

# 平成 26 年度 年報

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

## 目次

総論	i
組織図	viii
研究業務	
生物活性研究部	1
基盤生物研究部	10
沼津支所	16
動物施設	23
分子構造解析部	29
有機合成研究部	35
日吉支所	49
主な設置機器の使用状況	53
支援業務	56
学術振興	
研究助成	
知的財産関連事業	
広報関連事業	
梅澤濱夫記念館の整備	
微化研化合物の外部への提供および支援	

## 総論

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たことのない研究課題を設け、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ゲ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 37 件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療準備研究  
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な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

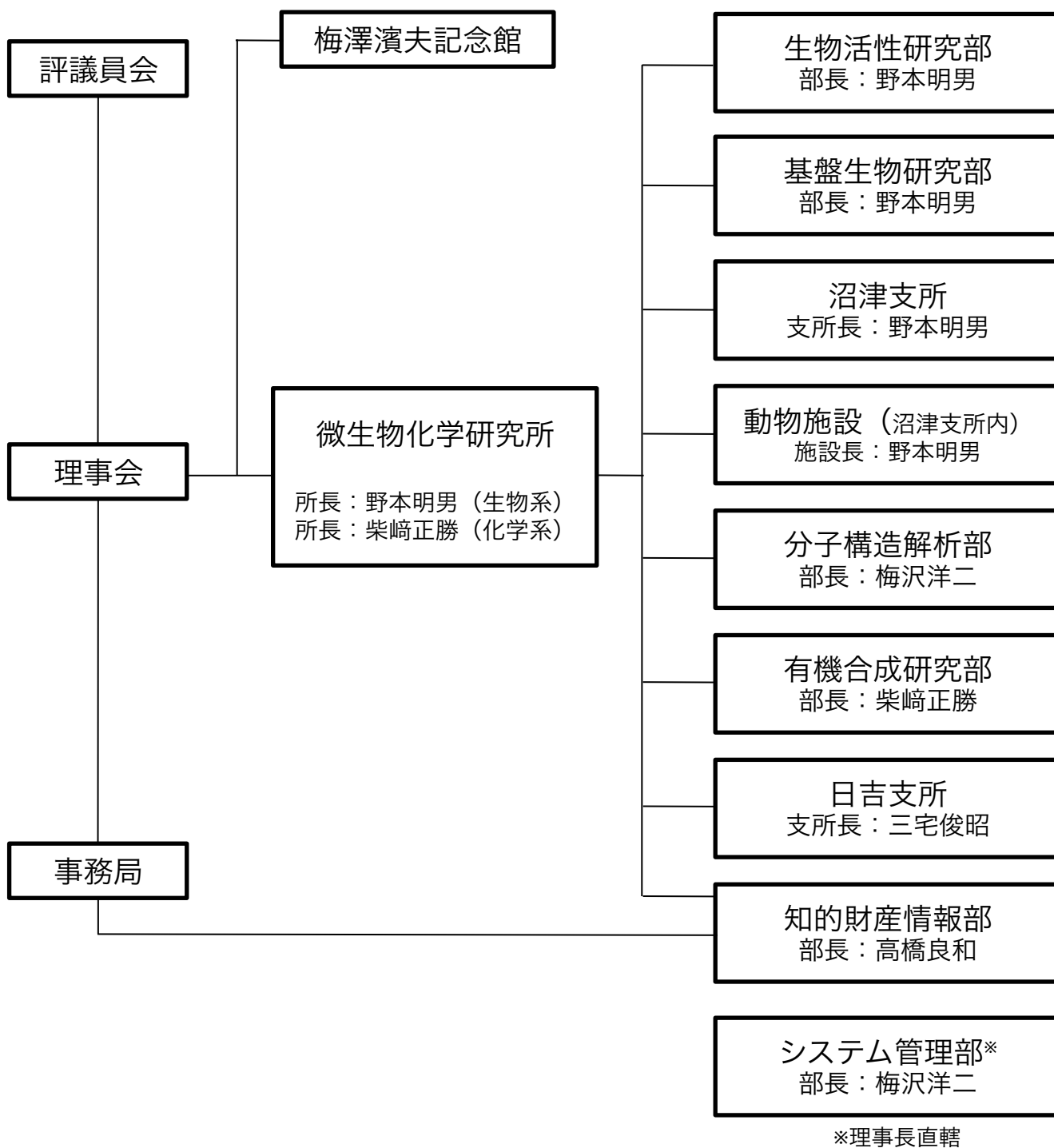
- 15) 日本学術振興会 若手研究 (A)  
協奏機能型不斉触媒の創製と医薬合成への展開  
熊谷直哉
- 16) 日本学術振興会 新学術領域研究  
ニトリルの  $\alpha$ -C-H 活性化による不斉 C-C 結合形成反応の開拓  
熊谷直哉
- 17) 厚生労働省 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業  
リレンザ純化学合成技術を基盤とした薬剤耐性新型インフルエンザウイルス出現  
に対応する新規抗ウイルス薬の開発  
熊谷直哉
- 18) 日本学術振興会 基盤研究 (C)  
天然物リガンド DNT による特異的な前立腺癌増殖阻害の作用機序解明  
山崎洋子
- 19) 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)



# 公益財団法人微生物化学研究会 組織図



# 生物活性研究部

## ◇研究概要

生物活性研究部では、創薬に焦点を当て研究を行っている。感染症、炎症性疾患、がん等の発病、発症機構に基づいた独自のスクリーニング系を構築し、微生物培養液から活性物質を探索している。得られた活性物質について作用機序解析を行い、全所的に薬への最適化を図る。併せて、多様性に富んだスクリーニングソース確保のため、土壌、水圏そして昆虫から微生物を新たに分離し、微生物ライブラリーを構築している。

## ◇メンバー

部長：野本明男

主席研究員：安達勇

主席研究員：五十嵐雅之

主任研究員：橋爪秀樹

主任研究員：石崎仁將

研究員：11名

技術職員：1名

研究補助：9名

アドバイザー：3名

大学生：2名

専門学校生：2名

◇研究内容および成果 ( ) 内は共同研究先を表す

1. 薬剤の開発研究

(1) 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。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。また、結核菌を用いて作用機序の解明を進め、本化合物が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が妨げられることを明らかにした。さらに引き続き、本化合物の大量供給法の確立に向けた検討を行っている。(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)

(2) 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、海外の大学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、ダプトマイシンと異なる基質を標的にしていること、さらにベータラクタム剤(ペナム、セフェム、カルバペネム)と併用することで相乗的に強い抗菌活性を示すことを見いだした。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。(日吉支所、動物施設、海外大学)

(3) 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、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。クロストリジウム属菌感染モデルマウスを用い評価を行ない、有効性を確認した。(分子構造解析部、日吉支所、東工大、理研)

2. 抗菌剤の探索研究

- (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。
- (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。(日吉支所、国立国際医療研究センター)
- (3) 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。(分子構造解析部、日吉支所、順天堂大)
- (4) 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。動物実験の結果から今後の展開について検討している。(岡山大、近畿大、国内企業)
- (5) 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。微生物培養液ライブラリーのスクリーニングより、プラスミド伝播阻害物質の探索を行っている。(独協医科大学)
- (6) ピロリ菌および MRSA に対するマウスの感染治療実験系の構築を行っている。(動物施設)

### 3. 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

- (1) 昆虫の脱皮阻害評価系を構築し阻害剤のスクリーニングを行った。
- (2) 新しい生理活性物質のソースとして冬虫夏草菌代謝産物ライブラリーの構築を継続して行った。

### 4. 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 RNA ポリメラーゼがもつキャップ依存エンドヌクレアーゼ活性は、宿主細胞には認められない特異な反応である。この機構を創薬標的として *in vitro* 酵素阻害アッセイ系を構築し、化合物ライブラリーおよび微生物培養物を用いてスクリーニングを行った。阻害活性を示す微生物培養物より新規化合物を同定した。(基盤生物研究部、北里大学)

### 5. 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

(RNA 5'-トリホスファターゼ)の酵素活性を *in vitro* で測定するアッセイ系を構築し、この系を用いて新たに導入した生薬成分をスクリーニングした。阻害活性の見られる化合物については同定を行っている。(基盤生物研究部、北里大学)

## 6. 抗がん剤の探索研究

### (1) 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なった。(沼津支所、順天堂大、国内企業)

### (2) 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構造決定を行なっている。(沼津支所、動物施設、国内企業)

### (3) 前立腺がんにも有効な化合物の探索

前立腺がんに対して有効な新規化合物の作用機序を解析している。また誘導體合成を行い、構造活性相関を明らかにした。(沼津支所、動物施設、有機合成研究部、国内企業)

### (4) 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として IL-6 を抑制する因子としてハウスキーピングタンパクの GAPDH をそれぞれ同定した。GAPDH については、抗がん活性を発揮する最小単位の同定を行っている。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、微生物代謝産物からマウスのゼノグラフトモデルで抗がん活性を示す新規化合物インターベノリンを発見した。インターベノリンの作用機構の解析を行っている。(沼津支所、動物施設、有機合成研究部、国内企業)

### (5) 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。本活性物質については26年度特許申請を行った。今後、本活性物質の標的を明らかに

し、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行する。(有機合成研究部、国内大学)

#### 7. 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)を進めている。本事業の工業化に向けて、排水処理生物の安定的大量生産を達成した。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商品化した(国内企業)。本事業に関連した特許はすべて成立した(国内、国外は一部審査中)。

#### 8. 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各種医薬品候補化合物の探索を行った。(国内大学、国内企業)

#### 9. 生物資源の供給、生物活性物質のライブラリー化

##### (1) 生物資源の供給

##### 1) 菌培養抽出液の提供

- ① 放線菌と細菌を合わせて 1,289 株について液体培養および固体培養を行った。本培養液および培養抽出液 10,928 サンプルを所内および所外の共同研究先へ提供した。(慶応大、大阪市大、国内企業)
- ② カビ由来培養液2,880サンプルを国内企業1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) 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)

##### (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1353物質を登録した。
- 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 11サンプル(紛体)、53プレート(9865サンプル)
  - ・ 所外 0サンプル(紛体)、22プレート(1760サンプル)
- 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。

(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 以上を完了した。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。

