

事業報告書の附属明細書

1. 薬剤の開発研究

(1) チルジピロシン (PM-T、製品名：Zuprevo)

本薬剤を有効成分とする製剤 Zuprevo は、平成 23 年からヨーロッパにおいてウシ呼吸器病 (BRD) の予防・治療薬およびブタ呼吸器病 (SRD) の治療薬として販売されている。さらに平成 24 年には米国とカナダで認可を受け、ウシ呼吸器病 (BRD) の予防・治療薬として販売が開始された。現在、適応拡大のための開発研究を実施中である。

(日吉支所)

(2) スパニジン

ノルディックグループにより欧州でウェゲナー肉腫に対する第 III 相臨床試験が実施された。現在、当該疾患には抗体医薬であるリツキシマブが広く使われるようになってきている背景から治験者採用基準の見直しを行っている。その後、臨床試験を再開する。

(3) CPZEN-45

カプラザマイシン (Caprazamycin) 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。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。CPZEN-45 の作用機序の解明を行い、結核菌および枯草菌と同属の細菌 *Mycobacterium smegmatis* における本化合物の標的酵素を特定した。現在、結核菌においても本化合物が同様の機構で作用するかについて検討中である。(生物活性研究部、日吉支所、国内外企業、米国国立衛生研究所、コロラド州立大)

(4) TS-2705

アミノ配糖体抗生物質アルベカシン (Arbekacin:ABK) の誘導体 TS2705 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。本化合物を重症細菌感染症に対するコンビネーション療法の軸となる薬剤として開発すべく、臨床試験に必要な試料を得るための大量合成法をすでに確立した。さらに、その工業的合成法を開発するため、製造コスト削減に注力した複数の新合成ルートの開拓を国内外企業と推進中である。(日吉支所、国内外企業)

(5) トリプロペプチン

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。本化合物は既存薬であるバンコマイシン、ダフトマイシンと異なる基質を標的にしていることが判った。また、並行して物理化学的、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、得られた化合物群の構造活

性相関を検討した。これらの誘導体を *in vivo* 評価した結果、天然物よりも優れた治療効果を示す誘導体が幾つか見出された。(生物活性研究部、日吉支所、動物施設、国内企業)

(6) アミコラマイシン

アミコラマイシンは重症感染症、市中感染症および家畜の肺呼吸器症の起因菌に対して活性を示し、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である。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、上部糖部分の構造決定および本化合物の絶対構造を解明した。また、本化合物の水溶性向上、構造変化の制御を目指した誘導体の合成研究に着手した。アミコラマイシンとその標的タンパク質である DNA ジャイレースとの相互作用の解析を目指し、東工大およ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。(生物活性研究部、分子構造解析部、日吉支所、東工大、理研)

2. 薬剤開発に向けた基礎研究

2.1 抗感染症薬

(1) 抗菌剤の探索研究

- MRSA-VRE 評価系、アミノグリコシド耐性菌評価系、クロストリジウム評価系、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評価を行った。
- 本年度より、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導入し、新規アミノグリコシド系抗生物質の評価研究を開始した。(生物活性研究部、国立国際医療研究センター)
- MRSA/VISA に特徴ある抗菌活性を示す化合物の構造を決定し、その作用機序解析の結果をもとに、実用化に向けて国内企業と共同研究を行なっている。(生物活性研究部、順天堂大、国内企業)
- 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をリードとした探索研究を行ない、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。(生物活性研究部、岡山大、近畿大、国内企業)
- 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共同で進めている。伝播阻害能を有する化合物のスクリーニングを行い、数種の既知物が目的の活性を示すことを明らかにした。(生物活性研究部、独協医科大学)
- ヘリコバクターピロリ菌に抗菌活性の認められた化合物の *in vivo* 評価のため、マウスおよびスナネズミの感染治療実験系の構築を進めている。(動物施設)

(2) 抗インフルエンザウイルス剤の探索研究

インフルエンザウイルスのウイルス RNA ポリメラーゼがもつキャップ構造依存性エンドヌクレアーゼ活性は、宿主細胞には認められない。この機構を創薬標的として *in*

in vitro 酵素阻害アッセイ系を構築し、化合物ライブラリーを用いてスクリーニングを行っている。(生物活性研究部、基盤生物研究部)

(3) 抗真菌剤の探索研究

- ・ 真菌キャッピングシステムは2種の酵素から構成されている。このうち、Cet1p (RNA5'-トリホスファターゼ) の酵素活性を *in vitro* で検証するアッセイ系を構築した。構築した系を用いて、スクリーニングを行っている。(生物活性研究部、基盤生物研究部)
- ・ スクリーニングソースとして新たに生薬成分を導入した。(生物活性研究部、基盤生物研究部、北里大学)

2.2 生活習慣病関連治療薬

抗疼痛、抗炎症

各種プロスタグランジンの産生を抑制する新規化合物 Pronqoline、Pronqonone を微生物培養液中より発見した。またこれらの化合物および前年度までに得られた新規物質、Sacchathridine A および Pronqodine A について作用機序解析を行った。(生物活性研究部)

2.3 抗がん剤

(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 *in vivo* 評価のために、インビボイメーシングを用いた腫瘍内プロテアソーム阻害活性を測定する方法を開発した。(沼津支所、動物施設、有機合成研究部)

(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スクリーニングを行い、栄養飢餓状態においてのみ抗がん活性を示す化合物を得た。(生物活性研究部、沼津支所、順天堂大、国内企業)

(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より得られた新規化合物の生物活性評価を行い、アポトーシスを誘導することを確認した。(生物活性研究部、沼津支所、動物施設、国内企業)

(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および *in vivo* 抗腫瘍活性の評価を行い、有効性を示す化合物を得た。(生物活性研究部、沼津支所、動物施設、有機合成研究部、国内企業)

(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、新たながん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。具体的には胃の間質細胞から胃がん細胞の増殖を促進する因子および抑制する因子をそれぞれ同定した。が

ん細胞の増殖を抑制する因子については、特許出願した。また、胃がん細胞と間質細胞の共培養スクリーニング系を用い、微生物代謝産物中に新規化合物を発見し、マウスのゼノグラフトモデルで抗がん活性を示すことを確認した。本新規化合物およびその誘導体について特許出願した。(生物活性研究部、沼津支所、動物施設、有機合成研究部、国内企業)

(6) 機能性抗体の開発研究

抗がん活性を有する抗体を作製し、分子標的抗がん剤として開発を行っている。著効を示す抗体を見出し、特許出願した。(沼津支所、国内企業)

(7) 悪性脳腫瘍、神経膠芽腫抑制物質単離を目指した EGFRvIII 阻害物質の探索研究

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癌原性 EGFRvIII 阻害物質スクリーニングを微化研培養物および化合物ライブラリーについて行い、目的の活性を示す化合物を得た。また、EGFRvIII 発現細胞がヌードマウスにおいて顕著な造腫瘍性を有することが明らかになった。今後、目的の活性を示す化合物の抗がん試験を行い、スクリーニングソースをさらに拡大し研究を続ける。(生物活性研究部)

(8) ヒト肺がん同所移植転移モデルの構築と分子標的の探索

ヒト肺がんをマウスの肺に同所移植することで、骨や腎などに転移するモデルを構築し、転移能の異なるがん細胞株を樹立した。このがん細胞株を用いてがん転移の原因分子標的の解析を行っている。(沼津支所、動物施設)

2.4 医薬品の全世界的供給を目指した合成

(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

- ・ チオアミドを用いる触媒的不斉ダイレクトアルドール反応を利用し、抗うつ薬 Duloxetine の短工程触媒的不斉合成を達成した。本反応を利用する改良型の第 2 世代 Lipitol 合成法も引き続き検討中である。(有機合成研究部)
- ・ anti 選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応を利用し、Relenza の純化学合成を世界で初めて達成した。(有機合成研究部)
- ・ α -スルファニルラク톤の触媒的不斉ダイレクトアルドール反応を利用し、serine palmitoyl transferase 阻害剤 Viridiofungin、NA 808 の短工程触媒的不斉合成を達成した。(有機合成研究部)
- ・ アルデヒド、2 級アミン、アセチレンを基質とした触媒的不斉反応およびキラルプールとしての L-グルタミン酸誘導体を利用したタミフルの新規不斉合成法を開発した。(有機合成研究部、Meiji Seika ファルマ、科学技術振興機構)
- ・ Caprazamycin 側鎖パートの触媒的不斉合成法を開発した。(有機合成研究部)
- ・ アリルシアニドのアルデヒドへの触媒的不斉 γ -付加反応を開発し、抗腫瘍活性天然物 fostriecin の形式合成を達成した。(有機合成研究部)

