

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 (P-MT、製品名：Zuprevo)

本薬剤を有効成分とする製剤 Zuprevo は、平成 23 年に欧州でウシ呼吸器 (BRD) の予防・治療薬およびブタ呼吸器病 (SRD) の治療薬として、平成 24 年に米国とカナダでウシ呼吸器病 (BRD) の予防・治療薬として販売が開始された。平成 27 年 1 月には、欧州において SRD の予防薬および 4 週令未満への投与が追加承認された。(知的財産情報室)

(2) 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。本化合物はこれまでの抗結核薬とは異なる標的酵素を阻害することで、結核菌の細胞壁の新規合成を妨げることを明らかにした。その安全性試験において、現在までに特に問題となるような毒性は認められていない。昨年度に引き続き、本化合物の実用化に向けて前臨床試験を継続中である。さらに臨床試験の実施を見据えて、工業的な大量供給法を確立すべく検討を進めている。(第 2 生物活性研究部、創薬化学研究部、国内外企業、米国国立衛生研究所、米国コロラド州立大学)

(3) 新規アミノグリコシド誘導体

多くの耐性遺伝子を保有し既存の抗菌薬が無効であることからスーパー耐性菌と呼ばれるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) に活性を示す物質の合成的探索研究から新規アミノグリコシド誘導体 (SAG-73 及び TS3112) を創製した。これらは NDM-1 産生の CRE やアミノグリコシド系抗生物質に高度耐性を示す 16S rRNA メチラーゼ産生菌を含む多くの多剤耐性グラム陰性菌に有効であることを見出した。今や世界的な脅威となった多剤耐性グラム陰性菌による感染症に対する治療薬の開発に向けて、これら化合物の高次評価を進めている。(創薬化学研究部、第 2 生物活性研究部、国内企業)

(4) トリプロペプチン

優れた抗グラム陽性菌活性を示すトリプロペプチン C の開発に向け、所内各研究部ならびに国内外の研究機関との共同研究を行っている。本化合物は単剤でマウスの MRSA 全身感染モデルにおいて第 1 選択薬であるバンコマイシンと同等の優れた治療効果を示すことが大きな特徴である。本化合物は既存薬とは異なる基質を標的としており、その生物物理学的相互作用について国内研究機関と共同研究を継続して進めた。さらにペータラクタム剤 (ペナ

ム、セフェム、カルバペネム) と併用することで *in vitro* で相乗的に強い抗菌活性を示すことを見いだしたため、マウスの MRSA 全身感染モデルを用いてトリプロペプチン C とベータラクタム剤の併用療法を行い、*in vivo* においても相乗的な抗菌活性ならびに治療効果が認められた。また、この 2 剤併用による相乗性の機序解析を行い、得られた知見を論文化した。また、並行してトリプロペプチンの半合成誘導体を用いて構造活性相関研究、相乗性の機序解析をすすめた。(第 2 生物活性研究部、動物施設、創薬化学研究部、国内研究機関、海外大学)

2. 薬剤開発に向けた基礎研究

2.1 抗感染症薬

(1) 抗菌薬の探索研究

- 1) MRSA-VRE 評価系、アミノグリコシド耐性菌評価系、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。(第 2 生物活性研究部)
- 2) 前年度に引き続き、16S rRNA メチラーゼ産生アミノグリコシド系抗生物質耐性菌を導入し、新規アミノグリコシド系抗生物質の探索及び新規誘導体の合成とその評価研究を行なった。(第 2 生物活性研究部、創薬化学研究部、国立国際医療研究センター)
- 3) 植物病に対して防除効果を示す細菌二成分制御系 (TCS) 阻害剤シグナマイシンをリードとした探索研究を行ない、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。動物実験の結果から今後の展開について検討している。(第 2 生物活性研究部、岡山大学、近畿大学)
- 4) 放線菌の分子育種による抗生物質の生産性向上ならびに新規抗生物質の創生を開始した。(第 2 生物活性研究部)
- 5) 超多剤耐性グラム陰性菌に有効な新規抗菌化合物の探索を微化研ケミカルライブラリーより行った。多剤耐性グラム陰性菌に有効な新規抗菌化合物の精密重合による創製を国内企業と共同で開始した。
(第 2 生物活性研究部、創薬化学研究部、国立感染症研究所、国内企業)

(2) 抗インフルエンザウイルス薬の探索研究

微化研所有ライブラリーからのスクリーニングにより得られたインフルエンザウイルスの増殖を阻害する化合物について誘導体展開およびウイルス増殖阻害活性の評価を行った。(創薬化学研究部、第 2 生物活性研究部、第 3 生物活性研究部、有機合成研究部、構造生物学研究部)

(3) 抗 B 型肝炎ウイルス剤の探索研究

B 型肝炎ウイルスのゲノム複製機構を阻害する化合物を探索するために、ア

デノウイルスベクターを用いた評価系を構築し、微生物培養液及び化合物ライブラリーのスクリーニングを行っている。阻害活性を示す化合物については作用機序解析を進めている。(第2生物活性研究部、第3生物活性研究部)

2.2 抗がん剤

- (1) 経口プロテアソーム阻害剤チロペプチンの探索研究
経口投与で強い抗腫瘍活性を示すチロペプチン誘導体とヒトプロテアソームとの複合体の結晶を作成中である。(沼津支所、動物施設、有機合成研究部、構造生物学研究部)
- (2) 栄養飢餓選択的細胞毒性物質の探索研究
栄養飢餓状態のがん細胞に選択的な細胞死を誘導する化合物を得た。さらに本化合物の詳細な作用機序を解析し、その作用機序に基づいたがんの治療方法を検討している。(沼津支所、東京理科大学、分子構造解析室、国内企業)
- (3) アポトーシス制御タンパク質を標的とする化合物の探索研究
アポトーシス制御タンパク質を標的とする化合物を得ることが出来た。その作用機序を解析したところ、本化合物は呼吸鎖を阻害し ATP の合成を抑制することが明らかとなった。(沼津支所、分子構造解析室、国内企業)
- (4) 前立腺がんにも有効な化合物の探索
前立腺がんのアンドロゲン依存増殖に対する特異的な阻害物質を探索したところ、前立腺がんの AR の転写を抑制し、前立腺がんの増殖を阻害する化合物を得ることができた。また、前立腺がんにも薬剤耐性をもたらす AR スプライシングバリエントを制御している可能性のある候補因子を特定した。(沼津支所、動物施設、有機合成研究部)
- (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。がん細胞の増殖を抑制する活性を見出した GAPDH については、活性を発揮するペプチドの創製を行なっている。胃がん細胞と間質細胞の共培養スクリーニング系から発見した新規化合物インターベノリンについては、抗がん活性の作用機構の解析を行なうとともに、高活性体の創製を行っている。また、顕著な抗ピロリ菌活性を示した誘導体については導出活動を行っている。一方、新たな展開として、がん転移およびがん幹細胞を制御する間質細胞の分泌因子の同定を行っている。(第1生物活性研究部、沼津支所、動物施設、有機合成研究部、東京薬科大学)
- (6) 癌転移マウスモデルを活用した抗がん剤リード化合物の探索

独自に樹立したヒト小細胞肺癌の高転移性亜株および脳転移巣における微小環境に着目したスクリーニング系を用いた抗がん剤シード化合物の探索を継続している。また、同転移モデルを利用して新たな治療分子標的の探索を進めている。(沼津支所)

(7) 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。ヒトキメラ化抗体を大量調整し、動物モデルでの活性評価を継続している。(第1生物活性研究部、沼津支所、国内企業、東北大学)

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

EGFRvIII を過剰発現させたマウス繊維芽細胞を用いて足場非依存的増殖を指標とする癌原性 *EGFRvIII* 阻害物質スクリーニングを行い、低分子化合物を得た。活性物質の作用機構の解析を行なっている。(第1生物活性研究部、有機合成研究部)

(9) 変異型酵素を標的としたがん分子標的薬の探索

がんに特異的に発現する変異型酵素を標的とした阻害剤を探索したところ、放線菌由来の新規化合物を得ることができた。(沼津支所、分子構造解析室、第2生物活性研究部、東京大学医科学研究所)

2.3 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

がん-間質相互作用にはたらく天然物・ロイシノスタチン A の不斉合成法を開発し、立体化学の修正を行った。(有機合成研究部)

(2) 安価な $\text{NdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 、 NaO^tBu を触媒原料とする実用的な *anti* 選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応を用いて $\text{TON} > 1600$ を発現するフロー合成系を構築し、抗 COPD 薬 AZD5423 の実用的合成法を確立した。(有機合成研究部)

(3) アセトニトリルを直接求核種前駆体に用いる高難度反応の開発に挑み、ケチミンへの触媒的不斉 Mannich 型反応を達成した。生成物は合成化学的に有用な光学活性 α, α -2 置換アミノ酸誘導体に変換可能であった。(有機合成研究部)