◇発表論文 下線は当該研究部員

- (1) A new cell line from the fat body of *Spodoptera litura* (Lepidoptera, Noctuidae) and detection of lysozyme activity release upon immune stimulation.  
K. Tateishi, Y. Kasahara, K. Watanabe, N. Hosokawa, H. Doi, K. Nakajima, H. Adachi, A. Nomoto  
In Vitro Cell Dev-An., 51, 15-18, 2014
- (2) Androprostamines A and B, the new anti-prostate cancer agents produced by *Streptomyces* sp. MK932-CF8.  
Y. Yamazaki, T. Someno, M. Igarashi, N. Kinoshita, M. Hatano, M. Kawada, I. Momose, A. Nomoto  
J. Antibiot., 68, 279-285, 2014
- (3) Natural lipopeptide antibiotic tripropeptin C revitalizes and synergistically potentiates the activity of beta-lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.  
H. Hashizume, Y. Takahashi, S. Harada and A. Nomoto  
J. Antibiot., 68, 373-378, 2015

◇招待講演

- (1) 日本放線菌学会浜田賞受賞講演  
「放線菌をはじめとする土壌細菌由来の有用抗菌抗生物質の探索と作用機序解析」  
橋爪秀樹  
2014年6月19日（つくばカピオつくば）
- (2) 日本薬学会第135年会  
International Symposium for Medicinal Science  
Intervenolin, a new antitumor compound with anti-*Helicobacter pylori* activity, from *Nocardia* sp. ML96-86F2.  
Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Shunichi Ohba, Masaki Hatano, Masahide Amemiya, Chigusa Hayashi, Ihomi Usami, Junya Yoshida, Takumi

Watanabe, Masayuki Igarashi, Tohru Masuda, Masakatsu Shibasaki, Akio Nomoto.

2015年3月27日(神戸)

◇学会発表 下線は当該研究部員

- (1) 第41回BMSコンファレンス  
「深海底泥棲 *Micromonospora* 属放線菌と陸棲 *Micromonospora* 属放線菌の多様性」  
五十嵐雅之、波多野和樹、澤竜一、木下直子、加藤千明、野本明男  
2014年7月8日(石川)
- (2) 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC 2014)  
Combination Effect of Natural Lipopeptide Tripropeptin C and Clinically Important Drugs against MRSA and VRE.  
Hideki Hashizume, Yoshiaki Takahashi, Shigeko Harada & Akio Nomoto  
2014年9月6日(Walter E. Washington Convention Center/ Washigton, DC)
- (3) 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC 2014)  
In vitro and in vivo evaluation of amycolamicin against clostridium difficile.  
Masayuki Igarashi, Chigusa Hayashi, Maya Umekita, Tohru Masuda, Ryuichi Sawa, Akio Nomoto  
2014年9月6日(Walter E. Washington Convention Center/ Washigton, DC)
- (4) 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC 2014)  
A Semisynthetic Antitubercular Agent CPZEN-45 Inhibits the GlcNAc-1-phosphate Transferase WecA, Involved in Mycobacterial Arabinogalactan Biosynthesis.  
Yoshimasa Ishizaki, Venugopal Pujari, Chigusa Hayashi, Kunio Inoue, Masayuki Igarashi, Yoshiaki Takahashi, Dean C. Crick, Patrick J. Brennan, Akio Nomoto  
2014年9月9日(Walter E. Washington Convention Center/ Washigton, DC)
- (5) 第62回日本ウイルス学会学術集会  
「インフルエンザウイルスのキャップ依存エンドヌクレアーゼを阻害する微生物由来天然化合物の探索」  
山崎 学、五十嵐 雅之、澤 竜一、野坂 千里、梅北 まや、滝沢 直己、加藤 平、水本 清久、野本 明男  
2014年11月11日(横浜)



- (6) 日本薬学会第 135 年会  
「絶対配置の決定を目指した *lentztrehalose* の合成研究」  
張明、和田俊一、渡辺匠、柴崎正勝  
2015 年 3 月 27 日 (神戸)
- (7) 日本農芸化学会 2015 年度大会  
「イネ苗立枯細菌病菌 *Burkholderia plantarii* における三成分制御系 TroK, TroR1, TroR2 によるトロポロン合成制御システム」  
三輪瞬平、吉岡誠訓、紀平絵梨、仲宗根薫、五十嵐雅之、波多野和樹、  
吉川博文、兼崎友、江口陽子、内海龍太郎  
2015 年 3 月 28 日 (岡山)
- (8) 日本農芸化学会 2015 年度大会  
「細菌のヒスチジンキナーゼの Hbox を標的とする新規抗生物質 *waldiomycin*」  
犬飼洋一、江口陽子、清水莉子、岡島俊英、梅北まや、五十嵐雅之、内海龍太郎  
2015 年 3 月 29 日 (岡山)
- (9) 日本農芸化学会 2015 年度大会  
「*Waldiomycin* ヒスチジンキナーゼ EnvZ の DHp ドメイン間の相互作用」  
清水莉子、江口陽子、犬飼洋一、栃尾尚哉、木川隆則、岡島俊英、梅北まや、  
新家粧子、深溝慶、五十嵐雅之、内海龍太郎  
2015 年 3 月 29 日 (岡山)

#### ◇特許

(国内出願特許) 2 件、以下弊所整理番号を示す。

- (1) MJP-014-006
- (2) MJP-014-007
- (3) MJP-014-006

(外国出願特許) 2 件、以下弊所整理番号を示す。

- (1) MIP-014-004
- (2) MIP-014-005

#### ◇受賞

日本放線菌学会 浜田賞

放線菌をはじめとする土壌細菌由来の有用抗菌抗生物質の探索と作用機序解析  
橋爪秀樹

#### ◇外部資金獲得

- (1) 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
- (2) 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

## 基盤生物研究部

#### ◇研究概要

基盤生物研究部では、生体反応の素過程を、分子生物学・生化学（酵素学）・細胞生物学の手法を駆使して解明することを目的とする。その中から生まれる創薬研究を自ら推進するとともに、新規化合物の作用機序検証系の構築などを行い、微化研全体の創薬研究を技術面から支える。具体的には、真核細胞系における遺伝子発現機構の素過程解明を、RNA ウイルスを含む情報発現系を駆使し、解明する。

#### ◇メンバー

部長：野本明男

研究員：3名

博士研究員：2名

研究補助：1名

アドバイザー：1名

#### ◇研究内容および成果 （ ）内は共同研究先を表す

##### 1. 薬剤の開発研究

- (1) 抗インフルエンザウイルス薬の探索研究  
インフルエンザウイルスの RNA ポリメラーゼがもつキャップ依存エンドヌクレアーゼ活性は、宿主細胞には認められない特異な反応である。この機構を創薬標的として *in vitro* 酵素阻害アッセイ系を構築し、化合物ライブラリーおよび微生物培養物を用いてスクリーニングを行った。阻害活性を示す微生物培養物より新規化合物を同定した。(生物活性研究部、北里大学)
- (2) 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ゲノム複製評価系を構築した。構築したアッセイ系を用いて、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。(東京大学・医科学研究所)
- (3) 抗真菌薬の探索研究  
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 (RNA 5'-トリホスファターゼ) の酵素活性を *in vitro* で測定するアッセイ系を構築し、この系を用いて新たに導入した生薬成分をスクリーニングした。阻害活性の見られる化合物については同定を行っている。(生物活性研究部、北里大学)

## 2. 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
  - 1) 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、研究を進めてきた。本年度までに細胞内移行性を有する新規の2つのPV外殻ペプチドを同定した。
  - 2) 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、共同研究先が現れれば、新しいDDS開発を行いたいと考えている。
- (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ことから、ウイルス出芽とゲノム分節の集合の関係について解析を行った。この結果、細胞膜上脂質ラフト画分において、従来の仮説と異なる分子機構でゲノム分節が集合している事が明らかとなった。現在、脂質ラフト形成過程が抗インフルエンザ薬の標的となる可能性について検討を行っている。

(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 陽性者の血液中の感染細胞内における ST 検出法の開発とその解析を進めてきた。そしてこの評価系を用いて、残存感染細胞の挙動と病態の関係を示す以下の 3 つの事象を見出した。

1. 抗 HIV 療法の開始後に血漿中の HIV RNA 量が検出限界未満となり治療経過が順調と思われる患者のうち、56.3 %の患者で ST が検出された。
2. ST の発現量は、免疫力の指標である CD4+細胞数の少ない患者ほど多かった。また ST の検出が治療後も高いレベルで続く患者では、CD4+細胞数の回復が鈍いことが観察された。
3. ST の発現量は、免疫の活性化マーカーである CD8+T 細胞の HLA-DR+と強く相関することが観察された。

上記の成果については HIV 患者の新たな免疫状態の把握法として国内特許出願を行った。

(4) 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、構築した系を用いて化合物ライブラリーをスクリーニングし、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行っている。  
(東京大学・医科学研究所)

◇発表論文 下線部は当該研究部員

- (1) Suppression of hepatitis C virus replication by cyclin-dependent Kinase inhibitors.  
T. Munakata, M. Inada, Y. Tokunaga, T. Wakita, M. Kohara, A. Nomoto  
Antivir. Res.,108, 79-87, 2014
- (2) 7SK small nuclear ribonucleoprotein complex is recruited to the HIV-1 promoter via short viral transcripts.  
T. Mizutani, A. Ishizaka, Y.Suzuki, H. Iba  
FBES Lett. 588, 1630-1636, 2014
- (3) All-atom molecular dynamics calculation study of entire poliovirus empty capsids in solution.  
Y. Andoh, N. Yoshii, A. Yamada, K. Fujimoto, H. Kojima, K. Mizutani,  
A. Nakagawa, A. Nomoto, S. Okazaki  
J. Chem. Phys., 141, 165101, 2014

- (4) A novel evaluation method of survival motor neuron protein as a biomarker of spinal muscular atrophy by imaging flow cytometry.  
M. Arakawa, R. Arakawa, S. Tatsumi, R. Aoki, K. Saito and A. Nomoto  
Biochem. Biophys. Res. Commun., 453, 368-374, 2014

◇ 招待講演

第 84 回実験結核研究会  
「ポリオウイルスの病原性と地球上からの根絶計画」  
野本明男  
2014 年 5 月 8 日 (長良川国際会議場/岐阜)