- ・ チオール α 、 β -不飽和チオアミドへの触媒的不斉付加反応を開発し、抗うつ薬 thiazesim の不斉合成を達成した。(有機合成研究部)
- (2) ニトロアルカンの α 、 β -不飽和チオアミドへの触媒的不斉付加反応の開発に成功した。(有機合成研究部)
- (3) V-ATPase 阻害物質 BE-54017 の合成法の開発と絶対立体化学の決定に成功した。(有機合成研究部、慶大理工・井本正哉教授)
- (4) ケチミンへの触媒的不斉アルキニル化を新規開発した。(有機合成研究部)

2.5 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) ポリオウイルス研究

- ・ 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。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、これまでにそのメカニズムが解明された例は無い。現在、PVと結合する細胞表面分子を探索している。(基盤生物研究部)
- ・ 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方針で研究を進めている。今後、共同研究先が現れば、新しいDDS開発を行いたいと考えている。
- ・ ポリオウイルスを基本としたSMN発現ベクターの作製に成功し、SMA (脊髄性筋萎縮症)患者から樹立した細胞でその機能を検討した。その結果、SMN遺伝子欠損により生じる異常を正常に戻す能力があることを証明した。
- ・ PV感染に対し神経細胞は抵抗性を示す。このメカニズムを明らかにして、中枢神経系の運動神経細胞を標的にしたPV由来ベクターの安全性を確保したいと考えている。

(2) 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。8本のRNAゲノムが一つの粒子に集合し取り込まれることは粒子が感染性を持つことに必須である。従って、分節化したゲノム集合段階は有望な薬剤ターゲットとなりうる。しかし、分節化したRNAゲノムが正しく選別され粒子に取り込まれるメカニズムは明らかとなっていない。現在、この分子機構を明らかとすることを目的として生化学的、遺伝学的手法を用いて解析を行なっている。(基盤生物研究部)

(3) HIV研究

HIV-1 が産生する短鎖 RNA(short transcript ; ST)の患者体内における存在意義を明らかにすることを目的に HIV-1 陽性者の血液中に存在する感染細胞中における ST 検出法の開発とその解析を新たに進めている。これまでに以下の成果を得ている。

- ① 臨床サンプル解析に耐えうる感度の ST を検出する PCR 法を作製した。

- ② 患者末梢血 PMBC 中で検出される ST は血中ウイルス粒子量に依存せず、血中ウイルス粒子数が少ないと判断された患者からも検出されることを明らかにした。(基盤生物研究部)

2.6 オートファジーの構造生物学的研究

- (1) ユビキチン様タンパク質 Atg8 がリン脂質と結合する反応は、オートファゴソーム形成において極めて重要である。この反応を担う E1 酵素 Atg7、E2 酵素 Atg3 および E3 酵素 Atg12-Atg5-Atg16 複合体について結晶構造解析および生化学的解析を行い、Atg8 がリン脂質へと受け渡される反応の素過程を分子レベルで明らかにした。
- (2) オートファゴソーム形成に関与する Atg18 のパラログの結晶構造を決定し、Atg18 が Atg2 および脂質と同時に結合する構造基盤を明らかにした。
- (3) オートファゴソームが選択的に取り囲む基質タンパク質 Ams1 とその特異的受容体である Atg34 との複合体の結晶構造を決定し、Atg34 による特異的基質認識機構を明らかにした。

2.7 RNA 関連プロジェクト

(1) 翻訳制御機構の解明

分化・発生等の高次な細胞機能においては、細胞内で時間的にも、空間的にも制御されてタンパク質が合成されること、すなわち、局所翻訳が各細胞の運命決定・特異的な機能発現に重要であり、mRNA 上の制御信号、microRNA (miRNA) とともに RNA 結合タンパク質の働きが鍵を握る。神経細胞の分化や機能発現を、神経特異的な RNA 結合タンパク質 HuD の働きが miRNA マシナリーとどのように協調あるいは拮抗して働くかを研究した。その結果、miRNA による標的 mRNA の抑制には eIF4A が重要な役割を果たしていることを明らかにした。また、HuD がどのように局所翻訳に寄与しているかを HuD の局在に着眼し、HuD の核-細胞質シャトリングシグナルの決定を試みた。その結果 HuD の局在に重要な配列を特定した。(基盤生物研究部)

(2) 酵母キャッピングシステムの核内移行メカニズム

一般的に真核生物の mRNA の先端にはキャップ構造が付加される。このキャップ付加システムは真菌とヒトとでは異なるため、その素過程を標的とすることは新規抗真菌剤開発に繋がると考えられる。哺乳動物のキャップ構造は一つのタンパク質で合成されるが、真菌のキャッピング酵素は Cet1p、Ceg1p の二つのサブユニットから構成されている。哺乳動物と真菌でキャッピングの機構が異なることから、この反応は抗真菌薬の有望なターゲットである。今回、Cet1p は単独で核内に移行するが、Ceg1p は単独では核内に移行せず、Cet1p との結合が核内移行に必須であることを明らかとした。(基盤生物研究部)

(3) 多目的バイオセンサーとしての人工核酸の創製

RNAは単に一次配列や配列相補性に依存して働くだけでなく、タンパク質同様個性ある立体構造を形成して機能するという特性を持つ。そして、この特性は高分子マテリアルとしてのRNA のポテンシャルを強く裏打ちしている。

- 細胞表面受容体に対するRNAセンサーおよび治療薬の開発：CHO-K1 細胞膜表面に組換え型ヒト・ソマトスタチン受容体2を恒常的かつ機能的に発現する細胞株を樹立し、非発現細胞を併用したdifferentialな“細胞丸ごとSELEX”を継続的に実施している。
(基盤生物研究部)
- 酵母キャッピング酵素に対するRNAアプタマーの開発：酵母キャッピング酵素は2種類のサブユニット、Cet1pおよびCeg1pで構成される。そこで、Cet1pおよびCeg1pの組換えタンパク質を調製し、これらを標的としてSELEX を行った。その結果、それぞれを特異的に認識するRNAアプタマーを単離することに成功した。得られたアプタマーについて *in vitro*にて酵素阻害活性を確認した。(基盤生物研究部)

2.8 昆虫プロジェクト

- 昆虫共生菌および昆虫病原糸状菌に関する研究
昆虫の生体由来細胞を用いた自然免疫活性評価系を構築した。(生物活性研究部)
- 新しい生理活性物質のソースとして冬虫夏草菌の採取・分離・培養を行った。(生物活性研究部)

2.9 放線菌の新機能探索および抗菌物質の単離同定とその評価

放線菌ライブラリー用いた有用酵素の探索を開始した。(生物活性研究部、国内企業)

3. 生物資源の供給、生物活性物質のライブラリー化

3.1 生物資源の供給

- 放線菌と細菌を合わせて 2,642 株について液体培養および固体培養を行った。この培養液および培養抽出液 4,065 サンプル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。(生物活性研究部、慶大(2)、長崎大、京都大学、東北大、大阪市大、順天堂大、国内企業)
- カビ由来培養液5,436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(生物活性研究部、国内企業(2))
- 放線菌培養物の LC/MS データ解析について、精密質量ターゲットスクリーニングソフトウェアを用いた精密質量-保持時間データベースを構築し、種々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)

3.2 ケミカルライブラリーの構築

- 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436物質を登録した。
- 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 20サンプル（紛体）、608プレート（50,000サンプル）
 - 所外 10サンプル（紛体）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、情報の精査を実施中である。

3.3 菌ライブラリーの構築

- 微生物化学研究所所有のスクリーニング用菌株のライブラリー化（再生、再登録）を行なっている。現在、登録菌株約 40,000 株（放線菌、細菌）のうち 2/3 を完了した。再生した株は、培養しブロスライブラリーとして再登録している。

4. 環境関連

4.1 環境問題に対する微生物の利用

発電所等で陸揚げされたクラゲ類の処理の検討（分解と排水処理）を進めてきた。昨年度、特に一部地域においてクラゲの大量発生による発電制限事象が多発したことから、微化研方式による陸揚げクラゲの処理方法について、大手電力会社などから問い合わせがあった。電力会社には微化研で処理のデモを行い、本技術の導入に向けて好感触を得た。現在、電力会社火力発電所などで実用化に向けて最終の調整と準備を行っている。また、微化研と電力会社の事業を仲介する環境関連会社とは、当該技術の利用、技術移転について契約が成立した。（生物活性研究部）