(4) アミドのエノラートの触媒的発生法を応用展開し、 α -ハロゲン型アミドを適用する反応系を構築した。(有機合成研究部)

(5) カルボン酸とアミンからの脱水による触媒的なアミド形成反応に有効な新規ホウ素触媒骨格を見出し、条件最適化により広範な基質群に対して実用的な環境調和型アミド合成法を提供する事を確認した。(有機合成研究部)

2.4 ウイルス疾患の発症機構解明の基礎研究およびその応用

(1) インフルエンザウイルス研究

インフルエンザウイルスは8本に分節化されたRNAゲノムを持つ。8本のゲノムが1つの粒子に取り込まれる事は感染性粒子形成に必須であることから、新たな創薬ターゲットとして、8本のRNAゲノムが一つの粒子に取り込まれるのに必要な配列について解析を行った。(第3生物活性研究部)

(2) B型肝炎ウイルス研究

B型肝炎ウイルスのゲノム複製を駆動するウイルス因子や宿主因子の中から、新たな創薬標的分子を同定することを目的として、ゲノム複製に特化した培養細胞評価系を構築した。現在、構築した評価系を用いた化合物ライブラリーおよび微生物培養液のスクリーニングを進め、ウイルスゲノム複製の分子基盤に迫るための化合物の取得を目指している。さらに、見出した化合物については、その作用機序について解析を進めている。(第3生物活性研究部、第2生物活性研究部)

2.5 オートファジーの構造生物学的研究

(1) 液-液相分離を介した非膜型オルガネラの形成は、近年、生命科学・医薬学において注目を集めている。オートファゴソーム形成の場であるPASを構築するAtg1複合体が、*in vitro*において液-液相分離を介した液滴を形成することを見出し、PASが液滴状の非膜型オルガネラの一つであることを示唆した。(構造生物学研究部)

(2) 単一巨大リポソーム(単一GUV)法を新たに導入し、オートファゴソーム形成における諸過程の*in vitro*における再構成実験を進めた。その結果、脂質化されたAtg8が膜を貫入させる活性を有すること、選択的オートファジーの受容体であるAtg19が膜の凹面選択的に結合することを見出した。(構造生物学研究部)

(3) ミトコンドリアを選択的にオートファジーが分解する際、Atg32という受容体タンパク質が必須の役割を担う。Atg32の細胞質ドメインの結晶構造を初めて明らかにした。さらにNMRを用いた解析から、Atg32の細胞質ドメインがAtg8、Atg11、さらには自身との間に多彩な相互作用を形成することを示した。(構造生物学研究部)

(4) オートファジーを特異的に制御する薬剤開発に着手した。まずオートファジーに必須なAtg5-Atg16複合体を標的として、複合体形成を阻害する薬剤のスクリーニング系を確立した。約3万化合物のスクリーニングから、複合体形成を特異的に阻害する化合物候補として10化合物を得た。(構造生物学研究部、第2生物活性研究部、有機合成研究部、沼津支所、分子構造解析室)

2.6 昆虫プロジェクト

冬虫夏草などの昆虫病原糸状菌から得られる生理活性物質に関する研究

- (1) 生理活性物質の探索源となる冬虫夏草を中心とした昆虫病原糸状菌の採取、分離、培養を行い、代謝産物の多様化の検討を行った。ライブラリーからの活性物質の合成、類縁体合成を行った。(沼津支所)

2.7 難治性神経筋疾患治療薬

難治性神経筋疾患に対する治療薬を目指した基盤研究

- (1) 神経筋疾患に共通する病態の一つとして神経筋接合部の脆弱がある。本研究では、神経筋接合部の足場となるアセチルコリンレセプターの凝集活性を向上させる化合物を探索するスクリーニングを行っている。本年度も引き続き、スクリーニングを継続し、化合物ライブラリーから数種類の化合物を見出し、有望な化合物であるかを検討している。また昨年度から引き続き微生物培養物から目的の活性を有するブロス1株について、活性評価及び活性物質の精製を行った。(第3生物活性研究部、東京大学医科学研究所)
- (2) 難治性神経筋疾患である脊髄性筋萎縮症(SMA)の新しい治療法開発を目指した多施設共同医師主導治験の実施研究(日本医療研究開発機構・難治性実用化研究事業)に参画し、先行研究にて独自に開発したSMA原因遺伝子産物であるSMN蛋白質の測定法を用いて、治験サンプルの測定を行っている。SMN蛋白質の新規測定法については、国内企業と医薬品診断薬を目指した共同開発を継続している。さらに、これらの研究を基に、SMA治療薬探索スクリーニング系の構築を進めている。(第3生物活性研究部、東京女子医科大学、国内企業)

2.8 機能性オリゴ糖類縁体化合物

機能性オリゴ糖類縁体化合物の実用化にむけた検討

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

3. 生物資源供給、生理活性物質のライブラリー化

3.1 生物資源の供給

- (1) 菌培養抽出液の提供

放線菌と細菌を合わせて 432 株について液体培養および固体培養、糸状菌 216 株について固体培養を行った。特に落葉由来株については培養法の検討を行い、シード培地の改良、シード培養の 2 段化を行った。本培養液および培養抽出液 6,120 サンプルを所内および所外の共同研究先へ提供した。(第 1 生物研究活性部、第 2 生物活性研究部、第 3 生物活性研究部、沼津支所、慶応大学、近畿大学)

- (2) 精密質量を用いた微生物培養物の LC/MS データ解析について、精密質量・保持時間データベースを更新し、培養液のメタボローム解析を行っている。(分子構造解析室、第 2 生物活性研究部)

3.2 ケミカルライブラリーの構築

- (1) これまで当研究所で単離同定された天然化合物および周辺化合物、新規合成物を中心にライブラリー化を行い、新たに 554 物質を登録した。(知的財産情報室)
- (2) 所内外へ化合物の供給を以下の通り行った。(同一物質の複数提供含む)
 - ・ 所内 125 サンプル (粉体)、73028 サンプル (DMSO 溶液)
 - ・ 所外 8 サンプル (粉体)、1780 サンプル (DMSO 溶液)(知的財産情報室)
- (3) 化合物の周辺情報を一括管理するため、データベースソフトを導入し、再登録作業を進めると同時に、化学構造不明のものは、適宜 NMR、MS を測定する等、情報の精査を実施中である。(知的財産情報室)

3.3 菌ライブラリーの構築

新規分離株の収集として落葉およびアリからの分離の取り組みを継続しており、本年度は落葉から 970 株を取得した。より高度な分離に役立つと考えられる分離源の種類特定のため、植物及びアリの分子系統データの取得検討を開始した。分離株については 16S rDNA 部分配列取得を行い、それにより培養株の選別を行っている。

昨年度国内企業 1 社より導入した放線菌 1,565 株、カビ 4,352 株について、放線菌は 16S rDNA 部分配列の取得を完了しておりライブラリーとして活用可能となっている。カビについてはシーケンス生データの提供を受けていた導入株の 3/4 程度について 28S rDNA D1D2 領域の配列解析を行い、それに基づき菌株を選別・培養抽出液の提供を行っている。(第 2 生物活性研究部)

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（分解と廃水処理）を進めている。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商品化した。本事業に関連した特許はすべて成立した。（国外は一部審査中）地方電力会社で実証試験を行ない、本事業の実用化の可能性が見出されたため、次年度は大規模実証試験を行なうことが決定した。（沼津支所、国内企業）

5. 知的財産、広報事業

5.1 知的財産

本年度の特許出願数 9 件（国内特許 3 件、国外特許 6 件）であった。

5.2 広報事業

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

- ・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

6.1 教育および研究指導

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

(1) 教育

早期体験学習（研究職実地キャリア教育および所内見学等）

研究所見学：慶応義塾大学薬学部 1 年生 微化研（2017. 6. 6）

研究所見学：昭和薬科大学 1 年生 微化研（2017. 11. 29）

職場体験：千代田区立九段中等教育学校 2 年生 微化研(2017.10.27-31、3 日間)

(2) 研究員の受け入れ

研究指導の本年度受け入れ状況を下記に記す。（うち海外からの受入数）

- | | |
|--------------|----------|
| ・ 博士研究員 | 18 (7) 名 |
| ・ 大学院生 | 1 名 |
| ・ 修士研究員 | 2 (1) 名 |
| ・ 卒業研究生 | 3 名 |
| ・ JSPS 特別研究員 | 4 (3) 名 |