◇ 学会発表 下線部は当該研究部員

- (1) 第 16 回日本 RNA 学会  
「インフルエンザウイルス分節化ゲノム RNA 集合および子孫ウイルス出芽におけるウイルス膜タンパク質の機能解析」  
滝沢 直己、野本 明男  
2014 年 7 月 23 日 (名古屋)
- (2) International Meeting of Molecular Biology of Hepatitis B Viruses.  
Development of new methods to detect the replication HBV genome in the cells infected with adenovirus vectors expressing pregenome RNA.  
Mariko Suzuki, Saki Kondo, Manabu Yamasaki, Yumi Kanegae, Akio Nomoto, Izumi Saito  
2014 年 9 月 3-6 日 (San Francisco /USA)
- (3) 4th international influenza meeting  
Influenza A virus HA and M2 proteins are required for normal budding and genome packaging but not for normal segmented genome assembly.  
Naoki Takizawa, Fumitaka Momose, Hiyori Haraguchi, Yuko Morikawa, Akio Nomoto  
2014 年 9 月 22-23 日 (Münster/Germany)
- (4) TECHINNOVATION 2014 (アジア技術展覧会)  
A Novel Method for Monitoring Residual HIV Burden in HAART Patients.  
Tadashi Shimooka (JST), Aya Ishizaka, Akio Nomoto, Taketoshi Mizutani
- (5) 第 62 回日本ウイルス学会学術集会  
「インフルエンザウイルスのキャップ依存エンドヌクレアーゼを阻害する微生物由

来天然化合物の探索」

山崎 学、五十嵐 雅之、澤 竜一、野坂 千里、梅北 まや、滝沢 直己、加藤 平、水本 清久、野本 明男

2014年11月11日（横浜）

(6) 第62回日本ウイルス学会学術集会

「HIV-1 残存感染細胞の活性と免疫活性化との相関」

石坂彩、佐藤秀憲、立川（川名）愛、中村仁美、古賀道子、細谷紀彰、鯉渕智彦、野本明男、岩本愛吉、水谷壮利

2014年11月12日（横浜）

(7) 第37回日本分子生物学会年会

「アデノウイルスベクターを用いた定量的HBV複製ccc及びrcゲノム検出法の開発」

近藤小貴、鈴木まりこ、山崎学、鐘ヶ江裕美、野本明男、斎藤泉

2014年11月26日（横浜）

(8) 第28回日本エイズ学会学術集会

「HIV-1 残存感染細胞の活性を測ることの意義」

石坂彩、佐藤秀憲、立川（川名）愛、中村仁美、古賀道子、細谷紀彰、鯉渕智彦、野本明男、岩本愛吉、水谷壮利

2014年12月3日（大阪）

#### ◇特許

（国内出願特許） 2件、以下弊所整理番号を示す。

(1) MJP-014-002

(2) MJP-014-004

#### ◇外部資金獲得

(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）、荒川正行（分担者）

(2) 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

(3) 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

- (4) 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
- (5) 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
- (6) 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

#### ◇報道発表

薬や治療法の開発に道 (コメント)  
微生物化学研究会理事長 野本明男  
西日本新聞 朝刊 (福岡)  
2014 年 7 月 11 日

沼津支所

#### ◇研究概要



沼津支所は、主に「がん」を研究の対象として、がんの病態を分子レベルで解析することで新たな治療標的および治療法の開発を目指している。また、それらの研究成果から実験系を構築し、放線菌やカビなどの培養液から生物活性物質を探索することで新しい抗がん剤の創薬基礎研究を行っている。

#### ◇メンバー

支所長：野本明男

支所長代理：川田 学

主席研究員：百瀬 功

主任研究員：坂本修一

研究員：5名

博士研究員：1名

研究補助：4名

◇研究内容および成果 ( ) 内は共同研究先を表す

1. チロペプチンに関する研究  
インビボイメージングによる腫瘍内プロテアソーム阻害活性法を用いて、経口投与可能なボロン酸型プロテアソーム阻害剤の探索を行い、有効な化合物を得た。(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なった。(生物活性研究部、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構造決定を行なっている。(生物活性研究部、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  
前立腺がんに対して有効な新規化合物の作用機序を解析している。また誘導体合成を行い、構造活性相関を明らかにした。(生物活性研究部、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として IL-6 を抑制する因子としてハウスキーピングタンパクの GAPDH をそれぞれ同定した。GAPDH については、抗がん活性を発揮する最小単位の同定を行っている。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、微生物代謝産物からマウスのゼノグラフトモデルで抗がん活性を示す新規化合物インターベノリンを発見した。インターベノリンの作用機構の解析を行っている。(生物活性研究部、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。ヒトキメラ化の検討を開始した。(国内企業、東北大学)
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。本活性物質については 26 年度特許申請を行った。今後、本活性物質の標的を明らかに

し、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行する。(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。(動物施設)

◇発表論文 下線は当該研究部員

- (1) Inhibition of protein SUMOylation by davidiin, an ellagitannin from *Davidia involucrate*.  
M. Takemoto, Y. Kawamura, M. Hirohama, Y. Yamaguchi, H. Handa, H. Saitoh, Y. Nakao, M. Kawada, K. Khalid, H. Koshino, K. Kimura, A. Ito, M. Yoshida  
J. Antibiot., 67, 335-338, 2014
- (2) Androprostamines A and B, the new anti-prostate cancer agents produced by *Streptomyces* sp. MK932-CF8.  
Y. Yamazaki, T. Someno, M. Igarashi, N. Kinoshita, M. Hatano, M. Kawada, I. Momose, A. Nomoto  
J. Antibiot., 68, 279-285, 2014
- (3) Antitumor effects of tyropeptin-boronic acid derivatives: New proteasome inhibitors.  
I. Momose, H. Abe, T. Watanabe, SI. Ohba, K. Yamazaki, D. Dan, T. Yamori, T. Masuda, A. Nomoto  
Cancer Sci., 105, 1609-1615, 2014
- (4) Complete stereochemistry and preliminary structure-activity relationship of rakicidin A, a hypoxia-selective cytotoxin from *micromonospora* sp.  
N. Oku, S. Matoba, YM. Yamazaki, R. Shimasaki, S. Miyanaga, Y. Igarashi.  
J. Nat. Prod., 77, 2561-2565, 2014
- (5) Quinofuracins A-E, produced by the fungus *staphylotrichum boninense* PF1444, show p53-dependent growth suppression.  
D. Tatsuda, I. Momose, T. Someno, R. Sawa, Y. Kubota, M. Iijima, T. Kunisada, T. Watanabe, M. Shibasaki, A. Nomoto  
J Nat Prod., 78, 188-195, 2015,
- (6) New metastatic model of human small-cell lung cancer by orthotopic transplantation in mice.

S. Sakamoto, H. Inoue, S. Ohba, Y. Kohda, I. Usami, T. Masuda, M. Kawada,  
A. Nomoto  
Cancer Sci., 106, 367-374, 2015

◇招待講演

- (1) 慶応義塾大学理工学部 生物化学研究室 25周年記念シンポジウム  
「新しいコンセプトに基づく抗がん剤を目指して」  
川田学  
2014年4月26日(慶應義塾大学矢上キャンパス/横浜)
- (2) JSPS 中国同窓会 2014 シンポジウム  
Discovery of antitumor natural compounds modulating the tumor-stromal cell interactions.  
川田学  
2014年11月30日(天津/中国)
- (3) 日本薬学会第135年会  
International Symposium for Medicinal Science  
Intervenolin, a new antitumor compound with anti-Helicobacter pylori activity, from Nocardia sp. ML96-86F2.  
Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Shunichi Ohba, Masaki Hatano, Masahide Amemiya, Chigusa Hayashi, Ihomi Usami, Junya Yoshida, Takumi Watanabe, Masayuki Igarashi, Tohru Masuda, Masakatsu Shibasaki, Akio Nomoto.  
2015年3月27日(神戸)

◇学会発表 下線は当該研究部員

- (1) 化学療法基盤支援活動第3回シンポジウム  
「化学療法基盤支援活動が無償配布する化合物ライブラリー」  
川田学  
2014年5月12日(万国津梁館/名護市、沖縄)
- (2) 第18回日本がん分子標的治療学会学術集会  
「新規抗CXADR抗体による制がん作用の検討」  
川田学、井上裕幸、梶川益紀、杉浦雅仁、坂本修一、浦野咲子、増田徹、野本明男  
2014年6月26日(仙台)

- (3) 第 18 回日本がん分子標的治療学会学術集会  
「p53-Mdm2 結合阻害剤 geraniin の in vivo 抗腫瘍効果と転移抑制の解析」  
立田大輔、大庭俊一、飯島正富、百瀬功、野本明男  
2014 年 6 月 26 日 (仙台)
- (4) 第 18 回日本がん分子標的治療学会学術集会  
「新規化合物 intervenolin は間質細胞に作用することでがん細胞の増殖を阻害する」  
吉田潤次郎、井上裕幸、大庭俊一、雨宮昌秀、増田徹、川田学、野本明男  
2014 年 6 月 26 日 (仙台)
- (5) 第 23 回日本がん転移学会学術集会  
「ヒト小細胞肺癌由来の高転移性細胞に対する新規抗 CXADR 抗体の制がん活性の検討」  
坂本修一、井上裕幸、梶川益紀、杉浦雅仁、浦野咲子、大庭俊一、宇佐美伊保美、川田学、野本明男  
2014 年 7 月 10 日 (金沢)
- (6) 平成 26 年度 文科省科研費 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』 がん若手研究者ワークショップ  
「新規化合物 intervenolin は間質細胞に作用することでがん細胞の増殖を阻害する」  
吉田潤次郎、井上裕幸、大庭俊一、雨宮昌秀、増田徹、川田学、野本明男  
2014 年 9 月 4 日 (蓼科/長野)
- (7) 23th EFMC International Symposium on Medicinal Chemistry  
Synthesis and Antitumor Activity of Intervenolin and its Derivatives.  
Hikaru Abe, Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Shun-ichi Ohba, Tohru Masuda,  
Akio Nomoto, Takumi Watanabe and Masakatsu Shibasaki  
2014 年 9 月 8 日 (Lisboa/República Portuguesa)
- (8) 第 73 回日本癌学会学術総会  
「新規抗癌剤 androprostamine の抗腫瘍効果」  
山崎洋子、増田徹、川田学、百瀬功、野本明男  
2014 年 9 月 26 日 (横浜)
- (9) 第 73 回日本癌学会学術総会  
「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、梶川益紀、杉浦雅仁、浦野咲子、幸田泰子、宇佐美伊保美、増田徹、野本明男  
2014 年 9 月 26 日 (横浜)
- (10) 第 73 回日本癌学会学術総会  
「骨肉腫に対する geraniin の腫瘍抑制効果」  
立田大輔、大庭俊一、梅沢洋二、百瀬功、飯島正富、野本明男