4.2 セシウム、ストロンチウムの防除剤探索

放射性セシウムによる環境汚染修復を目的とし、セシウムを特異的に捕捉する化合物を微化研ケミカルライブラリー中に探索した。一化合物にセシウムに高い親和性があることを見出した。現在、有機溶媒への転溶による濃縮法について検討している。

（知的財産情報部、国内大学）

5. 知的財産、広報事業

(1) 知的財産

本年度の特許出願数 14 件（国内特許 11 件、国外特許 3 件）、商標登録は 2 件であった。詳細は別紙。

(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

- ・ 年報
- ・ パンフレット
- ・ ホームページ
- ・ ニュースリリース

6. 学術振興

(1) 教育および研究指導

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

- ・ 教育 JST「中高生の科学部活動振興プログラム」
- ・ 研究指導の本年度受け入れ状況を下記に記す。

博士研究員 14 (6) 名 () 内は海外からの受入数

大学院生 9 名

卒業研究生 5 名

JSPS 特別研究員 5(4)名 () 内は海外からの受入数

(2) 研究所講義

- 1) Synthetic selenium compounds as enzyme mimics
Dr. Govindasamy Mugesh (Indian Institute of Science)
於 微化研 (2012.5.28)
- 2) 特別講演：第6回微化研オープンセミナー
ウイルス研究の軌道
永田 恭介 教授 (筑波大学大学院人間総合科学研究科)
於 微化研 (2012.6.22)
- 3) Research situation and drug development in China
孔 徳新 教授 (天津医科大学)
於 微化研・沼津 (2012.8.30)
- 4) 東京大学医科学研究所・微生物化学研究所
連携キックオフシンポジウム
於 医科学研究所講堂 (2012.10.3)
 - ・ 微化研における微生物/ケミカルライブラリーについて
—多様性と天然物の魅力—
五十嵐 雅之 (微化研 生物活性研究部主席研究員)
 - ・ 最近の微化研の創薬研究の一例
—新規抗結核薬 CPZEN-45 の創出と活性について—
高橋 良昭 (微化研 日吉支所主席研究員)
 - ・ 医薬関連化合物の触媒的不斉合成研究

- 渡辺 匠 (微化研 有機合成研究部主席研究員)
- ・がんの特性を利用したがん治療分子標的の解析と抗がん剤の探索
- 川田 学 (微化研 沼津支所主席研究員)
- ・ヘルペスウイルス感染の分子基盤と感染制御への応用
- 川口 寧 教授 (医科研)
- ・神経筋シナプス形成シグナルとその破綻
- 山梨 裕司 教授 (医科研)
- 5) 調節性 T 細胞の新規誘導法の確立
- 中江 進 准教授 (医科研)
- 於 微化研 (2012.12.14)
- 6) Total synthesis as a vehicle for penetrating biomechanistic puzzles:
Challenges in natural products chemistry
- Prof. R. M. Williams (Colorado State University)
- 於 微化研 (2013.2.26)
- 7) 海洋シアノバクテリア由来マクロリドの単離構造決定と生物活性
- 末永 聖武 准教授 (慶應義塾大学理工学部化学科)
- 於 微化研 (2013.3.7)

7. 研究助成

公益法人として、以下の通り助成を行った。

- ・ 大津会議組織委員会
有機合成化学分野の学術振興及び人材育成 500 千円
- ・ 慶應義塾大学理工学部応用化学科
微生物生産物の科学的研究 3,000 千円
- ・ 公益財団法人日本感染症医薬品協会
The Journal of Antibiotics 出版援助 600 千円

8. 梅澤濱夫記念館の利用促進

利用促進のため下記の作業を行った。

- ・ 展示物の電子化
- ・ レイアウト変更
- ・ 展示プレートのリニューアル

9. 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 (本所) に設置されている平成 16 年導入の日本電子製 ECA600 核磁

気共鳴装置の測定数は、1,538 で、平成 22 年導入の日本電子製 ECS400 核磁気共鳴装置の測定数は、13,099 であった。

日吉支所に設置されているブルカー社製 AVANCE III 500 型 NMR 装置（平成 23 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 473 件、1 次元炭素 13NMR スペクトルを 117 件、2 次元 NMR スペクトルを 351 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）を 10 月 AVANCE III HD 400 型に更新した。両機器により、1 次元プロトン NMR スペクトルを 936 件、1 次元炭素 13NMR スペクトルを 53 件、1 次元フッ素 19NMR スペクトルを 31 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 237 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

微生物化学研究所（本所）に設置されている平成 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 2,708、プロテオミクスが 139 であった。

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 2547 検体、LC/MS を 238 検体測定した。

沼津支所に平成 24 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 質量分析計の昨年度の測定数は 239 であった。

(3) 質量分析スペクトル (MS) の測定

微生物化学研究所（本所）に設置されている平成 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、5,593 であった。

(4) 走査型電子顕微鏡の撮影

微生物化学研究所（本所）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 65 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（本所）に設置されている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ことを確認している。

(6) 大型微生物培養装置

微生物化学研究所（本所）に設置されている設置されている(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、順調に稼働している。本年度に運転された回数は、MSJ-U3 30L 型が 39 回、MPF-U3200L 型が 7 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（本所）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ことを確認している。

- (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）
微生物化学研究所（本所）に設置されているパーキンエルマー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、70 回程度使用された。
- (9) 原子吸光装置
平成 21 年 3 月に微生物化学研究所（本所）に設置。海産汚損生物の処理工程で発生する廃水に含まれる重金属（特にカドミウム）の測定を行っている。
- (10) X線構造解析装置（リガク VariMax with RAPID）
平成 23 年 7 月、微生物化学研究所（本所）に設置。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に利用している。本年度中に 8 種類のタンパク質結晶のキャラクタリゼーションに利用し、そのうち 2 種類について回折データ収集および構造決定に成功した。また低分子化合物については、8 種類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。
- (11) ナノリッター分注システム（TTP LabTech mosquito）
平成 23 年 6 月、微生物化学研究所（本所）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。本年度中に約 9 万条件の結晶化条件検討に使用され、タンパク質およびタンパク質-化合物複合体に関して 14 種類の結晶析出に成功した。
- (12) *In vivo* イメージングシステム・オリンパス OV110
平成 19 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ヌードあるいはスキッドマウスの皮下およ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。

10. 微生物化学研究等に関する国際交流

- (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・情報交換などを行った。
- (2) 海外よりの来訪者
 - ・ Dr. Andreas Ehinger (Senior Scientist Toxicology & Pharmacology Intervet Innovation GmbH: Germany)
 - ・ Dr. Rainer Roepke (Global Project Manager PharmaIntervet Innovation GmbH: Germany)
 - ・ Prof. Dr. Hans Lentzen, Ph.D. (Managing Director Cytavis Biopharma GmbH: Germany)
 - ・ Dr. Gerhard Roth (Senior Corporate Advisor Cytavis Biopharma GmbH: Germany)

- Mr. Michael D. Lucroy (Research Advisor Elanco Animal Health: U. S. A.)
- Dr. Hilde Vrancken (EU Acquisitions Scientist Elanco Animal Health: Belgium)
- Prof. Patrick Brennan (Colorado State University: U. S. A.)
- Prof. Robert M. Williams (Colorado State University: U. S. A.)

11. 対外的な研究発表、特許申請、受賞は別紙に添付した。

- (1) 学会雑誌などの発表論文 44 件
- (2) 招待講演 24 件
- (3) 学会発表 72 件
- (4) 特許出願および商標登録 国内特許 11 件 国外特許 3 件 商標登録 2 件
- (5) 受賞 5 件

