

## 平成 20 年度事業報告書

自 平成 20 年 4 月 1 日

至 平成 21 年 3 月 31 日

財団法人 微生物化学研究会

財団法人微生物化学研究会は、抗結核薬抗生物質であるカナマイシンの研究成果により創立され、微生物が産生する抗生物質などから新規生理活性物質の発見、創製を業務の主目的とした研究開発型の公益法人である。

爾来、その創立の精神を踏襲し、本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、更にその成果に立脚して応用研究を行ない、現代社会で人類が多面的に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。

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、微生物及び微生物の構成成分、及びそれらの機能、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い、広く学会、及び専門紙上で公開することにより、科学の進歩に貢献することである。

次いでこれらの基礎研究の成果に立脚し、応用研究として新規な生理活性物質を発見し、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ひとの医薬品類（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類を含む）、食用動物を含む動物の予防、治療薬、及び農薬（共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）開発研究を行う。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”ことを、本研究会の研究の最終目標としている。

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、ペプロマイシン、また農薬としてはカスガマイシンなど数多くの医薬品などがあり、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。

本年度は特に、微生物化学研究会創立 50 周年を迎えたので、諸外国から著名な科学者を招き、10月30日に記念国際シンポジウムを開催した。非常に盛会であった。

平成 20 年度も創立の基本理念に立脚して、以下の成果を挙げることが出来た。

新体制、新組織の下で研究を始めてから約 5 年半が経過した。その間に微生物化学研究会として 11 回の全所研究発表会を開催し、研究内容の評価を行った。その積み重ねのお蔭で研究活動の一部が軌道に乗ったという感じがするばかりでなく、研究課題の一部で明るい兆しが見えて来た。それに加えて、国内外の企業などとの共同開発研究も現在動いている。

特に微生物化学研究センターが現在最優先で開発中の多剤並びに超多剤耐性結核菌に有効な化合物に関しては、その次の候補化合物の開発研究も含めて、世界中での医療ニーズの高さと公益法人としての微生物化学研究会の立場を考慮に入れ、現在も引き続き、米国非営利の企業、及び米国国立衛生研究所との共同研究・共同開発課題として、電話会議および E メールを多用しながら展開中である。この課題は、世界保健機構 (W.H.O.) が現代人類にとって最大の感染症と考えている結核、マラリア、エイズのうち、医療満足度が最も低い疾病である超多剤耐性結核菌対策に有効性が期待されている化合物の開発研究である。研究開発なので今後の予測は困難であるが、この課題は、利潤を追求しないで人類の健康維持に貢献するプロジェクトとして、日米で最大限の努力の下に展開中であり、その成果を疾病で苦しんでいる世界中の患者のベッドサイドに、もし可能ならば W.H.O. などの援助の下に、無償で提供したいと願っているところである。

また、ひとの市中感染症及び重症院内感染症対策として、新しい治療薬を目指して、引き続き開発研究を行った。

更に、牛、豚など家畜の予防、治療薬の開発研究も順調に推移中であり、市場化に向けて最大限の開発研究を行った。

牛、豚など家畜の新たな予防、治療薬の開発研究も、本年度からは本格的な取り組み始めた。早期にその化合物の可能性を見極め、世界での食用大動物の安定供給に貢献したい。

上記の成果に加えて、現在研究センターで展開中の基盤的な各研究課題の内容の科学的なブラッシュアップを行いながら、重点研究課題の積極的な推進と早期見極めを図った。また、明るい兆しが見えてきた課題は重点課題化し、集中的にそれらの可能性を見極め中である。特に科学的論理性もあり可能性の高いと思われる研究課題は、例え研究ステージが高くなくても、研究のスピードアップを図る努力をした。

また新視点に立脚しての強化された微生物化学研究会の微生物資源と自前の化合物バンクの両者を有効に利用して、研究効率を高める方向で展開した。

研究活動の多面的な活性化に加え、公益法人として、公益性のある他研究機関の研究課題も意識的に取り上げ共同研究として展開するばかりでなく、大学、病院、学会、難病対策、科学技術の振興対策等への研究助成金などの交付、及び国際交流を引き続き、多面的に行った。