- 2014年9月26日(横浜)
- (11) 第73回日本癌学会学術総会  
「抗癌活性を有する新規 CXADR 抗体の開発」  
川田学、井上裕幸、梶川益紀、杉浦雅仁、坂本修一、浦野咲子、増田徹、野本明男  
2014年9月27日(横浜)
- (12) 第73回日本癌学会学術総会  
「新規化合物 intervenolin は間質細胞を介してがん細胞の増殖を阻害する」  
吉田潤次郎、井上裕幸、大庭俊一、雨宮昌秀、増田徹、阿部光、渡辺匠、柴崎正勝、川田学、野本明男  
2014年9月27日(横浜)
- (13) 第56回天然有機化合物討論会  
「Staphylotrichum boninense PF1444 株の生産する新規化合物キノフラシンの単離構造決定」  
百瀬功、立田大輔、染野哲也、澤竜一、久保田由美子、山崎洋子、飯島正富、渡辺匠、國定孝夫、柴崎正勝、野本明男  
2014年10月15日(高知)
- (14) 26th EORTC-NCI-AACR Symposium on “Molecular Targets and Cancer Therapeutics”  
“Development of a novel anti-tumor antibody targeting CXADR”  
Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Masanori Kajikawa, Masahito Sugiura, Shuichi Sakamoto, Sakiko Urano, Tohru Masuda, Akio Nomoto  
2014年11月21日 (バルセロナ/スペイン)
- (15) 19th Japanese foundation for Cancer Research International Symposium on Cancer Chemotherapy.  
Anti-tumor effect of a novel antibody against a human membrane protein CXADR.  
Shuichi Sakamoto, Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Masanori Kajikawa, Masahito Sugiura, Sakiko Urano, Shunichi Ohba, Ihomi Usami, Tohru Masuda, Akio Nomoto  
2014年12月10日(東京)
- (16) 日本薬学会第135年会  
「がん-間質相互作用に働く天然物 Leucinostatin A の触媒的不斉全合成研究」  
阿部光、川田学、渡辺匠、柴崎正勝  
2015年3月28日(神戸)

#### ◇特許

(国内出願特許) 2件、以下弊所整理番号を示す。

- (1) MJP-014-006
- (2) MJP-014-008

#### ◇受賞 下線は当該研究部員

第18回日本がん分子標的治療学会学術集会(仙台)優秀演題賞  
新規抗CXADR抗体にがん作用の検討

川田学、井上裕幸、梶川益紀、杉浦雅仁、坂本修一、浦野咲子、増田徹、野本明男

#### ◇外部資金獲得

- (1) 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)
- (2) 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)
- (3) 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
- (4) 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)
- (5) 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
- (6) 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

## 動物施設

### ◇研究概要

所員から提出された微生物抽出物および化合物について動物実験系を使用して評価している。

### ◇メンバー

施設長：野本明男

主席研究員：増田 徹

研究員：2名

研究補助：1名



◇研究内容および成果（ ）内は共同研究先を表す

1. 薬剤の開発研究

(1) 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、ダプ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、海外大学)

2. 薬剤開発に向けた基礎研究

(1) 抗がん剤

1) チロペプチンに関する研究

インビボイメージングによる腫瘍内プロテアソーム阻害活性法を用いて、経口投与可能なボロン酸型プロテアソーム阻害剤の探索を行い、有効な化合物を得た。(沼津支所、有機合成研究部)

2) 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構造決定を行なっている。(生物活性研究部、沼津支所、国内企業)

3) 前立腺がんにも有効な化合物の探索

前立腺がんに対して有効な新規化合物の作用機序を解析している。また誘導体合成を行い、構造活性相関を明らかにした。(生物活性研究部、沼津支所、有機合成研究部、国内企業)

4) 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として IL-6 を抑制する因子としてハウスキーピングタンパクの GAPDH をそれぞれ同定した。GAPDH については、抗がん活性を発揮する最小単位の同定を行っている。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、微生物代謝産物からマウスのゼノグラフトモデル

ルで抗がん活性を示す新規化合物インターベノリンを発見した。インターベノリンの作用機構の解析を行っている。(生物活性研究部、沼津支所、有機合成研究部、国内企業)

- 5) 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)

## (2) 抗感染症薬

- 1) 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を用いた感染治療実験系の構築を進めている。(生物活性研究部)

## ◇研究支援業務

モデルマウスを用いた動物試験

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、感染治療等、以下の支援業務を行った。

- 1) 急性毒性試験 (体重変化、経過観察、解剖所見/14日間観察)
- 2) 薬物動態試験 (血清、尿、糞)
- 3) 抗腫瘍試験 (ヒトおよびマウス移植性腫瘍細胞株)
- 4) 血管新生阻害試験
- 5) 抗転移試験
- 6) 感染治療試験 (MRSA、ヘリコバクターピロリ菌等)

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。

## ◇発表論文 下線は当該年度に当該研究部に在籍

- (1) Antitumor effects of tyropeptin-boronic acid derivatives: New proteasome inhibitors.  
I. Momose, H. Abe, T. Watanabe, SI. Ohba, K. Yamazaki, D. Dan, T. Yamori,  
T. Masuda, A. Nomoto  
Cancer Sci., 105, 1609-1615, 2014

- (2) New metastatic model of human small-cell lung cancer by orthotopic transplantation in mice.  
S. Sakamoto, H. Inoue, S. Ohba, Y. Kohda, I. Usami, T. Masuda, M. Kawada, A. Nomoto  
Cancer Sci., 106, 367-374, 2015

◇招待講演

日本薬学会第 135 年会  
International Symposium for Medicinal Science  
Intervenolin, a new antitumor compound with anti-Helicobacter pylori activity, from Nocardia sp. ML96-86F2.  
Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Shunichi Ohba, Masaki Hatano, Masahide Amemiya, Chigusa Hayashi, Ihomi Usami, Junya Yoshida, Takumi Watanabe, Masayuki Igarashi, Tohru Masuda, Masakatsu Shibasaki, Akio Nomoto.  
2015 年 3 月 27 日 (神戸)

◇学会発表 下線は当該研究部員

- (1) 第 18 回日本がん分子標的治療学会学術集会  
「新規抗 CXADR 抗体による制がん作用の検討」  
川田 学、井上裕幸、梶川益紀、杉浦雅仁、坂本修一、浦野咲子、増田 徹、野本明男  
2014 年 6 月 26 日 (仙台)
- (2) 第 18 回日本がん分子標的治療学会学術集会  
「p53-Mdm2 結合阻害剤 geraniin の in vivo 抗腫瘍効果と転移抑制の解析」  
立田大輔、大庭俊一、飯島正富、百瀬功、野本明男  
2014 年 6 月 26 日 (仙台)
- (3) 第 18 回日本がん分子標的治療学会学術集会  
「新規化合物 intervenolin は間質細胞に作用することでがん細胞の増殖を阻害する」  
吉田潤次郎、井上裕幸、大庭俊一、雨宮昌秀、増田徹、川田学、野本明男  
2014 年 6 月 26 日 (仙台)
- (4) 第 23 回日本がん転移学会学術集会  
「ヒト小細胞肺癌由来の高転移性細胞に対する新規抗 CXADR 抗体の制がん活性の検討」

- 坂本修一、井上裕幸、梶川益紀、杉浦雅仁、浦野咲子、大庭俊一、宇佐美伊保美、川田学、野本明男  
2014年7月10日(金沢)
- (5) 平成26年度 文科省科研費 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』 がん若手研究者ワークショップ  
「新規化合物 intervenolin は間質細胞に作用することでがん細胞の増殖を阻害する」  
吉田潤次郎、井上裕幸、大庭俊一、雨宮昌秀、増田徹、川田学、野本明男  
2014年9月4日(蓼科/長野)
- (6) 23th EFMC International Symposium on Medicinal Chemistry  
Synthesis and Antitumor Activity of Intervenolin and its Derivatives.  
Hikaru Abe, Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Shun-ichi Ohba, Tohru Masuda,  
Akio Nomoto, Takumi Watanabe and Masakatsu Shibasaki  
2014年9月8日(Lisboa/República Portuguesa)
- (7) 第73回日本癌学会学術総会  
「新規抗癌剤 androprostamine の抗腫瘍効果」  
山崎洋子、増田徹、川田学、百瀬功、野本明男  
2014年9月26日(横浜)
- (8) 第73回日本癌学会学術総会  
「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、梶川益紀、杉浦雅仁、浦野咲子、幸田泰子、宇佐美伊保美、増田徹、野本明男  
2014年9月26日(横浜)
- (9) 第73回日本癌学会学術総会  
「骨肉腫に対する geraniin の腫瘍抑制効果」  
立田大輔、大庭俊一、梅沢洋二、百瀬功、飯島正富、野本明男  
2014年9月26日(横浜)
- (10) 第73回日本癌学会学術総会  
「抗癌活性を有する新規 CXADR 抗体の開発」  
川田学、井上裕幸、梶川益紀、杉浦雅仁、坂本修一、浦野咲子、増田徹、野本明男  
2014年9月27日(横浜)
- (11) 第73回日本癌学会学術総会  
「新規化合物 intervenolin は間質細胞を介してがん細胞の増殖を阻害する」  
吉田潤次郎、井上裕幸、大庭俊一、雨宮昌秀、増田徹、阿部光、渡辺匠、柴崎正勝、川田学、野本明男  
2014年9月27日(横浜)
- (12) 26th EORTC-NCI-AACR Symposium on “Molecular Targets and Cancer”

Therapeutics”

“Development of a novel anti-tumor antibody targeting CXADR”

Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Masanori Kajikawa, Masahito Sugiura,

Shuichi Sakamoto, Sakiko Urano, Tohru Masuda, Akio Nomoto

2014年11月21日（バルセロナ/スペイン）

- (13) The 19th Japanese foundation for Cancer Research International Symposium on Cancer Chemotherapy.

Anti-tumor effect of a novel antibody against a human membrane protein CXADR.

