

## 平成 26 年度事業報告書

自 平成 26 年 4 月 1 日

至 平成 27 年 3 月 31 日

公益財団法人 微生物化学研究会

公益財団法人微生物化学研究会は、抗結核薬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含む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公益財団法人である。

爾来、その創立の精神を踏襲し、当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、更にそれらの成果に立脚して応用研究を行ない、現代社会で人類が健康で幸せな人生を送るために資する化合物を創製し、実用化することである。

平成 22 年度より上記基本業務の拡大を図り、ウイルス研究および医薬品のプロセス研究を開始し、分子生物学、構造生物学の分野においても人材を補充し充実を図ってきた。当研究会の得意分野であり実績もある、微生物および微生物の構成成分およびそれらの機能、更にはその代謝産物（抗生物質を含む）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、広く学会および専門誌上で公開することにより、科学の進歩に貢献する。

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人の医薬品類（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）、家畜の予防および治療薬、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（地球環境の改善に資する）などの開発研究を行う。更には新規抗インフルエンザ薬の創製、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、創製した化合物を現代社会に役立つ化合物へと展開すること、更に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” 開発研究を行うことを当研究会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 14 種あり、既に世の中で幅広く使われてきたという成果と実績を持っている。

平成 26 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なかった研究課題を設け、積極的な検討を行っていることである。

特に当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薬剤に関しては、その次の候補化合物の開発研究も含め、現在も引き続き米国非営利の企業および米国立衛生研究所との共同研究・共同開発課題として展開中である。本課題は世界保健機構（WHO）が現代人類の三大感染症として挙げている結核、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への対策に有効性が期待されている薬剤の開発研究である。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。

さらに人の重症細菌感染症への対策は当研究所の創設期よりの重点領域であり、これまで培ってきた抗菌剤研究の知見を基盤として、近年問題視されている多剤耐性菌に有効な薬剤や副作用を軽減した薬剤の開発研究を国内外の企業と共同で鋭意進めている。

人の市中感染症および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、海外の大学と共同で、新しい治療薬を目指し、引き続き共同開発研究を行った。

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、欧州の企業との開発が順調に推移し、平成 23 年に欧州、平成 24 年に米国およびカナダで市場化されるに至った。引き続き世界各国での市場化が展開されている。平成 20 年度より米国の企業と共同で開始した牛、豚などの輸送熱の新たな予防、治療薬の開発研究を本年度も継続した。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。

平成 22 年度からプロジェクト制を導入することにより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、研究課題の積極的な推進と早期見極めを図っている。

昨年度から研究の運営効率を高めるために研究協力室が創設されたが、本年度も科学研究費の適正な管理運用に努めた。

システム管理部では、昨年度に制定した『利用内規』に基づき、『微化研ネットワーク・システム』の運用、保守を行った。

研究活動の活性化に加え、公益法人として、公益性のある他研究機関との共同研究課題も意識的に取り上げると共に、大学、団体等の科学技術の振興対策等への研究助成金の交付および国際交流を引き続き積極的に行った。

本年度の特記事項としては、以下の 9 点を掲げる。

- (1) 超多剤耐性結核菌に有効な感染症薬である CPZEN-45 の開発研究は、日米での共同研究・共同開発課題として国内企業の参画も含め順調に推移したこと。
- (2) 当研究所で創製した抗感染症薬であるアミノ配糖体 2-OH-ABK の開発研究を外国企業と継続中であること。
- (3) 当研究所で創製した動物薬マクロライド抗生物質・チルジピロシン（Zuprevo）が外国企業との共同開発により平成 23 年に欧州、平成 24 年に米国およびカナダで上市され、平成 25 年には北米での適応拡大に向け開発研究を実施したこと。