本年度の特記事項としては、以下の 11 点である。

- I. 微化研で創製し、国内での共同研究で超多剤耐性結核菌に有効な感染症薬 (CPZEN-45) 開発の研究は、世界中での医療ニーズの高さと公益法人としての微生物化学研究会の立場を考慮に入れ、利潤を追求しないで人類の健康維持に貢献するプロジェクトとして、日米での共同研究・共同開発課題として正式に展開が決まり、国際共同開発研究としてはまずまず順調に推移したこと。
- II. 上記 I の課題で、日米共同開発研究を行うに際して米国側は 10 月 6 日に Seattle で、また日本側は 10 月 28 日に東京で Press Conference を開催し公表したこと。
- III. 微化研で創製した抗感染症薬の 1 つが開発研究として順調に展開中であること。
- IV. 微化研で創製した動物薬は、開発が順調に進捗中であること。
- V. 同じく微化研で見出した動物薬は、新たに共同開発研究を開始し、鋭意努力中であること。
- VI. 抗感染症薬の基盤研究の中から明るい兆しが見えるような課題が出現したこと。
- VII. 抗がん剤の基盤研究の中から明るい兆しが見えるような課題が出てきたこと。
- VIII. 第十回および第十一回微化研研究発表会の開催と研究内容の評価を行ったこと。
- IX. 公益法人として、昨年に引き続き微化研の業務に関連する研究に対して研究の助成を行った。また本年度も文部科学省主催の国際生物学オリンピックに対して助成金を供出したこと。
- X. 微生物化学研究会の創立 50 周年を記念して 10 月 30 日、品川の Tokyo Conference Center において 50th Anniversary Symposium を開催したこと。
- XI. 公的研究費を獲得したこと。

## 研究業績の発表

### 学会雑誌などの発表論文

- 1) Pargamicin A, a novel cyclic peptide antibiotic from *Amycolatopsis* sp.  
M. Igarashi, R. Sawa, N. Kinoshita, H. Hashizume, N. Nakagawa, Y. Homma,  
Y. Nishimura & Y. Akamatsu  
J. Antibiotics 61, 387-393, 2008
- 2) Generation of new benanomycin analogues by biotransformation using *Escherichia coli*  
expressing actinomycete cytochrome P450.  
H. Kumagai, M. Umekita, R. Sawa, Y. Takahashi, A. Arisawa, K. Isshiki,  
Y. Nishimura & Y. Akamatsu  
J. Antibiotics 61, 394-399, 2008
- 3) A new terrein glucoside, a novel inhibitor of angiogenin secretion in tumor  
angiogenesis.  
M. Arakawa, T. Someno, M. Kawada & D. Ikeda  
J. Antibiotics 61, 442-448, 2008
- 4) A new type of tripropeptin with anteiso-branched chain fatty acid from *Lysobacter*  
sp. BMK333-48F3.  
H. Hashizume, M. Igarashi, R. Sawa, H. Adachi, Y. Nishimura & Y. Akamatsu  
J. Antibiotics 61, 577-582, 2008
- 5) Ceramidastin, a novel bacterial ceramidase inhibitor, produced by *Penicillium* sp.  
Mer-f17067.  
H. Inoue, T. Someno, T. Kato, H. Kumagai, M. Kawada & D. Ikeda  
J. Antibiotics 62, 63-67, 2009
- 6) Transforming growth factor- $\beta$ 1 modulates tumor-stromal cell interactions of  
prostate cancer through insulin-like growth factor-I.  
M. Kawada, H. Inoue, M. Arakawa & D. Ikeda  
Anticancer Research 28, 721-730, 2008
- 7) Inhibitors of insulin-like growth factor-1 receptor tyrosine kinase are  
preferentially cytotoxic to nutrient-deprived pancreatic cancer cells.  
I. Momose, S. Kunimoto, M. Osono & D. Ikeda  
Biochem. Biophys. Res. Commun. 380, 171-176, 2009
- 8) Phthoxazolin A inhibits prostate cancer growth by modulating tumor-stromal cell  
interactions.  
M. Kawada, H. Inoue, I. Usami & D. Ikeda  
Cancer Sci. 100, 150-157, 2009
- 9) Discovery of incednine as a potent modulator of the anti-apoptotic function of  
Bcl-xL from microbial origin.