6.2 研究所講義

- (1) Novel Main Group Catalysis: Ga, Na, C
Prof. Uwe Schneider (The University of Edinburgh, UK)
於 微化研 (2017. 5. 8)
- (2) (1) C型B型肝炎ウイルスの歴史と課題
(2) 新分野：ゲノム編集治療薬
斎藤 泉 特任研究員 (東大名誉教授)
於 微化研 (2017. 5. 29)
- (3) 職場における禁煙効果
落合 秀宣 先生 (産業医)
於 微化研 (2017. 7. 7)
- (4) 耐性菌の現状と抗菌薬開発の必要性
-新規抗菌薬の開発に向けた6学会提言を行った背景-
森屋 恭雨繭 教授 (東京大学大学院医学系研究科 病因病理学専攻感染制御学
教授/東京大学医学部附属病院 感染対策センター長)
於 微化研 (2017. 7. 10)
- (5) Rational Design of Chiral Supramolecular Acid–Base Combined Catalysts
石原 一彰 教授 (名古屋大学 大学院工学研究科 有機・高分子化学専攻
有機化学講座 触媒有機合成学研究グループ)
於 微化研 (2017. 8. 1)
- (6) 肺非結核性抗酸菌症診療の現状
田中 剛 先生 (東京大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学)
於 微化研 (2017. 10. 16)
- (7) イノシトールリン脂質代謝異常によるがんと炎症病態
佐々木 雄彦 先生 (秋田大学大学院医学系研究科 病態制御系 微生物学講座)
於 微化研 (2017. 12. 18)
- (8) Catalyst Design for Polar Monomer Copolymerization.
伊藤 慎庫 博士 (東京大学大学院工学系研究科化学生命工学専攻 講師)
於 微化研 (2018.1.16)
- (9) Solving synthetic challenges through biocatalysis: novel approaches towards nitriles, hydrazines & cyclic molecules.
Prof. Dr. Harald Gröger (Department of Chemistry, Bielefeld University)
於 微化研 (2018. 1. 17)
- (10) 癌内線維芽細胞の癌悪性化機構の解明および治療標的としての展望
折茂 彰 先生 (順天堂大学医部 大学院医研究科 大学院医研究科 病理・

腫瘍学)

於 微化研 (2018. 2. 5)

7. 研究助成

公益法人として、以下の助成を行った。

- ・ 慶應義塾大学工学部応用化学科
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 刊行援助 100 千円
- ・ 国際化学療法学会
梅澤濱夫賞 1,146 千円
- ・ 大津会議組織委員会 500 千円

8. 梅澤濱夫記念館の利用促進

(1) 梅澤濱夫記念館目黒 (HUM) の設立

新研究棟隣接地に、わが国における抗生物質研究のパイオニアである当会設立者の梅澤濱夫博士を紹介するとともに、現在の微生物化学研究会をご理解頂くために梅澤濱夫記念館目黒を開設した。(平成 29 年 8 月)

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

本年度の来場者数は両館で 173 名であった。

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

微生物化学研究所に設置されている平成 28 年導入の日本電子製 ECZ600R 核磁気共鳴装置の本年度の測定数は、1,959 件であった。

ブルカー社製 AVANCE III 500 型 NMR 装置 (平成 23 年 11 月に導入) は本年 10 月にタンパク測定用三重共鳴クライオプローブの AVANCE III 600 型 NMR 装置にアップグレードを行った。アップグレード前の本年度の測定数は、1,006 件、アップグレード後の本年度の測定数は、974 件であった。ブルカー社製 AVANCE III HD 400 型 (平成 24 年 10 月導入) の本年度の測定数は、15,947 件であった。

沼津支所に設置されている平成 22 年導入の日本電子製 ECS400 核磁気共鳴装置の測定数は、256 件であった。

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

微生物化学研究所に設置されている平成 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 質量分析計の本年度の測定数は、低分子が 2,129 件、プロテオミクスが 496 件であった。

サーモフィッシャーサイエンティフィック社製液体クロマトグラフィー／質量分析装置 (Accela/LTQ XL) (平成 19 年 9 月導入) の本年度の測定数は、2,905 件であった。

(3) 質量分析スペクトル (MS) 測定

微生物化学研究所に設置されている平成 14 年度導入の日本電子製 T100LC 質量分析装置の本年度の測定数は、10,200 件であった。

微生物化学研究所に平成 25 年 9 月導入の島津製作所製 AXIMA TOF2 質量分析装置の本年度の測定数は、162 件であった。

(4) 走査型電子顕微鏡の撮影

微生物化学研究所に設置されている日立 SU1510 型を用いて、放線菌等の撮影を 25 回行った。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) を用いた撮影は行わなかった。機械は順調に運転されている。

(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、順調に稼働している。本年度に運転された回数は、MSJ-U3 30L 型が 34 回、MPF-U3200L 型が 20 回である。

(7) 液体シンチレーションカウンター

五反田に設置されている液体シンチレーションカウンター Tri-Carb2800TR (パーキンエルマー社) は順調に稼働しており、43回、450サンプルの測定を行った。

沼津支所に設置されている液体シンチレーションカウンター LSC-6100 (アロカ社) は順調に稼働しており、12回、400サンプルの測定を行った。

(8) 原子吸光装置

平成 21 年 3 月に微生物化学研究所に設置。平成 27 年 7 月に管理者異動に伴い、装置を沼津支所へ移設した。電力会社との共同開発に関連した廃水処理の検討に用いている。

(9) X線構造解析装置 (リガク VariMax with RAPID)

平成 23 年 7 月、微生物化学研究所に設置。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 9 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 3 種類は本装置で、残りは放射光施設を利用することで構造決定に成

功した。また低分子化合物については、48 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。

(10) 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 20 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 15 種類の結晶析出に成功した。

(11) *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抗がん活性を評価している。

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

沼津支所に平成 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 質量分析計の本年度の測定数は 4,021 件であった。

10. 微生物化学研究等に関する国際交流

10.1 国際学会などへの出席 (詳細は別紙に添付した)

国際学会などに参加し、研究成果の発表および研究連絡・情報交換などを行った。

10.2 海外よりの来訪者

(1) Prof. Uwe Schneider (The University of Edinburgh, UK)

於 微化研 (2017. 5. 8)

(2) Prof. Dr. Michio Kurosu (Department of Pharmaceutical Sciences, College of Pharmacy, University of Tennessee)

於 微化研 (2017. 9. 21)

(3) Prof. Dr. Harald Gröger (Department of Chemistry, Bielefeld University)

於 微化研 (2018. 1. 17)

11. 対外的な研究発表 (一部詳細は別紙に添付した)

- ・ 学会雑誌などの発表論文 40 報
- ・ 招待講演 30 件
- ・ 学会発表 85 件
- ・ 特許出願 国内特許 3 件
- ・ 特許出願 国外特許 6 件
- ・ 受賞 4 件

別紙

(1) 学会雑誌などへの発表論文

- (1) Leptolyngbyolides, cytotoxic macrolides from the marine cyanobacterium *leptolyngbya* sp.: isolation, biological activity, and catalytic asymmetric total synthesis.
J. Cui, M. Morita, O. Ohno, T. Kimura, T. Teruya, T. Watanabe, K. Suenaga, and M. Shibasaki
Chem. Eur. J., 23, 8500-8509, 2017
- (2) Direct N-acylation of sulfoximines with carboxylic acids catalyzed by the B3NO₂ heterocycle.
H. Noda, Y. Asada, M. Shibasaki and N. Kumagai
Chem. Comm., 53, 7447-7450, 2017
- (3) α -Halo amides as competent latent enolates: direct catalytic asymmetric Mannich-type reaction.
B. Sun, P. Balaji, N. Kumagai and M. Shibasaki.
J. Am. Chem. Soc., 139, 8295-8301, 2017
- (4) α , β -Unsaturated amides as dipolarophiles: catalytic asymmetric exo-selective 1,3-dipolar cycloaddition with nitrones.
M. Zhang, N. Kumagai, and M. Shibasaki
Chem. Eur. J., 23, 12450-12455, 2017
- (5) Antipodocalyxin antibody chPcMab-47 exerts antitumor activity in mouse xenograft models of colorectal adenocarcinomas.
MK. Kaneko, A. Kunita, S. Yamada, T. Nakamura, M. Yanaka, N. Saidoh, YW. Chang, S. Handa, S. Ogasawara, T. Ohishi, S. Abe, S. Itai, H. Harada, M. Kawada, Y. Nishioka, M. Fukayama, and Y. Kato
Monoclon Antib Immunodiagn Immunother., 36, 157-162, 2017
- (6) Photocatalytic α -acylation of ethers.
Z. Sun, N. Kumagai, and M. Shibasaki
Org. Lett., 19, 3727-3730, 2017
- (7) Direct catalytic asymmetric aldol addition an α -CF₃ amide to arylglyoxal hydrates.
A. Matsuzawa, H. Noda, N. Kumagai, and M. Shibasaki
J. Oeg. Chem., 82, 8304-8308, 2017
- (8) Catalytic asymmetric total synthesis and stereochemical revision of leucinostatin A, a modulator of tumor-stroma interaction.

