

平成 22 年度事業報告書

自 平成 22 年 4 月 1 日

至 平成 23 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をはじめ、新規生理活性物質の発見、創製を業務の主目的としてきた研究開発型の財団法人である。

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。更に平成 22 年度より上記基本業務の拡大を図り、多面的なウイルス研究および医薬品のプロセス研究を開始している。

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）などに関する研究に加え、ウイルスの基礎研究、医薬品の世界的供給を可能とする不斉触媒の研究を行い、広く学会、及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）、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。更には抗インフルエンザ薬のリード化合物の創製、医薬品の安価で環境調和性の高い製造法の開発研究を行う。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、および医薬品の安価な製造法を開発することにより、“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、アクラルビシン、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。

平成 22 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。

特筆すべきは平成 22 年 4 月 1 日より新体制および新組織の下で研究を始めたことにあり、旧体制下での重要研究課題のさらなる発展と微生物化学研究所ではこれまでに実施されたことのない研究課題を設け、積極的な検討を行った。

特に微生物化学研究所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、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、微生物化学研究所で新たに見出した新規有効物質を、国内のベンチャー及び企業と共同で、新しい治療薬を目指して、引き続き共同開発研究を行った。

更に、牛、豚など食用大動物薬としての家畜の輸送熱の予防、治療薬の開発研究も、ヨーロッパの企業との開発が順調に推移中であり、2011 年度の市場化に向けて最大限の共同開発研究を行った。

牛、豚などの輸送熱の新たな予防、治療薬の開発研究も、米国の企業と共同で昨年度から開始したが、本年度からは本格的な取り組みを始めた。早期にその化合物の可能性を見極め、前課題と共に、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、現在研究所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。そのため今年度からプロジェクト制を導入し、研究所の様々な研究者が集中的に議論できる制度を確立した。

また新視点に立脚して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ライブラリーの構築を展開した。

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、学会の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。又、知財広報活動を主に担当する知的財産情報部を設立し、一方特定研究推進グループは廃止し生物活性研究部へ統合した。

本年度の特記事項としては、以下の10点を掲げる。

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、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. 微化研で創製した開発中の抗感染症薬の1つが、国内企業との共同開発研究として順調に展開中であること。

III. 微化研で創製した動物薬マクロライド抗生物質 P-MT (Tildipirosin と命名) は、外国企業との共同開発が順調に進捗中であり、平成 23 年度中には市場に出る予定であること。

IV. 同じく微化研で見出した動物薬 (Amycolamicin と命名) は、米国の企業と新たに共同開発研究を開始し、双方で鋭意努力中であること。

V. 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。

VI. 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。

VII. スパニジンの臨床開発が開始された。

当研究所と国内企業 2 社と共同で開発したスパニジン (グスペリムス塩酸塩製剤) は国内で腎移植後の拒絶反応の治療剤として使用されている。本剤の外国企業へのライセンス契約により第 II 相臨床試験を実施したウェゲナー肉芽腫症をはじめとする自己免疫疾患の治療薬として、日本を除く世界中で臨床開発が開始されることになった。

VIII. リピトールの画期的合成法およびタミフルの新合成法を開発したこと。

IX. 公益法人として、昨年度に引き続き、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。

X. 以下の公的研究費を獲得したこと。

- (1) 文部科学省 特定領域研究
感染現象のマトリックス

- 野本 明男
- (2) 文部科学省 特定領域研究
研究技術および研究資材の支援
野本 明男
- (3) 文部科学省 特定領域研究
プラス鎖 RNA ウイルスおよび二本鎖 RNA ウイルスの複製と病原性
野本 明男
- (4) 日本学術振興会 基盤研究 (S)
ポリオウイルスの体内動態と宿主機能
野本 明男
- (5) 独立行政法人 科学技術振興機構
ポリオウイルスペプチドを利用した中枢神経系特異的なドラックデリバリーシステムの開発
野本 明男
- (6) 日本学術振興会 基盤研究 (S)
多核金属触媒の創成を基盤とする医薬合成の革新
柴崎 正勝
- (7) 日本学術振興会 挑戦的萌芽
ヘテロキラル集積分子を活用する集積型高機能触媒の創製と時間軸制御触媒への展開
柴崎 正勝
- (8) 日本学術振興会 特別研究費奨励費
実用的な触媒的不斉ニトロアルドール反応によるリレンザの触媒的不斉全合成
柴崎 正勝・CHAUDHARY Sandeep
- (9) 独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構生物系特定産業技術研究支援センター
生物系産業創生のための異分野融合研究支援事業
土壌微生物の生産する細菌情報伝達阻害剤の評価と開発
五十嵐 雅之
- (10) 独立行政法人 科学技術振興機構
多剤耐性細菌 (MRSA, VRE) に有効な新規抗生物質の開発

五十嵐 雅之

- (11) 文部科学省 若手研究 B
骨形成促進剤開発を志向した骨芽細胞分化制御機構に関する化学遺伝学的研究
坂本 修一
- (12) 文部科学省 若手研究 B
p53 依存的、非依存的細胞死を誘導する化合物の探索及び開発
立田 大輔
- (13) 文部科学省 若手研究 B
光反応性アミノ酸を利用した生理活性低分子化合物の標的タンパク質同定法の開発
中栄 功一
- (14) 文部科学省 若手研究 B
ポリオウイルス感受性および非感受性細胞におけるメンブレントラフィック
二瓶 浩一
- (15) 文部科学省 新学術領域研究
超分子化学を駆使する先進的立体制御・官能基選択性制御化学
熊谷 直哉
- (16) 厚生労働省 「第3次対がん総合戦略」
新戦略に基づく抗がん剤の開発に関する研究
百瀬 功 (分担者)
- (17) 文部科学省 新学術領域研究
がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動
川田 学 (分担者)
- (18) 上原記念生命科学財団
抗 XDR-TB 物質 CPZEN-45 の合成
渡辺 匠
- (19) 上原記念生命科学財団
先進的不斉触媒技術によるリレンザの全合成
熊谷 直哉
- (20) アステラス病態代謝研究会
C型肝炎ウイルス増殖抑制剤の創製を志向した SPT 阻害剤の効率的な不斉合成
熊谷 直哉

(21) 第一三共生命財団

触媒的不斉 4 置換炭素構築反応を駆使する C 型肝炎ウイルス (HCV) 増殖抑制剤群の
短工程合成
熊谷 直哉

以下に上記の項目も含めて事業報告を記載する。

1. 微生物化学研究所—東京の研究内容並びに成果

1.1. 生物活性研究部

1.1.1 抗疼痛、抗炎症

ヒット微生物培養液から新規低分子化合物を単離精製した。本新規化合物は細胞から放出されるプロスタグランジン E2 を濃度依存的に阻害することが明らかとなった。

1.1.2 VEGFR-1 シグナル伝達系機能解析

VEGFR シグナル伝達系調節物質探索系で、*in vitro* で標的分子に選択活性を示し、cell-based で強い活性を示す新規化合物の cell-based 評価を基準とする構造活性相関研究を行った。

(東京医科歯科大学)

VEGFR-1 シグナルの機能解析に向け、マクロファージにおける遺伝子発現、およびケモタキシスアッセイの検討を行った。(東京医科歯科大学)

1.1.3 抗菌剤トリプロペプチン類の開発

抗グラム陽性菌活性を示すトリプロペプチン類の開発に向け、国内企業一社との共同研究を行っている。本化合物は既存薬と異なる基質を標的にしていることが判った。また、並行して物理学的、薬理的性状の向上を目指したトリプロペプチン類の誘導体合成を行い、*in vivo* 評価で効果のある物質を得ている。(国内企業、日吉支所)