Y. Futamura, R. Sawa, Y. Umezawa, M. Igarashi, H. Nakamura, K. Hasegawa,  
M. Yamasaki, E. Tashiro, Y. Takahashi, Y. Akamatsu & M. Imoto  
J. Am. Chem. Soc. 130, 1822-1823, 2008

- 10) Structure-activity relationship study of 8-amino-2,8-dideoxy-beta-KDO, a potent  
CMP-KDO synthetase inhibitor.  
H. Adachi, K. Kondo, F. Kojima, Y. Umezawa, K. Ishino, K. Hotta,  
Y. Nishimura & Y. Akamatsu  
Letters in Drug Design & Discovery 5, 336-339, 2008
- 11) Antagonistic regulation of cell-matrix adhesion by fosB and fosB/2fosB encoded  
by alternatively spliced forms of fosB transcripts.  
Y. N. Ohnishi, K. Sakumi, K. Yamazaki, Y. H. Ohnishi, T. Miura,  
Y. Tominaga, Y. Nakabeppu  
Molecular Biology of the Cell 19, 4717-4729, 2008
- 12) 放線菌が産生するプロテアーゼによるエチゼンクラゲの分解への適用  
土井宏育、岡 達三、野々村禎昭  
Nippon Suisan Gakkaishi 74, 784-795, 2008
- 13) 酵素を利用したクラゲ大量処理システム  
土井宏育、岡 達三  
バイオサイエンスとインダストリー 66, 627-629, 2008
- 14) 薬学界の新時代を迎え、大学（薬学部）主導による創薬のすすめ  
赤松 穰  
ファルマシア 44, 1135, 2008

#### 講演及び学会発表など

- 1) Synthesis and activity of CPZEN-45, a new antituberculous drug candidate.  
三宅俊昭、高橋良昭、五十嵐雅之  
235th ACS National Meeting & Exposition  
4月9日, 2008 (New Orleans)
- 2) LTQ Orbitrap LC/MS/MS を用いた既知生理活性物質の同定法について  
澤 竜一、久保田由美子、本間淑子、五十嵐雅之、赤松 穰、  
野々村禎昭  
第75回日本分析化学会有機微量分析懇談会・第77回計測自動制御学会力学量計  
測部会・第25回合同シンポジウム  
5月30日, 2008 (金沢)
- 3) Leucinostatin による癌 間質相互作用を介した前立腺癌の増殖抑制  
川田 学、増田 徹、池田大四郎  
第12回がん分子標的治療研究会総会  
6月26日, 2008 (東京)

- 4) エネルギー代謝阻害剤による栄養飢餓選択的細胞毒性  
百瀬 功、立田大輔、池田大四郎  
第 12 回がん分子標的治療研究会総会  
6 月 27 日, 2008 (東京)
- 5) Screening for natural compounds that affect formation of nuclear speckles.  
Kaya Shigaki, Kazuaki Tokunaga, Takashi Eto, Yutaka Kido,  
Masayuki Igarashi, Tokio Tani  
第 60 回日本細胞生物学会  
7 月 1 日, 2008 (横浜)
- 6) LC/MS/MS を用いた放線菌リン脂質の簡易分析  
五十嵐雅之、澤 竜一、木下直子、本間淑子、西村吉雄、  
赤松 穰  
第 23 回日本放線菌学会大会  
7 月 10 日, 2008 (山梨)
- 7) *Streptomyces melanosporofaciens* MI614-43F2 の生産するジテルペン化合物、  
cyclooctatin の生合成に関する研究  
金 承榮、五十嵐雅之、西山 真、葛山智久  
第 23 回日本放線菌学会大会  
7 月 10 日, 2008 (山梨)
- 8) Poly(A)+RNA の細胞内動態に影響を与える化合物のスクリーニング  
豊田周吉、東 祐子、徳永和明、松尾陽太、志柿花矢、  
五十嵐雅之、谷 時雄  
第 10 回 RNA ミーティング (第 10 回日本 RNA 学会年会・RNA2008)  
7 月 24 日, 2008 (札幌)
- 9) 癌 間質相互作用を介した Leucinstatin による前立腺癌の抑制  
川田 学、井上裕幸、池田大四郎  
第 17 回日本がん転移学会学術集会  
7 月 24 日, 2008 (鹿児島)
- 10) Syntheses of boronic acid derivatives of tyropeptin, a proteasome inhibitor.  
Takumi Watanabe, Isao Momose, Hikaru Abe, Masatomi Iijima,  
Ryuichi Sawa, Yoji Umezawa, Daishiro Ikeda, Yoshikazu Takahashi,  
Yuzuru Akamatsu  
XXth International Symposium on Medicinal Chemistry  
9 月 1-3 日, 2008 (Vienna)
- 11) MRSA, VRE に有効な新規抗菌物質パルガミシンの生物活性および作用機序に関する研究  
橋爪秀樹、五十嵐雅之、安達勇光、西村吉雄、赤松 穰  
第 53 回ブドウ球菌研究会  
9 月 18 日, 2008 (東京)