- H. Abe, H. Ouchi, C. Sakashita, M. Kawada, T. Watanabe, and M. Shibasaki
Chem. Eur. J., 23, 11792-11796, 2017
- (9) Structures and biological activities of novel 4'-acetylated analogs of chrysomycins A and B.
S. Wada, R. Sawa, F. Iwanami, M. Nagayoshi, Y. Kubota, K. Iijima, C. Hayashi, Y. Shibuya, M. Hatano, M. Igarashi, and M. Kawada
J. Antibiot., 70, 1078-1082, 2017
- (10) Fradiamine A, a new siderophore from the deep-sea actinomycete *Streptomyces fradiae* MM456M-mF7.
Y. Takehana, M. Umekita, M. Hatano, C. Kato, R. Sawa, and M. Igarashi
J. Antibiot., 70, 611-615, 2017
- (11) ATP depletion assay led to the isolation of new 36-membered polyol macrolides deplelides A and B from *Streptomyces* sp. MM581-NF15
T. Takeuchi, M. Hatano, M. Umekita, C. Hayashi, S. Wada, M. Nagayoshi, R. Sawa, Y. Kubota, M. Kawada, M. Igarashi, and M. Shibasaki
Org. Lett., 19, 4207-4210, 2017
- (12) Synthesis of caprazamycins and related natural products.
T. Watanabe
Heterocycles, 95, 662-693, 2017
- (13) Trans-selective γ -arylation of macrocyclic N-picolinoylecycloalkylamines through palladium-catalyzed methylene sp³ carbon-hydrogen bond activation
A. Seki
Tetrahedron Lett., 58, 4232-4235, 2017
- (14) Structural and computational investigation of intramolecular N-H interactions in α - and β -fluorinated 7-azaindoline amides.
L. Brewitz, H. Noda, N. Kumagai, and M. Shibasaki
Eur. J. Org. Chem., 2018, 714-722, 2018
- (15) Catalytic enantioselective addition of diethyl phosphite to N-thiophosphinoyl ketimines: preparation of (R)-diethyl(1-amino-1-phenylethyl) phosphonate.
S. Lin, Y. Otsuka, L. Yin, N. Kumagai, and M. Shibasaki
Org. Synth., 94, 313-331, 2017
- (16) Phenazine carboxylic acid and its derivative induce osteoblast differentiation in preosteoblastic MC3T3-E1 cells but adipocyte

- differentiation in pluripotent mesenchymal C3H10T1/2 cells.
S. Sakamoto, T. Watanabe, Y. Kohda, M. Iijima, R. Sawa, M. Okada, H. Adachi, Y. Nishimura, and M. Kawada
J. Antibiot., 70, 1146-1149, 2017
- (17) Synthetic studies of viridofungins, broad-spectrum antifungal agents and serine palmitoyl transferase inhibitors.
N. Kumagai, and M. Shibasaki
J. Antibiot., 71, 53-59, 2018
- (18) Thieme chemistry journals awardees – Where are they now?
Bis (2-pyridyl) amides as readily cleavable amides under catalytic, neutral, and room-temperature conditions.
S. Adachi, N. Kumagai, and M. Shibasaki
Synlett, 29, 301-305, 2018
- (19) Quaternary $\beta^{2,2}$ -amino acids: catalytic asymmetric synthesis and incorporation into peptides via Fmoc-SPPS
J.-S. Yu, H. Noda, and M. Shibasaki
Angew. Chem. Int. Ed., 57, 818-822, 2018
- (20) Autophagy-regulating protease Atg4: structure, function, regulation and inhibition.
T. Maruyama and N. N. Noda
J. Antibiot. 71, 72-78, 2018
- (21) Biophysical characterization of Atg11, a scaffold protein essential for selective autophagy in yeast.
H. Suzuki, H and N. N. Noda
FEBS Open Bio., 8, 110-116, 2018
- (22) Atg7 activates an autophagy-essential ubiquitin-like protein Atg8 through multi-step recognition.
M. Yamaguchi, K. Satoo, H. Suzuki, Y. Fujioka, Y. Ohsumi, F. Inagaki, and N. N. Noda,
J. Mol. Biol. 430, 249-257, 2018
- (23) Direct catalytic asymmetric aldol reaction of thioamide with an α -vinyl appendage.
J. Cui, A. Ohtsuki, T. Watanabe, N. Kumagai, and M. Shibasaki
Chem. Eur. J., 24, 2598-2601, 2018
- (24) Heterogeneous heterobimetallic catalysis enabling expeditious access to CF₃ containing vic-amino alcohols.

- T. Karasawa, N. Kumagai, and M. Shibasaki
Org. Lett., 20 (1), 308–311, 2018
- (25) Direct catalytic asymmetric mannich-type reaction en route to α -hydroxy- β -amino acid derivatives.
B. Sun, R. Pluta, N. Kumagai, and M. Shibasaki
Org. Lett., 20, 526-529, 2018
- (26) Catalytic oligopeptide synthesis.
Z. Liu, H. Noda, M. Shibasaki, and N. Kumagai
Org. Lett., 20, 612-615, 2018
- (27) Valgamicin C, a novel cyclic depsipeptide containing the unusual amino acid cleonine, and related valgamicins A, T and V produced by *Amycolatopsis* sp. ML1-hF4.
H. Hashizume, K. Iijima, K. Yamashita, T. Kimura, S. Wada, R. Sawa, and M. Igarashi
J. Antibiot., 71, 129-134, 2018
- (28) Novel approaches for identification of anti-tumor drugs and new bioactive compounds.
M. Kawada, S. Atsumi, S. Wada, and S. Sakamoto
J. Antibiot., 71, 39-44, 2018
- (29) Conquering amide planarity: structural distortion and its hidden reactivity.
S. Adachi, N. Kumagai, and M. Shibasaki
Tetrahedron Lett., 59, 1147-1158, 2018
- (30) Microbial metabolites and derivatives targeted at inflammation and bone diseases therapy: chemistry, biological activity and pharmacology.
H. Adachi, K. Nakae, S. Sakamoto, C. Nosaka, S. Atsumi, M. Shibuya, N. Higashi, M. Nakajima, T. Irimura, and Y. Nishimura
J. Antibiot., 71, 60-71, 2018
- (31) Dihydroorotate dehydrogenase as a target for the development of novel *Helicobacter pylori*-specific antimicrobials
T. Ohishi, DK. Inaoka, K. Kita, and M. Kawada
Chem. Pharm. Bull., 66, 239-242, 2018
- (32) Catalytic asymmetric synthesis of α -trifluoromethylated carbinols: A case study of tertiary propargylic alcohols.
H. Noda, N. Kumagai, and M. Shibasaki
Asian J. Org. Chem. 7, 599-612, 2018
- (33) A guanine derivative as a new MEK inhibitor produced by *Streptomyces*

sp.MK63-43F2.

M. Iijima, Yuji Kubota, R. Sawa, Yumiko Kubota, M. Hatano, M. Igarashi,
M. Kawada, I. Momose, M. Takekawa, and M. Shibasaki

J. Antibiot., 71, 135–138, 2018

- (34) Current landscape and future prospects of antiviral drugs derived from microbial products.

N. Takizawa and M. Yamasaki

J. Antibiot., 71, 45-52, 2018

- (35) Quadoctomycin, a 48-membered macrolide antibiotic from *Streptomyces* sp.MM168-141F8.

R. Sawa, Y. Kubota, M. Umekita, M. Hatano, C. Hayashi, and M. Igarashi.

J. Antibiot., 71, 91-96, 2018

- (36) Anti-influenza virus activity of a salcomine derivative mediated by inhibition of viral RNA synthesis.

N. Takizawa, T. Kimura, T. Watanabe, and M. Shibasaki

Arch. Virol., 2018, in press

- (37) Endosomal Rab cycles regulate Parkin-mediated mitophagy.