1.1.4 アミコラマイシン生合成研究

新規抗菌物質アミコラマイシンの生合成工学への応用を目的とし、生合成遺伝子の探索を進め、全遺伝子群の取得に成功した。現在、全塩基配列の決定を行っている。

1.1.5 アミコラマイシンと DNA ジャイレースの共結晶 X 線構造解析

アミコラマイシンとその標的タンパクである DNA ジャイレースとの相互作用の詳細の解析を目指し、東工大及び理研との協同研究で共結晶 X 線構造解析を進めている。これまでに低解像度ではあるものの解析に成功している。現在、解像度向上を検討中である。

1.1.6 昆虫寄生・共生菌に関する研究

新しい生理活性物質のソースとして昆虫に寄生・共生する菌の分離・培養を行った。昆虫に病原性を示す細菌の生育過程で産生される物質に関する研究を行った。

1.1.7 環境問題に対する微生物の利用

1.1.7-a 微生物酵素によるクラゲの分解処理

Bacillus 属の微生物が産生するクラゲ分解酵素アルチメートによる、発電所などで陸揚げされたクラゲや貝類の酵素処理、およびそれにより生じた塩分含有有機廃液の生物浄化に取り組み、実用化に向けたプラント設計を行った。今後広報活動を積極的に行い、電力会社等に利用を呼びかける計画である。

1.1.7-b 放射性廃イオン交換樹脂の微生物処理

鉄を吸着させたモデル樹脂からの鉄の脱離を微生物の鉄呼吸を利用して試みている。

1.1.8 生物資源探索 (2 課題、共同研究 10 機関)

1.1.8-a 放線菌と細菌を合わせて 2,419 株について液体培養および固体培養を行った。この培養液もしくは培養抽出液 3,969 を所内および所外の共同研究先の各アッセイ系へ提供した。
(慶大 (2)、長崎大、東北大、近畿大、大阪市大、順天堂大、国内企業)

1.1.8-b カビ由来培養液 6,720 サンプルを国内企業 2 社より導入し所内の各アッセイ系へ提供した (国内企業 (2))

1.1.9 抗菌スクリーニング (基盤研究)

感染症として重症感染症 (MRSA, VRE)、グラム陰性菌による院内感染症 (*Pseudomonas*)、市中感染症 (肺炎: BLNAR, PRSP) を標的に抗菌スクリーニングおよび評価を行った。本年度より、抗真菌物質の探索のため Capping Enzyme 阻害剤探索系を新たに導入した。

1.1.10 抗菌物質の単離同定および評価 (3 課題、基盤研究、応用研究)

1.1.10-a MRSA/VISA に特徴ある優れた抗菌活性を有する抗菌物質の構造を決定し、開発研究に向けた作用機序解析をもとに、国内企業と共同研究を開始した。(順天堂大、国内企業)

1.1.10-b Capping Enzyme 阻害剤探索系において目的の活性を示す物質の構造を決定した。
(分子構造解析研究部)

1.1.10-c シグナマイシンの評価研究

植物病に対して防除効果を示す細菌 TCS 阻害剤シグナマイシンについて、より効果の高い処方を検討した。その結果、リポ化剤がより良い効果を示す事が判明した。(生物系産業創生のための異分野融合研究支援事業、国内企業)

1.1.10-d 新型β-ラクタマーゼ NDM-1 の伝播機構に関する研究 (基盤研究)

日本で初めて分離された NDM-1 生産大腸菌が保有する NDM-1 をコードしているプラスミドの

伝播機構解析を、分離元である独協医科大学と協同で進めている。これまでに bla_{NDM-1} 遺伝子を含む約 200kbp から成るプラスミドの全塩基配列決定を行った。(独協医科大学)

1.1.10-e CPZEN-45 の作用機構解析 (基盤研究)

問題となっている超多剤耐性結核菌に対し、優れた抗菌活性を示す CPZEN-45 の作用機序解析について、分子生物学的手法を用いている。

1.2. ウイルス研究部

1.2.1 ポリオウイルス研究

1.2.1-a 向神経性 RNA ウイルスであるポリオウイルス (PV) は体内伝播の末、中枢神経系の運動神経細胞に到達する。主な伝播経路は、血流中から血液脳関門 (BBB) を透過し、中枢神経系に侵入する経路と考えられている。そこで、PV の BBB 透過機構を分子レベルで明らかにすることを目的とし、研究を行ってきた。これまでに、PV の BBB 透過には、感染に必須の役割を演じる PV 受容体は不必要であることを証明している。ここでは、PV 受容体を保持していないマウス血管内皮細胞 MBEC4 を使用して、PV と結合する細胞表面分子を、質量分析法を使用して探索した。その結果、PV は細胞表面に存在するトランスフェリン (Tf) 受容体と結合することを示唆する結果を得た。実際に、精製した PV 粒子が *in vitro* で Tf 受容体分子と結合することを、免疫沈降法による解析で明らかにした。さらに、PV が結合する Tf 受容体上のペプチドも同定した。トランスウェルのフィルター上に MBEC4 細胞を培養して作製した *in vitro* BBB モデルにおいても、PV は効率よく透過すること、その透過は Tf 添加により阻害されることを示した。多くの神経性ウイルスが BBB を透過すると考えられているが、利用する宿主分子が同定されたのは、これが初めてである。

1.2.1-b 薬剤を中枢神経系に運ぶための drug delivery system (DDS)を開発するために、上記 PV の BBB 透過機構を利用することとした。PV 粒子が結合する Tf 分子上のペプチドを同定したので、今度はそのペプチドに結合する PV 粒子上のペプチドを、免疫沈降法を使用して探索し、同定することに成功した。この同定した 13 アミノ酸からなる PV 粒子上のペプチドをタグとして持つ分子は、実際に MBEC4 細胞内に取り込まれること、*in vitro* BBB モデルを透過することを示した。今後、共同研究先が現れれば、新しい DDS 開発を行いたいと考えている。

1.2.2 インフルエンザウイルス研究

1.2.2-a インフルエンザウイルス mRNA の 5' 末端のキャップ構造は、宿主 mRNA のキャップ構造を奪って (snatching) 形成される。このようなキャッピング機構は、インフルエンザウ

ウイルスに特異的である。そこで、この cap snatching を阻害すれば、インフルエンザウイルスに特異的な阻害剤となる可能性が考えられる。現在そのアッセイ系を構築中である。

1.2.2-b インフルエンザウイルスのゲノムは8本に分節している。この8本のRNAゲノムが、一つのウイルス粒子に取り込まれる分子機構の研究を開始した。

1.3 分子構造解析部

1.3.1 アミコラマイシンの立体構造

重症感染症、市中感染症および家畜の肺呼吸器症起因菌に対して活性を示すアミコラマイシンの化学分解物およびその誘導体を用いて、大部分の立体構造を解明した。残る部分については引き続き立体構造研究を行っている。

1.3.2 コレステロール生合成関連酵素阻害物質のヴァーチャルスクリーニング

立体構造データベースおよびヴァーチャルスクリーニングを利用し、これまでに選んできたコレステロール生合成関連酵素阻害物質について、詳細な活性強度を調べる目的でアッセイ系を改良した。

1.4 有機合成研究部

1.4.1 医薬品および有用生物活性物質の触媒的不斉合成法の開発

1.4.1-a チオアミドを基質とする直接的触媒的不斉アルドール反応を開発した。本触媒的不斉アルドール反応を利用して、リピトールの画期的合成法の開発に成功した。さらにはCPZEN-45の純化学的合成法への応用も検討した。