- 12) フタバガキ科植物のスチルベンオリゴマーの構造・回転異性を有する shoreaketone の構造とスペクトル特性  
伊藤哲朗、阿部尚仁、大山雅義、佐治木弘尚、澤 竜一、久保田由美子、高橋良和、飯沼宗和  
第 50 回天然有機化合物討論会  
9 月 30 日, 2008 (福岡)
- 13) Inhibitors of mitochondrial ATP synthesis show preferential cytotoxicity to pancreatic cancer cells under glucose-deprived conditions.  
Isao Momose, Daisuke Tatsuda, Manabu Kawada, Daishiro Ikeda  
20th EORTC-NCI-AACR Symposium on “Molecular Targets and Cancer Therapeutics”  
10 月 22 日, 2008 (Geneva)
- 14) Leucinostatin suppress prostate cancer cell growth through the tumor-stromal cell interactions.  
Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Isao Momose, Tohru Masuda, Daishiro Ikeda  
20th EORTC-NCI-AACR Symposium on “Molecular Targets and Cancer Therapeutics”  
10 月 22 日, 2008 (Geneva)
- 15) 微生物酵素による廃イオン交換樹脂の減容化  
河村真吾、土井宏育  
平成 20 年度火力原子力発電大会  
10 月 23 日, 2008 (仙台)
- 16) 新規 angiogenin 分泌阻害物質 terrein glucoside による血管内皮細胞の管腔形成阻害  
川田 学、荒川正行、池田大四郎  
日本癌学会  
10 月 29 日, 2008 (名古屋)
- 17) Tryptoquivalin によるアンドロゲン依存性前立腺癌の増殖阻害効果  
山崎洋子、増田 徹、川田 学、百瀬 功、池田大四郎  
日本癌学会  
10 月 29 日, 2008 (名古屋)
- 18) 有機合成に生かすには? MS 導入から 1 年余  
関 淳  
第 3 回明日の質量分析を創る若手討論会  
12 月 1 日, 2008 (静岡)
- 19) オートファジーに必須の E1 様酵素、Atg7、 の新規機能領域  
谷田以誠、山崎 学、小松雅明、上野 隆、田中啓二、木南英紀、花田賢太郎  
第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会 (BMB2008)  
12 月 12 日, 2008 (神戸)

- 20) ヴァーチャルスクリーニングによるオキドスクアレン環化酵素阻害剤の探索  
渡辺 匠、梅沢洋二、高橋良和、赤松 穰  
日本薬学会第 129 年会  
3月27日, 2009 (京都)
- 21) 細菌情報伝達阻害剤の探索：白菜軟腐病の病害防除剤の開発  
五十嵐雅之、内海龍太郎  
日本農芸化学会 2009 年度大会  
シンポジウム：細菌ゲノム創薬研究の新展開：分子標的剤の開発と展望  
3月28日, 2009 (福岡)
- 22) *B. plantarii* ゲノム情報に基づいた創薬研究：イネ立ち枯れ病防除の戦略  
仲宗根 薫、関根光雄、藤田信之、江口陽子、五十嵐雅之、内海龍太郎  
日本農芸化学会 2009 年度大会  
シンポジウム：細菌ゲノム創薬研究の新展開：分子標的剤の開発と展望  
3月28日, 2009 (福岡)
- 23) 放線菌代謝産物から得られた新規 antipain 類縁体に関する研究  
中榮功一、小島路子、五十嵐雅之、木下直子、澤 竜一、久保田由美子、  
大庭俊一、安達勇光、西村吉雄、赤松 穰  
日本農芸化学会 2009 年度大会  
3月28日, 2009 (福岡)
- 24) *Mannheimia haemolytica* に有効な物質の探索 (1) Paleic acid およびその類縁体の単  
離精製、構造解析および生物活性  
倉田育子、林 千草、梅北まや、本間淑子、久保田由美子、澤 竜一、  
五十嵐雅之、高橋良和、赤松 穰  
日本農芸化学会 2009 年度大会  
3月28日, 2009 (福岡)
- 25) *Mannheimia haemolytica* に有効な物質の探索 (2) Paleic acid の誘導体展開  
倉田育子、渡辺 匠、阿部 光、林 千草、澤 竜一、五十嵐雅之、  
高橋良和、赤松 穰  
日本農芸化学会 2009 年度大会  
3月28日, 2009 (福岡)
- 26) 放線菌代謝産物から得られた VEGF レセプターチロシンキナーゼ阻害剤の構造と活性  
野坂千里、渥美園子、中榮功一、澤 竜一、木下直子、五十嵐雅之、  
安達勇光、渋谷正史、西村吉雄、赤松 穰  
日本農芸化学会 2009 年度大会  
3月28日, 2009 (福岡)
- 27) 微生物由来アンドロゲンアンタゴニストの探索  
濱中奈月、高橋良和、五十嵐雅之、田代 悦、井本正哉  
日本農芸化学会 2009 年度大会  
3月28日, 2009 (福岡)