Shuichi Sakamoto, Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Masunori Kajikawa,

Masahito Sugiura, Sakiko Urano, Shunichi Ohba, Ihomi Usami, Tohru Masuda,

Akio Nomoto

2014年12月10日（東京）

#### ◇特許

（国内出願特許） 2件、以下弊所整理番号を示す。

(1) MJP-014-006

(2) MJP-014-008

#### ◇受賞 下線は当該研究部員

第18回日本がん分子標的治療学会学術集会（仙台）優秀演題賞

新規抗CXADR抗体にがん作用の検討

川田学、井上裕幸、梶川益紀、杉浦雅仁、坂本修一、浦野咲子、増田徹、野本明男

## 分子構造解析部

### ◇研究概要

分子構造解析部では、主として核磁気共鳴(NMR)、質量分析(MS)あるいは単結晶X線回折などの分析手法を用いて様々な生物活性物質あるいはその誘導体、合成化合物の構造解析を行っている。また創薬の標的となりうる生命現象について、構造生物学的手法を用いて分子レベルでのメカニズム解明を行うとともに、その現象を制御する生物活性物質と標的蛋白質との複合体の構造解析を行い、より活性の強い薬剤設計のための基礎を作る。

### ◇メンバー

部長：梅沢洋二

主席研究員：澤 竜一

主席研究員：野田展生

研究員：3名（兼任1名）

JSPS 特別研究員：1名

博士研究員：2名

技術職員：1名

研究補助：3名

◇研究内容および成果 ( ) 内は共同研究先を表す

1. 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、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。クロストリジウム属菌感染モデルマウスを用い評価を行ない、有効性を確認した。(日吉支所、東工大、理研)

2. 微生物代謝産物のメタボローム解析

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。(生物活性研究部)

3. オートファジーの構造生物学的研究

- (1) オートファジーの始動は、Atg1-Atg13-Atg17-Atg29-Atg31 複合体 (Atg1 複合体) が担っている。Atg13 が二ヶ所で Atg17 に結合することで Atg1 複合体の高次多量体形成を促進することを見出した。この現象はオートファゴソーム形成の場である Pre-autophagosomal structure の中核形成を担うと考えられる。
- (2) アミノペプチダーゼ I (Ape1) はプロペプチド領域を用いて高次多量体を形成し、さらに受容体蛋白質 Atg19 によりプロペプチド領域が認識されることで、オートファゴソーム内に選択的に隔離される。プロペプチド領域の結晶構造を決定し、Ape1 の自己会合のメカニズムを明らかにした。さらにプロペプチド領域と Atg19 との複合体の結晶構造を決定し、Atg19 が特異的に Ape1 を認識するメカニズムを明らかにした。
- (3) 出芽酵母に保存されていない因子 Atg101 は、哺乳類など高等生物のオートファジーに必須である。Atg101-Atg13 複合体の結晶構造情報を用いて哺乳類細胞を用いた機能解析を行い、Atg101 が哺乳類オートファジーで担う 2 つの新規機能を明らかにした。

◇発表論文 下線は当該研究部員

- (1) Proteomic Profiling of Autophagosome Cargo in *Saccharomyces cerevisiae*.  
K. Suzuki, S. Nakamura, M. Morimoto, K. Fujii, N.N. Noda, F. Inagaki,  
Y. Ohsumi  
PLOS ONE, 9, e91651, 2014
- (2) Structural basis of starvation-induced assembly of the autophagy initiation complex.  
Y. Fujioka, S.W. Suzuki, H. Yamamoto, C. Kondo-Kakuta, Y. Kimura, H. Hirano, R. Akada, F. Inagaki, Y. Ohsumi, N.N. Noda  
Nat. Struct. Mol. Biol., 21, 513-521, 2014
- (3) CH- $\pi$  hydrogen bonds in biological macromolecules  
M. Nishio, Y. Umezawa, J. Fantini, M. S. Weiss, P. Chakrabarti  
Phys.Chem.Chem.Phys., 16, 12648, 2014
- (4) オートファジーの作動機構  
野田展生、稲垣冬彦  
実験医学, 32, 1612-1616, 2014
- (5) オートファゴソームの形成にかかわるタンパク質の構造と分子機能  
野田展生、稲垣冬彦  
領域融合レビュー, 3, e012, 2014
- (6) Quinofuracins A-E, produced by the fungus *staphylotrichum boninense* PF1444, show p53-dependent growth suppression.  
D. Tatsuda, I. Momose, T. Someno, R. Sawa, Y. Kubota, M. Iijima,  
T. Kunisada, T. Watanabe, M. Shibasaki, A. Nomoto  
J Nat Prod., 78, 188-195, 2015,
- (7) Mechanisms of autophagy.  
N.N. Noda and F. Inagaki.  
Annu. Rev. Biophys., 44, 101-122, 2015

◇招待講演

- (1) The 4th Asia Pacific Protein Association Conference  
Structural basis of autophagy initiation by starvation.  
Yuko Fujioka, Sho W. Suzuki, Hayashi Yamamoto, Chika Kondo-Kakuta,  
Yayoi Kimura, Hisashi Hirano, Rinji Akada, Fuyuhiko Inagaki, Yoshinori  
Ohsumi, Nobuo N. Noda



- 2014年5月18日(济州島/韓国)
- (2) 第14回日本蛋白質科学会年会  
「PAS (pre-autophagosomal structure) 形成機構の解明」  
藤岡優子、鈴木翔、山本林、角田(近藤)千香、木村弥生、平野久、赤田倫治、稲垣冬彦、大隅良典、野田展生  
2014年6月25日(横浜)
- (3) 23rd Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography  
Structural insights into ubiquitin-like modifications essential for autophagy.  
Nobuo N. Noda  
2014年8月7日(Montreal/Canada)
- (4) 第8回オートファジー研究会  
「Atg1複合体の構造基盤」  
野田展生  
2014年11月10日(札幌)
- (5) 2014 Northeastern Asian Symposium on Autophagy  
Structure and regulation of the autophagy initiation complex.  
Nobuo N. Noda  
2014年12月19日(釜山/韓国)

◇学会発表 下線は当該研究部員

- (1) 第41回BMSコンファレンス  
「深海底泥棲 *Micromonospora* 属放線菌と陸棲 *Micromonospora* 属放線菌の多様性」  
五十嵐雅之、波多野和樹、澤竜一、木下直子、加藤千明、野本明男  
2014年7月8日(石川)
- (2) 23rd Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography Structure basis for E2-E3 interaction in the plant Atg conjugation system.  
Kazuaki Matoba, Yuko Fujioka, Machiko Sakoh-Nakatogawa, Hitoshi Nakatogawa, Yoshinori Ohsumi, Nobuo N. Noda  
2014年8月6-8日(Montreal/Canada)
- (3) 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC 2014)  
In vitro and in vivo evaluation of amycolamicin against *clostridium difficile*.  
Masayuki Igarashi, Chigusa Hayashi, Maya Umekita, Tohru Masuda, Ryuichi

Sawa, Akio Nomoto

2014年9月6日 (Walter E. Washington Convention Center/ Washington, DC)

- (4) 第73回日本癌学会学術総会  
「骨肉腫に対する geraniin の腫瘍抑制効果」  
立田大輔、大庭俊一、梅沢洋二、百瀬功、飯島正富、野本明男  
2014年9月26日(横浜)
- (5) 第56回天然有機化合物討論会  
「*Staphylotrichum boninense* PF1444 株の生産する新規化合物キノフラシンの単離構造決定」  
百瀬功、立田大輔、染野哲也、澤竜一、久保田由美子、山崎洋子、飯島正富、渡辺匠、國定孝夫、柴崎正勝、野本明男  
2014年10月15日(高知)
- (6) 第8回オートファジー研究会  
「オートファジー始動複合体の形成の構造基盤」  
藤岡優子、山本林、鈴木翔、能代大輔、安藤敏夫、大隅良典、野田展生  
2014年11月10日(札幌)
- (7) 第8回オートファジー研究会  
「Atg12 結合モチーフを介した Atg3-Atg12 間相互作用の構造基盤」  
的場一晃、藤岡優子、中戸川万智子、中戸川仁、大隅良典、稲垣冬彦、野田展生  
2014年11月10日(札幌)
- (8) 第8回オートファジー研究会  
「分裂酵母 Atg101-Atg13 複合体の構造解析」  
鈴木浩典、貝塚剛志、水島昇、野田展生  
2014年11月9-10日(札幌)
- (9) 7th International Symposium on Autophagy  
Structural basis of the autophagy-initiating Atg1 complex.  
Nobuo N. Noda,  
2015年3月22日 (Huangshan/China)

#### ◇外部資金獲得

- (1) 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
- (2) 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)
- (3) 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
  - (4) 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
  - (5) 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
  - (6) 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

#### ◇報道発表

細胞の不要たんぱく質 分解の仕組み解明 微化研など  
微生物化学研究所 野田展生 分子構造研究部  
日本経済新聞 朝刊 (東京)  
2014年5月27日

## 有機合成研究部

### ◇研究概要

有機合成研究部では、新しい概念を含んだ新規不斉触媒反応の開発と、その反応を駆使した有用生物活性化合物群の効率的な不斉合成法開発の両軸を密接にリンクさせた研究展開を行っている。新規不斉触媒反応開発は廃棄物を副生しない高原子効率の反応にターゲットを絞り、最終的にはクリーンな大規模合成への適用を視野に入れている。本不斉触媒方法論により効率的に生み出された光学活性化合物群を、医薬品をはじめとする人類社会に大きく貢献する有用化合物へと導くのが私たちの使命である。

