

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、2011 年に欧州でウシ呼吸器病 (BRD) の予防・治療薬およびブタ呼吸器病 (SRD) の治療薬として、2012 年に米国とカナダで BRD の予防・治療薬として販売が開始された。それ以来、南米、日本を含むアジア、アフリカの多くの国でも発売され、現在では世界の約 60 カ国以上において販売されている。(知的財産情報部) (公 1)

(2) CPZEN-45

カプラザマイシン (Caprazamycin) 類の共通母核であるカプラゼンの誘導化により創製された 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が見いだされた。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が明らかとなった。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、本化合物の抗結核薬としての実用化に向けて前臨床試験を継続した。さらに臨床試験の実施を見据えて、工業的な大量供給法の開発を外国企業と進めた。併せて、非結核性抗酸菌症に対する治療薬としての開発研究も継続して実施した。(第 2 生物活性研究部、化学部、外国企業、米国国立衛生研究所、米国コロラド州立大学) (公 1)

(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) に有効な物質を目標とした合成的探索研究から新規アミノグリコシド誘導体を創製した。高次評価を進めた結果、誘導体の中でも特に、TS3112 は NDM-1 産生の CRE のみならず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対して優れた活性を示すことが見いだされた。多剤耐性グラム陰性菌による難治性感染症の新しい治療薬としての開発を目指して、国内企業と TS3112 の共同開発研究を実施した。現在優良な導出先をグローバルに探索中である。(化学部、第 2 生物活性研究部、国内企業) (公 1)

(4) 多剤耐性菌に有効な抗菌薬

近年、多くの抗菌薬に耐性を示す多剤耐性菌による感染症が世界の公衆衛生上の大きな問題となっており、抗菌薬の適正使用とともに多剤耐性菌に有効

な抗菌薬の開発が強く望まれている。特に多剤耐性化が問題となっているグラム陰性耐性菌に焦点を当てた創薬研究プログラムを国内企業と共同で実施している。昨年度からはさらに研究対象を難治性感染症の起因菌である非結核性抗酸菌に対象を広げ、既存の抗結核菌活性化化合物の誘導体化および微生物由来の2化合物の解析等の創薬研究を実施した。(第2生物活性研究部、化学部、国内企業)(公1)

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、多剤耐性淋菌評価系、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探索および評価を行っている。**MRSA-VRE** に抗菌活性を示す化合物として、希少放線菌の培養物より新規構造を有する化合物を見出した。作用機序解析研究を開始している。(第2生物活性研究部)(公1)
- 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被検菌とし、天然からの新規アミノグリコシド系抗生物質の探索および新規誘導体の合成とその評価研究を行った。(第2生物活性研究部、化学部、国立国際医療研究センター、国立感染症研究所)(公1)
- 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。動物実験の結果などをとに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)(公1)
- 4) 放線菌生産物、特に特徴的な新規構造を有する化合物について、その生合成遺伝子クラスターの同定研究を行っている。これまでに4化合物について、生産菌株のゲノムシーケンスにより候補となる遺伝子クラスターを同定している。(第2生物活性研究部)(公1)
- 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および微生物ライブラリーより行い、いくつかの化合物については作用機序解析を開始している。(第2生物活性研究部、化学部、国立感染症研究所、東北大学、国内企業)(公1)
- 6) 果樹等に対する新規農薬の創製を目指し、アミノグリコシド系抗生物質を用いた合成的創薬研究を行った。(化学部、第2生物活性研究部)(公1)
- 7) 抗酸菌に有効な薬剤の合成的探索研究
微化研所有のライブラリーから得られた天然物を母体とした構造活性相関研

究により新たな抗酸菌症薬の探索を行っている。(沼津支所、第2生物活性研究部、化学部、慶應大学) (公1)

- 8) 多剤耐性グラム陽性細菌に対する新規薬剤開発を目指して、細菌の生育、病原性発現に重要な因子であり、かつヒトにホモログのない酵素群を網羅的にスクリーニングする探索系の構築を進めている。(第2生物活性研究部) (公1)

(2) 抗ウイルス薬の探索研究

- 1) 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、化合物が阻害する宿主側機能を同定した。また、化合物の種々の DNA、RNA ウイルスに対する増殖阻害活性の評価を行い、抗ウイルス作用のスペクトラムを同定した。(化学部、第2生物活性研究部、第3生物活性研究部、長崎大学) (公1)

- 2) 抗B型肝炎ウイルス剤の探索研究

レポーターウイルス(HBV/NL)による阻害剤探索より見出した化合物について、既存薬や Cyclosporine A とは異なる様式でウイルスの吸着/侵入過程を阻害することを見出した。現在、薬剤標的分子の同定を勧めている。またマウス薬効評価試験を実施し、本化合物に有意な抗ウイルス作用を確認した。一方、持続感染の本体である核内 cccDNA について、レポーター活性により簡便に評価するアッセイ系の開発を進めている。(第2生物活性研究部、第3生物活性研究部、動物施設、分子構造解析部、化学部、構造生物学研究部、国立国際医療研究センター国府台病院、藤田医科大、神戸大、国立感染症研究所) (公1)

- 3) 抗SARS-CoV-2薬の探索研究

SARS-CoV-2の複製に必須の2種のプロテアーゼについて、見出した阻害作用を有する微生物培養液から活性本体の同定を進めている。阻害作用の選択性や培養細胞での効果を同時に評価し、活性本体の有望性を判定している。(第2生物活性研究部、第3生物活性研究部) (公1)