(1) 学会雑誌などの発表論文

- 1) Catalytic asymmetric synthesis of spirooxindoles by a Mannich-type reaction of isothiocyanato oxindoles.
S. Kato, T. Yoshino, M. Shibasaki, M. Kanai, S. Matsunaga
Angew. Chem. Int. Ed., 51, 7007-7010, 2012
- 2) Catalytic asymmetric total synthesis of chimonanthine, folicanthine, and calycanthine through double Michael reaction of bisoxindole.
H. Mitsunuma, M. Shibasaki, M. Kanai, S. Matsunaga
Angew. Chem. Int. Ed., 51, 5217-5221, 2012
- 3) Catalytic asymmetric conjugate addition of thiols to α,β -unsaturated thioamides: Expedient access to enantioenriched 1,5- benzothiazepines.
T. Ogawa, N. Kumagai, M. Shibasaki
Angew. Chem. Int. Ed., 51, 8551-8554, 2012
- 4) Isolation and characterization of signermycin B, an antibiotic that targets the dimerization domain of histidine kinase Wa1K.
T. Watanabe, M. Igarashi, T. Okajima, E. Ishii, H. Kino, M. Hatano, R. Sawa, M. Umekita, T. Kimura, S. Okamoto, Y. Eguchi, Y. Akamatsu, R. Utsumi
Antimicrob. Agents Chemother., 56, 3657-3663, 2012
- 5) Decalpenic acid induces early osteoblastic markers in pluripotent mesenchymal cells *via* activation of retinoic acid receptor gamma.
S. Sakamoto, F. Kojima, I. Momose, M. Kawada, H. Adachi, Y. Nishimura
Biochem. Biophys. Res. Commun., 2012, 422, 751-757
- 6) Crystal structure of the C-terminal globular domain of oligosaccharyltransferase from *Archaeoglobus fulgidus* at 1.75 Å resolution.
S. Matsumoto, M. Igura, J. Nyirenda, M. Matsumoto, S. Yuzawa, N. N. Noda, F. Inagaki, D. Kohda
Biochemistry, 51, 4157-4166, 2012
- 7) Application of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for discrimination of laboratory-derived antibiotic-resistant bacteria.
M. Muroi, K. Shima, M. Igarashi, Y. Nakagawa, K. Tanamoto
Biol. Pharm. Bull. 35, 1841-1845, 2012
- 8) *In vivo* imaging of proteasome inhibition using a proteasome-sensitive fluorescent reporter.
I. Momose, D. Tatsuda, S. Ohba, T. Masuda, D. Ikeda, A. Nomoto

- Cancer Science, 103, 1730-1736, 2012
- 9) Tertiary structure-function analysis reveals the pathogenic signaling potentiation mechanism of *Helicobacter pylori* oncogenic effector CagA.
T. Hayashi, M. Senda, H. Morohashi, H. Higashi, M. Horio, Y. Kashiba, K. Nagase, D. Sasaya, T. Shimizu, N. Venugopalan, H. Kumeta, N. N. Noda, F. Inagaki, T. Senda, M. Hatakeyama
Cell Host & Microbe, 12, 20-33, 2012
 - 10) Amycolamicin: A novel broad-spectrum antibiotic inhibiting bacterial topoisomerase.
R.Sawa, Y.Takahashi, H.Hashizume, K.Sasaki, Y.Ishizaki, M.Umekita, M. Hatano, H. Abe, T. Watanabe, N. Kinoshita, Y. Homma, C. Hayashi, K. Inoue, S. Ohba, T. Masuda, M. Arakawa, Y. Kobayashi, M. Hamada, M. Igarashi, H. Adachi, Y. Nishimura, Y. Akamatsu
Chemistry: A European Journal 18, 15772-15781, 2012
 - 11) HSC90 is required for nascent hepatitis C virus core protein stability in yeast cells.
N. Kubota, Y. Inayoshi, N. Satoh, T. Fukuda, K. Iwai, H. Tomoda, M. Kohara, K. Kataoka, A. Shimamoto, Y. Furuichi, A. Nomoto, A. Naganuma, S. Kuge
FEBS Letters 586, 2318-2325, 2012
 - 12) Poliovirus trafficking toward central nervous system *via* human poliovirus receptor-dependent and -independent pathway.
S. Ohka, C. Nihei, M. Yamazaki, A. Nomoto
Frontiers in Microbiology 3, 1-5, 2012
 - 13) Direct asymmetric α -allylation of ketones with allylic alcohols via Pd/enamine cooperative function.
S. Yasuda, N. Kumagai, M. Shibasaki
Heterocycles 86, 745-757, 2012
 - 14) Curing bacteria of antibiotic resistance: reverse antibiotics, a novel class of antibiotics in nature.
K. Hiramatsu, M. Igarashi, Y. Morimoto, T. Baba, M. Umekita, Y. Akamatsu
Int. J. Antimicrob. Agents 39, 478-485, 2012
 - 15) Cooperative asymmetric catalysis using thioamides toward truly practical organic syntheses.
N. Kumagai, M. Shibasaki
Israel J. Chem. 52, 604-612, 2012
 - 16) The autophagy-related protein kinase Atg1 interacts with the ubiquitin-like

- protein Atg8 *via* the Atg8-family interacting motif to facilitate autophagosome formation.
- H. Nakatogawa, S. Ohbayashi, M. Sakoh-Nakatogawa, S. Kakuta, S. W. Suzuki, H. Kirisako, C. K. Kakuta, N. N. Noda, H. Yamamoto, Y. Ohsumi
J. Biol. Chem., 287, 28503-28507, 2012
- 17) Structure-based analyses reveal distinct binding sites for Atg2 and phosphoinositides in Atg18.
Y. Watanabe, T. Kobayashi, H. Yamamoto, H. Hoshida, R. Akada, F. Inagaki, Y. Ohsumi, N. N. Noda
J. Biol. Chem. 287, 31681-31690, 2012
- 18) Concise enantioselective synthesis of duloxetine via direct catalytic asymmetric aldol reaction of thioamide.
Y. Suzuki, M. Iwata, R. Yazaki, N. Kumagai, M. Shibasaki
J. Org. Chem. 77, 4496-4500, 2012
- 19) Discovery and characterization of NK13650s, naturally occurring p300-selective histone acetyltransferase inhibitors.
S. Tohyama, A. Tomura, N. Ikeda, M. Hatano, J. Odanaka, Y. Kubota, M. Umekita, M. Igarashi, R. Sawa, T. Morino
J. Org. Chem., 77, 9044-9052, 2012
- 20) Studies on catalytic enantioselective total synthesis of caprazamycin B: Construction of the Western zone.
P. Gopinath, T. Watanabe, M. Shibasaki
J. Org. Chem., Vol. 77, 9260-9267, 2012
- 21) Structural analyses of mannose pentasaccharide of high mannose type oligosaccharides by 1D and 2D NMR spectroscopy.
Y. Kubota, H. Hori, R. Sawa, H. Seki, J. Uzawa
Magnetic Resonance in Chemistry 50, 659-664, 2012
- 22) Noncanonical recognition and UBL loading of distinct E2s by autophagy-essential Atg7.
M. Yamaguchi, K. Matoba, R. Sawada, Y. Fujioka, H. Nakatogawa, H. Yamamoto, Y. Kobashigawa, H. Hoshida, R. Akada, Y. Ohsumi, N. N. Noda, F. Inagaki
Nature Structural & Molecular Biology 19, 1250-1256, 2012
- 23) *Anti*-selective direct catalytic asymmetric aldol reaction of thiolactams.
D. Sureshkumar, Y. Kawato, M. Iwata, N. Kumagai, M. Shibasaki
Organic Letters, 14, 3108-3111, 2012
- 24) Synthesis and assignment of the absolute configuration of an indenotryptoline bisindole alkaloid, BE-54017.

- T. Kimura, S. Kanagaki, Y. Matsui, M. Imoto, T. Watanabe, M. Shibasaki
Organic Letters, 14, 4418-4421, 2012
- 25) Structural insights into Atg10-mediated formation of the autophagy- essential Atg12-Arg5 conjugate.
M. Yamaguchi, N. N. Noda, H. Yamamoto, T. Shima, H. Kumeta, Y. Kobashigawa, R. Akada, Y. Ohsumi, F. Inagaki
Structure 20, 1244-1254, 2012
- 26) Absolute structure of shoreaketone: a rotational isomeric resveratrol tetramer in Dipterocarpaceaeous plants.
T. Ito, M. Oyama, H. Sajiki, R. Sawa, Y. Takahashi, M. Iinuma
Tetrahedron 68, 2950-2960, 2012
- 27) Atg7 とその Atg8 結合型の立体構造
野田展生
日本結晶学会誌, 54, 166-171, 2012
- 28) 原子効率と触媒的不斉合成
柴崎正勝
有機合成化学学会誌 70, 1073-1075, 2012
- 29) Asymmetric Catalysis with bis(hydroxyphenyl)diamides/Rare Earth Metal Complexes.
N. Kumagai, M. Shibasaki
Angew. Chem. Int. Ed., 52, 223-234, 2013
- 30) Catalytic chemical transformations with conformationally dynamic catalytic systems.
N. Kumagai, M. Shibasaki
Catalysis Science & Technology 3, 41-57, 2013
- 31) Streamlined catalytic asymmetric synthesis of atorvastatin.
Y. Kawato, S. Chaudhary, N. Kumagai, M. Shibasaki
Chemistry: A European Journal 2013, 19, 3802-3806
- 32) Direct catalytic asymmetric addition of allylic cyanides to aldehydes for expeditious access to enantioenriched unsaturated δ -valerolactones.
Y. Otsuka, H. Takada, S. Yasuda, N. Kumagai, M. Shibasaki
Chemistry – An Asian Journal, 8, 354-358, 2013
- 33) Structure of the Atg12-Arg5 conjugate reveals a platform for stimulating Atg8-PE conjugation.
N. N. Noda, Y. Fujioka, T. Hanada, Y. Ohsumi, F. Inagaki
EMBO Rep. 14, 206-211, 2013

