

平成 23 年度事業計画

財団法人微生物化学研究会

財団法人微生物化学研究会は、当研究会創設者の故梅澤濱夫博士によって発見された抗結核抗生物質、カナマイシンの研究成果により、当時の厚生省、次いで文部省を監督官庁として創立された、研究開発型の公益法人である。抗生物質など生理活性物質の発見、創製を最終目標とする。

従って、微生物化学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、更には疾病の発症機構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、それらの成果に立脚して応用研究も行ない、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。

先ず科学的基礎研究としては、当研究会の得意分野であり実績もある、微生物及び微生物の構成成分、及びそれらの機能、更にはその代謝産物（抗生物質を含む）などに関する研究を行なうと共に、癌や細菌感染症などの疾病の発症機構の解析に加え、昨年度はウイルス関連疾病分野も新たに加味した研究も開始した。それらの成果も含めて、広く学会、及び専門誌上で公開することにより、科学の進歩に貢献する。

引き続き応用研究として新規な生理活性物質を発見し、必要に応じて更に構造を改変することにより、最終的にはこれらの化合物から、社会の要請に応えられるひとの医薬品（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を含む）、畜産動物の疾病予防・治療薬、農薬（共に世界の食料枯渇を防ぐため）、更には環境汚染物質浄化剤などの（地球環境の改善に資する）開発を行う。つまり、当研

究会で発見し、創製した化合物を、多面的に現代社会に役立つ化合物へと展開することにより、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、また農薬としてはカスガマイシンなど 13 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。更に今年中には、当研究会が発見し、創製した、畜産動物の感染症に対する新しい予防、治療薬も世界で使用される予定で現在展開中である。

平成 23 年度もその基本理念に立脚して、以下の研究開発事業を引き続き展開する。

1. 薬剤の開発研究

① チルジピロシン

16 員環マクロライドのタイロシンを出発物質として得られる誘導体である。2005 年 1 月に開始した開発研究の 7 年目も計画通り順調に進展し、牛などの呼吸器感染症に対する予防および治療薬として、外国製薬企業と共同で本年度中の上市を目指す。

② スパニジン

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

③ CPZEN-45

当研究所で発見されたカプラザマイシン（CPZ）類の共通母核カプラゼンの誘導体 CPZEN-45 は、マウスを用いた感染治療試験において薬剤感受性結核菌（H37Rv）のみならず超多剤耐性結核菌（XDR-TB）に対しても有効であることを見出した。またその安全性試験において現在まで特に問題となるような毒性は認められていない。昨年度に引き続き、米国企業、その関連ベンチャー、及び米国国立衛生研究所と共同で本化合物の開発に向けて前臨床試験を継続する。

④ TS-2705

アミノ配糖体抗生物質アルベカシン（ABK）の類似体 TS-2705 は ABK よりも腎毒性が低減し、ABK 感受性菌のみならず ABK 耐性菌に対しても有効であることを見出した。昨年度は、大量合成法を検討し前臨床試験に必要な試料を確保したので、引き続き、国内企業と共同で製造コスト削減を目的として新たな合成ルートの開拓に着手する。

⑤ トリプロペプチン

抗グラム陽性菌活性を示すトリプロペプチン類の開発に向け、国内企業と共同研究を行っている。本化合物は既存薬と異なる基質を標的にしていることが判った。また、並行して物理学的、薬理的性状の向上を目指したトリプロペプチン類の誘導体合成を行い、*in vivo* 評価で効果のある物質を得ているので、開発すべき物質を決定すべく研究を継続する。

⑥ アミコラマイシン

医療・畜産の現場で問題となっている種々の薬剤耐性菌を含む多種の細菌に対し優れた抗菌活性を示すアミコラマイシンの作用機序解析を行い、DNA gyrase の特徴ある阻害

を示すことが判明した。生合成工学への展開を目的とし、生産菌ゲノムライブラリーよりアミコラマイシン生合成遺伝子群の探索を行い、生合成遺伝子の大部分のクローニングにも成功している。立体構造については現在進行中である。前年度に引き続き米国の企業と共同開発研究を実施する。

2. 薬剤開発へ向けた基盤研究

① 抗感染症薬

イ) 抗菌スクリーニング 5 課題を稼働させる。感染症として重症感染症 (MRSA, VRE)、グラム陰性菌による院内感染症 (*Pseudomonas*)、市中感染症 (肺炎: BLNAR, PRSP) を標的に抗菌スクリーニングおよび評価を行い、有意な抗菌活性を見出したので、これらサンプルについて活性成分の早期同定および単離同定を行う。また、抗多剤耐性緑膿菌剤の探索を目的に新たなスクリーニング系の構築が出来上がったので、スクリーニングを行う。

ロ) 環境適応型微生物農薬をターゲットに土壌より分離し放線菌 1 菌株がある種の植物病に対して抗菌活性および防除効果を示し、本菌株の同定を行った結果、既知の菌株と相同性が高かった。また、既已取得している目的の活性を示す数株についても同定を行った結果、幾つかは、未知菌株の可能性が高い事が判明した。これら未知菌株を中心に研究を続行する。

ハ) 動物用抗菌薬をターゲットに構築した新たな探索法を用いて、スクリーニングを行い、有意な抗菌活性を見出した。これらサンプルについて活性成分の早期同定および単離同定を行う。