### ◇メンバー

部長：柴崎正勝

主席研究員：渡辺 匠

主席研究員：熊谷直哉

研究員：3名（兼任2名）

JSPS 特別研究員：4名

博士研究員：6名

派遣研究員：2名

技術職員：1名

研究補助：1名

秘書：2名

大学院生：2名

◇研究内容および成果 ( )内共同研究先を示す

<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
  - (1) 独自に開発した 2 種類の触媒的不斉ダイレクトアルドール反応を連続的に利用し、天然物メンブレノン A, B (Membrone A, B) の触媒的不斉合成を達成した。
  - (2) 触媒的不斉シアノシリル化を利用し、抗真菌薬ラブコナゾール (Ravuconazole)、エフィナコナゾール (Efinaconazole) の迅速不斉合成を達成した。
  - (3) 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のプロセス移行を目指し、カラム精製不要の Corey 中間体 (既知合成ルートにおけるタミフル前駆体) 調製プロトコルを確立した。一方で、プロセス移行には各工程の条件精査による一層のコスト削減が必要である。(国内企業、科学技術振興機構)
  - (4) 構造活性相関研究に応用可能なカプラザマイシン、およびカプラゾールの化学合成法を確立した。
  - (5) 間質存在下のがん細胞の増殖を抑制する活性を有する天然物 NBRI16716B の合成法を確立し、動物実験を含む種々生物活性試験に必要なサンプル供給が可能となった。また、本化合物の構造活性相関研究を実施し、上記生物活性発現に必要な部分構造を明らかにした。(沼津支所)
2. *anti* 選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応に有効な Nd/Na 異種 2 核金属触媒の自己組織化能を利用し、前年度に多層カーボンナノチューブ固定型触媒を創製した。本固相触媒をカラムに充填し連続フロー合成での触媒的不斉ニトロアルドール反応の実施に成功した。
3.  $\alpha$ -チオメチル、 $\alpha$ -アジド官能基を有する 7-アザインドリンアミドを求核種前駆体とする触媒的不斉ダイレクトアルドール反応の開発に成功した。特に後者は光学活性  $\alpha$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシカルボン酸の合成に直結し、医薬品の不斉合成への応用が期待される。
4. 7-アザインドリンアミドを利用して、 $\alpha$ -CF<sub>3</sub>エノラートの触媒的系中発生に初めて成功した。Boc イミンに対する触媒的不斉マンニッヒ型反応に適用し、 $\alpha$ -CF<sub>3</sub>- $\beta$ -アミノカルボン酸誘導体の不斉合成法を確立した。
5. 配位子デザインにより不斉触媒のナノチューブ固定化法を一般化し、ナノチューブ固定型 Er 触媒を用いたシアノケトンと Boc イミンのマンニッヒ型反応を開発した。本反応は連続フロー合成にも適用可能で 200 を越える TON を観測した。

◇発表論文 下線は当該研究部員

- (1) A designed amide as aldol donor in the direct catalytic asymmetric aldol reaction.  
K. Weidner, N. Kumagai, M. Shibasaki  
Angew. Chem., Int., Ed. 53, 6150-6154, 2014
- (2) Regiodivergent kinetic resolution of terminal and internal rac-aziridines with malonates under dinuclear Schiff base catalysis.  
X. Yingjie, K. Kaneko, M. Kanai, M. Shibasaki, S. Matsunaga  
J. Am. Chem. Soc., 136, 9190-9194, 2014
- (3) Self-assembled asymmetric catalyst engaged in a continuous-flow platform: an *anti*-selective catalytic asymmetric nitroaldol reaction.  
K. Hashimoto, N. Kumagai, M. Shibasaki  
Org. Lett., 16, 3496-3499, 2014
- (4) Catalytic asymmetric total synthesis of (+)-Caprazol.  
P. Gopinath, L. Wang, H. Abe, G. Ravi, T. Masuda, T. Watanabe, M. Shibasaki  
Org. Lett., 16, 3364-3367, 2014
- (5) Direct catalytic addition of alkylnitriles to aldehydes by transition Metal/NHC complexes.  
D. Sureshkumar, V. Ganesh, N. Kumagai, M. Shibasaki  
Chem-Eur. J. 20, 15723-15726, 2014
- (6) Antitumor effects of tyropeptin-boronic acid derivatives: New proteasome inhibitors.  
I. Momose, H. Abe, T. Watanabe, SI. Ohba, K. Yamazaki, D. Dan, T. Yamori, T. Masuda, A. Nomoto  
Cancer Sci., 105, 1609-1615, 2014
- (7) Design and synthesis of a bis(hydroxyphenyl)diamide bearing a pendant thiazolium unit; application to the catalytic asymmetric intramolecular Stetter reaction.  
Y. Bao, N. Kumagai, M. Shibasaki  
Tetrahedron: Asymmetry., 25, 1401-1408, 2014
- (8) Iterative direct aldol strategy for polypropionates: enantioselective total synthesis of (-)-membrenone A and B.  
K. Alagiri, N. Kumagai, M. Shibasaki  
Org. Lett., 16, 5301-5303, 2014
- (9) Iterative direct aldol strategy for polypropionates: enantioselective total

- synthesis of (–)-membrenone A and B.  
K. Alagiri, N. Kumagai, M. Shibasaki  
 Org. Lett., 16, 5301-5303, 2014
- (10) Chromatography-free synthesis of Corey's intermediate for tamiflu.  
M. Furutachi, N. Kumagai, T. Watanabe, M. Shibasaki  
 Tetrahedron., 70, 9113-9117, 2014
- (11) Catalytic generation of  $\alpha$ -CF<sub>3</sub> enolate: direct catalytic asymmetric mannich-type reaction of  $\alpha$ -CF<sub>3</sub> amide.  
L. Yin, L. Brewitz, N. Kumagai, M. Shibasaki  
 J. Am. Chem. Soc., 136, 17958-17961, 2014
- (12) Recent advances in catalytic asymmetric C–C bond-forming reactions to ketimines promoted by metal-based catalysts.  
N. Kumagai, M. Shibasaki  
 Bull. Chem. Soc. Jpn., 88, 503–517, 2015
- (13) A carbon nanotube confinement strategy to implement homogeneous asymmetric catalysis in the solid phase.  
K. Hashimoto, N. Kumagai and M. Shibasaki  
 Chem. Eur. J., 21,4262-4266, 2015
- (14) Catalytic asymmetric Mannich-type reaction of *N*-alkylidene  $\alpha$ -aminoacetonitrile to ketimines.  
S. Lin, Y. Kawato, N. Kumagai, M. Shibasaki  
 Angew. Chem., Int. Ed., 54, 5183-5186, 2015
- (15) Quinofuracins A-E, produced by the fungus staphylotrichum boninense PF1444, show p53-dependent growth suppression.  
 D. Tatsuda, I. Momose, T. Someno, R. Sawa, Y. Kubota, M. Iijima,  
 T. Kunisada, T. Watanabe, M. Shibasaki, A. Nomoto  
 J Nat Prod., 2015, 78, 188-195
- (16) Direct catalytic asymmetric aldol reaction of  $\alpha$ -N<sub>3</sub> amide.  
 K. Weidner, Z. Sun, N. Kumagai and M. Shibasaki  
 Angew. Chem. Int. Ed., 2015, 54, 6236-6240
- (17) Direct catalytic asymmetric mannich-type reaction of benzylisocyanide: stereoselective synthesis of 1,2-diarylethylenediamines.  
K. Tamura, N. Kumagai and M. Shibasaki  
 Eur. J. Org. Chem., 2015, 3026-3031

◇招待講演

- (1) TSRC The Future of Asymmetric Catalysis 2014  
Recent progress in catalyzed by chiral N,N'-dioxide-metal complexes.  
Masakatsu Shibasaki  
2014年6月27日 (Denver/Colorado)
- (2) University of Toronto 講演会  
Exploration of Cooperative Asymmetric Catalysis Toward Efficient Synthesis of  
Therapeutics.  
Naoya Kumagai  
2014年7月4日 (Toronto/Canada)
- (3) Montreal University 講演会  
Exploration of Cooperative Asymmetric Catalysis Toward Efficient Synthesis of  
Therapeutics.  
Naoya Kumagai  
2014年7月14日 (Montreal/Canada)
- (4) McGill University 講演会  
Exploration of Cooperative Asymmetric Catalysis Toward Efficient Synthesis of  
Therapeutic.  
Naoya Kumagai  
2014年7月15日 (Montreal/Canada)
- (5) KTH Royal Institute of Technology 講演会  
Exploration of Cooperative Asymmetric Catalysis Toward the Efficient  
Synthesis of Therapeutics.  
Naoya Kumagai  
2014年9月5日 (Stockholm/Sweden)
- (6) ESPCI ParisTech 講演会  
Exploration of Cooperative Asymmetric Catalysis Toward the Efficient  
Synthesis of Therapeutics.  
Naoya Kumagai  
2014年9月12日 (Paris/France)
- (7) Max Planck Institute 講演会  
Exploration of Cooperative Asymmetric Catalysis Toward the Efficient  
Synthesis of Therapeutics.  
Naoya Kumagai  
2014年9月16日 (Düsseldorf/Germany)



- (8) ドイツ薬学会基調講演 シンポジウム  
Recent Progress in Cooperative Asymmetric Catalysis.  
柴崎正勝  
2014年9月25日 (Frankfurt/Germany)
- (9) CRC International Symposium Chicago  
Recent Progress in Cooperative Asymmetric Catalysis.  
柴崎正勝  
2014年10月4日 (Chicago/USA)
- (10) 三井化学特別企画 触媒科学フォーラム 触媒科学最前線触媒科学奨励受賞講演  
Development of Cooperative Asymmetric Catalysts and their Application to  
the Streamlined Enantioselective Synthesis of Pharmaceuticals.  
熊谷直哉  
2014年10月14日 (タワーホール船堀/東京)
- (11) 第9回有機化学系教科担当教員会議特別講演  
「薬剤師としての基本知識は有機化学」  
柴崎正勝  
2014年11月9日 (東北薬科大学/仙台)
- (12) 13th Symposium on Chemical Approaches to Chirality  
Recent Progress in Cooperative Asymmetric Catalysis.  
柴崎正勝  
2014年11月12日 (東京理科大)
- (13) 日本薬学会九州支部特別講演  
「原子効率と医薬品合成」  
柴崎 正勝  
2014年12月6日 (福岡)
- (14) The 13th Eurasia Conference on Chemical Science  
Recent Progress in Cooperative Asymmetric Catalysis.  
柴崎正勝  
2014年12月16日 (Bangalore/India)
- (15) ファインケミカルズ研究会第88回例会  
Recent Progress in Cooperative Asymmetric Catalysis.  
柴崎正勝  
2015年2月26日 (大阪国際交流センター)
- (16) 第20回有機元素化学セミナー  
「協奏機能型不斉触媒の開発と医薬品合成への応用」  
中央大学理工学部 第20回有機元素化学セミナー

熊谷直哉

2015年3月7日(中央大学理工学部/東京)

(17) 日本化学会第95春期年会

特別企画 分子空間科学に基づいた精密有機合成と機能性材料の創製

「医薬品の効率的な不斉合成を志向した協奏機能型不斉触媒の開発」

熊谷直哉

2015年3月29日(日本大学/千葉)

◇学会発表 下線は当該研究部員

(1) 23rd French-Japan Symposium on Medicinal and Fine Chemistry

Self-assembling Nd/Na heterobimetallic asymmetric catalyst confined in carbon nanotube network.