- 4) 抗真菌剤の探索研究

糸状菌 *Aspergillus oryzae* とカンジダ菌 *Candida albicans* をモデル真菌として、両菌の形態変化を人工知能(AI)で評価する抗真菌剤の探索系を構築した。AIによる探索研究を行った結果、形態変化を誘導する新規化合物を見出し、その作用機作を明らかにした。(第2生物活性研究部) (公1)

2.2 抗がん剤

- (1) 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的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、AI創薬も導入し、高活性体の創製を継続している。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、間質細胞によるがん細胞の足場非依存増殖の促進を抑制する探索系において、新たに新規化合物を見出した。(第1生物活性研究部、沼津支所、動物施設、化学部) (公1)

- (2) 独自の担がんモデルマウスを活用したがん分子標的治療シーズの探索
沼津支所で樹立したヒト小細胞肺癌細胞の高転移性亜株において発現が増加し、遠隔転移形成を促進する膜タンパク質 Claudin-11 について機能解析を進め、本タンパク質が膜型プロテアーゼ MT1-MMP を活性化してがん細胞の浸潤能を亢進させることを見出した。(沼津支所) (公1)
- (3) がんの代謝を標的とした抗がん剤の探索研究
がん細胞で亢進している代謝経路を標的とした阻害剤を探索するために、標的分子の探索を実施している。これまでに腫瘍内部を模倣した環境下において代謝関連遺伝子の一部が発現上昇していることを見出したが、本年度はその発現制御機構を調べ炎症関連の転写因子に制御されていることを明らかにした。(沼津支所) (公1)
- (4) アミノ酸および核酸代謝の制御による抗腫瘍免疫誘導剤の探索研究
一部の核酸代謝物は腫瘍免疫に抑制的に作用することから、核酸代謝物の産生抑制物質を探索した。これまでに放線菌培養液より核酸代謝を抑制するペプチドを発見し、本年度は本ペプチドの機能解析を行った。本ペプチドは細胞アッセイ系において核酸代謝を抑制し、そのメカニズムは本ペプチドによる特異的糖鎖との結合による可能性が示唆された。現在、詳細な解析を進めている。(分子構造解析部、沼津支所) (公1)
- (5) 脂質生合成酵素を標的とした新規抗がん剤の探索研究
がんの増殖に関わる脂質生合成酵素の阻害剤を探索し、微生物代謝産物から新たに数種の低分子化合物を見出した。また、化合物ライブラリーからも阻害剤探索をすすめており、複数の阻害剤候補化合物を得た。(沼津支所) (公1)
- (6) がん治療に対する薬剤耐性化の克服を目指した研究
ゲノム不安定性を基盤に発症する卵巣がんにおける PARP 阻害剤または、白金製剤に対する薬剤耐性の獲得に際し、転写共役因子 YAP1 の特殊な isoform が選択的に誘導されること、誘導された YAP1 isoform が核内で TAP1 の相同分子 TAZ とヘテロ 2 量体を形成し液-液相分離形成(LLPS)を誘

導する結果、がんの幹細胞性ならびに薬剤耐性の獲得に深く関わる **super-enhancer** が誘導されることを見出した。本研究を通して、**Super-enhancer** 形成遮断によるがんの悪性化阻止という新たながん治療への道が拓かれた。

(第3生物活性研究部) (公1)

- (7) 骨肉腫を標的とした新規抗がん剤の探索研究
これまでにヒト骨肉腫細胞を移植したマウスモデルにおいて抗腫瘍活性を示す化合物を得ている。本年度はその類縁体を全合成した。(沼津支所、動物施設) (公1)
- (8) 抗がん核酸医薬を志向した核酸修飾技術の開発
siRNA の細胞内への移行を促進する化学修飾の組合せを改良した。また、腹膜播種モデルマウスに投与すると強力な抗腫瘍効果を示す修飾核酸を見出した。(沼津支所、動物施設、岐阜大学、滋賀医科大学) (公1)
- (9) 増殖シグナルと免疫チェックポイントを標的とした抗がん剤研究
がん細胞の増殖ならびに **PD-1** シグナル等の免疫チェックポイントに関与するチロシンホスファターゼ **SHP2** に着目し阻害剤の開発を進めている。本年度は、リード化合物の合成展開により得られた **SHP2** 阻害剤候補化合物が細胞レベルで **RAS-ERK** 増殖シグナル経路を強く抑制することを明らかにした。また構造生物学的解析から、この阻害剤候補化合物と **SHP2** の間のユニークな結合様式を分子レベルで明らかにすることに成功した。(第3生物活性研究部、化学部) (公1)
- (10) **BRCAness** と **PARP** 阻害による合成致死誘導に基づく新規がん治療法研究
PAR1b キナーゼが **BRCA1** の機能発現に重要な核内移行を司ることから、**PAR1b** の分子標的阻害剤の開発を目指した。膜透過型性を付与した **PAR1b** 阻害ペプチドを開発し、また、化合物ライブラリーを用いて低分子の **PAR1b** 阻害剤探索を実施し複数ヒットを得た。マウスにおける膵がん腹膜播種モデルを用い、開発した膜透過型 **PAR1b** 阻害ペプチドが個体レベルでがん細胞の腹膜播種に抵抗性を付与することを証明した。(第3生物活性研究部) (公1)