- 34) NAD(P)H quinone oxidoreductase 1 (NQO1)-bioactivated pronquodine A regulates prostaglandin release from human synovia sarcoma cells.
K. Nakae, H. Adachi, R. Sawa, N. Hosokawa, M. Hatano, M. Igarashi, Y. Nishimura, Y. Akamatsu, A. Nomoto
J. Natural Products, 76, 510-515, 2013
- 35) Vegfrecine, an inhibitor of VEGF receptor tyrosine kinases isolated from the culture broth of *Streptomyces* sp.
C. Nosaka, H. Adachi, R. Sawa, K. Nakae, S. Atsumi, N. Kinoshita, Y. Kubota, M. Igarashi, Y. Sei,
Kentaro Yamaguchi, Masabumi Shibuya, Yoshio Nishimura, Yuzuru Akamatsu
J. Natural Products, 76, 715-719, 2013
- 36) Two approaches toward the formal total synthesis of oseltamivir phosphate (Tamiflu): Catalytic enantioselective three-component reaction strategy and L-glutamic acid strategy.
K. Alagiri, M. Furutachi, K. Yamatsugu, N. Kumagai, T. Watanabe, M. Shibasaki
J. Org. Chem., 78, 4019-4026, 2013
- 37) Direct catalytic asymmetric alkynylation of ketoimines.
L. Yin, Y. Otsuka, H. Takada, S. Mouri, R. Yazaki, N. Kumagai, M. Shibasaki
Organic Letter, 15, 698-701, 2013
- 38) Crystallographic and NMR evidence for flexibility in oligosaccharyltransferases and its catalytic significance.
J. Nyirenda, S. Matsumoto, T. Saitoh, N. Maita, N. N. Noda, F. Inagaki, D. Koda
Structure 21, 34-41, 2013
- 39) Multimetallic Schiff base complexes as cooperative asymmetric catalysts.
S. Matsunaga, M. Shibasaki
Synthesis, 45, 421-437, 2013
- 40) Novel derivatives of aclacinomycin A block cancer cell migration through inhibition of farnesyl transferase.
S. Magi, T. Shitara, Y. Takemoto, M. Sawada, M. Kitagawa, E. Tashiro, Y. Takahashi, M. Imoto
J. Antibiot., 66, 165-170, 2013
- 41) Novel semisynthetic antibiotics from caprazamycins A-G: caprazene derivatives and their antibacterial activity.
Yoshiaki Takahashi, M. Igarashi, T. Miyake, H. Soutome, K. Ishikawa, Y. Komatsuki,

- Y. Koyama, N. Nakagawa, S. Hattori, K. Inoue, N. Doi, Y. Akamatsu
J. Antibiot., 66, 171-178, 2013
- 42) Atg12-Atg5 conjugate enhances E2 activity of Atg3 by rearranging its catalytic site.
M. Sakoh-Nakatogawa, K. Matoba, E. Asai, H. Kirisako, J. Ishii, N. N. Noda, F. Inagaki, H. Nakatogawa, Y. Ohsumi
Nat. Struct. Mol. Biol., 20, 433-439, 2013
- 43) Prologue to the special issue on synthesis.
H. A. Kirst, Y. Takahashi
J. Antibiot., 66, 105, 2013
- 44) Sacchathridine A, a prostaglandin release inhibitor from *Saccharothrix* sp.
K. Nakae, I. Kurata, F. Kojima, M. Igarashi, M. Hatano, R. Sawa, Y. Kubota, H. Adachi and A. Nomoto J. Natural Products, 76, 720-722, 2013

(2) 招待講演

- 1) Rare earth metal/amide-based ligand complexes: Asymmetric catalysis and their application.
Naoya Kumagai
Shenyang University 招待講演
5月16日, 2012 (Shenyang, China)
- 2) Soft Lewis acid/hard Brønsted base cooperative asymmetric catalysis.
Naoya Kumagai
Shenyang University 招待講演
5月17日, 2012 (Shenyang, China)
- 3) Soft Lewis acid/hard Brønsted base cooperative asymmetric catalysis.
Naoya Kumagai
University of California, Berkeley 講演会
6月19日, 2012 (California, USA)
- 4) Soft Lewis acid/hard Brønsted base cooperative asymmetric catalysis.
Naoya Kumagai
University of Texas, Austin 講演会
6月21日, 2012 (Texas, USA)
- 5) Soft Lewis acid/hard Brønsted base cooperative asymmetric catalysis.
Naoya Kumagai
University of Texas, El Paso 講演会

- 6月22日, 2012 (Texas, USA)
- 6) Recent progress in asymmetric cooperative catalysis.
Masakatsu Shibasaki
Lecture at Institute of Cancer Research
6月29日, 2012 (London, England)
- 7) Recent progress in asymmetric cooperative catalysis.
Masakatsu Shibasaki
2nd North West Organic Chemistry Symposium
7月03日, 2012 (Liverpool, England)
- 8) Recent progress in asymmetric cooperative catalysis.
柴崎正勝
創薬懇話会 2012 九重
7月07日, 2012 (九重)
- 9) Soft Lewis acid/hard Brønsted base cooperative asymmetric catalysis.
Naoya Kumagai
Bielefeld University 招待講演
7月13日, 2012 (Bielefeld, Germany)
- 10) Recent progress in asymmetric cooperative catalysis.
Masakatsu Shibasaki
2nd National Symposium in Organic Synthesis (NaSOSII)
7月16日, 2012 (Kuala Lumpur, Malaysia)
- 11) Soft Lewis acid/hard Brønsted base cooperative asymmetric catalysis.
Naoya Kumagai
Aachen University 招待講演
7月23日, 2012 (Aachen, Germany)
- 12) Soft Lewis acid/hard Brønsted base cooperative asymmetric catalysis.
Naoya Kumagai
University of Cologne 招待講演
7月25日, 2012 (Cologne, Germany)
- 13) 原子効率と触媒的不斉合成
柴崎正勝
有機合成夏期セミナー「明日の有機合成化学」
8月30日, 2012 (大阪)
- 14) 原子効率と触媒的不斉合成
柴崎正勝
第1回 Wako 有機合成セミナー

- 11月01日, 2012 (東京)
- 15) ポリオウイルス感染と生体分子
野本明男
TCCI 第2回実験化学との交流シンポジウム
11月16日, 2012 (京都)
- 16) Recent progress in asymmetric cooperative catalysis.
Masakatsu Shibasaki
13th Tetrahedron Symposium Asia Edition
11月28日, 2012 (Taipei, Taiwan)
- 17) Inhibition of p53-Mdm2 interaction by ellagitannins.
Daisuke Tatsuda, Shun-ichi Ohba, Yoji Umezawa, Masatomi Iijima,
Isao Momose, Akio Nomoto
The 17th JFCR-International Symposium on Cancer Chemotherapy
12月05日, 2012 (東京)
- 18) 触媒的不斉合成の最前線
柴崎正勝
2012 北海道大学触媒化学研究センター国際シンポジウム
触媒的不斉合成の最前線
12月06日, 2012 (札幌)
- 19) オートファジーの構造生物学的研究
野田展生
第85回日本生化学会大会 (奨励賞受賞講演)
12月14日, 2012 (福岡)
- 20) 原子効率と触媒的不斉合成
柴崎正勝
広栄化学講演会
1月22日, 2013 (習志野)
- 21) Asymmetric cooperative catalysis.
柴崎正勝
有機合成化学協会野依賞受賞講演
2月19日, 2013 (東京)
- 22) Androstamine: A new antitumor agent for androgen-dependent prostate cancer.
Yohko Yamazaki, Tohru Masuda, Manabu Kawada, Isao Momose, Akio Nomoto
Ninth AACR-Japanese Cancer Association Joint Conference

2月24日, 2013 (Maui, USA)

23) Recent progress in asymmetric cooperative catalysis.

Masakatsu Shibasaki

CRC International Symposium in Koeln: Asymmetric C-C-Bond Formation & Organometallics

3月04日, 2013 (Cologne, Germany)

24) 会頭講演

今、日本薬学会がなすべきこと

柴崎正勝

日本薬学会第133年会

3月28日, 2013 (横浜)

(3) 学会発表

- 1) Anti 選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応による zanamivir の触媒的不斉合成
熊谷直哉、二田原達也、柴崎正勝

第10回次世代を担う有機化学シンポジウム

5月11日, 2012 (大阪)

- 2) Enantioselective synthesis of zanamivir via *anti*-selective catalytic asymmetric nitroaldol reaction.