1.4.1-b 銅錯体を活用するタミフルの新合成法の開発研究を行った。本合成法は完全なる新合成法であるが、生成物の光学純度および全収率に問題を残している。

1.4.1-c 有機合成研究部で開発した触媒的不斉アミノ化反応を利用して、免疫抑制作用に多大な興味を持たれているマイセステリシンFおよびGの全合成を達成した。

1.4.1-d α, β -不飽和チオアミドへのアルキン類の触媒的不斉 Michael 反応の開発に成功した。本反応はGPR40アゴニストであるAMG837の触媒的不斉合成に応用された。

1.4.2 α -アルコキシカルボニルアミドの触媒的不斉ヒドロキシル化反応の開発および触媒的不斉コニアールエン反応の開発に成功した。

1.5 日吉支所

1.5.1 抗菌剤の合成研究

1.5.1-a カプラザマイシン誘導体の合成研究

カプラザマイシン (CPZ) 類の共通母核カプラゼンの誘導体 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を見出した。またその安全性試験において現在まで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、本化合物の開発に向けて前臨床試験を継続中である。(生物活性研究部、国内外企業、米国国立衛生研究所)

1.5.1-b アミノ配糖体抗生物質の合成研究

アミノ配糖体抗生物質アルベカシン (ABK) の類似体 TS-2705 は ABK よりも腎毒性が低減し、ABK 感受性菌のみならず ABK 耐性菌に対しても有効であることを見出した。今年度は臨床試験に必要な試料を得るための大量合成法を確立した。また、製造コスト削減を目的として新合成ルートの開拓に着手し、工業的合成法に発展する可能性を持つ方法が新たに見いだされた。(国内企業)

1.5.1-c マクロライドの合成研究

16員環マクロライドのタイロシンを出発物質として種々の誘導体を合成し、市中肺炎の主な起原菌であるペニシリン耐性肺炎球菌およびインフルエンザ菌に対する抗菌活性試験を実施して構造と活性の相関を検討した。(生物活性研究部)

1.5.1-d トリプロペプチン C の合成研究

抗グラム陽性菌活性を示すトリプロペプチン C の感染治療効果の向上を目指してその誘導体合成を行い、得られた化合物群の構造—活性相関を検討した。(生物活性研究部、沼津支所)

1.5.1-e アミコラマイシンの構造決定

MRSA、VRE、PRSP を含むグラム陽性菌に強力に幅広い抗菌活性を示し、細菌の DNA ジャイレースとトポイソメラーゼ IV を選択的に阻害する新しい抗菌剤アミコラマイシンに関して、従来不明であった上部糖部分の構造を決定した。

1.5.2 畜産動物用医薬品の開発研究

外国製薬企業とマクロライド抗生物質 tildipirosin (P-MT) の共同開発研究を実施

1.6 沼津支所

1.6.1 チロペプチンに関する研究

ボロン酸型プロテアソーム阻害剤の誘導体の評価を継続している。対照化合物に比べて優れたプロテアソーム阻害活性を示す誘導体を得た。(有機合成研究部)

1.6.2 栄養飢餓選択的細胞毒性物質の探索研究

栄養飢餓状態の細胞を標的とした新しいスクリーニング系を構築し探索を行っている。(生物活性研究部、順天堂大、国内企業)、(厚生労働省科学研究費補助金「第3次対がん総合戦略」)

1.6.3 アポトーシスを誘導する化合物の研究

がん関連遺伝子を標的としたスクリーニング系を構築し探索を行っている。(生物活性研究部、国内企業)、(文部科学省科学研究費補助金「若手研究B」)

1.6.4 前立腺がんにも有効な化合物の探索

新規化合物の誘導体合成を行っている。(有機合成研究部)

1.6.5 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、新たな癌治療のための分子標的の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。がん種によりそれぞれ異なる分子標的の存在を確認した。(動物施設、有機合成研究部、国内企業)(文部科学省科学研究費補助金「新学術領域」)

1.6.6 動物施設

1.6.6-a 新たに MRSA に対するマウス感染治療実験系を確立した。

1.6.6-b 動物実験

微化研の化合物および外部研究機関から依頼された化合物について急性毒性、薬物動態、制がん、感染治療などの評価を行った。

従来通り、「微生物化学研究所における動物実験に関する指針」に基づき、実験を行っている。

1.6.6-c 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行っている。(生物活性研究部、分子構造解析部)

1.7 主要機器の使用状況

(1) 核磁気共鳴 (NMR) スペクトルの測定

平成 16 年導入の日本電子製 ECA600 核磁気共鳴装置の昨年度の測定数は、1,366 で、平成 22 年導入の日本電子製 ECS400 核磁気共鳴装置の昨年度の測定数は、12,291 であった。

日吉支所に設置されているブルカー社製 AVANCE500 型 NMR 装置 (平成 13 年 11 月に導入) により、本年度中に 1 次元プロトン NMR スペクトルを 567 件、1 次元炭素 ¹³NMR スペクトルを 48 件、2 次元 NMR スペクトルを 238 件測定した。

日吉支所に設置されているブルカー社製 DPX400 型 NMR 装置（平成 15 年 12 月導入）により、1 次元プロトン NMR スペクトルを 432 件、1 次元炭素 13NMR スペクトルを 41 件、1 次元フッ素 19NMR スペクトルを 11 件、1 次元リン 31NMR スペクトルを 1 件、2 次元 NMR スペクトルを 151 件測定した。

(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

日吉支所に設置されている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)（平成 19 年 9 月導入）により、MS を 2,312 検体、LC/MS を 722 検体測定した。

平成 19 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 質量分析計の昨年度の測定数は、低分子が 2,934、プロテオミクスが 295 であった。

(3) 質量分析スペクトル (MS) の測定

平成 14 年度導入の日本電子製 T100LC 質量分析装置の昨年度の測定数は、3,137 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 S-570 型（昭和 61 年度日本自転車振興会補助金）を用いて、放線菌等 5 枚の写真の撮影を行った。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

微生物化学研究所に設置されている日立 H-7100 型（平成 2 年度日本自転車振興会補助金）は使用されなかったが、機械が正常に作動する事を確認している。

(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、および MPF-U3 200L 型ジャーファーメンター（平成 4 年度日本自転車振興会補助金）は、順調に稼動している。本年度に運転された回数は、MSJ-U3 30L 型が 12 回、MPF-U3 200L 型が 5 回である。

(7) 直読型ベータカウンタ（マトリックス 9600 パッケージ）

微生物化学研究所に設置されているパッケージマトリックス 9600—直読型ベータカウンタ（平成 6 年度日本自転車振興会補助金）は使用されなかったが、機械が正常に作動する事を確認している。

(8) 液体シンチレーションカウンタ (Tri-Carb2800TR パーキンエルマー)

平成 17 年 10 月に微生物化学研究センターに新規設置されたパーキンエルマー Tri-Carb2800TR 液体シンチレーションカウンタは順調に稼動しており、90 回使用された。

(9) パーキンエルマー社製アレイヤー (SpotArray) およびスキャナー (ScanArray) は順調に稼動している。

(10) 原子吸光装置：2009年3月に導入、廃イオン交換樹脂の微生物処理に関する研究に使用し、現在分析を開始している。

(11) X線構造解析装置

平成5年12月導入のリガク製単結晶X線構造解析装置は老朽化のため、平成23年3月に廃棄した。

(12) *In vivo*イメージングシステム・オリンパス OV110

蛍光タンパク質 GFP を安定導入したヒトがん細胞株をヌードあるいはスキッドマウスの皮下及び同所に移植した系を用いて、スクリーニングでヒットした化合物の制癌活性を評価している。