Naoya Kumagai, Takanori Ogawa, Masakatsu Shibasaki

2013年5月13日(長崎)

(2) 第105回有機合成シンポジウム

A newly designed amide as aldol donor in the direct catalytic asymmetric aldol reaction.

Karin Weidner, 熊谷直哉, 柴崎正勝

2014年6月10日(東工大大岡山キャンパス/東京)

(3) 19th International Symposium on Homogeneous Catalysis

Nd/Na heterobimetallic catalyst confined in carbon nanotube network for anti-selective catalytic asymmetric nitroaldol reaction.

Naoya Kumagai, Kazuki Hashimoto, Masakatsu Shibasaki

2014年7月10日(Ottawa Convention Center/Canada)

(4) 19th International Symposium on Homogeneous Catalysis

Catalytic asymmetric aldol reactions for the enantioselective total synthesis of Thuggacin B.

Akinobu Matsuzawa, Christopher Opie, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki

2014年7月10日(Ottawa Convention Center/Canada)

(5) ISACS 2014

Efficient construction of tetrasubstituted stereogenic centers via cooperative asymmetric catalysis under proton-transfer conditions.

Liang Yin, Yasunari Otsuka, Hisashi Takada, Youmei Bao, Ryo Yazaki,

Shinsuke Mouri, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki

2014年8月8日(Shanghai/China)

- (6) ISACS 2014  
Efficient construction of tetrasubstituted stereogenic centers via cooperative asymmetric catalysis under proton-transfer conditions.  
Liang Yin, Yasunari Otsuka, Hisashi Takada, Youmei Bao, Ryo Yazaki, Shinsuke Mouri, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki  
2014年8月8日 (Shanghai/China)
- (7) 5th EuCheMS Chemistry Congress  
Catalytic Asymmetric Total Synthesis of (+)-Caprazol.  
Takumi Watanabe, Purushothaman Gopinath, Lu Wang, Hikaru Abe, Takashi Masuda, Gandamala Ravi, Masakatsu Shibasaki  
2014年9月2日 (Istanbul/Turkey)
- (8) 23th EFMC International Symposium on Medicinal Chemistry  
Synthesis and Antitumor Activity of Intervenolin and its Derivatives.  
Hikaru Abe, Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Shun-ichi Ohba, Tohru Masuda, Akio Nomoto, Takumi Watanabe, Masakatsu Shibasaki  
2014年9月8日 (Lisboa/República Portuguesa)
- (9) 8th Asian European Symposium on Metal-Mediated Efficient Organic Synthesis  
Enantioselective Syntheses of Anti-Fungal Agents.  
Keiji Tamura, Makoto Furutachi, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki  
2014年9月8日 (Izmir/Turkey)
- (10) 8th Asian European Symposium on Metal-Mediated Efficient Organic Synthesis  
*anti*-Selective Catalytic Asymmetric Nitroaldol Reaction in a Continuous-Flow Platform  
Naoya Kumagai, Kazuki Hashimoto, Masakatsu Shibasaki  
2014年9月8日 (Izmir/Turkey)
- (11) 第73回日本癌学会学術総会  
「新規化合物 *intervenolin* は間質細胞を介してがん細胞の増殖を阻害する」  
吉田潤次郎、井上裕幸、大庭俊一、雨宮昌秀、増田徹、阿部光、渡辺匠、柴崎正勝、川田学、野本明男  
2014年9月27日(横浜)
- (12) 第56回天然有機化合物討論会  
「*Staphylotrichum boninense* PF1444 株の生産する新規化合物キノフラシンの単離構造決定」  
百瀬功、立田大輔、染野哲也、澤竜一、久保田由美子、山崎洋子、飯島正富、渡辺匠、國定孝夫、柴崎正勝、野本明男  
2014年10月15日(高知)

- (13) 第 56 回天然有機化合物討論会  
「カプラザマイシン類の合成研究：(+)-カプラゾールの触媒的不斉全合成」  
渡辺匠、Gopinath Purushothaman、Lu Wang、阿部光、Ravi Gandamala、舛田岳史、柴崎正勝
- (14) 日本薬学会第 135 年会  
「ベンジルイソシアニドを求核剤とした触媒的不斉 Mannich 型反応の開発」  
田村圭司、熊谷直哉、柴崎正勝  
2015 年 3 月 26 日 (神戸)
- (15) 日本薬学会第 135 年会  
Stereodivergent Synthesis of  $\alpha$ -Azido- $\beta$ -Hydroxy Amides by Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reaction.  
Karin Weidner、孫仲冬、熊谷直哉、柴崎正勝  
2015 年 3 月 26 日 (神戸)
- (16) 日本薬学会第 135 年会  
Catalytic Generation of  $\alpha$ -CF<sub>3</sub> Enolate: Direct Catalytic Asymmetric Mannich-type Reaction of  $\alpha$ -CF<sub>3</sub> Amide.  
Lennart Brewitz、殷亮、熊谷直哉、柴崎正勝  
2015 年 3 月 26 日 (神戸)
- (17) 日本薬学会第 135 年会  
Enantioselective Cyanoalkylation of Aldehydes using Rh(I)/NHC Catalyzed Activation of Alkyl nitriles.  
Sureshkumar Devarajulu、Venkataraman Ganesh、Naoya Kumagai、Masakatsu Shibasaki  
2015 年 3 月 26 日 (神戸)
- (18) 日本薬学会第 135 年会  
Development of an on-off dynamic catalyst via photoisomeriation, incorporating a novel intramolecular hydrogen bond array.  
Christopher Roderick Opie、熊谷直哉、柴崎正勝  
2015 年 3 月 27 日 (神戸)
- (19) 日本薬学会第 135 年会  
「 $\alpha$ -CF<sub>3</sub> 基を有するアミドの触媒的不斉ダイレクトアルドール反応」  
松澤彰信、熊谷直哉、柴崎正勝  
2015 年 3 月 27 日 (神戸)
- (20) 日本薬学会第 135 年会  
Synthesis of a Novel N-Heterocyclic Carbene and Application to the Catalytic Asymmetric Intramolecular Stetter Reaction.

- 包友美, 熊谷直哉, 柴崎正勝  
2015年3月27日(神戸)
- (21) 日本薬学会第135年会  
「硝酸ネオジムを用いた Nd/Na 異種 2 核金属錯体調製の検討および活性評価」  
齊藤誠, 熊谷直哉, 柴崎正勝  
2015年3月27日(神戸)
- (22) 日本薬学会第135年会  
Development of a conformationally flexible catalyst promoting mechanistically distinct reactions in a single medium.  
Raphael Oriez, 熊谷直哉, 柴崎正勝  
2015年3月27日(神戸)
- (23) 日本薬学会第135年会  
「プロセス移行を目指したタミフルの合成研究：グルタミン酸ルートの最適化」  
古舘信, 熊谷直哉, 渡辺匠, 柴崎正勝  
2015年3月27日(神戸)
- (24) 日本薬学会第135年会  
「絶対配置の決定を目指した lentztrehalose の合成研究」  
張明, 和田俊一, 渡辺匠, 柴崎正勝  
2015年3月27日(神戸)
- (25) 日本薬学会第135年会  
「カプラザマイシン類の合成研究：(+)-カプラゾールの触媒的不斉全合成」  
Gopinath Purushothaman, 阿部光, Lu Wang, Ravi Gandamala, 舛田岳史,  
渡辺匠, 柴崎正勝  
2015年3月27日(神戸)
- (26) 日本薬学会第135年会  
「カーボンナノチューブ固定型不斉固相触媒の開発と連続フロー合成への応用」  
橋本和樹, 熊谷直哉, 柴崎正勝  
2015年3月28日(神戸)
- (27) 日本薬学会第135年会  
Direct Catalytic Asymmetric Mannich-type Reactions of Aliphatic Ketimines with  $\alpha$ -Aminoacetonitrile.  
林紹全, 川戸勇士, 熊谷直哉, 柴崎正勝  
2015年3月28日(神戸)
- (28) 日本薬学会第135年会  
Enantioselective Total Synthesis of (-)-Membrenone A and B by Iterative Direct Aldol Reaction.

Alagiri Kaliyamoorthy, 林紹全, 熊谷直哉, 柴崎正勝

2015年3月28日(神戸)

(29) 日本薬学会第135年会

「触媒的不斉アルキニル化反応を利用した NITD609 の不斉合成研究」

高田久嗣、熊谷直哉、柴崎正勝

2015年3月28日(神戸)

(30) 日本薬学会第135年会

「がん-間質相互作用に働く天然物 Leucinostatin A の触媒的不斉全合成研究」

阿部光、川田学、渡辺匠、柴崎正勝

2015年3月28日(神戸)

(31) 日本薬学会第135年会

「海洋産マクロライド Spirastrellolide A の触媒的不斉全合成研究：C1-C15 ユニットの合成」

高田唯、古舘信、陳静波、渡辺匠、柴崎正勝

2015年3月28日(神戸)

#### ◇特許

(国内出願特許) 3件、以下弊所整理番号を示す。

- (1) MJP-014-003
- (2) MJP-014-005
- (3) MJP-014-006

(外国出願特許) 1件、以下弊所整理番号を示す。

- (1) MIP-014-006

#### ◇受賞

- (1) 2014年三井化学触媒科学奨励賞  
協奏機能型不斉触媒の開発と医薬品の高効率不斉合成への応用  
熊谷直哉
- (2) Challenges in Organic Chemistry (ISACS14)  
Organic Chemistry Frontiers Poster Prize  
Liang Yin

## ◇外部資金獲得

- (1) 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
- (2) 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
- (3) 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
- (4) 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
- (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によるニトリル求核剤の直截的な不斉付加反応の開発  
柴崎正勝、Devarajulu Sureshkumar
- (6) 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
- (7) 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
- (8) 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
- (9) 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
- (10) 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
- (11) 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
- (12) 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
- (13) 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
- (14) 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
- (15) 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
- (16) 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