K. Yamano, C. Wang, S.A. Sarraf, C. Münch, R. Kikuchi, N.N. Noda, Y.

Hizukuri, M.T Kanemaki, W. Harper, K. Tanaka, N. Matsuda, R.J Youle

eLife 7, e31326, 2018

- (38) オートファジーを制御するタンパク質群の構造と機能

野田展生

バイオサイエンスとインダストリー, 76, 12-19, 2018

- (39) オートファジーで運ばれるタンパク質の構造

野田展生

バイオサイエンスとインダストリー, 76, 10-11, 2018

- (40) オートファジーの始動機構を観る

野田展生

医学のあゆみ, 262, 373-378, 2017

(2) 著書・編集・監修等

ATG 分子群の構造と機能 (第7章) 野田展生

「オートファジー 分子メカニズムの理解から病態の解明まで」

吉森保、水島昇、中戸川仁編 南山堂 2017

(3) 招待講演

- (1) The 8th International Symposium on Autophagy
Identification of helical AIMs as a novel type of Atg8-interacting motif
Nobuo N. Noda, Akinori Yamasaki, Xiao-Man Liu, Li-Lin Du
2017年5月30日 (奈良春日野国際フォーラム 麓 ~I・RA・KA~/奈良県)
- (2) Shanghai Institute of Organic Chemistry
Reaction Development in the Amide Playground
Naoya Kumagai
2017年6月2日 (Shanghai/China)
- (3) International Symposium on Pure and Applied Chemistry 2017
DATB Catalysis: Efficient Catalytic Direct Amidation Promoted by the
 B_3NO_2 Heterocycle
Naoya Kumagai
2017年6月8日 (Ho Chi Minh City/Vietnam)
- (4) 第17回日本蛋白質科学会年会
天然変性タンパク質 Atg13 によるオートファジー始動の制御機構
野田展生
2017年6月22日 (仙台国際センター/宮城県仙台市)
- (5) University of Ludwig-Maximilians University München
Reaction Development in the Amide Playground
Naoya Kumagai
2017年6月21日 (University of Münster/Germany)
- (6) University of Münster
Reaction Development in the Amide Playground
Naoya Kumagai
2017年6月23日 (University of Münster/Germany)
- (7) University of Warsaw
Catalytic asymmetric total synthesis of leucinostatin A
Takumi Watanabe
2017年6月23日 (University of Warsaw/Poland)
- (8) Stockholm University
Reaction Development in the Amide Playground
Naoya Kumagai
2017年7月3日 (Stockholm University/Sweden)
- (9) 京都大学大学院薬学研究科医薬創成情報科学専攻 10周年記念シンポジウム
協奏機能型不斉触媒が拓く環境調和型医薬合成
柴崎正勝

- 2017年7月3日(京都大学/京都)
- (10) 6th International Conference on Neurology and Neuromuscular Diseases
A novel approach to SMN protein-based evaluation as biomarker in spinal muscular atrophy.
Masayuki Arakawa, Reiko Arakawa, Kayoko Sait
2017年7月25日(Rome/Italia)
- (11) 順天堂大学大学院 医学研究科 細胞生物学セミナー
低分子化合物によるがん-間質相互作用の調節：抗がん剤への可能性
川田学
2017年8月2日(順天堂大学/東京)
- (12) International Symposium on Synthesis & Catalysis 2017 (ISySyCat2017)
Recent Progress in Cooperative Asymmetric Catalysis
Masakatsu Shibasaki
2017年9月7日(Evora/Portugal)
- (13) OIST: Okinawa Institute of Science & Technology
Topics in Amide Chemistry
Naoya Kumagai
2017年9月8日(OIST/沖縄)
- (14) 平成29年度第1回構造生物学研究会
構造生物学から迫るオートファジーの分子機構
野田展生
2017年9月11日(研究社英語センター大会議室/東京)
- (15) 薬剤耐性 (AMR) シンポジウム
—AMEDにおける基礎から創薬までの研究開発最前線—
天然物創薬の可能性 (微化研における AMR 克服に向けた取り組み)
五十嵐雅之
2017年9月28日(日本橋ライフサイエンスハブ/東京)
- (16) 抗感染症薬開発フォーラム
「薬剤耐性菌感染症対策としての天然物由来新規抗菌活性物質の開発
～その現状と将来～」
天然物創薬の魅力と可能性 (微化研における AMR 克服に向けた取り組み)
高橋良昭
2017年9月30日(慶應義塾大学薬学部芝共立キャンパスマルチメディア講堂
/東京)
- (17) 第7回 CSJ 化学フェスタ 2017
「完璧な反応デザインで完璧な未来分子を作る」

- 熊谷直哉
2017年10月18日 (タワーホール船堀/東京)
- (18) 2nd Symposium for Young Chemists on Precisely Designed Catalysts
Catalytic Amidation Driven by the B3NO2 Heterocycle
Naoya Kumagai
2017年11月17日 (蒲郡/愛知)
- (19) 第10回有機触媒シンポジウム
先進的・実践的協奏機能型不斉触媒の開発と展開
柴崎正勝
2017年11月30日 (東北大学/仙台)
- (20) 京都大学 第2回有機若手ワークショップ
アミドを PlayGround とした反応設計
熊谷直哉
2017年11月30日 (京都大学セミナーハウス/京都)
- (21) 秋田大学
がん-間質相互作用を利用した抗がん剤の開発
川田学
2018年1月19日 (秋田大学/秋田)
- (22) CREST/さきがけ合同成果報告会
生命を解き明かす～タンパク質構造から見えてくる世界～
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
2018年1月26日 (ステーションコンファレンス東京/東京)
- (23) Princeton University
Reaction Development in the Amide Playground
Naoya Kumagai
2018年2月28日 (Princeton University/New Jersey (USA))
- (24) University of Michigan
Reaction Development in the Amide Playground
Naoya Kumagai
2018年3月5日 (University of Michigan/Michigan (USA))
- (25) Caltech
Reaction Development in the Amide Playground
Naoya Kumagai
2018年3月7日 (Caltech/California (USA))
- (26) 18th Florida Heterocyclic and Synthetic Conference (FloHet)

Catalytic Asymmetric Synthesis of Heterocyclic Compounds through
Cooperation Asymmetric Catalysis

Masakatsu Shibasaki

2018年3月7日 (University of Florida (USA))

(27) University of Utah

Reaction Development in the Amide Playground

Naoya Kumagai

2018年3月8日 (University of Utah (USA))

(28) 大阪大学蛋白質研究所セミナー

オートファジー初期過程の試験管内再構成

野田展生

2018年3月27日 (大阪大学/大阪)

(29) 日本薬学会 第138年会

平成30年度日本薬学会 学術振興賞受賞講演

抗感染症薬および抗がん剤のリード創製を指向した生物活性天然物の
化学的研究

渡辺匠

2018年3月27日 (石川県立音楽堂/金沢)

(30) 東北大学

低分子化合物によるがん-間質相互作用の調節：抗がん剤開発基礎研究

川田学

2018年3月30日 (東北大学/仙台)

(4) 学会発表

(1) 2nd International Symposium on Precisely Designed Catalysts with
Customized Scaffolding

Development of catalytic asymmetric C-C bond-forming reactions using
alkylnitriles as pronucleophiles.

Shaoqan Lin, Youmei Bao, Akimichi Ohtsuki, Naoya Kumagai, Masakatsu
Shibasaki

2017年5月11-13日 (大阪大学銀杏会館/吹田キャンパス)

(2) 第65回質量分析総合討論会

MALDI-TOF MS を用いた放線菌の識別

高橋裕子、波多野和樹、五十嵐雅之、澤竜一、梅沢洋二、加藤千明 (国立研
究開発法人 海洋研究開発機構)

2017年5月17日 (つくば国際会議場/茨城)

- (3) 第 64 回日本実験動物学会
免疫系ヒト化マウスを用いた麻疹ウイルスの小動物感染モデル
中西友子、米田美佐子、藤幸知子、雨貝陽介、斎藤泉、甲斐知恵子
2017 年 5 月 25-27 日 (ビックパレットふくしま/福島県)
- (4) 第 15 回次世代を担う有機化学シンポジウム
 α -Halo Amides as Competent Latent Enolates: Direct Catalytic Asymmetric Mannich-type Reaction
Bo Sun, Pandur Venkatesan Balaji, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki
2017 年 5 月 26 日 (長井記念会館/渋谷)
- (5) The 8th International Symposium on Autophagy
Identification of helical AIMs as a novel type of Atg8-interacting motif.
Akinori Yamasaki, Xiao-Man Liu, Li-Lin Du. (National Institute of Biological Sciences, Beijing)
Nobuo N. Noda
2017 年 5 月 29-30 日 (奈良春日野国際フォーラム 麓 ~I・RA・KA~/奈良県)
- (6) 日本海水学会 2017 年度 第 68 年会
瀬戸内海海水より分離した新種微生物 *Vibrio japonicus* JCM 31412T
土井宏育、大澤育子、佐藤恵美子、安達勇光、川田学
2017 年 6 月 1-2 日 (京都市国際交流会館/京都)
- (7) 日本海水学会 2017 年度 第 68 年会
瀬戸内海海水より分離した *Gelidibacter* 属未記載種微生物の分類学的検討
土井宏育、大澤育子、佐藤恵美子、安達勇光、川田学
2017 年 6 月 1-2 日 (京都市国際交流会館/京都)
- (8) ASM microbe 2017
TS3112, a novel aminoglycoside antibiotic Active against multidrug-resistant pathogens producing 16S rRNA methyltransferases: synthesis and structure-activity relationships.
E. Umemura, Y. Takahashi, M. Igarashi, C. Hayashi, M. Shibasaki, K. Yamada, T. Ida, M. Yonezawa, K. Ago (Pharmaceutical Res. Ctr., Meiji Seika Pharma Co., Ltd.)
2017 年 6 月 1-5 日 (New Orleans (USA))
- (9) 第 21 回日本がん分子標的治療学会学術集会
Intervenolin 誘導体による新規ピロリ菌除菌治療
大石智一、大庭俊一、原川晃子、井上裕幸、雨宮昌秀、林千草、石崎仁將、五十嵐雅之、阿部光、渡辺匠、稲岡健ダニエル (長崎大)、北潔 (長崎大)、柴