Naoya Kumagai, Tatsuya Nitabaru, Masakatsu Shibasaki

World Congress of Catalytic Asymmetric Synthesis

5月13日, 2012 (Beijing, China)

- 3) 金属塩水溶液の NMR

久保田由美子、澤 竜一、鶴澤 洵、関 宏子、中川直哉

第79回日本分析化学会有機微量分析研究懇談会／第89回計測自動制御学会力学計測部会／第29回合同シンポジウム

6月07日, 2012 (鳥取)

- 4) α -チオラクトンを用いる触媒的不斉ダイレクトアルドール反応の開発

武智 翔、安田茂雄、熊谷直哉、柴崎正勝

第101回有機合成シンポジウム

6月07日, 2012 (東京)

- 5) 新規天然化合物 pronqodine A は生体内の NQO1 により活性化され、プロスタグランジンの産生を抑制する

中栄功一、安達勇光、細川信夫、五十嵐雅之、波多野和樹、澤 竜一、

久保田由美子、倉田育子、西村吉雄、赤松 穰、野本明男

- 日本ケミカルバイオロジー学会第7回年会
6月08日, 2012 (京都)
- 6) The essential role for RNA triphosphatase Cet1p in transport of capping enzyme in *Saccharomyces cerevisiae*.
Naoki Takizawa, Toshinobu Fujiwara, Manabu Yamasaki, Kiyohisa Mizumoto, Akio Nomoto
The 22nd CDB Meeting: RNA Sciences in Cell and Developmental Biology II
6月11日, 2012 (神戸)
- 7) Regulation of MAPK signaling by nuclear-cytoplasmic shuttling of the RNA-binding protein Rnc1 in fission yeast.
Ryosuke Satoh, Yasuhiro Matsumura, Akitomo Tanaka, Nanae Umeda, Makoto Takada, Yuna Ito, Ayako Kita, Kanako Hagihara, Akira Doi, Toshinobu Fujiwara, Reiko Sugiura
The 22nd CDB Meeting: RNA Sciences in Cell and Developmental Biology II
6月11-12日, 2012 (神戸)
- 8) 触媒的不斉ニトロアルドール反応による zanamivir の純化学合成
熊谷直哉、柴崎正勝
創造機能化学第116委員会
6月12日, 2012 (東京)
- 9) Catalysis and chemical properties of bis(hydroxyphenyl)diamides.
Akihiro Nojiri, Akinobu Matsuzawa, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki
Gordon Research Conference on Bioinspired Materials
6月25日, 2012 (North Carolina, USA)
- 10) NBRI16716A によるがん-間質相互作用を介したがん細胞の増殖抑制
川田 学、井上裕幸、宇佐美伊保美、坂本修一、雨宮昌秀、大庭俊一、増田 徹、野本明男
第16回日本がん分子標的治療学会学術集会
6月28日, 2012 (北九州)
- 11) p53-Mdm2 の結合を阻害するエラジタンニン類
立田大輔、飯島正富、百瀬 功、野本明男
第16回日本がん分子標的治療学会学術集会
6月28日, 2012 (北九州)
- 12) Study on catalytic asymmetric total synthesis of caprazamycin B.
Takumi Watanabe, Purushothaman Gopinath, Masakatsu Shibasaki
19th International Conference on Organic Synthesis
7月05日, 2012 (Melbourne, Australia)

- 13) がん-間質相互作用を介した NBRI16716A によるがん細胞の増殖抑制
川田 学、坂本修一、井上裕幸、宇佐美伊保美、雨宮昌秀、大庭俊一、増田 徹、
野本明男
第 21 回日本がん転移学会学術集会
7 月 12 日, 2012 (広島)
- 14) ヒト小細胞肺癌の自然転移モデルの構築と転移機構の解析
坂本修一、川田 学、井上裕幸、大庭俊一、宇佐見伊保美、野本明男
第 21 回日本がん転移学会学術集会
7 月 12 日, 2012 (広島)
- 15) Enantioselective synthesis of zanamivir *via anti*-selective catalytic asymmetric
nitroaldol reaction.
Tatsuya Nitabaru, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki
13th Belgian Organic Synthesis Symposium (BOSS XIII)
7 月 17 日, 2012 (Leuven, Belgium)
- 16) A synthesis of tamiflu employing the copper(I)-catalyzed asymmetric
3-component reaction.
Kenzo Yamatsugu, Makoto Furutachi, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki
13th Belgian Organic Synthesis Symposium (BOSS XIII)
7 月 17 日, 2012 (Leuven, Belgium)
- 17) Reversible heterochiral aggregation/dissociation of bis(2- hydroxyphenyl)-
diamides driven by UV/Vis irradiation and its application to catalysis.
Akihiro Nojiri, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki
13th Belgian Organic Synthesis Symposium (BOSS XIII)
7 月 17 日, 2012 (Leuven, Belgium)
- 18) Direct catalytic asymmetric aldol reaction of α -sulfanyl lactones for efficient
synthesis of SPT inhibitors.
Sho Takechi, Shigeo Yasuda, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki
13th Belgian Organic Synthesis Symposium (BOSS XIII)
7 月 17 日, 2012 (Leuven, Belgium)
- 19) Suggestion of metabolomics based elucidation tactics for mode of action of
antibiotics.
Yumiko Nagasawa, Hideki Hashizume, Yoshimasa Ishizaki, Takeshi Bamba,
Eiichiro Fukasaki
OSAKA Univ.KAIST symposium
8 月 06 日, 2012 (Daejeon, Korea)
- 20) NBRI16716A inhibits tumor growth through modulating tumor-stromal cell

- interactions.
- Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Ihomi Usami, Shuichi Sakamoto,
Masahide Amemiya, Shun-ichi Ohba, Tohru Masuda, Akio Nomoto
14th International Biennial Congress of the Metastasis
Research Society (Metastasis 2012)
9月04日, 2012 (Brisbane, Australia)
- 21) Development of a novel orthotopic transplantation model of human small cell lung cancer metastasis.
- Shuichi Sakamoto, Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Shun-ichi Ohba, Ihomi Usami, Akio Nomoto
14th International Biennial Congress of the Metastasis Research Society (Metastasis 2012)
9月04日, 2012 (Brisbane, Australia)
- 22) α -スルファニルラク톤を用いる触媒的不斉ダイレクトアルドール反応の開発と SPT 阻害剤合成への反応
- 武智 翔、安田茂雄、熊谷直哉、柴崎正勝
第29回有機合成化学セミナー
9月06日, 2012 (静岡)
- 23) チオール類の α, β -不飽和チオアミドへの触媒的不斉共役付加反応
- 小川貴徳、熊谷直哉、柴崎正勝
第29回有機合成化学セミナー
9月06日, 2012 (静岡)
- 24) HuD accelerates cap-dependent translation through eIF4B phosphorylation by active Akt1.
- Akira Fukao, Toshinobu Fujiwara
Cold Spring Harbor Laboratory Meetings & Conferences: Translational Control
9月06日, 2012 (New York, USA)
- 25) 新規広域スペクトラム抗生物質 Amycolamicin の作用機序解析
- 石崎仁將、橋爪秀樹、林 千草、五十嵐雅之、安達勇光、西村吉雄、野本明男
2012年度日本放線菌学会大会
9月07日, 2012 (東京)
- 26) *In vitro* antimicrobial activity and *in vivo* efficacy in a mouse *staphylococcal*-septicemia model of water-soluble tripropeptin C analogs.
- Sehei Hirose, Hideki Hashizume, Yoshihiko Kobayashi, Ryo Watabe,
Kunio Inoue, Yuko Takahashi, Shigeko Harada, Shun-ichi Ohba, Tohru Masada,
Ryuichi Sawa, Yoshiaki Takahashi, Toshiaki Miyake, Akio Nomoto,