2. 研究業績の発表

2.1. 学会雑誌などの発表論文

- 1) Photodegradation of target oligosaccharides by light-activated small molecules.
D. Takahashi, S. Hirono, C. Hayashi, M. Igarashi, Y. Nishimura, K. Toshima
Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 49, 10096–10100, 2010
- 2) Novel pyrrole- and 1,2,3-triazole-based 2,3-oxidosqualene cyclase inhibitors.
T. Watanabe, Y. Umezawa, Y. Takahashi & Y. Akamatsu
Bioorg. Med. Chem. Lett. 20, 5807–5810, 2010
- 3) Structure-activity relationship of boronic acid derivatives of tyropeptin:
Proteasome inhibitors.
T. Watanabe, H. Abe, I. Momose, Y. Takahashi, D. Ikeda & Y. Akamatsu
Bioorg. Med. Chem. Lett. 20, 5839–5842, 2010
- 4) The synthesis of paleic acid, an antimicrobial agent effective against *Mannheimia*
and *Pasteurella*, and its structurally related derivatives.
T. Watanabe, I. Kurata, C. Hayashi, M. Igarashi, R. Sawa, Y. Takahashi
& Y. Akamatsu
Bioorg. Med. Chem. Lett. 20, 5843–5846, 2010
- 5) Increased ABCB1 expression in TP-110-resistant RPMI-8226 cells.
M. Iijima, I. Momose & D. Ikeda
Biosci. Biotechnol. Biochem. 74, 1913–1919, 2010
- 6) Chemical constituents in the leaves of *Vateria indica*.
T. Ito, Y. Masuda, N. Abe, M. Oyama, R. Sawa, Y. Takahashi, V. Chelladurai,
& M. Iinuma
Chem. Pharm. Bull. 58, 1369–1378, 2010
- 7) Development of atom-economical catalytic asymmetric reactions under proton
transfer conditions: Construction of tetrasubstituted stereogenic centers and
their application to therapeutics.
N. Kumagai
Chem. Pharm. Bull. 59, 1–22, 2011
- 8) Occurrence of *C*-glucoside of resveratrol oligomers in *Hopea parviflora*.
N. Abe, T. Ito, M. Oyama, R. Sawa, Y. Takahashi, V. Chelladurai & M. Iinuma
Chem. Pharm. Bull. 59, 239–248, 2011

- 9) DNA modifications by the omega-3 lipid peroxidation-derived mutagen 4-oxo-2-hexenal *in vitro* and their analysis in mouse and human DNA.
K. Kawai, P. H. Chou, T. Matsuda, M. Inoue, K. Aaltonen, K. Savela,
Y. Takahashi, H. Nakamura, T. Kimura, T. Watanabe, R. Sawa, K. Dobashi,
Y. S. Li & H. Kasai
Chem. Res. Toxicol. 23, 630-636, 2010
- 10) A heterobimetallic Ni/La-salan complex for catalytic asymmetric decarboxylative 1,4-addition of malonic acid half-thioester.
M. Furutachi, S. Mouri, S. Matsunaga & M. Shibasaki
Chem. Asian J. 5, 2351-2354, 2010
- 11) Catalytic asymmetric amination of N-nonsubstituted α -alkoxycarbonyl amides: Concise enantioselective synthesis of mycestericin F and G.
F. Berhal, S. Takechi, N. Kumagai & M. Shibasaki
Chem. Eur. J. 17, 1915-1921, 2011
- 12) Identification of modular chiral bisphosphines effective for Cu(i)-catalyzed asymmetric allylation and propargylation of ketones.
S. L. Shi, L. W. Xu, K. Oisaki, M. Kanai & M. Shibasaki
J. Am. Chem. Soc. 132, 6638-6639, 2010
- 13) Direct catalytic asymmetric conjugate addition of terminal alkynes to α,β -unsaturated thioamides.
R. Yazaki, N. Kumagai & M. Shibasaki
J. Am. Chem. Soc. 132, 10275-10277, 2010
- 14) Catalytic asymmetric aza-Morita-Baylis-Hillman reaction of methyl acrylate: Role of a bifunctional La(O-iPr)₃/linked-BINOL complex.
T. Yukawa, B. Seelig, Y. Xu, H. Morimoto, S. Matsunaga, A. Berkessel
& M. Shibasaki
J. Am. Chem. Soc. 132, 11988-11992, 2010
- 15) Novel antibacterial compounds specifically targeting the essential WaIR response regulator.
Y. Gotoh, A. Doi, E. Furuta, S. Dubrac, Y. Ishizaki, M. Okada, M. Igarashi,
N. Misawa, H. Yoshikawa, T. Okajima, T. Msadek & R. Utsumi
J. Antibiotics 63, 127-134, 2010
- 16) Biosynthesis of amycolamicin: The biosynthetic origin of a branched α -aminoethyl moiety in the unusual sugar amycolose.
S. Tohyama, Y. Takahashi & Y. Akamatsu
J. Antibiotics 63, 147-149, 2010

- 17) NBRI17671, a new antitumor compound, produced by *Acremonium* sp. CR17671.
M. Kawada, I. Usami, T. Someno, T. Watanabe, H. Abe, H. Inoue, S. Ohba,
T. Masuda, Y. Tabata, S. Yamaguchi & D. Ikeda
J. Antibiotics 63, 237-243, 2010
- 18) Biological activities of pargamicin A, a novel cyclic peptide antibiotic from
Amycolatopsis sp.
H. Hashizume, H. Adachi, M. Igarashi, Y. Nishimura & Y. Akamatsu
J. Antibiotics 63, 279-283, 2010
- 19) NBRI16716A, a new antitumor compound against human prostate cancer cells, produced
by *Perisporiopsis meliolooides* Mer-f16716.
M. Kawada, T. Someno, H. Inoue, S. Ohba, T. Masuda, T. Kato & D. Ikeda
J. Antibiotics 63, 319-323, 2010
- 20) Paleic acid, a fatty acid from *Paenibacillus* sp.: Taxonomy, fermentation,
isolation, structure determination, and anti-*Mannheimia* and -*Pasteurella*
activity.
I. Kurata, M. Umekita, T. Sawa, S. Hattori, C. Hayashi, N. Kinoshita,
Y. Homma, M. Igarashi, M. Hamada, T. Watanabe, R. Sawa, H. Naganawa,
Y. Takahashi & Y. Akamatsu
J. Antibiotics 63, 519-523, 2010
- 21) Isolation and structure elucidation of a novel androgen antagonist, arabilin,
produced by *Streptomyces* sp. MK756-CF1.
T. Kawamura, T. Fujimaki, N. Hamanaka, K. Torii, H. Kobayashi,
Y. Takahashi, M. Igarashi, N. Kinoshita, Y. Nishimura, E. Tashiro
& M. Imoto
J. Antibiotics 63, 601-605, 2010
- 22) Citric acid inhibits a bacterial ceramidase and alleviates atopic dermatitis in
an animal model.
H. Inoue, T. Someno, M. Kawada & D. Ikeda
J. Antibiotics 63, 611-613, 2010
- 23) Decalpenic acid, a novel small molecule from *Penicillium verruculosum* CR37010,
induces early osteoblastic markers in pluripotent mesenchymal cells.
S. Sakamoto, F. Kojima, M. Igarashi, R. Sawa, M. Umekita, Y. Kubota,
K. Nakae, S. Yamaguchi, H. Adachi, Y. Nishimura & Y. Akamatsu
J. Antibiotics 63, 703-708, 2010
- 24) Transdermal delivery of a readthrough-inducing drug: A new approach of gentamicin
administration for the treatment of nonsense mutation-mediated disorders.
M. Shiozuka, A. Wagatsuma, T. Kawamoto, H. Sasaki, K. Shimada,
Y. Takahashi, Y. Nonomura & R. Matsuda
J. Biochem. 147, 463-470, 2010