- (4) 抗感染症薬、抗がん剤の基盤研究の中から数種の有効な化合物が見いだされたこと。
- (5) カーボンナノチューブ固定不斉触媒を連続フロー反応への適用に成功したこと。
- (6) 誘導体合成に応用可能なカプラザマイシンおよびカプラゾールの合成法を確立したこと
- (7) 当研究所と国内企業 2 社とが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、欧州で実施されていたウェグナー肉腫に対する第 III 相臨床試験は中止となった。
- (8) 公益法人として、昨年度に引き続き当研究所の業務に関連する研究に対して研究の助成を行ったこと。
- (9) 以下の公的研究費を獲得したこと。
  - 1) 厚生労働省 難治性疾患等克服研究事業  
小児期発症脊髄性筋萎縮症に対するバルプロ酸ナトリウム多施設共同医師主導治験準備研究  
野本明男（分担者）
  - 2) 独立行政法人 科学技術振興機構 先導的物質変換領域  
先進的・実践的協奏機能型不斉触媒の開発と医薬合成の刷新  
柴崎正勝
  - 3) 日本学術振興会 特別研究員奨励費  
ケトイミンへの触媒的不斉アルキニル化反応の開発  
柴崎正勝、YIN Liang
  - 4) 日本学術振興会 特別研究員奨励費  
PP2A 阻害物質ルブラトキシン B の触媒的不斉全合成  
柴崎正勝、Majumdar Nilanjana
  - 5) 日本学術振興会 特別研究員奨励費  
協奏機能型不斉触媒を駆使するアジスロマイシンの効率的な不斉全合成  
柴崎正勝、Ganesh Venkataraman
  - 6) 日本学術振興会 特別研究員奨励費  
協奏機能型不斉触媒によるニトリル求核剤の直截的不斉付加反応の開発  
柴崎正勝、Devarajulu Sureshkumar
  - 7) 日本学術振興会 特別研究員奨励費  
ルイス酸/カルベン協奏機能型触媒の開発  
柴崎正勝、BAO You-Mei
  - 8) 日本学術振興会 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)
- 9) 独立行政法人 科学技術振興機構 次世代がん研究戦略推進プロジェクト  
がんエピゲノム異常を標的とした治療・診断法の開発  
川田学 (分担者)
- 10) 日本学術振興会 基盤研究 (C)  
インビボイメージングを用いた経口投与可能なプロテアソーム阻害剤の開発  
百瀬功
- 11) 独立行政法人 科学技術振興機構 次世代がん研究戦略推進プロジェクト  
がん微小環境を標的とした革新的治療法の実現  
百瀬功 (分担者)
- 12) 日本学術振興会 新学術領域研究  
オートファジーを担う Atg タンパク質群の構造基盤  
野田展生
- 13) 日本学術振興会 新学術領域研究  
オートファジーの集学的研究：分子基盤から疾患まで  
野田展生 (分担者)
- 14) 独立行政法人 科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 (CREST)  
オートファジーの膜動態解明を志向した構造生命科学  
野田展生
- 15) 日本学術振興会 若手研究 (A)  
協奏機能型不斉触媒の創製と医薬合成への展開  
熊谷直哉
- 16) 日本学術振興会 新学術領域研究  
ニトリルの  $\alpha$ -C-H 活性化による不斉 C-C 結合形成反応の開拓  
熊谷直哉
- 17) 厚生労働省 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業  
リレンザ純化学合成技術を基盤とした薬剤耐性新型インフルエンザウイルス出現  
に対応する新規抗ウイルス薬の開発  
熊谷直哉
- 18) 日本学術振興会 基盤研究 (C)  
天然物リガンド DNT による特異的な前立腺癌増殖阻害の作用機序解明  
山崎洋子
- 19) 日本学術振興会 特別研究員奨励費  
オートファジーの始動を制御する ATG1 キナーゼ複合体の分子機構の解明  
藤岡優子
- 20) 日本学術振興会 挑戦的萌芽

ポリオウイルスの血液脳関門透過機構の解明

水谷壮利

- 21) 日本学術振興会 若手研究 (B)

オートファジーに必須なユビキチン様結合反応系制御機構の構造生物学的解析的場一晃

- 22) 日本学術振興会 若手研究 (B)

インフルエンザウイルスにおける分節化 RNA ゲノムパッケージング機構の解析  
滝沢直己

- 23) 日本学術振興会 基盤研究 (C)

深海由来放線菌群の偏在性解明と有用性に関する研究  
五十嵐雅之

- 24) 日本学術振興会 基盤研究 (C)

触媒的不斉合成とケミカルバイオロジーに立脚した抗超多剤耐性結核薬リードの創製  
渡辺匠

- 25) 日本学術振興会 基盤研究 (C)

独自の自然転移モデルを活用した小細胞肺癌の治療標的の探索  
坂本修一

- 26) 日本学術振興会 基盤研究 (C)

脊髄性筋萎縮症原因遺伝子産物による mRNA 前駆体制御機構の解析  
荒川正行

- 27) 日本学術振興会 挑戦的萌芽

プログラムドハイブリダイゼーションによる分子アンサンブルの化学反応制御  
熊谷直哉

- 28) 日本学術振興会 挑戦的萌芽

アフリカトリパノソーマ症における病原性制御機構の解明  
二瓶浩一

- 29) 日本学術振興会 若手研究 (B)

オートファジーの膜形成を担う Atg8 の脱脂質化の制御機構  
藤岡優子

- 30) 日本学術振興会 若手研究 (B)

抗結核菌活性を有する化合物 CPZEN-45 の作用機序の全容解明  
石崎仁將

- 31) 公益財団法人ノバルティス科学振興財団 研究奨励金

触媒的不斉合成を基軸とした新しい医薬リードの創製：WecA を阻害する抗超多剤耐性結核剤，およびがん-間質相互作用に働く抗がん剤

渡辺匠

- 32) 公益財団法人武田科学振興財団 医学系研究奨励金  
パンデミックインフルエンザウイルス発生の分子基盤の解明  
滝沢直己
- 33) 公益財団法人持田記念医学薬学振興財団 研究助成金  
マラリア感染症駆逐を目指した先進的不斉触媒技術を基盤とする創薬科学  
熊谷直哉
- 34) 公益財団法人住友財団 研究助成金  
天然物の効率的合成を基軸としたがん-間質相互作用に関するケミカルバイオロ  
ジー研究  
渡辺匠
- 35) 鈴木謙三記念医科学応用研究財団 研究助成金  
がん-間質相互作用に働く天然物ロイシノスタチンAの触媒的不斉全合成を基軸  
とした抗がん剤の創薬基礎研究  
渡辺匠
- 36) 公益財団法人アステラス病態代謝研究会 研究助成金  
がん-間質相互作用に働く天然物の生物有機化学的研究  
渡辺匠
- 37) 厚生労働省 難治性疾患等克服研究事業  
小児期発症脊髄性筋萎縮症に対するバルプロ酸ナトリウム多施設共同医師主導  
治験準備研究  
荒川正行（分担者）

詳細内容は附属明細書に記載した。