- Masakatsu Shibasaki
52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy
9月11日, 2012 (San Francisco, USA)
- 27) Study on catalytic asymmetric total synthesis of caprazamycin B.
Takumi Watanabe, Purushothaman Gopinath, Takashi Masuda,
Masakatsu Shibasaki
第6回武田科学振興財団薬科学シンポジウム
9月13日, 2012 (吹田)
- 28) ヒストンアセチル基転移酵素 p300 特異的阻害剤 NK13650 の発見
遠山茂広、戸村有宏、池田のり子、波多野和樹、小田中順子、久保田由美子、
梅北まや、五十嵐雅之、澤 竜一、森野富夫
第54回天然有機化合物討論会
9月18日, 2012 (東京)
- 29) NBRI16716A inhibits tumor growth through modulation of tumor-stromal cell interactions.
Manabu Kawada, Shuichi Sakamoto, Hiroyuki Inoue, Ihomi Usami,
Masahide Amemiya, Shun-ichi Ohba, Tohru Masuda, Akio Nomoto
第71回日本癌学会学術総会
9月20日, 2012 (札幌)
- 30) Novel anticancer compounds with carbazol and benzohydazide structures that inhibit microtubule formation.
Michitaka Kuroki, Nozomi Sugimoto, Tooru Kiyono, Masahide Amemiya,
Masatoshi Fujita
第71回日本癌学会学術総会
9月21日, 2012 (札幌)
- 31) Inhibition of IAP expression by barminomycin.
Masatomi Iijima, Daisuke Tatsuda, Isao Momose, Akio Nomoto
第71回日本癌学会学術総会
9月21日, 2012 (札幌)
- 32) Analyses of underlying relationship between the subcellular localization and stimulatory activity on cap-dependent translation of RNA-binding protein HuD.
Ryosuke Satoh, Akira Fukao, Akio Nomoto, Toshinobu Fujiwara
The EMBO/EMBL Symposium “Complex Life of mRNA”
10月08-10日, 2012 (Heidelberg, Germany)
- 33) Structure and function of the autophagy-essential E1, Atg7.
Nobuo N. Noda, Yoshinori Ohsumi, Fuyuhiko Inagaki

- 6th International Symposium on Autophagy
10月29日, 2012 (沖縄)
- 34) Structure of plant Atg7-Atg3 complex: Insights into Atg8 conjugation by the E1-E2 enzyme cascade.
Kazuaki Matoba, Yuko Fujioka, Machiko Sakoh-Nakatogawa,
Hitoshi Nakatogawa, Fuyuhiko Inagaki, Yoshinori Ohsumi, Nobuo N. Noda
6th International Symposium on Autophagy
10月29日, 2012 (沖縄)
- 35) Structure of Ams1-Atg34 complex reveals the recognition mode of Ams1 by receptor proteins during selective autophagy.
Yasunori Watanabe, Kuninori Suzuki, Fuyuhiko Inagaki, Yoshinori Ohsumi,
Nobuo N. Noda
6th International Symposium on Autophagy
10月29日, 2012 (沖縄)
- 36) 間葉系幹細胞の分化を誘導する天然化合物の探索とその作用機序解析
坂本修一
新学術領域「天然ケミカルバイオロジー：分子標的と活性制御」第2回若手研究者
ワークショップ
10月30日, 2012 (大阪)
- 37) Cooperative catalysis for enantioselective C-C bond formation.
Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki
The 11th International Symposium on Advanced Technology
10月30日, 2012 (東京)
- 38) Analysis of mesenchymal stem cell differentiation using natural compounds.
Shuichi Sakamoto
The 1st International Symposium on Chemical Biology of Natural Products:
Target ID and Regulation of Bioactivity
10月31日, 2012 (京都)
- 39) チオアミドを求核種前駆体とする直接的触媒的不斉アルドール反応
シュレシユクマール デバラジュル、岩田光貴、川戸勇士、熊谷直哉、柴崎正勝
第38回反応と合成の進歩シンポジウム
11月05日, 2012 (東京)
- 40) 抗結核活性を有する核酸系抗生物質 Caprazamycin B の触媒的不斉研究
ブルショタマン ゴピナス、渡辺 匠、柴崎正勝
第38回反応と合成の進歩シンポジウム
11月05日, 2012 (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を利用するアトルバスタチンの短工程合成
川戸勇士、Sandeep Chaudhary、岩田光貴、熊谷直哉、柴崎正勝
第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム
11 月 05 日, 2012 (東京)
- 42) 小細胞肺癌の同所移植による自然転移モデルの開発
坂本修一、川田 学、井上裕幸、大庭俊一、宇佐見伊保美、野本明男
第 10 回がんとハイポキシア研究会
12 月 07 日, 2012 (横浜)
- 43) Analyses of underlying relationship between the subcellular localization and stimulatory activity on cap-dependent translation of RNA-binding protein HuD.
Ryosuke Satoh, Akira Fukao, Akio Nomoto, Toshinobu Fujiwara
第 35 回日本分子生物学会年会
12 月 12 日, 2012 (福岡)
- 44) The essential role for RNA triphosphatase Cet1p in nuclear import of capping enzyme complex in *Saccharomyces cerevisiae*.
Naoki Takizawa, Toshinobu Fujiwara, Manabu Yamasaki,
Kiyohisa Mizumoto, Akio Nomoto 第 35 回日本分子生物学会年会
12 月 12 日, 2012 (福岡)
- 45) Structural basis of Atg conjugation reactions essential for autophagy.
Nobuo N. Noda, Yoshinori Ohsumi, Fuyuhiko Inagaki
第 85 回日本生化学会大会
12 月 14 日, 2012 (福岡)
- 46) 構造に基づいた解析により明らかとなった Atg18 の Atg2 及びイノシトールリン脂質との異なる結合領域
渡邊康紀、小林孝史、山本 林、星田尚司、赤田倫治、稲垣冬彦、大隅良典、野田展生
第 85 回日本生化学会大会
12 月 16 日, 2012 (福岡)
- 47) 植物 Atg7-Atg3 複合体構造 : Atg8 結合系における E1-E2 酵素反応の洞察
的場一晃、藤岡優子、中戸川万智子、中戸川仁、稲垣冬彦、大隅良典、野田展生
第 85 回日本生化学会大会
12 月 16 日, 2012 (福岡)
- 48) HuD accelerates cap-dependent translation through eIF4B phosphorylation by active Akt1.

- Toshinobu Fujiwara
The 2nd Meeting on RNA and Biofunctions-Asia Study “RNA Biofunctions and Viruses”
1月10日, 2013 (福岡)
- 49) ヒト小細胞肺癌のマウスへの同所移植による自然転移モデルの開発
坂本修一、川田 学、井上裕幸、大庭俊一、宇佐美伊保美、野本明男
平成24年度「個体レベルでのがん研究支援活動」ワークショップ
2月07日, 2013 (琵琶湖)
- 50) Androprostamine: A new antitumor agents for androgen-dependent prostate cancer.
Yohko Yamazaki, Tohru Masuda, Manabu Kawada, Isao Momose, Akio Nomoto
Ninth AACR-Japanese Cancer Association Joint Conference
2月24日, 2013 (Maui, USA)
- 51) Antitumor activity of new proteasome inhibitors, tyropeptin-boronic acid derivatiaves.
Isao Momose, Hikaru Abe, Takumi Watanabe, Shun-ichi Ohba, Masatomi Iijima, Yohko Yamazaki, Tohru Masuda, Akio Nomoto
Ninth AACR-Japanese Cancer Association Joint Conference
2月26日, 2013 (Maui, USA)
- 52) 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 pronqoline に関する研究
中栄功一、倉田育子、細川信夫、波多野和樹、五十嵐雅之、久保田由美子、澤 竜一、西村吉雄、安達勇光、野本明男
日本農芸化学会 2013 年度大会
3月25日, 2013 (仙台)
- 53) 新規ヒスチジンキナーゼ阻害剤 **signermycin B** の作用機構の解明
犬飼洋一、木野弘量、渡邊崇史、五十嵐雅之、岡島俊英、梅北まや、波多野樹、石井英治、江口陽子、内海龍太郎
日本農芸化学会 2013 年度大会
3月25日, 2013 (仙台)
- 54) 細菌ヒスチジンキナーゼを標的とする新規抗生物質 **waldiomycin** の作用機構
木野弘量、犬飼洋一、五十嵐雅之、岡島俊英、石井英治、江口陽子、内海龍太郎
日本農芸化学会 2013 年度大会
3月25日, 2013 (仙台)
- 55) 細菌情報伝達阻害剤 **walkmycin** 類のヒスチジンキナーゼ阻害機構