- 25) 2A protease is not a prerequisite for poliovirus replication.
H. Igarashi, Y. Yoshino, M. Miyazawa, H. Horie, S. Ohka & A. Nomoto
J. Virology 84, 5947-5957, 2010
- 26) *syn*-Selective catalytic asymmetric 1,4-addition of α -ketoanilides to nitroalkenes under dinuclear nickel catalysis.
Y. Xu, S. Matsunaga & M. Shibasaki
Organic Letters 12, 3246-3249, 2010
- 27) Copper(I)-secondary diamine complex-catalyzed enantioselective conjugate boration of linear β,β -disubstituted enones.
I. H. Chen, M. Kanai & M. Shibasaki
Organic Letters 12, 4098-4101, 2010
- 28) Total synthesis of incednam, the aglycon of incednine.
T. Ohtani, S. Tsukamoto, H. Kanda, K. Misawa, Y. Urakawa, T. Fujimaki, M. Imoto, Y. Takahashi, D. Takahashi & K. Toshima
Organic Letters 12, 5068-5071, 2010
- 29) Enantioselective synthesis of a GPR40 agonist AMG 837 *via* catalytic asymmetric conjugate addition of terminal alkyne to α,β -unsaturated thioamide.
R. Yazaki, N. Kumagai & M. Shibasaki
Organic Letters 13, 952-955, 2011
- 30) Unprecedented acetoacetyl-coenzyme A synthesizing enzyme of the thiolase superfamily involved in the mevalonate pathway.
E. Okamura, T. Tomita, R. Sawa, M. Nishiyama & T. Kuzuyama
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 107, 11265-11270, 2010
- 31) The first catalytic asymmetric total synthesis of *ent*-hyperforin.
Y. Shimizu, S. Shi, H. Usuda, M. Kanai & M. Shibasaki
Tetrahedron 66, 6569-6584, 2010
- 32) Direct catalytic asymmetric aldol reaction of thioamides: A concise asymmetric synthesis of (*R*)-flouxetine.
M. Iwata, R. Yazaki, N. Kumagai & M. Shibasaki
Tetrahedron:Asymmetry 21, 1688-1694, 2010
- 33) Poliomyelitis.
S. Koike & A. Nomoto
The Picornaviruses, pages 339-351, 2010
(Editors: E. Ehrenfeld, E. Domingo & R.P. Roos, ASM Press, Washington, DC)

2.2 講演及び学会発表など

- 1) Rare earth metal/amide-based ligand complexes: Structural dynamics, functional diversity, and asymmetric catalysis.
Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki
BIT's 1st Annual World Congress in Catalytic Asymmetric Synthesis
5月21日, 2010 (Beijing, China)
- 2) ジアミド配位子の溶媒依存的 self-discrimination
松澤彰信、熊谷直哉、柴崎正勝
第59回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
5月22日, 2010 (東京)
- 3) 海洋から分離した酵母と細菌による海水含有有機性廃液の生物処理
土井宏育、岡 達三、野々村禎昭
第13回マリンバイオテクノロジー学会大会
5月29日, 2010 (広島)
- 4) ソフト Lewis 酸・ハード Bronsted 塩基協奏触媒を用いるプロトン移動型触媒的不斉 C-C 結合形成反応
熊谷直哉、柴崎正勝
日本学術振興会創造機能化学第116委員会合同分科会・講演会
6月7日, 2010 (東京)
- 5) 新規物質 NBRI16716A による前立腺癌の抑制効果の検討
川田 学、井上裕幸、染野哲也、大庭俊一、増田 徹、池田大四郎
第19回日本がん転移学会学術集会・総会
6月16日, 2010 (金沢)
- 6) Practical catalytic asymmetric synthesis of promising drug candidates.
Masakatsu Shibasaki
6th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry (6th EAMHC)
7月3日, 2010 (Alicante, Spain)
- 7) 感染研究の中の真菌
野本明男
第31回関東医真菌懇話会
7月3日, 2010 (東京)
- 8) アミドの求核的活性化を基盤とする触媒的不斉炭素—炭素結合形成反応の開発
川戸勇士、熊谷直哉、柴崎正勝
第43回有機金属若手の会
7月6日, 2010 (福岡)

- 9) マロン酸ハーフチオエステルを求核剤とする触媒的不斉 1, 4-付加反応の開発
古舘 信、松永茂樹、柴崎正勝
第 43 回有機金属若手の会
7 月 6 日, 2010 (福岡)
- 10) Perisporiopsis melioloides Mer-f16716 由来新規物質 NBRI16716A による前立腺癌の抑制
川田 学、井上裕幸、染野哲也、大庭俊一、増田 徹、池田大四郎
第 14 回日本がん分子標的治療学会学術集会
7 月 7 日, 2010 (東京)
- 11) プロテアソーム阻害剤チロペプチンのボロン酸誘導体の生物活性
百瀬 功、飯島正富、大庭俊一、増田 徹、池田大四郎
第 14 回日本がん分子標的治療学会学術集会
7 月 8 日, 2010 (東京)
- 12) ユビキチン融合蛍光蛋白質を用いたプロテアソーム阻害活性の *in vivo* イメージング
立田大輔、百瀬 功、大庭俊一、増田 徹、池田大四郎
第 14 回日本がん分子標的治療学会学術集会
7 月 8 日, 2010 (東京)
- 13) A flexible catalyst for asymmetric amination.
益子智之、熊谷直哉、柴崎正勝
Chirality 2010: 22nd International Symposium on Chirality
7 月 14 日, 2010 (札幌)
- 14) Practical catalytic asymmetric synthesis of promising drug candidates.
柴崎正勝
Chirality 2010: 22nd International Symposium on Chirality
7 月 15 日, 2010 (札幌)
- 15) Anti-selective catalytic asymmetric nitroaldol reaction *via* heterobimetallic heterogeneous catalysis and application to asymmetric synthesis of therapeutics.
Tatsuya Nitabaru, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki
RCS-CSJ Joint Symposium: Catalysis for a Sustainable World
7 月 15 日, 2010 (London, UK)
- 16) Atom-economical catalytic asymmetric reactions and their application to efficient synthesis of therapeutics.
Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki
RCS-CSJ Joint Symposium: Catalysis for a Sustainable World
7 月 16 日, 2010 (London, UK)

- 17) Soft-Lewis acid/hard-bronsted base/hard Lewis base cooperative catalysis for the construction of quaternary stereogenic center.
Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki
Tampere Institute of Technology 講演会
7月19日, 2010 (Tampere, Finland)
- 18) 不斉触媒—医薬および関連化合物の工業的合成への挑戦—
柴崎正勝
第26回創薬セミナー
7月28日, 2010 (八ヶ岳)
- 19) Molecular mechanisms of poliovirus dissemination pathways.
Akio Nomoto
BIT's 1st World Congress of Virus and Infections—2010
8月2日, 2010 (Busan, Korea)
- 20) Direct catalytic asymmetric addition of terminal alkynes to α,β -unsaturated thioamides.
Ryo Yazaki, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki
Gordon Research Conference on Stereochemistry
8月4日, 2010 (Newport, USA)
- 21) Soft-Lewis acid/hard-bronsted base/hard Lewis base cooperative catalysis for the construction of quaternary stereogenic center.
Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki
University of Colorado 講演会
8月9日, 2010 (Boulder, USA)
- 22) 感染症と医薬化学からの報告
柴崎正勝
日本学術会議第二部会夏部会
8月27日, 2010 (仙台)
- 23) Soft Lewis acid/hard bronsted base/hard Lewis base catalyzed highly atom economical construction of enantioenriched tertiary alcohols.
Ryo Yazaki, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki
3rd EuCheMS Chemistry Congress
8月31日, 2010 (Nuernberg, Germany)
- 24) Practical catalytic asymmetric synthesis of promising drug candidates.
Masakatsu Shibasaki
3rd EuCheMS Chemistry Congress
8月31日, 2010 (Nuernberg, Germany)