- 28) 微生物が生産する EGF 受容体過剰発現がん選択的細胞死誘導物質の探索  
馬場悠史、須貝 威、澤 竜一、五十嵐雅之、田代 悦、井本正哉  
日本農芸化学会 2009 年度大会  
3月28日, 2009 (福岡)
- 29) アセトキシシクロヘキシミドによるカスパーゼ8依存性アポトーシスの分子機構の解析  
門原公子、南雲美智子、浅見 俊、築茂由則、杉本 光、五十嵐雅之、  
永井和夫、片岡孝夫  
日本農芸化学会 2009 年度大会  
3月28日, 2009 (福岡)
- 30) 新規細菌情報伝達阻害剤 Signermycin に関する研究 (I) 単離・精製および構造決定  
五十嵐雅之、澤 竜一、渡邊崇史、梅北まや、山田さくら、木下直子、  
西村吉雄、内海龍太郎、赤松 穰  
日本農芸化学会 2009 年度大会  
3月29日, 2009 (福岡)
- 31) 新規細菌情報伝達阻害剤 Signermycin に関する研究 (II) 生物活性と作用機構  
渡邊崇史、波多野和樹、山田さくら、橋爪秀樹、加藤明宣、五十嵐雅之、  
内海龍太郎  
日本農芸化学会 2009 年度大会  
3月29日, 2009 (福岡)
- 32) う蝕菌 *Streptococcus mutans* のバイオフィルム形成に関連した二成分制御系によって  
制御される遺伝子群の検討  
松永弘子、江口陽子、久保範洋、五十嵐雅之、内海龍太郎  
日本農芸化学会 2009 年度大会  
3月29日, 2009 (福岡)
- 33) 細菌増殖に必須な転写因子 Wa1R を標的とした新規抗菌剤  
後藤恭宏、土井章弘、石崎仁將、岡島俊英、五十嵐雅之、三沢典彦、  
内海龍太郎  
日本農芸化学会 2009 年度大会  
3月29日, 2009 (福岡)
- 34) 細菌増殖に必須な Wa1K (ヒスチジンキナーゼ、YycG) 阻害剤の単離と作用機構  
岡田在郎、五十嵐雅之、梅北まや、井上邦雄、澤 竜一、渡邊崇史、  
内海龍太郎  
日本農芸化学会 2009 年度大会  
3月29日, 2009 (福岡)
- 35) イネ苗立枯細菌 *Burkholderia plantarii* の二成分制御系関連遺伝子の構造解析  
山野由美子、田淵真太郎、松味弘也、岡本 尚、関根光雄、藤田信之、  
江口陽子、五十嵐雅之、内海龍太郎、仲宗根 薫  
日本農芸化学会 2009 年度大会  
3月29日, 2009 (福岡)

36) イネ苗立枯細菌 *Burkholderia plantarii* のトロポロン生合成関連遺伝子の探索とその解析

岡本 尚、仲宗根 薫、関根光雄、藤田信之、波多野和樹、江口陽子、  
五十嵐雅之、内海龍太郎  
日本農芸化学会 2009 年度大会  
3月29日, 2009 (福岡)

37) *Streptomyces melanosporofaciens* M1614-43F2 の生産するジテルペン化合物 cyclooctatin の生合成に関する研究

金 承榮、五十嵐雅之、西山 真、葛山智久  
日本農芸化学会 2009 年度大会  
3月29日, 2009 (福岡)

3. 研究の助成

本年度も以下の通り研究の助成を行なった。

(1) 微生物生産物の化学的研究	3,000 千円
(2) 新規抗生物質の探索・評価研究	2,000 千円
(3) Journal of Antibiotics の出版援助	600 千円
(4) 筋ジストロフィー治療法の開発研究	1,000 千円
(5) 「抗菌物質によるナンセンス突然変異の克服」 の研究	2,250 千円
(6) 「第 20 回国際生物学オリンピックつくば 2009」 開催に対する支援	1,000 千円