- 江口陽子、栃尾尚哉、五十嵐雅之、木川隆則、内海龍太郎
日本農芸化学会 2013 年度大会
3 月 25 日, 2013 (仙台)
- 56) イネ苗立枯細菌病菌 *Burkholderia plantarii* における植物毒素トロポロン産生機構
吉岡誠訓、紀平絵里、岡本 尚、仲宗根 薫、五十嵐雅之、波多野和樹、
江口陽子、内海龍太郎
日本農芸化学会 2013 年度大会
3 月 25 日, 2013 (仙台)
- 57) 白菜軟腐病菌 *Erwnia carotovora* ssp. *carotovora* における signermycin B の
病原性抑制効果
石井英治、木野弘量、渡邊崇史、五十嵐雅之、波多野和樹、東尾美佳、
中北歌織、内海龍太郎
日本農芸化学会 2013 年度大会
3 月 25 日, 2013 (仙台)
- 58) “リバーズアンチビオティックの発見”、薬剤耐性克服への可能性
五十嵐雅之、平松啓一
日本農芸化学会 2013 年度大会
3 月 27 日, 2013 (仙台)
- 59) 細菌情報伝達阻害型薬剤の開発
内海龍太郎、五十嵐雅之
日本農芸化学会 2013 年度大会
3 月 27 日, 2013 (仙台)
- 60) 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合
成法
川戸勇士、Sandeep Chaudhary、岩田光貴、熊谷直哉、柴崎正勝
日本薬学会第 133 年会
3 月 28 日, 2013 (横浜)
- 61) 溶解性変化により触媒活性の ON/OFF 機能を有した触媒の開発
野尻明宏、熊谷直哉、柴崎正勝
日本薬学会第 133 年会
3 月 28 日, 2013 (横浜)
- 62) 新規プロスタグランジン産生阻害物質サッカスリジン A の作用機序解析
倉田育子、中栄功一、澤 竜一、安達勇光、梅沢洋二、野本明男
日本薬学会第 133 年会
3 月 29 日, 2013 (横浜)

- 63) *Anti*-選択的な触媒的不斉ニトロアルドール反応を利用した高脂血症治療候補薬剤 Anacetrapib の合成
小川貴徳、二田原達也、熊谷直哉、柴崎正勝
日本薬学会第 133 年会
3 月 29 日, 2013 (横浜)
- 64) ケトイミンの触媒的不斉アルキニル化反応
殷 亮、大塚安成、高田久嗣、毛利伸介、矢崎 亮、熊谷直哉、柴崎正勝
日本薬学会第 133 年会
3 月 30 日, 2013 (横浜)
- 65) Studies on catalytic enantioselective total synthesis of caprazamycin B.
Gopinath Purushothaman、升田岳史、渡辺 匠、柴崎正勝
日本薬学会第 133 年会
3 月 30 日, 2013 (横浜)
- 66) アルデヒドへのアリルシアニドの触媒的不斉不可反応による Fostriecin 不斉合成への反応
大塚安成、高田久嗣、安田茂雄、熊谷直哉、柴崎正勝
日本薬学会第 133 年会
3 月 30 日, 2013 (横浜)
- 67) α -スルファニルラクトンを用いる触媒的不斉 Mannich 反応の開発
武智 翔、熊谷直哉、柴崎正勝
日本薬学会第 133 年会
3 月 30 日, 2013 (横浜)
- 68) Thuggacin 類の全合成研究
松澤彰信、熊谷直哉、柴崎正勝
日本薬学会第 133 年会
3 月 30 日, 2013 (横浜)
- 69) 触媒的不斉三成分連結反応を用いるタミフルの形式合成
古舘 信、山次健三、熊谷直哉、柴崎正勝
日本薬学会、第 133 年会
3 月 30 日, 2013 (横浜)
- 70) 新規抗腫瘍活性物質 Intervenolin の合成研究
阿部 光、川田 学、渡辺 匠、柴崎正勝
日本薬学会第 133 年会
3 月 30 日, 2013 (横浜)
- 71) Rubratoxin の触媒的不斉合成研究
Nilanjana Majumdar、渡辺 匠、柴崎正勝

日本薬学会第 133 年会
3 月 30 日, 2013 (横浜)
72) タミフルの形式合成 : L-グルタミン酸 α -エステルからコーリー中間体の合成
Alagiri Kaliyamoorthy、古舘 信、熊谷直哉、渡辺 匠、柴崎正勝
日本薬学会第 133 年会
3 月 30 日, 2013 (横浜)

(4) 特許出願および商標登録

国内特許

発明の名称 : 新規化合物及びその製造方法、並びに、新規微生物、医薬組成物、及び抗腫瘍剤

出願番号 : 特願 2012-182144

出願日 : 2012/08/21

出願人 : 公益財団法人微生物化学研究会

発明者 : 百瀬洋子、百瀬功、染野哲也

発明の名称 : 化合物、該化合物の製造方法、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、並びに不斉配位子の回収方法

出願番号 : 特願 2012-223349

出願日 : 2012/10/05

出願人 : 公益財団法人微生物化学研究会

発明者 : 柴崎正勝、熊谷直哉、川戸勇士

発明の名称 : 化合物、その互変異性体、幾何異性体、乃至それらの塩、及びそれらの製造方法、抗菌剤、並びに感染症治療薬

出願番号 : 特願 2012-230270

出願日 : 2012/10/17

出願人 : 国立大学法人岡山大学、公益財団法人微生物化学研究会、ユイメディック株式会社、学校法人近畿大学

発明者 : 石川彰彦、北岡達也、片山翔太、伊藤義邦、内海龍太郎、五十嵐雅之

発明の名称 : E-カドヘリン結合剤、タンパク質合成阻害剤、がん細胞増殖抑制剤、及び抗がん剤

出願番号 : 特願 2012-233432

出願日： 2012/10 /23
出願人：公益財団法人微生物化学研究会
発明者：川田学、坂本修一

発明の名称：抗がん剤
出願番号：特願 2012-241685
出願日： 2012/11/01

出願人：公益財団法人微生物化学研究会
発明者：立田大輔、百瀬功、北山隆

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 2012-266285

出願日： 2012/12/05
出願人：公益財団法人微生物化学研究会
発明者：柴崎正勝、渡邊匠、熊谷直哉、山次健三、アラギリ カリヤムーティー、古館信

発明の名称：触媒、及び光学活性アンチー 1, 2-ニトロアルカノール化合物の製造方法
出願番号：特願 2013-026234

出願日： 2013/02/14
出願人：公益財団法人微生物化学研究会
発明者：柴崎正勝、熊谷直哉、小川貴徳

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 2013-031701

出願日： 2013/02/21
出願人：公益財団法人微生物化学研究会
発明者：柴崎正勝、渡辺匠、熊谷直哉、山次健三、アラギリ・カリヤムーティー、古館信

発明の名称：新規化合物、その製造方法、及びその用途、並びに、新規微生物
出願番号：特願 2013-035731

出願日： 2013/02/26
出願人：公益財団法人微生物化学研究会
発明者：川田学、井上裕幸、大庭俊一、波多野和樹、阿部光、林千草、渡辺匠、五十嵐雅之

発明の名称：新規化合物及びその製造方法、並びにその用途

出願番号：特願 2013-035732

出願日：2013/02/26

出願人：公益財団法人微生物化学研究会

発明者：川田学、阿部光、渡辺匠、井上裕幸、大庭俊一、林千草、五十嵐雅之

発明の名称：抗がん剤

出願番号：特願 2013-064156

出願日：2013/03/26

出願人：公益財団法人微生物化学研究会

発明者：立田大輔、百瀬功、北山隆

国外特許

発明の名称：トリプロペプチン誘導体又はその薬理学上許容される塩、及び抗菌剤

出願番号：PCT/JP2012/066077

出願日：2012/6/22

出願人：公益財団法人微生物化学研究会

発明者：廣沢世平、高橋良昭、橋爪秀樹、古林良彦

発明の名称：新規化合物、その製造方法、及びその用途

出願番号：PCT/JP2012/070821

出願日：2012/8/16

出願人：公益財団法人微生物化学研究会

発明者：中栄功一、小島路子

発明の名称：化合物、及び不斉合成反応

出願番号：PCT/JP2012/081042

出願日：2012/11/30

出願人：公益財団法人微生物化学研究会

発明者：柴崎正勝、熊谷直哉

商標登録

商標：微化研

出願番号：商願 2012-74932

出願日：2012/09/03

商標：BIKAKEN

出願番号：商願 2012-74933

出願日：2012/09/03

(5) 受賞

1)野依賞

柴崎正勝

2)Banyu Chemist Award (BCA)

熊谷直哉

3)日本生化学会奨励賞

野田展生

4)Journal of Antibiotics Medal

坂本修一

5)Thieme Chemistry Journal Award 2013

熊谷直哉

6)第 29 回有機合成化学セミナー ポスター賞

武智翔

7)日本薬学会第 133 年会 学生優秀発表賞

川戸勇二