2.3 医薬品の全世界的供給を目指した合成

- (1) 新規協奏機能型不斉触媒の開発により、生理活性天然物に類出する多環状骨格の選択性・原子効率に優れた供給手法を実現した。(化学部) (公1)
- (2) 新規金属錯体の設計により、医薬品に類出する含窒素ヘテロ環の高選択的な供給手法を開発した。(化学部) (公1)
- (3) 実用性に優れた非天然型アミノ酸の触媒的不斉合成法を開発した。(化学部) (公1)

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 ゲノムを持つことから、新たな創薬ターゲットとして、分節パッケージング機構の解析を進めている。インフルエンザウイルス感染細胞中の網羅的分節間相互作用の解析系を構築し、種々の条件で感染細胞内での分節間相互作用について評価を行った。この結果、分節 RNA はウイルスタンパク質-宿主タンパク質で形成される液滴であるウイルス液滴にて濃縮、集合し、ウイルス粒子中と同様の相互作用ネットワークを形成することを明らかとした。(第 3 生物活性研究部) (公 1)

(2) B 型肝炎ウイルス研究

HBV/NL による阻害剤探索より見出した化合物について、詳細な作用機序解析を進めている。また持続感染の本体である核内 cccDNA を減少させる新たな創薬ターゲットの同定を目的として、cccDNA の消長を長時間追跡できるアッセイ系の効率化を進めている。さらに、cccDNA の新生に至る過程をより正確に分離して解析するために、レポーター pgRNA を直接導入する評価系の構築を進めている。(第 2 生物活性研究部、第 3 生物活性研究部、動物施設、分子構造解析部、化学部、構造生物学研究部、国立国際医療研究センター国府台病院、藤田医科大、神戸大、国立感染症研究所) (公 1)

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。液-液相分離を形成するオートファジー関連タンパク質について高速原子間力顕微鏡、蛍光顕微鏡、クライオ電子顕微鏡などの解析を行っている。(構造生物学研究部) (公 1)

(2) マイトファジーは、不良なミトコンドリアをオートファジーにて選択的に分解することで細胞の健康維持に寄与する。マイトファジー関連タンパク質の構造および機能について、X 線結晶構造解析、電子顕微鏡、蛍光顕微鏡、核磁気共鳴法などの解析を行っている。(構造生物学研究部) (公 1)

(3) オートファジー制御薬剤の開発を目指して、弊所所有の化合物ライブラリー・微生物培養液から化合物の探索を行っている。(構造生物学研究部、第 2 生物活性研究部) (公 1)

(4) 所内他部署との連携によりタンパク質生産、構造決定、標的分子との相互作用解析、結合シミュレーションを行っている。(構造生物学研究部、第 1 生物活性研究部、第 2 生物活性研究部、第 3 生物活性研究部、沼津支所) (公 1)

2.6 微生物感染を基盤とした発がん機構の研究

- (1) ピロリ菌感染を基盤とした胃がん発症機構の解明を通して、新たな制がん剤の開発を目指している。昨年度の本研究から、ピロリ菌が産生するがんタンパク質 CagA の作用に着目した新規の胃がんマウスモデル開発に成功した。今年度はこの胃発がんマウスモデルの経時的な病態生化学的経過観察を行い、予後のきわめて悪いヒトびまん性胃がんの多段階発がんプロセスを精緻に再現することを見出した。さらに、このモデルマウスから単離した胃粘膜由来のオルガノイド（ガステロイド）作成に成功し、胃発がん過程におけるゲノム・エピゲノムの時空間的变化を追跡する強力なシステムの構築に成功した。（第3生物活性研究部、沼津支所）（公1）

2.7 冬虫夏草菌類代謝産物ライブラリーの供給

冬虫夏草菌類代謝産物からの生理活性物質の探索研究

- (1) 生理活性物質の探索源となる冬虫夏草類の採取、菌の分離、培養を行い、代謝産物をライブラリー化し供給した。本年度は新しい培養抽出物 80 サンプルをライブラリーに追加し所内へ配布した。また再培養 10 サンプルを提供し、5 件のヒット化合物の単離・精製の支援を行った。分離株については、ITS 領域の配列から分離菌株の簡易同定を行い、菌ライブラリーの構築を行った。またパイロットライブラリーを作成し、外部へ 1 件供給した。LC/MS/MS を用いて培養産物や冬虫夏草個体抽出物のメタボロミクスを行った。（沼津支所、分子構造解析部）（公1）

2.8 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（AChR）凝集活性を向上させる化合物スクリーニングから得られた有望なヒットブロス 1 株について、生産菌からの高度精製物の候補活性物質 3 分子に対し、解析を進め、中分子様の新規活性物質の構造が明らかとなり、細胞、動物モデルを用いた活性を確認した。本年度、この構造解析結果を基に構造変異体を作製し、元の活性物質よりも 100 倍以上活性を亢進した活性物質が得られ、動物モデルを用いて有効性を確認した。（第3生物活性研究部、第2生物活性研究部、構造生物学研究部、分子構造解析部、東京大学医科学研究所）（公1）

2.9 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向けた検討

- (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、脳卒中や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、分子構造解析部、化学部）（公 1）

3. 生物資源供給、化合物と微生物のライブラリー化

当研究所が保有する微生物菌株および天然物資源を有効活用するため、微化研天然物ライブラリー部会を設置し、標準化合物ライブラリー、菌株ライブラリー、微生物抽出液ライブラリーの整備を行った。外部提供を促進するために本部会が窓口となる。