- 25) A flexible catalyst for asymmetric amination.
Tomoyuki Mashiko, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki
3rd EuCheMS Chemistry Congress
9月1日, 2010 (Nuernberg, Germany)
- 26) Quorum quenching 活性を有する放線菌の分離とイネ苗立枯細菌病防除への利用
波多野和樹、石崎仁將、五十嵐雅之、西村吉雄
2010年度日本放線菌学会大会
9月2日, 2010 (東京)
- 27) Amycolamicin に含まれる新規糖 Amycolose の生合成研究
遠山茂広、高橋良和
2010年度日本放線菌学会大会
9月3日, 2010 (東京)
- 28) 抗 MRSA/VRE 薬を目指したトリプロペプチンの開発研究
橋爪秀樹
第21回新薬創製談話会
9月8日, 2010 (三浦)
- 29) ワクチンの新たな展開
野本明男
フォーラム2010: 衛生薬学・環境トキシコロジー
9月9日, 2010 (東京)
- 30) Palmitate regulates HCV replication.
T. Munakata, A. Nomoto, M. Kohara
The 17th International Symposium on Hepatitis C Virus & Related Viruses
9月12日, 2010 (横浜)
- 31) Tripropeptin C blocks lipid cycle of peptidoglycan synthesis by complex formation with undecaprenyl pyrophosphate.
Hideki Hashizume, Ryuichi Sawa, Masayuki Igarashi, Hayamitsu Adachi, Yoshio Nishimura, Yuzuru Akamatsu
50th ICAAC (Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy)
9月14日, 2010 (Boston, USA)
- 32) Walkmycins, the novel histidine kinase inhibitors.
Masayuki Igarashi, Yoko Eguchi, Maya Umekita, Takumi Watanabe, Ryuichi Sawa, Ryutaro Utsumi
50th ICAAC (Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy)
9月14日, 2010 (Boston, USA)

- 33) *In vitro* antibacterial activity, *in vivo* therapeutic efficacy in mice MRSA/VRE-septicemia model and pharmacokinetic studies in mice for tripropeptin C, a novel cyclic peptide.
Hideki Hashizume, Toru Masuda, Ryuichi Sawa, Syunichi Ohba, Kunio Inoue, Shigeo Harada, Masayuki Igarashi, Hayamitsu Adachi, Yoshio Nishimura, Yuzuru Akamatsu
50th ICAAC (Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy)
9月15日, 2010 (Boston, USA)
- 34) ソフト Lewis 酸／ハード Bronsted 塩基／ハード Lewis 塩基型協奏触媒反応
矢崎 亮、熊谷直哉、柴崎正勝
第 57 回有機金属討論会
9月17日, 2010 (東京)
- 35) *Perisporiopsis melioides* Mer-f16716 が産生する新規天然物質 NBRI16716A による前立腺癌の抑制
川田 学、井上裕幸、染野哲也、大庭俊一、増田 徹、池田大四郎
第 69 回日本癌学会学術総会
9月22日, 2010 (大阪)
- 36) BU-4704 は XIAP/caspase-3 相互作用を阻害する
飯島正富、立田大輔、百瀬 功、池田大四郎
第 69 回日本癌学会学術総会
9月23日, 2010 (大阪)
- 37) ユビキチン-プロテアソーム経路の阻害を指標としたプロテアソーム阻害の *in vivo* イメージング
立田大輔、百瀬 功、増田 徹、池田大四郎
第 69 回日本癌学会学術総会
9月24日, 2010 (大阪)
- 38) 不斉触媒—医薬および関連化合物の工業的合成への挑戦—
柴崎正勝
大正製薬講演会
9月28日, 2010 (東京)
- 39) Decomposition of landed giant jellyfish (*Nemopilema nomurai* Kishinouye) by enzyme.
Hiroyasu Doi, the late Tatsuzo Oka, Yoshiaki Nonomura
9th International Marine Biotechnology Conference (IMBC2010)
10月10日, 2010 (Qingdao, China)

- 40) 抗 HCV 薬の開発を志向した Serine Palmitoyl Transferase 阻害剤の触媒的不斉合成
熊谷直哉、柴崎正勝
創造機能化学第 116 委員会合同分科会
10 月 12 日, 2010 (東京)
- 41) チオアミドの触媒的不斉ダイレクトアルドール反応
岩田光貴、矢崎 亮、鈴木優太、熊谷直哉、柴崎正勝
第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム
11 月 1 日, 2010 (愛知)
- 42) 末端アルキンの α , β -不飽和チオアミドへの触媒的不斉共役付加反応
矢崎 亮、熊谷直哉、柴崎正勝
第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム
11 月 1 日, 2010 (愛知)
- 43) チオアミドの触媒的不斉ダイレクトアルドール反応
岩田光貴、矢崎 亮、鈴木優太、熊谷直哉、柴崎正勝
第 98 回有機合成シンポジウム
11 月 5 日, 2010 (東京)
- 44) 末端アルキンの α , β -不飽和チオアミドへの触媒的不斉共役付加反応
矢崎 亮、熊谷直哉、柴崎正勝
第 98 回有機合成シンポジウム
11 月 6 日, 2010 (東京)
- 45) ポリオウイルスの血液脳関門通過機構
二瓶浩一、野本明男
第 58 回日本ウイルス学会
11 月 7 日, 2010 (徳島)
- 46) 運動神経初代培養細胞の分離培養系におけるポリオウイルス感染
大岡静衣、金田祥平、藤井輝夫、五十嵐博子、野本明男
第 58 回日本ウイルス学会
11 月 8 日, 2010 (徳島)
- 47) 脂肪酸合成酵素を介したパルミチン酸による C 型肝炎ウイルスの複製制御
棟方 翼、野本明男、小原道法
第 58 回日本ウイルス学会
11 月 8 日, 2010 (徳島)
- 48) Practical catalytic asymmetric synthesis of promising drug candidates.
Masakatsu Shibasaki
The International Pharmaceutical Federation - FIP- World Congress 2010
11 月 15 日, 2010 (New Orleans, USA)