- 崎正勝、川田学
2017年6月15日（九州大学医学部百年講堂・同窓会館/福岡県）
- (10) 第21回日本がん分子標的治療学会学術集会
Auranofinによる栄養飢餓選択的毒性
小野寺威文、百瀬功、旦慎吾（がん研）、川田学、柴崎正勝
2017年6月15日（九州大学医学部百年講堂・同窓会館/福岡県）
- (11) 第21回日本がん分子標的治療学会学術集会
8-azaguanineによる肺がん—間質相互作用を介した肺がん細胞の増殖阻害
川田学、雨宮昌秀、坂本修一、大石智一、吉田潤次郎、立田大輔
2017年6月15日（九州大学医学部百年講堂・同窓会館/福岡県）
- (12) 第21回日本がん分子標的治療学会学術集会
EGFRvIII依存性腫瘍および3D-spheroid形成抑制物質Ertredinによる呼吸鎖複合体IおよびSTAT3活性化阻害
渥美園子、野坂千里、嶋本聖子、木村智之、渡辺匠、川田学、柴崎正勝、澁谷正史
2017年6月15日（九州大学医学部百年講堂・同窓会館/福岡県）
- (13) 第21回日本がん分子標的治療学会学術集会
すい臓がん細胞の薬剤感受性に与える間質細胞の影響
立田大輔、吉田潤次郎、大石智一、川田学
2017年6月15日（九州大学医学部百年講堂・同窓会館/福岡県）
- (14) 第69回日本細胞生物学会大会
トリパノソーマにおける小胞体—ゴルジ体間の膜タンパク質選別レセプターの解析
二瓶浩一、中西雅之、平田龍吾、高橋良和、梅沢洋二、柴崎正勝
2017年6月15日（仙台国際センター/宮城県）
- (15) The19th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry
Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 19)
Asumetric α -Allylation of α -CF₃ Amide Promoted by Cu/Pd Synergistic Catalyst.
Akira Saito, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki
2017年6月25-29日（International Convention Center JEJU/Jeju Island, Korea）
- (16) The19th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry
Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 19)
Direct Catalytic Aldol Reaction of α -N₃ Amide for the Asymmetric Synthesis of CF₃-Substituted tertiary Propargylic Alcohols.

- Hidetoshi Noda, Fuyuki Amemiya, Karin Weidner, Naoya Kumagai,
Masakatsu Shibasaki
2017年6月25-29日 (International Convention Center JEJU/Jeju Island,
Korea)
- (17) 18th Tetrahedron Symposium
DATB catalysis: efficient catalytic direct amidation promoted by the B3NO2
Heterocycle.
Hideki Noda, Makoto Furutachi, Yasuko Asada, Masakatsu Shibasaki,
Naoya Kumagai
2017年6月27日 (Budapest/Hungary)
- (18) 10th Joint Meeting on Medicinal Chemistry
Anti-Helicobacter pylori activity of a novel derivative of intervenolin
Manabu Kawada, Tomokazu Ohishi, Hikaru Abe, Chigusa Hayashi,
Chiharu Sakashita, Shun-ichi Ohba, Hiroyuki Inoue, Masayuki Igarashi,
Takumi Watanabe, and Masakatsu Shibasaki
2017年6月27日 (Dubrovnik/Croatia)
- (19) INTERNATIONAL UNION OF MICROBIOLOGICAL SOCIETIES
Utilization of humanized mice as a small animal model for measles virus
infection
Tomoko Nakanishi, Misako Yoneda, Tomoko Fujiyuki, Yousuke Amagai,
Izumu Saito, Chieko Kai
2017年7月17-21日 (Sands Expo & Convention Center/Singapore)
- (20) 17th International Congress of Virology (IUMS2017)
Local structure changes of the influenza A virus ribonucleoprotein complex
by a mutation in the specific residue involved in the efficient genome
packaging
Naoki Takizawa
2017年7月17-21日 (Marina Bay Sands Convention Centre/Singapore)
- (21) 第23回日本遺伝子治療学会
The novel elimination system of HBV DNA using adenovirus vector
expressing Cas9 and multiplex guideRNAs.
前川文、鈴木まりこ、永本紗也佳、斎藤泉、鐘ヶ江裕美
2017年7月22日 (岡山コンベンションセンター／岡山県岡山市)
- (22) 第44回BMSコンファレンス
MALDI-TOF MSを用いた *Micromonospora* 属放線菌における株間の識別
高橋裕子、波多野和樹、五十嵐雅之、澤 竜一、梅沢洋二、加藤千明) (国立

研究開発法人海洋研究開発機構)

2017年7月11日 (長浜ロイヤルホテル/滋賀県長浜市)

- (23) 6th International Meeting on Boron Chemistry (IMEBORON XVI)
A B3NO₂ Heterocyclic Catalyst for General Direct Amidation
Hidetoshi Noda, Makoto Furutachi, Yasuko Asada, Masakatsu Shibasaki,
Naoya Kumagai
2017年7月12日 (The Chinese University of Hong Kong/Hong Kong)
- (24) 日本がん分子標的治療学会 第1回シーズ・ニーズワークショップ
新規抗がん抗体抗 CXADR 抗体の開発
川田学、梶川益紀
2017年7月21日 (藤原洋記念ホール・慶應義塾大学日吉キャンパス/横浜市)
- (25) 日本がん分子標的治療学会 第1回シーズ・ニーズワークショップ
EGFRvIII 発現細胞の 3D-spheroid 形成抑制物質 Ertredin について
渥美園子、野坂千里、嶋本聖子、川田学、澁谷正史
2017年7月21日 (藤原洋記念ホール・慶應義塾大学日吉キャンパス/横浜市)
- (26) 日本がん分子標的治療学会 第1回シーズ・ニーズワークショップ
骨肉腫に対するセラニインの抗腫瘍効果
立田大輔、大庭俊一、川田学、百瀬功
2017年7月21日 (藤原洋記念ホール・慶應義塾大学日吉キャンパス/横浜市)
- (27) 第26回日本がん転移学会学術集会・総会
タンキラーゼと同結合タンパク質 TNKS1BP1 によるがん細胞浸潤能の制御
大石智一、吉田喜香、右田敏郎、村松由起子、三宅真央、石川雄一、斎浦明夫、家村俊一郎、夏目徹、清宮啓之
2017年7月27日 (大阪国際会議場/大阪市)
- (28) 第26回日本がん転移学会学術集会・総会
自然転移モデルを用いた小細胞肺癌の転移関連因子の探索
坂本修一、井上裕之、大庭俊一、宇佐美伊保美、幸田泰子、水谷壮利、川田学
2017年7月27日 (大阪国際会議場/大阪市)
- (29) RACI National Centenary Conference 2017
Reversible stereoselective folding/unfolding fueled by the interplay of photoisomerism and hydrogen bonding.
Christopher Opie, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki

- 2017年7月28日 (Melbourne Convention and Exhibition Centre/Australia)
- (30) EFMC International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry 2017
Stereoselective Arylation and Alkenylation of N-Picolinoylated Cycloalkylamines through Palladium-catalyzed Methylene C(sp³)-H Activation and its Application to Abacavir Synthesis
Atsushi Seki, Yoshiaki Takahashi, Masakatsu Shibasaki
2017年8月29日 (Vienna/Austria)
- (31) 新学術領域グループ「精密分子変換のための分子空間化学」2017 シンポジウム
Topics in Amide Chemistry
熊谷直哉
2017年9月4日 (山形大学/山形)
- (32) 第28回基礎有機化学討論会
周辺立体環境因子によるアミドの活性化
足立慎弥、熊谷直哉、柴崎正勝
2017年9月7日 (九州大学/福岡)
- (33) 第32回 (2017年度) 日本放線菌学会大会
落葉菌分離のすすめ-新規分離法と分離株の系統的新規性-
村松秀行、吉田珠実、高橋清香、五十嵐雅之
2017年9月7日 (若里文化ホール/長野)
- (34) 第32回 (2017年度) 日本放線菌学会大会
新規 4'-acetyl-chryso-mycins A, B の構造と生物活性
和田俊一、澤竜一、岩波史樹、永吉美穂、久保田由美子、飯島希昌子、林千草、澁谷優子、波多野和樹、五十嵐雅之、川田学
2017年9月7日 (若里文化ホール/長野)
- (35) 第32回 (2017年度) 日本放線菌学会大会
希少放線菌 *Amycolatopsis* sp. ML1-hF4 株の生産する新規化合物 pargamicins A, B, C, D の構造解析および生物活性
橋爪秀樹、山下和真、久保田由美子、澁谷優子、林千草、和田俊一、原田滋子、澤竜一、五十嵐雅之
2017年9月8日 (若里文化ホール/長野)
- (36) 先端モデル動物支援プラットフォーム「若手支援技術講習会 2017」
栄養飢餓選択的細胞毒性を示す Auranofin の作用機序
小野寺威文、百瀬功、川田学