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 720 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 2,160 サンプルを所内へ提供した。（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）（公 1）

(2) 所内へサンプルの再提供を以下の通り行った。（延べ数）

- ・ 1,041 サンプル、うち 60 サンプルは再培養サンプル。
- ・ 24 サンプル、うち 18 サンプルは再培養サンプル。

（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）（公 1）

3.2 化合物ライブラリーの構築とサンプル提供

(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、今年度新たに 1,527 サンプルを登録した(計 24,333)。（第 2 生物活性研究部）（公 1）

(2) 所内の抗菌・抗がん・抗ウイルス薬のスクリーナーに 37 の粉体サンプル、および 640 の溶液サンプルを提供した。（第 1 生物活性研究部、第 2 生物活性研究部、第 3 生物活性研究部）（公 1）

(3) 大学等の外部研究機関との共同研究を積極的に行い、59 の粉体サンプル、および 4,251 の溶液サンプルを提供した。（東大、東京医科大、慶応大学、岩手医科大、昭和薬科大、OIST、感染研、東京病院、TMS、日本曹達）（公 1）

(4) 登録化合物の品質を確認するため、LC/MS を用いた純度の算出を進めている。今年度、429 サンプルについて純度の算出を行い、データベースに登録

- した（計 885 サンプル）。（第 2 生物活性研究部）（公 1）
- (5) ライブラリーに登録されている天然物を中心に新しいアッセイプレートに 14 枚作製した。

3.3 微生物ライブラリーの構築

新規分離株の収集として植物および土壌からの分離を行った。土壌については新規分離法を用いて従来株との差別化を図っている。本年度は 709 株（土壌:472、植物:237）取得した。分離株については 16S rRNA 遺伝子の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。

保存株の活用については、16S rRNA 遺伝子配列の大量取得法の検討を行うと同時に、保存株の復元、従来法による 16S rRNA 遺伝子配列の取得およびバーコード付きチューブへの再凍結保存を行っており、本年度は 2,860 株（読み直し 552 株含む）の処理・配列決定を行い、総計 30,569 株の配列を登録している。さらに、配列情報から希少株と判断された株については順次、菌培養抽出液作製を行っている。ブロスサンプル・菌株・生産物のデータベースの改良を継続している。（第 2 生物活性研究部）（公 1）

3.4 生物活性物質のデレプリケーションと化合物の構造解析

精密質量を用いた微生物培養液の LC/MS/MS メタボローム解析において、精密質量-保持時間、ならびに既知物質の MS/MS データベースの集積を行っている。また、生物活性物質、その誘導体あるいは合成化合物の合計 310 物質について、NMR、MS または単結晶 X 線回折などの測定を行い、その中で必要に応じて構造解析を実施した。（分子構造解析部、第 1 生物活性研究部、第 2 生物活性研究部、第 3 生物活性研究部、構造生物学研究部、沼津支所、化学部）（公 1）

4. 環境関連

4.1 微生物酵素によるクラゲの分解処理および廃水処理

これまでに微生物酵素による陸揚げされた廃棄クラゲの分解、生じた塩分含有廃液の生物処理に取り組んできた。本技術が発電所などにおいて定期検査の際、配管系から除去された大量の貝類の処理にも利用できることがわかった。発電所での実証試験は廃棄物の分解処理および廃液処理とも想定していた結果が得られている。環境関連企業に特許実施許諾を行い、本事業を商品化済である。本年度は日米のバイオ産業展示会や電力業界の研究発表会で発表したところ、本技術は高い関心を持たれた。現在、関連業界への積極的な提案を進めている。（沼津支所、国内企業）（公 1）

4.2 微生物を利用したバイオフィルムの生成抑制

固体表面に微生物が付着して生成するバイオフィルムは、逆浸透膜を利用した海水から淡水製造する際の障害、配管の腐食、養殖産業の高コスト化など数多くの問題をもたらしている。バイオフィルム除去および洗浄に多用される次亜塩素酸ナトリウム溶液は、素材の劣化および作業環境の悪化につながる。本年度は、特に排気処理設備に障害を及ぼしている難分解性バイオフィルムの酵素除去研究に注力した。現在、社会実装を目指して化学企業と共に検討を進めている。(沼津支所、国内企業) (公1)

5. 知的財産、広報事業

5.1 知的財産

本年度の特許出願数 0 件 (国内特許 0 件、国外特許 0 件) であった。(公1)

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

- ・パンフレット
- ・ホームページ
- ・ニュースリリース (公1)

5.3 試薬販売

保有する酵素阻害剤等の微生物由来生理活性物質について、国内外試薬メーカーを通じ販売を行っている。(収1) 国内試薬メーカーと共同での微生物由来重要生理活性物質の補填事業を継続している。(公1)

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。(公1)

(1) 教育

慶應義塾大学薬学部一年生早期体験プログラム講義 (2024.4.30) (公1)

昭和薬科大学薬学部1年次「早期体験学習」講義 (2024.11.13) (公1)

(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)

研究員の受入れ

- ・ 博士研究員 8名 (5)
- ・ 大学院生 6名
- ・ 学部生 1名
- ・ JSPS 特別研究員 1名 (1)

(公1)