② 生活習慣病関連治療薬

疼痛および抗炎症 (炎症性脂質メディエーター放出阻害物質) に関する研究では各種ス

クリーニング系を用いて、所内および所外からの放線菌およびカビ等の培養液のスクリーニングを実施する。以下本分野におけるさらなる研究課題も含めて記す。

イ) 抗疼痛、抗炎症

ヒット微生物培養液から4種類の新規低分子化合物を単離精製した。本化合物群の1化合物を急性炎症性疼痛モデルマウスで *in vivo* 評価を実施した。本物質は、濃度依存的に抑制効果を示したので、今後引き続き研究を継続する。

ロ) コレステロール腸管吸収阻害剤の探索研究

アッセイ系は確立したので小腸におけるコレステロール吸収のトランスポーターをターゲットとした抗高脂血症薬のスクリーニングを行う。

ハ) コレステロール生合成関連酵素阻害物質のヴァーチャルスクリーニング

立体構造データベースを用いて、(a) コレステロール生合成関連酵素阻害物質の候補となる化合物を微化研化合物および一般化合物の中からヴァーチャルスクリーニング (b) 脂肪細胞型脂肪酸結合タンパク質阻害物質のヴァーチャルスクリーニング (c) 2型糖尿病や動脈硬化症のような代謝性疾患の予防および治療薬となる可能性の高い脂肪酸結合タンパク質に対する阻害物質のヴァーチャルスクリーニングを行っている。

③ 抗がん剤

イ) プロテアソーム阻害剤チロペプチンの誘導体合成研究

チロペプチン誘導体 TP-110 物質の活性増強、抗腫瘍効果発現を目指した誘導体を合成し、それらの生物活性を詳細に調べている。

ロ) 栄養飢餓選択的細胞毒性物質の探索研究

新たな視点の栄養飢餓状態で強い選択毒性を示す化合物を得たので、引き続き、がんセンターと共同で研究を継続する。

ハ) 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にスクリーニング系を構築し探索を行う。

ニ) 前立腺がんにも有効な化合物の探索

新規化合物の誘導体合成を行う。

ホ) がん—間質相互作用を利用した抗がん剤の探索研究

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。がん細胞と間質細胞における相互作用を利用し、新たな癌治療のための分子標的の研究を行うとともに、この相互作用を制御する低分子化合物の探索研究を継続している。

へ) 癌転移を阻害する化合物の探索研究

ト) 細胞を用いた増殖阻害物質の探索研究

多種類の細胞を用い新たな抗がん剤の探索を開始する。

チ) 抗がん剤開発を目指した Cdt1-Geminin 結合阻害低分子化合物の探索

所内の培養液 (2,304 サンプル) および ChemBridge 社ケミカルライブラリー (30,000 化合物) のスクリーニングを行い、当該アッセイ系において有意に阻害活性を示す化合物を見出す。

3. 昨年度より始めた基礎研究

① 医薬品の全世界的供給を目指した合成

抗インフルエンザ薬のタミフル、タミフル耐性に有効なリレンザ、C型肝炎治療薬あるいはリピトールのような人類社会に不可欠な医薬品を、発展途上国を含むすべての国に安定供給できることを目的としている。大量の複雑な化合物を微量で合成することのできる世界に例のない、極めて独創性の高い触媒を設計・創造することにより達成する。

② 疾病の発症機構の解明

これまでの化合物探索に始まり疾病治療へ向かう方向とは逆に、疾病の発症機構解明を目指した分子レベルでの研究に始まり、その成果を基盤とした、くすりの開発を継続する。疾病発症に至る過程の生物学的反応を阻害する物質の X 線結晶構造解析を中心とする構造生物学的研究、計算科学的設計を行う他、病原微生物の体内伝播の分子メカニズム解明を目指した基礎研究の成果を利用し、薬物の体内での新しい輸送方法の開発なども行う。

4. 生物資源の供給、生理活性物質のライブラリー化

① 生物資源の供給

放線菌と細菌について液体培養および固体培養を行い、培養液もしくは培養抽出液を研究所内および研究所外の大学、企業などの共同研究先の各アッセイ系へ提供する。

② ケミカルライブラリーの構築

これまでに当研究所で単離同定された生理活性物質およびその周辺化合物のライブラリー化を行う。

5. 環境関連

① 微生物酵素によるクラゲの分解処理

Bacillus 属の微生物が産生するクラゲ分解酵素アルチメートによる、発電所などで陸揚げされたクラゲの酵素処理、および酵素処理したクラゲ廃液の生物浄化に取り組み、実用化に向けたプラント設計の検討を行う。

② 放射性廃イオン交換樹脂の微生物処理

鉄を吸着させたモデル樹脂からの鉄の脱離を微生物の鉄呼吸を利用して試みる。

6. 知的財産、広報事業

本目的を主業務とする部が設けられた。さらなる発展を目指す。

7. 学術振興

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

8. 研究助成

公益法人として、微化研に関連する研究開発に対して研究の助成を行う。

イ) 微生物生産物の化学的研究

ロ) 新規抗生物質の探索・研究評価

ハ) The Journal of Antibiotics の出版援助

9. 梅澤濱夫記念館の利用促進

引き続き梅澤濱夫記念館の利用を促進していく。