibition of redox system  
under nutrient deprivation  
Isao Momose, Takefumi Onodera, Hayamitsu Adachi, Yohko Yamazaki,  
Ryuichi Sawa, Shun-ichi Ohba, and Manabu Kawada  
2022年12月13日 (Hyatt Regency Maui, Hawaii)
- (35) 12th AACR-JCA Joint Conference  
The *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein inhibits DNA damage-induced  
apoptosis through Hippo signal activation.  
Naoko Kamiya, Takuya Ooki, Masanori Hatakeyama  
2022年12月13日 (Hyatt Regency Maui, Hawaii)
- (36) 第13回化粧品開発東京内 アカデミックフォーラム  
難分解性トレハロース類縁体の保湿・保護作用  
和田俊一  
2023年1月12日 (東京国際展示場/東京都江東区)
- (37) 「学術変革領域A: デジタル化による高度精密有機合成の新展開」第3回成果  
報告会  
銅アルキルナイトレンによる不斉非対称化反応の理解  
野田秀俊  
2023年1月18日 (大阪大学豊中キャンパス/豊中市)
- (38) 日本薬学会第143年会  
特異な構造を有する抗菌性天然物 MM249 物質の合成研究  
阿部 光、坂下千春、石崎仁将、五十嵐雅之、渡辺 匠、柴崎正勝  
2023年3月26日 (北海道大学高等教育推進機構/札幌市)
- (39) 日本薬学会第143年会  
Stereoselective synthesis of remotely functionalized pyrrolidines by Rh  
catalyzed C-H insertion  
Xinxin Tang, Raj K. Tak, Hidetoshi Noda, Masakatsu Shibasaki  
2023年3月26日 (北海道大学高等教育推進機構/札幌市)
- (40) 日本薬学会第143年会

キラルピンサー型 Ni 錯体を用いたアルキルニトリルの触媒的不斉 Michael 型付加反応

齊藤 誠、柴崎正勝

2023 年 3 月 27 日（北海道大学高等教育推進機構／札幌市）

(41) 日本薬学会第 143 年会

多剤耐性グラム陰性菌に有効な新規 aprosamine 誘導体の創製

大塚安成、梅村英二郎、高宮幸美、石橋輝久、林 千草、山田恵子、五十嵐雅之、柴崎正勝、高橋良昭

2023 年 3 月 27 日（北海道大学体育施設第一体育館／札幌市）

(42) 日本薬学会第 143 年会

放線菌 *Pseudonocardia* 属の生産する solabionin 含有新規リポペプチドの構造決定

足立慎弥、久保田由美子、丸山達朗、梅北まや、澁谷優子、波多野和樹、村松秀行、池田のり子、一色邦夫、河村直人、澤 竜一、五十嵐雅之

2023 年 3 月 27 日（北海道大学高等教育推進機構／札幌市）

(43) 日本薬学会第 143 年会

放線菌の生産するスルフィド架橋を有する新規抗淋菌活性物質の単離構造決定

木村智之、梅北まや、村松秀行、林 千草、有坂理恵、飯島希昌子、澤 竜一、五十嵐雅之

2023 年 3 月 27 日（北海道大学高等教育推進機構／札幌市）

(44) 日本薬学会第 143 年会

Concise and Stereodivergent Approach to Chromanone Lactones through Copper-catalyzed Asymmetric Vinylogous Addition of Siloxyfurans to 2-Ester-substituted Chromones

崔 進、Oriez Raphaël、野田秀俊、渡辺 匠、柴崎正勝

2023 年 3 月 28 日（北海道大学高等教育推進機構／札幌市）

(45) 日本薬学会第 143 年会

Asymmetric syn-selective vinylogous addition of butenolides to chromones catalyzed by ALB

Sadhanendu Samanta, Jin Cui, Hidetoshi Noda, Takumi Watanabe, Masakatsu Shibasaki

2023 年 3 月 28 日（北海道大学高等教育推進機構／札幌市）

(46) 第 92 回日本寄生虫学会大会

原虫における Sar1GEF の解析

二瓶浩一、梅田剛佑、飯島正富、土井宏育、五十嵐雅之、西川義文

2023年3月31日（金沢歌劇座／金沢市）

(5) ニュースリリース

- (1) 4月1日付で、微生物化学研究所 所長に清水孝雄博士が就任  
2022年4月1日
- (2) 4月1日付で、微生物化学研究所第3生物活性研究特任部長兼沼津支所長として畠山昌則博士が就任  
2022年4月1日
- (3) 第3生物活性研究部 畠山昌則特任部長 兼任沼津支所長が東京大学より名誉教授の称号を授与（医学系研究科 病因・病理学専攻微生物学講座）  
2022年7月19日
- (4) 鎌状赤血球症の新しい治療薬候補を開発  
ーヒストンメチル化酵素 G9a の新しい阻害剤 RK-701ー  
2023年1月13日
- (5) 遺伝要因がピロリ感染の胃がんリスクを高めることを解明  
ーピロリ除菌により遺伝的リスク低減の可能性ー  
2023年3月30日

(6) 新聞報道等

- (1) 抗ウイルス性など、お茶の効能シンポ 23日に駿河区  
「お茶の健康機能の可能性～新型コロナ、がん、生活習慣病」  
中日新聞・静岡新聞  
第1生物活性研究部・沼津支所 主任研究員 大石智一  
2022年10月20日
- (2) 青春スクロール 母校群像記 県立浦和高校：  
大学で飛躍…学長やノーベル賞候補  
朝日新聞 東京地方版／埼玉  
理事長 柴崎正勝  
2023年2月16日
- (3) コロナ予防 緑茶に期待 大石さん（富士市出身）らが発見  
富士ニュース  
第1生物活性研究部・沼津支所 主任研究員 大石智一  
2023年2月16日

(7) 受賞

- (1) 17th International Conference on Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation



and Related Diseases (第 17 回癌、炎症および関連疾患における生物活性脂質に関する国際会議)

Lifetime Achievement Award (生涯功労賞)

清水孝雄 所長

- (2) 2021 年度日本がん分子標的治療学会研究奨励賞  
小野寺威文 沼津支所上級研究員
- (3) 第 26 回日本がん分子標的治療学会学術集会ポスター賞  
小野寺威文 沼津支所上級研究員
- (4) 2022 年度日本薬学会関東支部奨励賞  
崔 進 有機合成研究部上級研究員
- (5) 2022 年度武田医学賞 (武田科学振興財団)  
畠山昌則 第 3 生物活性研究部特任部長 兼任沼津支所長
- (6) Chemist Award BCA 2022 (MSD 生命科学財団)  
野田秀俊 有機合成研究部主任研究員
- (7) Thieme Chemistry Journals Award 2023  
野田秀俊 有機合成研究部主任研究員