6.2 研究所講義

- (1) 感染症治療薬の探索研究—ケミカルバイオロジーからの挑戦
長田裕之 (微化研・特任部長、理研創薬化合物バンクユニット・ユニットリーダー、静岡県立大学薬学部・特任教授)
於 微化研 (Web ハイブリッド形式) (2024.4.5)
- (2) Exploring Ways to Harness N-Heterocyclic Carbenes and Triarylboranes in Organometallic and Synthetic Chemistry
星本陽一先生 (大阪大学大学院 工学研究科附属フューチャーイノベーションセンター 准教授)
於 微化研 (2024.4.10)
- (3) TGF- β シグナル抑制分子 TMEPAI を標的としたがん創薬
伊東 進先生 (昭和薬科大学 教授)
於 微化研 (Web ハイブリッド形式) (2024.4.26)
- (4) Oxidative Functionalization of Peptides Enabled by N-Chlorination of Amides
南條 毅先生 (京都大学大学院薬学研究科 助教)
於 微化研 (2024.6.14)
- (5) 新興・再興感染症との戦いの過去・現在・未来と日本のサイエンス
満屋裕明先生 (国立国際医療研究センター 研究所長)
於 微化研 (Web ハイブリッド形式) (2024.7.19)
- (6) ホウ素媒介アグリコン転移反応を用いた糖質医薬開発への挑戦
高橋大介先生 (慶應義塾大学理工学部応用化学科 准教授)
於 微化研 (Web ハイブリッド形式) (2024.7.26)
- (7) CCR4-NOT 複合体による多様な遺伝子制御様式
山本 雅先生 (沖縄科学技術大学院大学 (OIST) 教授)
於 微化研 (Web ハイブリッド形式) (2024.9.13)
- (8) ホウ素クラスターの革新：次世代創薬への挑戦
中村浩之先生 (東京工業大学 科学技術創成研究院 化学生命科学研究所 教授)

- 於 微化研 (Web ハイブリッド形式) (2024.10.4)
- (9) ヒト尿由来細胞を用いた骨格筋および神経筋接合部モデルの作製と創薬応用
青木吉嗣先生 (国立精神神経疾患研究センター 部長)
於 微化研 (Web ハイブリッド形式) (2024.10.18)
- (10) デングウイルス・エムポックスウイルス感染症治療薬創出にむけた基盤研究
日紫喜隆行先生 (国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター)
於 微化研 (Web ハイブリッド形式) (2024.11.8)
- (11) 細胞内小胞輸送の促進を背景とした新たながん血管新生機構
中村卓郎先生 (東京医科大学 医学総合研究所 特任教授)
於 微化研 (Web ハイブリッド形式) (2024.11.29)
- (12) 低分子ケミカルプローブ・治療薬で実現する新たながんセラノスティクス医療
浦野泰照先生 (東京大学 大学院薬学系研究科・薬学部 研究科長・学部長 薬品代謝化学教室 教授 : 東京大学 大学院医学系研究科・医学部 生体物理医学専攻 医用生体工学講座 生体情報学分野 教授 (兼務))
於 微化研 (Web ハイブリッド形式) (2024.12.6)
- (13) 微生物が生産する脂質代謝阻害剤の発見と創薬への挑戦
供田 洋先生 (北里研究所・北里大学 薬学部 特任教授、PRD Therapeutics 社 外取締役)
於 微化研 (Web ハイブリッド形式) (2025.3.14)

6.3 所内研究開発費の公募開始および SR 制度の実施

- (1) 2022 年より微化研研究開発費 (外部資金獲得を目指した萌芽的研究支援、および重点領域を加速発展させる研究支援) の所内公募を開始し、それぞれ 5 件、2 件を採択した。(公 1)
- (2) 研究所に受け入れた大学院生のために、Student researcher (SR) システムを設置し、5 名に経済的支援を実施した。(公 1)

7. 寄附金支払い

以下寄附金を支給した。

- ・ 国際抗菌化学療法学会 1,817 千円
(Umezawa hamao 記念賞)
- ・ 慶應義塾大学 3,000 千円
理工学部応用化学科研究費
- ・ 公益財団法人日本感染症医薬品協会 500 千円
住木・梅澤記念賞基金預金

(管 1)

8. 梅澤濱夫記念館の利用促進

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。（2017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134名であった。（公1）

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2016年導入の日本電子製 ECZ600R 型 NMR 装置の本年度の測定数は、739件であった。

2017年10月導入のブルカー社製 AVANCEIII 600 型 NMR 装置の本年度の測定数は、1,257件であった。2012年10月導入ブルカー社製 AVANCE III HD 400 型 NMR 装置の本年度の測定数は、6,439件であった。

沼津支所に設置されている2010年導入の日本電子製 ECS400 核磁気共鳴装置の測定数は、52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2022年5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 Plus 質量分析計の本年度の測定数は、6,734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）（2007年9月導入）の本年度の測定数は、4,647件であった。

2022年3月導入の島津製作所製 LCMS-8060NX 質量分析計は、2025年2月に沼津支所に移設した。本年度の測定数は、25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2019年4月導入の島津製作所製 MALDI-8020 質量分析計の本年度の測定数は13件であった。