2017年9月8日 (蓼科グランドホテル滝の湯)

- (37) 第61回日本薬学会関東支部大会
 α -アジド-7-アザインドリンアミドを用いたアルキニルトリフルオロメチル
ケトンへのダイレクト型触媒的不斉アルドール反応の開発
雨宮冬樹、野田秀俊、Karin Weidner、熊谷直哉、柴崎正勝
2017年9月16日 (慶応義塾大学芝共立キャンパス/東京)
- (38) 第59回天然有機化合物討論会
がん-間質相互作用を制御する天然物ロイシノスタチンAの触媒的不斉全合成
阿部光、大内仁志、坂下千春、川田学、渡辺匠、柴崎正勝
2017年9月20日 (札幌市民ホール/札幌)
- (39) 第76回日本癌学会学術総会
Anti-Helicobacter pylori activity of a novel intervenolin derivative
Tomokazu Ohishi, Tohru Masuda, Hikaru Abe, Chigusa Hayashi,
Hayamitsu Adachi, Akiko Harakawa, Shun-ichi Ohba, Hiroyuki Inoue,
Masahide Amemiya, Masayuki Igarashi, Takumi Watanabe, Daniel Ken
Inaoka, Kiyoshi Kita, Masakatsu Shibasaki, Manabu Kawada
2017年9月28日 (パシフィコ横浜/横浜)
- (40) 第76回日本癌学会学術総会
AS1936: A new inhibitor of androgen receptor function in prostate cancer
Yohko Yamazaki, Shun-ichi Ohba, Hikaru Abe, Takumi Watanabe, Isao
Momose, Manabu Kawada, Masakatsu Shibasaki
2017年9月28日 (パシフィコ横浜/横浜)
- (41) 第76回日本癌学会学術総会
*Auranofin exhibits preferential cytotoxicity under nutrient-deprived
conditions in human pancreatic cancer cells*
Takefumi Onodera, Isao Momose, Shingo Dan, Manabu Kawada
2017年9月28日 (パシフィコ横浜/横浜)
- (42) 第76回日本癌学会学術総会
Modulation of the lung tumor-stromal cell interactions by 8-azaguanine
Manabu Kawada, Masahide Amemiya, Shuichi Sakamoto, Tomokazu
Ohishi, Junjiro Yoshida, Daisuke Tatsuda
2017年9月28日 (パシフィコ横浜/横浜)
- (43) 第76回日本癌学会学術総会
*Regulation of energy metabolism by Ertredin, an inhibitor on 3D-spheroid
and tumor growth of EGFRvIII-transformed cells.*
Sonoko Atsumi, Chisato Nosaka, Seiko Shimamoto, Manabu Kawada,

Masabumi Shibuya

2017年9月28日 (パシフィコ横浜/横浜)

- (44) 第76回日本癌学会学術総会

Intervenolin induces the negative regulation of gastric cancer cell growth via interactions with stromal cells

Junjiro Yoshida, Hikaru Abe, Daisuke Tatsuda, Masahide Amemiya, Takumi Watanabe, Manabu Kawada

2017年9月29日 (パシフィコ横浜/横浜)

- (45) 第76回日本癌学会学術総会

Identification of a metastasis-associated gene using a novel orthotopic metastatic model of SCLC metastasis

Shuichi Sakamoto, Hiroyuki Inoue, Shun-ichi Ohba, Yasuko Kohda, Ihomi Usami, Taketoshi Mizutani, Manabu Kawada

2017年9月30日 (パシフィコ横浜/横浜)

- (46) 第76回日本癌学会学術総会

Effect of tumor-stromal cell interactions on drug sensitivity of pancreatic cancer cells

Daisuke Tatsuda, Junjiro Yoshida, Tomokazu Ohishi, Manabu Kawada

2017年9月30日 (パシフィコ横浜/横浜)

- (47) 第57回日本臨床化学会 年次学術集会

インフルエンザウイルス RNA ポリメラーゼにおける複製忠実度の制御機構
森幸太郎、滝沢直己

2017年10月7日 (北海道大学クラーク会館/札幌)

- (48) 第21回日本質量分析学会北海道談話会

Micromonospora 属放線菌の代謝物プロファイル

高橋裕子、波多野和樹、五十嵐雅之、澤竜一、加藤千明

2017年10月16日 (北海道大学/札幌)

- (49) 第65回日本ウイルス学会学術集会

Identification of an anti-HBV agent targeting viral genome replication using adenovirus vector

山崎学、松田法恵、鈴木まりこ、鐘ヶ江裕美、斎藤泉、柴崎正勝

2017年10月24日 (大阪国際会議場/大阪)

- (50) 第65回日本ウイルス学会学術集会

Molecular Basis of Fidelity of the Influenza Virus RNA Polymerase

森幸太郎、滝沢直己

2017年10月24日 (大阪国際会議場/大阪)

- (51) 第 65 回日本ウイルス学会学術集会
Dissecting the network of viral RNAs in influenza A virus virion
滝沢直己
2017 年 10 月 25 日 (大阪国際会議場/大阪)
- (52) 第 35 回メディシナルケミストリーシンポジウム
多剤耐性グラム陰性菌に有効な新規アミノ配糖体抗生物質の創製
梅村英二郎、高橋良昭、五十嵐雅之、林千草、柴崎正勝、山田恵子、井田孝志、吾郷恭平、米沢実
2017 年 10 月 25-27 日 (名古屋大学/名古屋市)
- (53) AACR-NCI-EORTC International Conference Molecular Targets and Cancer Therapeutics
Anti-Helicobacter pylori activity of a novel derivative of intervenolin
Manabu Kawada, Tomokazu Ohishi, Hikaru Abe, Chigusa Hayashi, Chiharu Sakashita, Shun-ichi Ohba, Hiroyuki Inoue, Masayuki Igarashi, Takumi Watanabe, and Masakatsu Shibasaki
2017 年 10 月 28 日 (Philadelphia (USA))
- (54) AACR-NCI-EORTC International Conference Molecular Targets and Cancer Therapeutics
Novel compounds suppressing p53-dependent growth of tumor cells
Daisuke Tatsuda, Isao Momose, Takao Kunisada, Takumi Watanabe, Manabu Kawada, Masakatsu Shibasaki
2017 年 10 月 29 日 (Philadelphia (USA))
- (55) AACR-NCI-EORTC International Conference Molecular Targets and Cancer Therapeutics
Intervenolin suppresses gastric cancer cell growth via stromal secreted factors
Junjiro yoshida, Hikaru Abe, Takumi Watanabe, Manabu Kawada
2017 年 10 月 29 日 (Philadelphia (USA))
- (56) 第 66 回日本感染症学会東日本地方会学術集会 第 64 回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会
天然物からの次世代新規抗生物質の探索
五十嵐雅之
2017 年 11 月 2 日 (京王プラザホテル/東京)
- (57) 第 43 回反応と合成の進歩シンポジウム
複核ホウ素ヘテロ環 DATB の化学：直接的アミド化触媒への展開
野田秀俊、古館信、Zijian Liu、朝田康子、柴崎正勝、熊谷直哉

- 2017年11月6-7日 (富山国際会議場/富山)
- (58) 第54回ペプチド討論会
Catalytic Oligopeptide Synthesis
Zijian Liu, Hidetoshi Noda, Masakatsu Shibasaki, Naoya Kumagai
2017年11月20日 (大阪府立大学/大阪)
- (59) 2017年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017)
Characterization of membrane protein adopter for cargo selection and transport on the endoplasmic reticulum from protozoan parasite.
Coh-ichi Nihei, Masayuki Nakanishi, Ryuichi Sawa, Masakatsu Shibasaki
2017年12月7日 (神戸ポートアイランド/兵庫)
- (60) 2017年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017)
CRISPR/Cas9 搭載アデノウイルスベクターを用いた細胞特異的ゲノム編集システム
前川文、永本紗也佳、鐘ヶ江裕美
2017年12月8日 (神戸ポートアイランド/兵庫)
- (61) 2017年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017)
脂質化に依存しない Atg8 の機能および新規ヘリックス様 Atg8 結合モチーフの解析
山崎章徳、Liu Xiao-Man、Du Li-Lin、野田展生
2017年12月8日 (神戸ポートアイランド/兵庫)
- (62) 2017年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017)
ワークショップ<疾患関連分子の認識技術の革新>：がんのエネルギー代謝を標的とする化合物の探索
竹内倫文
2017年12月8日 (神戸ポートアイランド/兵庫)
- (63) The 22nd Japanese Foundation for Cancer Research-International Symposium on Cancer Chemotherapy (JFCR-ISCC)
Auranofin exhibits preferential cytotoxicity to human pancreatic cancer cells under nutrient-deprived conditions.
Takefumi Onodera, Isao Momose, Manabu Kawada
2017年12月13日 (Miraikan/Tokyo)
- (64) 2018 Practical Applications of NMR in Industry Conference (PANIC2018)
Purity analysis of oxytetracycline and streptomycin, the reference standards for antibiotic of Japanese Pharmacopoeia using quantitative ¹H NMR
Ryuichi Sawa, Yumiko Kubota, Naoki Sugimoto, Toshifumi Konda, Satowa