- 49) 31P-HOESY 法によるカナマイシン 3'-リン酸の立体構造研究
久保田由美子、鶴澤 洵、梅沢洋二
第 49 回 NMR 討論会
11 月 17 日, 2010 (東京)
- 50) NBRI16716A, a new antitumor compound against prostate cancer cells, produced by
Perisporiopsis melioloides Mer-f16716.
Manabu Kawada, Isao Momose, Tetsuya Someno, Hiroyuki Inoue,
Syunichi Ohba, Toru Masuda, Daishiro Ikeda
22nd EORTC-AACR-NCI Symposium on “Molecular Targets and Cancer
Therapeutics”)
11 月 18 日, 2010 (Berlin, Germany)
- 51) Recent progress in asymmetric cooperative catalysis.
Masakatsu Shibasaki
Pacifichem2010
12 月 18 日, 2010 (Honolulu, USA)
- 52) Small molecule modulators of tumor-stromal cell interactions: new candidates for
antitumor drugs.
Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Ihomi Usami, Syuichi Sakamoto,
Masahide Amemiya, Akio Nomoto
第 15 回日韓がん研究ワークショップ
12 月 22 日, 2010 (インチョン、韓国)
- 53) 多機能不斉触媒の創製と応用
柴崎正勝
有機合成化学協会特別賞記念講演
2 月 18 日, 2011 (東京)
- 54) 「きっかけ」は阻害剤キット：ケミカルバイオロジーの支援活動
川田 学
新学術領域研究・がん支援活動「化学療法基盤支援活動」キックオフ
シンポジウム
3 月 9 日, 2011 (京都)
- 55) 放線菌代謝産物から得られた新規プロスタグランジン放出阻害物質 pronqodine A に関
する研究
中栄功一、細川信夫、小島露子、五十嵐雅之、木下直子、澤 竜一、
久保田由美子、増田 徹、大庭俊一、安達勇光、西村吉雄、赤松 穰、
野本明男
日本農芸化学会 2011 年度大会
3 月 26 日, 2011 (京都)

- 56) 黄色ブドウ球菌の転写因子 WalR を標的とした新規抗菌剤の作用部位解析
平井有紀、土井章弘、後藤恭宏、岡島俊英、五十嵐雅之、内海龍太郎
日本農芸化学会 2011 年度大会
3 月 26 日, 2011 (京都)
- 57) 新規ヒスチジンキナーゼ阻害剤、Walkmycin 類の構造活性相関
五十嵐雅之、江口陽子、梅北まや、澤 竜一、渡邊崇史、内海龍太郎、
野本明男
日本農芸化学会 2011 年度大会
3 月 27 日, 2011 (京都)
- 58) ヒスチジンキナーゼ阻害剤 Walkmycin C のう蝕菌に対する病原性抑制機構
江口陽子、松永弘子、五十嵐雅之、内海龍太郎
日本農芸化学会 2011 年度大会
3 月 27 日, 2011 (京都)
- 59) 白菜軟腐病抑制剤 signermycin の作用機構
渡辺崇史、波多野和樹、山田さくら、五十嵐雅之、内海龍太郎
日本農芸化学会 2011 年度大会
3 月 27 日, 2011 (京都)
- 60) 新規情報伝達阻害剤 MK844-mF10 の作用機構
木野弘量、柳田洋平、渡邊崇史、五十嵐雅之、梅北まや、橋爪秀樹、
内海龍太郎
日本農芸化学会 2011 年度大会
3 月 27 日, 2011 (京都)
- 61) 新規ヒスチジンキナーゼ阻害剤、Walkmycin 類の構造解析
澤 竜一、五十嵐雅之、梅北まや、久保田由美子、内海龍太郎、
野本明男
日本農芸化学会 2011 年度大会
3 月 27 日, 2011 (京都)
- 62) 抗 MRSA/VRE 薬の開発研究
橋爪秀樹
日本薬学会第 131 年会 (一般シンポジウム)
3 月 29 日, 2011 (静岡)
- 63) チオアミドの *syn* 選択的触媒的不斉ダイレクトアルドール反応
岩田光貴、矢崎 亮、I-Hon Chen、 Sureshkumar Devarajulu、熊谷直哉、
柴崎正勝
日本薬学会第 131 年会
3 月 30 日, 2011 (静岡)

- 64) 末端アルキンの触媒的不斉共役付加反応
矢崎 亮、熊谷直哉、柴崎正勝
日本薬学会第 131 年会
3 月 30 日, 2011 (静岡)
- 65) アリルシアニドの不飽和チオアミドへの触媒的不斉共役付加反応
柳田祐佳、矢崎 亮、熊谷直哉、柴崎正勝
日本薬学会第 131 年会
3 月 30 日, 2011 (静岡)
- 66) Micestericin F and G の触媒的不斉全合成
Farouk Berhal、武智 翔、熊谷直哉、柴崎正勝
日本薬学会第 131 年会
3 月 31 日, 2011 (静岡)
- 67) La/Ag/アミド配位子触媒による触媒的不斉 Conia-ene 反応
益子智之、熊谷直哉、柴崎正勝
日本薬学会第 131 年会
3 月 31 日, 2011 (静岡)
- 68) *anti* 選択的ニトロマンニッヒ型反応の開発
二田原達也、熊谷直哉、柴崎正勝
日本薬学会第 131 年会
3 月 31 日, 2011 (静岡)
- 69) チオアミドを求核剤とした直截的触媒的不斉マイケル付加反応の開発
鈴木優太、矢崎 亮、熊谷直哉、柴崎正勝
日本薬学会第 131 年会
3 月 31 日, 2011 (静岡)
- 70) シャペロン分子による立体制御を利用した不斉触媒反応
松澤彰信、熊谷直哉、柴崎正勝
日本薬学会第 131 年会
3 月 31 日, 2011 (静岡)
- 71) チオアミドの触媒的不斉ダイレクトアルドール反応を利用するアトルバスタチンの効率的な不斉合成研究
川戸勇士、岩田光貴、矢崎 亮、熊谷直哉、柴崎正勝
日本薬学会第 131 年会
3 月 31 日, 2011 (静岡)
- 72) チオラク톤を求核剤とする直截的触媒的不斉 Mannich 型反応の開発
古舘 信、熊谷直哉、柴崎正勝
日本薬学会第 131 年会
3 月 31 日, 2011 (静岡)

- 73) 光によるジアミド誘導体の可逆的ヘテロキラル凝集制御
野尻明宏、熊谷直哉、柴崎正勝
日本薬学会第 131 年会
3 月 31 日, 2011 (静岡)
- 74) タミフル®のより効率的な合成及びタミフル耐性インフルエンザに対する新規薬剤候補化合物の探索に関する研究
山次健三、Chen I-Hon、梅沢洋二、柴崎正勝
日本薬学会第 131 年会
3 月 31 日, 2011 (静岡)
- 75) プロテアソーム阻害物質チロペプチンの構造活性相関
阿部 光、渡辺 匠、百瀬 功、池田大四郎、高橋良和、赤松 穰
日本薬学会第 131 年会
3 月 31 日, 2011 (静岡)
- 76) 放線菌代謝産物由来新規 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、中栄功一、澤 竜一、木下直子、五十嵐雅之、
清 悦久、山口健太郎、安達勇光、渋谷正史、西村吉雄、赤松 穰
日本薬学会第 131 年会
3 月 31 日, 2011 (静岡)
- 77) 放線菌代謝産物由来新規 VEGF レセプターチロシンキナーゼ阻害剤の類縁体の合成と構造活性相関
安達勇光、野坂千里、渥美園子、渋谷正史、西村吉雄、赤松 穰、
野本明男
日本薬学会第 131 年会
3 月 31 日, 2011 (静岡)

3. 特許など

3.1. 国内出願特許

- 1) 発明の名称： バチルス属微生物及び血栓溶解酵素、並びに、海産廃棄物の処理方法
出願番号： 特願 2010-214271
出願日： 2010年9月24日
出願人： (財)微生物化学研究会
発明者： 土井宏育
- 2) 発明の名称： 塩分含有有機廃液処理剤、並びに、塩分濃度低下剤、塩分含有有機廃液の処理方法、及び包括固定担体
出願番号： 特願 2011-010233
出願日： 2011年1月20日
出願人： (財)微生物化学研究会
発明者： 土井宏育
- 3) 発明の名称： 血液脳関門を透過する薬物輸送体、ペプチド及びその用途
出願番号： 特願 2011-021224
出願日： 2011年2月2日
出願人： (財)微生物化学研究会、株式会社イムノフューチャー
発明者： 野本明男、二瓶浩一
- 4) 発明の名称： チオアミド化合物、チオアミド化合物の製造方法、[(4R, 6R)-6-アミノエチル-1, 3-ジジオキサソ-4-イル]アセテート誘導体の製造方法、及びアトルバスタチンの製造方法
出願番号： 特願 2011-035006
出願日： 2011年2月21日
出願人： (財)微生物化学研究会
発明者： 柴崎正勝、熊谷直哉
- 5) 発明の名称： 化合物、及びその製造方法、並びにリン酸オセルタミビルの製造方法
出願番号： 特願 2011-050720
出願日： 2011年3月8日
出願人： (財)微生物化学研究会
発明者： 柴崎正勝、山次健三