微生物化学研究所に設置されている2023年度導入の島津製作所製 LCMS-2050 質量分析計の本年度の測定数は3,500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 型を用いて合計356枚の写真撮影を行った。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
日本電子 JEM-1400Flash 型 (2019 年 11 月導入) は順調に稼働している。人工脂質膜、精製タンパク質、MicroED 等の撮影に利用している。
- (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、MPF-U3 200L 型 (1992 年度日本自転車振興会補助金) および MPF-U 600L 型ジャーファーメンターは、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 22 回、MPF-U3 200L 型が 3 回、MPF-U 600L 型が 3 回である。
- (7) 液体シンチレーションカウンター
微生物化学研究所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、本年度は54サンプルの測定を行った。一方、2024年12月に新規に入れ替え設置したTri-Carb 4810は順調に稼働しており、本年度は9サンプルの測定を行った。
- (8) 原子吸光装置
2009 年 3 月に微生物化学研究所に設置。2015 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
微生物化学研究所に設置されている 2018 年 7 月に導入のリガク XtaLab Synergy custom は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、構造解析に利用している。本年度、77 サンプルの低分子化合物の結晶について構造決定に成功した。またタンパク質結晶のスクリーニング、Native 体結晶の回折データ収集に利用した。
- (10) ナノリッター分注システム (TTP LabTech mosquito)
2011 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。
- (11) *In vivo* イメージングシステム・オリンパス OV110
2007 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免疫不全マウスの皮下および同所に移植した系を用いて、がん転移実験や医薬シードによる抗がん実験の評価に利用している。
- (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 2012 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 9,579 件であった。
- (13) *In vivo* 発光・蛍光イメージングシステム・IVIS Lumina LT
2023 年 8 月、沼津支所に設置。発光酵素を安定導入したヒトがん細胞株を免

疫不全マウスに移植した系を用いて、造腫瘍性実験やがん転移実験、または医薬シードによる抗がん実験の評価に利用している。

- (14) 生体分子マルチイメージングスキャナー **Odyssey M** イメージングシステム
2023年10月、微生物化学研究所に設置。メンブレン、ゲル、プレート、スライドなどを、近赤外蛍光(ex 685nm / ex785) 可視蛍光(ex488/ ex520)、化学発光/生物発光、明視野など様々な検出方法でイメージングすることが可能。In-gel、ウェスタンブロット蛍光検出などに利用している。

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。（公1）

10.2 海外からの来訪者

- (1) Prof.Harald Gröger
Department of Chemistry, Bielefeld University,
Germany
於 微化研(2024.10.29)

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 | 46 報 |
| ・ 招待講演 | 21 件 |
| ・ 学会発表 | 41 件 |
| ・ 特許出願 国内特許 | 0 件 |
| ・ 特許出願 国外特許 | 0 件 |
| ・ 受賞 | 2 件 |

別紙

(1) 学会雑誌などへの発表論文

- (1) Inhibition of kynurenine production by N, O-substituted hydroxylamine derivatives.
M. Iijima, Y. Otsuka, S. Ohba, and I. Momose
Bioorg. Med. Chem. Lett., 106, 129731, doi: 10.1016/j.bmcl.2024.129731 (2024)
- (2) Macrophage/microglia-producing transient increase of platelet-activating factor is involved in neuropathic pain.
S. Yamamoto, T. Hashidate-Yoshida, Y. Yoshinari, T. Shimizu, and H. Shindou
iScience, 27, <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.109466> (2024)
- (3) Identification of a family of species-selective complex I inhibitors as potential anthelmintics
T. Davie, X. Serrat, L. Imhof, J. Snider, I. Štagljar, J. Keiser, H. Hirano, N. Watanabe, H. Osada, and A.G. Fraser
Nat Commun., 15, 3367. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-47331-3> (2024)
- (4) Reclassification of a reveromycin-producer and the proposals of *Actinacidiphila reveromycinica* sp. nov. and *Actinacidiphila acidipaludis* comb. nov.
H. Komaki, H. Takagi, S. Takahashi, and H. Osada
Biosci Biotechnol Biochem, 88, 689-695, doi: 10.1093/bbb/zbae032 (2024)
- (5) NDUFA12 as a functional target of the anticancer compound Ertredin in human hepatoma cells as revealed by label-free chemical proteomics.
S. I. Park, S. M. Cho, S. Atsumi, M. Kawada, M. Shibuya, J. Y. Lee, J. Y. Kim, and H. J. Kwon
J. Proteome Res., 23, 130-141, doi: [org/10.1021/acs.jproteome.3c00471](https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.3c00471) (2024)
- (6) A lipid index for risk of hyperlipidemia caused by anti-retroviral drugs.
M. Shimura, N. H. Kuwata, A. Fujiwara, M. Taniguchi, T. Ichinose, F. Hamano, M. Uematsu, T. Inoue, S. Matsuyama, T. Suzuki, A. K. Ghosh, H. Shindou, T. Shimizu, and H. Mitsuya
Antiviral Research, 223, 105819, doi.org/10.1016/j.antiviral.2024.105819 (2024)
- (7) Visualization of phospholipid synthesis on tissue sections using functional mass spectrometry imaging.