#### ◇報道発表

- (1) 科学する人 植物使わずタミフル合成・柴崎正勝さん (2)  
ー大学で有機化学に興味ー  
静岡新聞 朝刊  
2014年4月7日
- (2) 科学する人 植物使わずタミフル合成・柴崎正勝さん (3)  
ー廃棄物出ない触媒「遭遇」ー  
静岡新聞 朝刊  
2014年4月14日
- (3) 桜満開の熊本で33年ぶり薬学祭典・柴崎正勝会頭  
ー「創薬・育薬」両輪を育成ー  
薬粧流通タイムズ  
2014年4月15日
- (4) 柴崎正勝会頭が院生の研究奨励事業制度発表・柴崎正勝会頭  
四年生卒も薬剤師受験



—六年生薬学科に学士入学で解決—

薬粧流通タイムズ

2014年4月15日

- (5) 科学する人 植物使わずタミフル合成・柴崎正勝さん（4）

—「グリーン化学」目指す—

静岡新聞 朝刊

2014年4月21日

- (6) 触媒の働き向上、再利用も 医薬品大量合成に期待

微生物化学研究所 柴崎正勝 有機合成研究部

佐賀新聞

2014年4月24日

- (7) 「地域と世界に貢献」富山大薬学部創立120周年 発展へ決意新た

日本薬学会会頭 柴崎正勝

北日本新聞 朝刊（富山）

2014年5月31日

- (8) 「くすりの富山と飛躍を」富大薬学部120周年祝う

日本薬学会会頭 柴崎正勝

富山新聞 朝刊（富山）

2014年5月31日

- (9) 有機合成「もっと自在に」

微生物化学研究所長 柴崎正勝

毎日新聞

2014年12月4日

## 日吉支所

### ◇研究概要

日吉支所は1974年に微生物化学研究所附属生物有機化学研究所として設立された。2003年に微生物化学研究センター日吉創薬化学研究所に改称され、2010年に現在の名称となった。設立当初から有機化学の手法を用いて抗生物質の合成研究およびその基礎研究に取り組み、数々の新規医薬品候補化合物を創製して国内外の製薬企業と共同開発研究を行っている。

### ◇メンバー

支所長：三宅俊昭

主席研究員：高橋良昭

研究員：5名

派遣研究員：1名

技術職員：1名

大学院生：2名

大学生：2名

◇研究内容および成果 ( ) 内は共同研究先を表す

<抗菌剤の合成研究>

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。

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。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。また、結核菌を用いて作用機序の解明を進め、本化合物が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が妨げられることを明らかにした。さらに引き続き、本化合物の大量供給法の確立に向けた検討を行っている。(生物活性研究部、国内外企業、米国国立衛生研究所、コロラド州立大)

3. 2-OH-ABK

アミノ配糖体抗生物質アルベカシン(Arbekacin : ABK)の誘導体 2-OH-ABK 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合成法をすでに確立した。さらに、工業的合成法の開発に向けて製造コスト削減に注力した複数の新規合成ルートの開拓を外国企業と進めた。(国内外企業)

4. 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、海外の大学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、ダプトマイシンと異なる基質を標的にしていること、さらにベータラクタム剤 (ペナム、セフェム、カルバペネム) と併用することで相乗的に強い抗菌活性を示すことを見いだした。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、動物施設、海外大学)

5. 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、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。クロストリジウム属菌感染モデルマウスを用い評価を行ない、有効性を確認した。(生物活性研究部、分子構造解析部、東工大、理研)

◇発表論文 下線は当該研究部員

- (1) Synthesis of 17-membered azalides from a 16-membered macrolide utilizing amide-selective silane reduction  
A. Seki, T. Mori, K. Sasaki, Y. Takahashi, T. Miyake, Y. Akamatsu  
Med. Chem. Commun., 6, 581-585, 2015
- (2) Natural lipopeptide antibiotic tripropeptin C revitalizes and synergistically potentiates the activity of beta-lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.  
H. Hashizume, Y. Takahashi, S. Harada and A. Nomoto  
J. Antibiot., 68, 373-378, 2015

◇招待講演

- (1) 日本薬学会第 135 年会  
International Symposium for Medicinal Sciences  
CPZEN-45, As a Promising Drug Candidate for Treating Extremely Drug-Resistant Tuberculosis (XDR-TB): Synthesis, Activity and Mode of Action.  
Kazushige Sasaki, Yoshimasa Ishizaki, Yoshiaki Takahashi, Masayuki Igarashi, Toshiaki Miyake, Masaji Okada, Norio Doi, Patrick J. Brennan, Yuzuru Akamatsu, Akio Nomoto  
2015 年 3 月 27 日 (神戸)

◇学会発表 下線は当該研究部員

- (1) 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC 2014)  
Combination Effect of Natural Lipopeptide Tripropeptin C and Clinically Important Drugs against MRSA and VRE.  
Hideki Hashizume, Yoshiaki Takahashi, Shigeko Harada & Akio Nomoto  
2014年9月6日 (Walter E. Washington Convention Center/ Washigton, DC)
- (2) 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC 2014)  
A Semisynthetic Antitubercular Agent CPZEN-45 Inhibits the GlcNAc-1-phosphate Transferase WecA, Involved in Mycobacterial Arabinogalactan Biosynthesis.  
Yoshimasa Ishizaki, Venugopal Pujari, Chigusa Hayashi, Kunio Inoue, Masayuki Igarashi, Yoshiaki Takahashi, Dean C. Crick, Patrick J.Brennan, Akio Nomoto  
2014年9月9日 (Walter E. Washington Convention Center/ Washigton, DC)
- (3) 日本薬学会第135年会  
「Pd(II)触媒によるメチレン sp<sup>3</sup> 炭素-水素結合活性化を利用したシクロアルキルアミンの cis-3-アリール化」  
関淳、高橋良昭、三宅俊昭

## 主な設置機器の使用状況

### 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、2,303 件で、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、16,715 件であった。

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 1,121 件、1 次元炭素 13NMR スペクトルを 256 件、2 次元 NMR スペクトルを 395 件測定した。

日吉支所に設置されているブルカー社製 AVANCE III HD 400 型 (平成 24 年 10 月導入) により、1 次元プロトン NMR スペクトルを 1,390 件、1 次元炭素 13NMR スペクトルを 180 件、1 次元フッ素 19NMR スペクトルを 6 件、2 次元 NMR スペクトルを 530 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 質量分析計の本年度の測定数は、低分子が 6,043 件、プロテオミクスが 571 件であった。

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 2,611 検体、LC/MS を 112 検体測定した。

### 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 質量分析装置の本年度の測定数は、9,587 件であった。

微生物化学研究所 (本所) 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、1,779 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 (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 113 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 14 回、MPF-U3200L 型が 1 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。部品等製造中止後年数も経っており廃棄予定である。
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働しており、18回、3240サンプル測定を行った。
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 3 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、それら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、26 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 12 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

10 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。

13 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 3,760 件であった。



## 支援業務

### ◇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、卒業研究生等を受け入れ、教育および研究指導を行った。

##### (1) 教育

- ・ 校外学習の実施（研究職キャリアコア教育および所内見学）。東京都立葛飾総合高校2年生。（2014.4.18）
- ・ 早期体験学習の実施（研究職実地キャリア教育および所内見学）。慶応義塾大学薬学部1年生。（2014.6.19）
- ・ JST「中高生の科学部活動振興プログラム」を実施。春日部女子高等学校生。（2014.7.29）
- ・ 平成26年度目黒区第十中学校職場体験学習（2014.11.26～28）
- ・ 総合的な学習時間における訪問の実施「ミクロの世界と多方面のつながりについて」。秋田大学教育文化学部附属中学校生。（2014.12.3）

##### (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      | 16 (8) | 名 |
| ・ 大学院生       | 4      | 名 |
| ・ 修士研究員      | 3 (2)  | 名 |
| ・ 卒業研究生      | 6      | 名 |
| ・ JSPS 特別研究員 | 4(3)   | 名 |

#### 2. 研究所講義

##### (1) Exploiting the Reactivity of Hypervalent Bonds and Strained Rings for Reaction Discovery

Prof. Dr. Jérôme Waser (Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne)

於 微化研 (2014.7.1)

##### (2) ゲノム対称構造からのゲノムデザイン

河野暢明 博士 (大阪大学・医学系研究科)

於 微化研 (2014.8.1)

- (3) 生命科学研究におけるリン酸化プロテオミクスー基礎と実際ー  
小川覚之 博士（東京大学大学院医学系研究科・細胞生物学）  
於 微化研沼津支所（2014.8.21）
- (4) アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法について  
落合秀宣 博士（産業医 あいクリニック）  
於 微化研（2014.9. 5）
- (5) Enzymes in Organic Synthesis: From Efficient Syntheses towards  
Chemoenzymatic One-Pot Processes  
Prof. Harald Gröger (Bielefeld University, Germany)  
於 微化研（2014.10.24）
- (6) Improving Efficiency in Synthesis Through Multicatalyst Reactions.  
Prof. Mark Lautens (University of Toronto, Canada)  
於 微化研（2014.10.30）
- (7) Fluorine Containing C-linked Gangliosides GM3 Analogues.  
Go Hirai, Ph.D (Riken, Sodeoka Group)  
於 微化研（2014.11.14）

#### ◇研究助成

公益法人として、以下の助成を行った。

- ・ 慶應義塾大学理工学部応用化学科 3,000 千円  
微生物生産物の科学的研究
- ・ 公益財団法人日本感染症医薬品協会 100 千円  
JA Medal 寄付金

#### ◇知的財産関連事業

（知的財産）

本年度の特許出願数 10 件（国内特許 7 件、国外特許 3 件）であった。

#### ◇広報関連事業

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。

- ・ 事業報告書
- ・ 事業計画書
- ・ パンフレット

- ・ホームページ
- ・ニュースリリース
- ・年報

#### ◇梅澤濱夫記念館の整備

本年度において、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

#### ◇微化研化合物の外部への提供および支援

##### (1) セシウム (Cs)、ストロンチウム (St) の防除剤探索

国内で採集した担子菌子実体から既知の Cs 選択的捕捉剤である Norbadione A を著量単離し、樹脂担持法により Cs 回収モデル実験を行って Cs 回収が可能であることを示した。Norbadione A 生産菌を単離し、分子遺伝学的同定から *Pisolithus orientalis* であることを確認した。またこの担子菌の培養により Norbadione A の発酵生産が可能であるというデータを得た。(知的財産情報部、国内大学)