3.2. 外国出願特許

- 1) 発明の名称： 新規化合物、ヒストンアセチル化酵素阻害剤、核内受容体転写活性化阻害剤、及びペニシリウム属不完全菌類、並びに、製造方法
出願番号： PCT/JP2010/057440
出願日： 2010年4月27日
出願人： (財)微生物化学研究会、日本化薬株式会社
発明者 戸村有宏、小田中淳子、西元允一、五十嵐雅之、澤 竜一
- 2) 発明の名称： 新規化合物アミコロース誘導体、並びにその製造方法及びその用途

- 出願番号： PCT/JP2010/064033
出願日： 2010年8月19日
出願人： (財)微生物化学研究会
発明者 遠山茂広
- 3) 発明の名称： 薬剤耐性菌用抗菌剤、そのスクリーニング方法、及びその用途
出願番号： PCT/JP2010/069674
出願日： 2010年11月5日
出願人： (財)微生物化学研究会、学校法人順天堂
発明者 五十嵐雅之、平松啓一
- 4) 発明の名称： リードスルー誘導剤、及びナンセンス変異型遺伝性疾患治療薬
出願番号： PCT/JP2010/069674
出願日： 2011年2月3日
出願人： (財)微生物化学研究会、国立大学法人東京大学
発明者 松田良一、塩塚政孝、我妻 玲、高橋良和、池田大四郎、野々村禎昭、
松尾雅文、西田篤史
- 5) 発明の名称： 新規化合物セラミダスチン、その製造方法及びその用途
出願番号： PCT/JP2009/064459
出願日： 2011年3月22日
出願人： (財)微生物化学研究会
発明者 井上裕幸、川田 学、池田大四郎

3.3 商標出願

- 1) 商標： 微生物化学研究会【標準文字】
商願番号： 商願 2011-005050
出願日： 2011年1月27日
出願人： (財)微生物化学研究会
- 2) 商標： 微生物化学研究所【標準文字】
商願番号： 商願 2011-005057
出願日： 2011年1月27日
出願人： (財)微生物化学研究会
- 3) 商標： MCRF(ロゴ)
商願番号： 商願 2011-005059
出願日： 2011年1月27日
出願人： (財)微生物化学研究会
- 4) 商標： IMC(ロゴ)
商願番号： 商願 2011-005060
出願日： 2011年1月27日
出願人： (財)微生物化学研究会

4. 研究会と講義

研究業務を促進するため、水曜日にセミナー10回、特別講義9回の研究会を開催するとともに、それぞれ専門分野についての講義を依頼し、新知見の習得と教養の向上に努めた。

- 1) 高原子効率的な触媒的不斉反応の開発と医薬品の効率的合成への応用
熊谷直哉 博士 (柴崎研究室)
於 微化研 (22. 4. 14)
- 2) 海洋天然物 2010 海綿、海鞘を中心に海洋生物から単離された化合物について
木村智之 博士 (構造修飾ユニット)
於 微化研 (22. 5. 12)
- 3) WHO ポリオ根絶計画の現状
野本明男 博士 (理事長)
於 微化研 (22. 5. 26)
- 4) 特別講演：mRNA キャッピング機構—種々の生物およびウイルスにおける相違点とその新たな抗感染症薬創製への応用—
水本清久 博士 (微化研アドバイザー)
於 微化研 (22. 6. 8)
- 5) タミフルの触媒的不斉合成およびタミフル耐性インフルエンザウイルスに対する新規医薬品候補化合物の探索研究
山次健三 博士 (柴崎研究室)
於 微化研 (22. 6. 9)
- 6) 無細胞系タンパク発現系と異常ペプチド創製
遠山茂広 博士 (構造分析ユニット)
於 微化研 (22. 6. 23)
- 7) 亜鉛に関連する蛋白質と亜鉛キレーター
飯島正富 博士 (プロジェクト研究推進ユニット)
於 微化研・沼津 (22. 6. 30)
- 8) 特別講演：パラミクソウイルスの増殖機構と病原性：アクセサリー蛋白質の機能
坂口剛正 教授 (広島大学大学院医歯薬学総合研究科ウイルス学)
於 微化研 (22. 8. 16)
- 9) 特別講演：職場における高血圧対策について
落合秀宣 博士 (微化研産業医)
於 微化研 (22. 9. 2)

- 10) 放線菌の分離法
山崎勝久 博士 (知財情報部)
於 微化研 (22. 9. 28)
- 11) バイオインフォマティクスを用いた網羅的解析の新展開
富田秀太 博士 (UCLA David Geffen School of Medicine)
於 微化研・沼津支所 (22. 9. 29)
- 12) 特別講演：二次代謝および形態分化に関与する放線菌線状プラスミドの解析
荒川賢治 准教授 (広島大学大学院先端物質科学研究科分子生命機能
科学専攻)
於 微化研 (22. 10. 1)
- 13) 特別講演：サイバーパテントによる特許検索—SciFinder では得られない情報を如何に
検索するか—
井出光繁 氏 (NRI サイバーパテント)
於 微化研 (22. 10. 13)
- 14) 特別講演：Designing a catalyst from first principals for C-C and C-X bond
formation.
Michael Organ 教授 (York University, Department of Chemistry)
於 微化研 (22. 10. 20)
- 15) 特別講演：血管新生因子 VEGF：その作用機構と臨床への応用
澁谷正史 博士 (東京医科歯科大学・難治疾患研究所・分子腫瘍医学)
於 微化研 (22. 10. 21)
- 16) 特別講演：将来の医薬資源としての昆虫
名取俊二 博士 (農業生物資源研究所顧問)
於 微化研 (22. 11. 4)
- 17) 特別講演：特許実務・戦略 (医薬を中心に)
廣田浩一 氏 (山の手合同国際特許事務所・所長弁理士)
於 微化研 (22. 11. 11)
- 18) 細胞分裂期を標的とした抗がん剤
立田大輔 博士 (沼津支所)
於 微化研・沼津支所 (22. 12. 8)
- 19) 人獣共通感染症 (Zoonosis)
増田 徹 氏 (動物施設)
於 微化研・沼津支所 (23. 2. 23)

5. 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 |

6. 微生物化学研究等に関する国際交流

6.1. 海外での国際会議などに出席し、研究成果の発表および研究連絡・情報交換などを行なった。

6.2. 海外よりの来訪者

(1) アメリカより

Mr. Paul A. Stewart (Elanco Animal Health), Dr. Robin S. Readnour (Elanco Animal Health), Dr. Deana Hancock (Elanco Animal Health), Dr. Diana Severynse-Stevens (RTI International), Dr. Curtis D. Malloy (IDRI)

(2) ベルギーより

Dr. Hilde Vrancken (Elanco Animal Health)

(3) イギリスより

Prof. Michael Organ (York University, Department of Chemistry)

氏が来所し、新知見等学術意見交換及び各開発プロジェクトの進捗状況も加えて意見の交換を行った。