- T. Iwama, K. Kano, H. Kawana, H. Shindou, T. Shimizu, N. Kono, and J. Aoki
Anal. Chem., **96**, 11771-11779,
<https://doi.org/10.1021/acs.analchem.4c01219> (2024)
- (8) Anti-HER2 cancer-specific mAb, H2Mab-250-hG1, possesses higher complement-dependent cytotoxicity than trastuzumab.
H. Suzuki, T. Ohishi, T. Tanaka, M. K. Kaneko, and Y. Kato
Int. J. Mol. Sci., **25**, 8386. <https://doi.org/10.3390/ijms25158386> (2024)
- (9) Anti-CD44 variant 10 monoclonal antibody exerts antitumor activity in mouse xenograft models of oral squamous cell carcinomas.
K. Ishikawa, H. Suzuki, T. Ohishi, G. Li, T. Tanaka, M. Kawada, A. Ohkoshi, M. K. Kaneko, and Y. Kato
Int. J. Mol. Sci., **25**, 9190, <https://doi.org/10.3390/ijms25179190> (2024)
- (10) Hepatocyte MMP14 mediates liver and inter-organ inflammatory responses to diet-induced liver injury.
S. Kelly, C. Higgins, J. Sun, J. Adams, Y. Zhang, S. Ballentine, Y. Miao, X. Cui, M. Milewska, I. Wandzik, J. Yoshino, B. Swarts, S. Wada, and B. DeBosch
PNAS Nexus, **3**, 357, <https://doi.org/10.1093/pnasnexus/pgae357> (2024)
- (11) An immune-adrenergic pathway induces lethal levels of platelet-activating factor in mice.
S. Tanaka, M. Kawakita, H. Yasui, K. Sudo, F. Itoh, M. Sasaki, N. Shibata, H. Hara, Y. Iwakura, T. Hashidate-Yoshida, H. Shindou, T. Shimizu, T. Oyama, H. Matsunaga, and K. Takahara
Communications Biology, **7**, 782, <https://doi.org/10.1038/s42003-024-06498-7> (2024)
- (12) The role of lysophosphatidylcholine acyltransferase 2 in osteoblastic differentiation of C2C12 cells.
S. Tabe, H. Hikiji, T. Hashidate-Yoshida, H. Shindou, T. Shimizu, and K. Tominaga
FEBS Open Bio, **14**, 1490-1502, doi:10.1002/2211-5463.13845 (2024)
- (13) Catalytic asymmetric Mannich-type reaction of α -haloacetonitriles.
A. Saito and M. Shibasaki
Org. Lett., **26**, 7981-7986. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.4c02505> (2024)

- (14) Copper-catalyzed direct asymmetric aldol reaction of glycine Schiff bases to access syn- β -hydroxy- α -amino esters.
T. Takeuchi and M. Shibasaki
Org. Lett., 26, 7546-7550. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.4c03085>
(2024)
- (15) Quality evaluation of gentamicin sulfate reference standards in Japanese Pharmacopoeia using hydrophilic Interaction chromatography combined with tandem mass spectrometry.
K. Maekawa, R. Sawa, M. Matsui, T. Konda, Y. Kubota, A. Matsuo, A. Maeda, C. Takahashi, T. Tanimoto, Y. Nakagawa, S. Yoneda, Y. Mori, and S. Suzuki
J AOAC Int., 107, 234-241. doi: 10.1093/jaoacint/qsad135 (2024)
- (16) Impaired glycosylation of gastric mucins drives gastric tumorigenesis and serves as a novel therapeutic target.
J. Arai, Y. Hayakawa, H. Tateno, K. Murakami, T. Hayashi, M. Hata, Y. Matsushita, H. Kinoshita, S. Abe, K. Kurokawa, Y. Oya, M. Tsuboi, S. Ihara, R. Niikura, N. Suzuki, Y. Iwata, T. Shiokawa, C. Shiomi, C. Uekura, K. Yamamoto, H. Fujiwara, S. Kawamura, H. Nakagawa, S. Mizuno, T. Kudo, S. Takahashi, T. Ushiku, Y. Hirata, C. Fujii, J. Nakayama, S. Shibata, S. Woods, D. L. Worthley, M. Hatakeyama, T. C. Wang, and M. Fujishiro
Gastroenterology, 167, 505-521, doi: 10.1053/j.gastro.2024.03.037 (2024)
- (17) Synthesis and biochemical characterization of naphthoquinone derivatives targeting bacterial histidine kinases.
T. Ishikawa, Y. Eguchi, M. Igarashi, T. Okajima, K. Mita, Y. Yamasaki, K. Sumikura, T. Okumura, Y. Tabuchi, C. Hayashi, M. Pasqua, M. Coluccia, G. Prosseda, B. Colonna, C. Kohayakawa, A. Tani, JI. Haruta, and R. Utsumi
J. Antibiot., 77, 522–532, <https://doi.org/10.1038/s41429-024-00726-2>
(2024)
- (18) Antiproliferative activities through accelerating autophagic flux by basidalin and its analogs in human cancer cells.
T. Matagawa, Y. Sasazawa, K. Agui, M. Fujimaki, S. Kawano, A. Ogura, KI. Takao, M. Igarashi, and S. Simizu
Bioorg Med Chem Lett., 104, 129713. doi: 10.1016/j.bmcl.2024.129713
(2024)