Suzuki, Keigo Shibayama

2018年3月5日 (San Diego Marriott La Jolla/CA/USA)

- (65) 日本農芸化学会 2018年度大会

新規ペプチド acremopeptin に関する研究

飯島正富、雨宮昌秀、澤竜一、久保田由美子、国定孝雄 (Meiji Seika ファルマ)、百瀬功、川田学、柴崎正勝

2018年3月17日 (名城大学/名古屋)

- (66) 第87回日本寄生虫学会大会

Effect of MCF against *Toxoplasma gondii*: A new drug candidate for toxoplasmosis therapy.

Arpron Leesombun, Masatomi Iijima, Kousuke Umeda, Daisuke Kondoh, Kunio Isshiki, Koh-ichi Nihei, Yoshifumi Nishikawa

2018年3月18日 (国立国際医療研究センター/東京)

- (67) 第98回日本化学会春季年会

New synthetic method of reverse antibiotics nybomycin and evaluation of antibacterial activity of its derivatives.

Matsui Takeshi, Ito Yoshikazu, Sasaki Kazushige, Hayashi Chigusa, Igarashi Masayuki, Takahashi Yoshiaki

2018年3月21日 (日本大学理工学部/船橋キャンパス)

- (68) 日本薬学会 第138年会

トリフルオロメチルケトンの直接的触媒的不斉ニトロアルドール反応
柄澤智哉、熊谷直哉、柴崎正勝

2018年3月26日 (ANA クラウンプラザホテル金沢/金沢)

- (69) 日本薬学会 第138年会

周辺立体環境因子によるアミドの活性化
足立慎弥、熊谷直哉、柴崎正勝

2018年3月26日 (ANA クラウンプラザホテル金沢/金沢)

- (70) 日本薬学会 第138年会

Asymmetric Catalytic 1,6-Conjugate Addition of para-Quinone Methides
Using 7-Azaindoline Amides

孫仲冬、熊谷直哉、柴崎正勝

2018年3月26日 (ANA クラウンプラザホテル金沢/金沢)

- (71) 日本薬学会 第138年会

ピリミジン型 DATB : 簡便合成が可能なアミド化触媒

Christopher OPIE、野田秀俊、柴崎正勝、熊谷直哉

2018年3月26日 (ANA クラウンプラザホテル金沢/金沢)

- (72) 日本薬学会 第 138 年会
がん-間質相互作用に干渉する天然物ロイシノスタチン A の全合成、および類縁体の構造活性相関
阿部光、坂下千春、川田学、渡辺匠、柴崎正勝
2018 年 3 月 26 日 (ANA クラウンプラザホテル金沢/金沢)
- (73) 日本薬学会 第 138 年会
Catalytic Oligopeptide Synthesis
劉子建、野田秀俊、柴崎正勝、熊谷直哉
2018 年 3 月 26 日 (ANA クラウンプラザホテル金沢/金沢)
- (74) 日本薬学会 第 138 年会
ダイレクト型触媒的不斉マンニッヒ型反応による α -ヒドロキシ- β -アミノ酸誘導体の不斉合成
Roman PLUTA、Bo Sun、熊谷 直哉、柴崎 正勝
2018 年 3 月 26 日 (ANA クラウンプラザホテル金沢/金沢)
- (75) 日本薬学会 第 138 年会
Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reaction of Thioamide with an α -Vinyl Appendage
崔進、大舘彰道、渡辺匠、熊谷直哉、柴崎正勝
2018 年 3 月 26 日 (ANA クラウンプラザホテル金沢/金沢)
- (76) 日本薬学会 第 138 年会
ATP 枯渇活性を有する 36 員環マクロライド **deplelide A** 及び **B** の単離・同定
竹内論文、波多野和樹、梅北まや、林千草、和田俊一、永吉美穂、澤竜一、久保田由美子、川田学、五十嵐雅之、柴崎正勝
2018 年 3 月 26 日 (ANA クラウンプラザホテル金沢/金沢)
- (77) 日本薬学会 第 138 年会
B₃NO₂ ヘテロ環を触媒とする直接的アミド化反応の反応機構解析
野田秀俊、朝田康子、柴崎正勝、熊谷直哉
2018 年 3 月 26 日 (ANA クラウンプラザホテル金沢/金沢)
- (78) 日本薬学会 第 138 年会
 β 2,2-アミノ酸の触媒的不斉合成と Fmoc 固相合成法によるペプチド鎖への導入
Jin-Sheng Yu, Hidetoshi Noda, Masakatsu Shibasaki
2018 年 3 月 26 日 (ANA クラウンプラザホテル金沢/金沢)
- (79) 日本薬学会 第138年会
Direct Catalytic Asymmetric Addition of α -Aryl α -Fluoro Acetonitrile to Imines

Pandur Balaji, Lennart Brewitz, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki

2018年3月26日 (ANA クラウンプラザホテル金沢/金沢)

(80) 日本薬学会 第138年会

カプラザマイシン関連化合物の構造活性相関研究： α 選択的リボシル化反応の開発

木村智之、佐々木和重、五十嵐雅之、高橋良昭、渡辺匠、柴崎正勝

2018年3月27日 (もてなしドーム/金沢)

(81) 日本薬学会 第138年会

ケチミンの触媒的不斉アジリジン化

Raphael ORIEZ、熊谷直哉、柴崎正勝

2018年3月27日 (もてなしドーム/金沢)

(82) 日本薬学会 第138年会

不斉配位子-遷移金属触媒によるアルキルニトリル類のアルデヒド類への不斉付加反応の開発

大舩彰道、Youmei Bao、Shaoquan Lin、熊谷直哉、柴崎正勝

2018年3月27日 (もてなしドーム/金沢)

(83) 日本薬学会 第138年会

シアノ基の求電子的多重活性化を指向した2核金属錯体の合成研究
齊藤誠、熊谷直哉、柴崎正勝

2018年3月27日 (もてなしドーム/金沢)

(84) 日本薬学会 第138年会

直接的マンニッヒ型反応による β 2,2-アミノ酸の触媒的不斉合成
雨宮冬樹、野田秀俊、柴崎正勝

2018年3月27日 (もてなしドーム/金沢)

(85) 4th International Symposium for Medicinal Sciences (ISMS)

Auranofin, an Inhibitor of Thioredoxin Reductase, Exhibits Preferential Cytotoxicity Under Nutrient-deprived Conditions in Human Pancreatic Cancer Cells

Takefumi Onodera, Isao Momose, Manabu Kawada

2018年3月27日 (もてなしドーム/金沢)

(5) ニュースリリース

- (1) 日本一高品質な科学論文を効率的に発表した研究機関にランキング (Nature Index 2018)

平成30年3月23日

(6) 新聞報道等

- (1) あのとき それから
1944年（昭和19年）国産ペニシリンの開発
「奇跡の薬」を戦時下に奔走
朝日新聞 夕刊
2017年4月19日
- (2) 科学論文の注目誌掲載割合
－微化研国内トップ－
東京新聞 朝刊
2018年3月25日

(7) 受賞

- (1) 第28回新薬創製談話会 ポスター賞
「Auranofinによる栄養飢餓選択的毒性」
小野寺威文 沼津支所博士研究員
- (2) 平成30年度日本薬学会学術振興賞
「抗感染症薬および抗がん剤のリード創製を指向した生物活性天然物の化学的研究」
渡辺匠 有機合成研究部部長
- (3) 2017MBLA 賞 (Merck-Banyu Lectureship Award)
「アミド化学の新展開」
熊谷直哉 有機合成研究部主席研究員
- (4) コスモ・バイオ学術論文賞 2017 (コウタイガー部門賞)
Tankyrase-binding protein TNKS1BP1 regulates actin cytoskeleton
rearrangement and cancer cell invasion.
Cancer Research 2017 May 1; 77 (9): 2328-2338
大石智一 沼津支所/動物施設上級研究員