- (19) Direct visualization of ribosomes in the cell-free system revealed the functional evolution of aminoglycoside.
J. Tomono, K. Asano, T. Chiashi, M. Suzuki, M. Igarashi, Y. Takahashi, Y. Tanaka, and T. Yokoyama
J. Biochem., 175, 587-598. doi: 10.1093/jb/mvae002 (2024)
- (20) Antitumor activities of anti-CD44 monoclonal antibodies in mouse xenograft models of esophageal cancer.
K. Ishikawa, H. Suzuki, T. Ohishi, T. Nakamura, M. Yanaka, G. Li, T. Tanaka, A. Ohkoshi, M. Kawada, M. K. Kaneko, Y. Katori, and Y. Kato
Oncol Rep., 52, 147. doi: 10.3892/or.2024.8806. (2024)
- (21) Enhanced anticancer activity of 7MeERT over Ertredin: a comparative study on cancer cell proliferation and NDUFA12 binding.
S. Atsumi, C. Nosaka, T. Onodera, H. Adachi, T. Watanabe, M. Kawada, M. Shibuya, S. I. Park, and H. J. Kwon
Biomolecules, 14, 1197. <https://doi.org/10.3390/biom14091197> (2024)
- (22) *Pyricularia oryzae* enhances *Streptomyces griseus* growth via non-volatile alkaline metabolites.
R. Sugita, T. Arazoe, T. Motoyama, H. Osada, T. Kamakura, K. Kuramochi, and Y. Furuyama
Environmental Microbiology Reports, 16:e70012.
<https://doi.org/10.1111/1758-2229.70012> (2024)
- (23) Hepatocyte Period 1 dictates oxidative substrate selection independent of the core circadian clock.
J. Sun, Y. Zhang, J. Adams, C. Higgins, S. Kelly, H. Zhang, K. Cho, U. Johnson, B. Swarts, S. Wada, G. Patti, L. Shriver, B. Finck, E. Herzog, and B. DeBosch
Cell Reports, [https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247\(24\)01216-6](https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(24)01216-6) (2024)
- (24) *Spencermartinsiella japonica* f.a., sp. nov., a novel yeast species isolated from biofilm in a reverse osmosis system.
H. Doi, A. Mishima, and R. Ikeda
Mycoscience, 65, 224-227, doi: 10.47371/mycosci.2024.05.004 (2024)
- (25) PP2A negatively regulates NK cell T-bet expression and anti-tumor effector function.
Y. Shinzawa, D. Hara, Y. Shinguryo, S. Yokoyama, M. Kawada, and Y. Hayakawa

- Int Immunol., 37, 97-107, doi: 10.1093/intimm/dxae057 (2024)
- (26) A cancer-specific anti-podoplanin monoclonal antibody, PMab-117-mG2a exerts antitumor activities in human tumor xenograft models.
T. Tanaka, H. Suzuki, T. Ohishi, M. K. Kaneko, and Y. Kato
Cells, 13, 1833, <https://doi.org/10.3390/cells13221833> (2024)
- (27) Protein phosphatase 2A inhibitor modulates natural killer cell homeostasis in peripheral tissues.
Y. Shinzawa, S. Sasaki, S. Iwabuchi, S. Hashimoto, M. Kawada, and Y. Hayakawa
Biochemical and Biophysical Research Communications, 741, 151020, <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2024.151020> (2024)
- (28) In2Q2: a new entry of 16-membered tetraazamacrocyclic concatenating indole and quinoline units.
K. Kihara, T. Kobayashi, W. Xu, and N. Kumagai
Chem. Eur. J., 30, doi.org/10.1002/chem.202304176 (2024)
- (29) The UFM1 system: working principles cellular functions, and pathophysiology.
M. Komatsu, T. Inada, and N. N. Noda
Molecular Cell, 2024, 84, <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2023.11.034> (2024)
- (30) Structural view on autophagosome formation.
N. N. Noda
FEBS Letters, 598, 84-106, doi:10.1002/1873-3468.14742 (2024)
- (31) Aspirin modulates generation of procoagulant phospholipids in cardiovascular disease, by regulating LPCAT3.
M. B. Prott, V. J. Tyrrell, A. A. Hajeyah, B. Morgan, D. Costa, Y. Li, A. Choudhury, R. Mitra, D. Bosanquet, A. Reed, I. K. Denisenko, K. Nagata, H. Shindou, B. F. Cravatt, A. W. Poole, T. Shimizu, Z. Yousef, P. W. Collins, and V. B. O'Donnell, Journal of Lipid Research, 66, 100727, <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2024.100727> (2025)
- (32) Violaceoid F induces nuclear translocation of FOXO3a by inhibiting CRM1 via a novel mechanism and suppresses HeLa cell growth.
N. Watanabe, E. Sanada, A. Okano, T. Nogawa, N. S. Lai, Y. Mazaki, M. Muroi, Y. Yashiroda, M. Yoshida, and H. Osada
FEBS Letter, 599, 755-765, doi:10.1002/1873-3468.15085 (2024)
- (33) Construction and stability of all-in-one adenovirus vectors simultaneously

- expressing four and eight multiplex guide RNAs and Cas9 nickase.
 T. Nakahara, H. Tabata, Y. Kato, R. Fuse, M. Nakamura, M. Yamaji, N. Hattori, T. Kiyono, I. Saito, and T. Nakanishi
Int. J. Mol. Sci., **25**, 8783, <https://doi.org/10.3390/ijms25168783> (2024)
- (34) Thiazoplanomicin, a new thiazolyl peptide antibiotic from the leaf-litter actinomycete *Actinoplanes* sp. MM794L-181F6.
 Y. Takehana, H. Muramatsu, M. Hatano, Y. Ishizaki, M. Umekita, Y. Shibuya, C. Hayashi, T. Kimura, T. Takeuchi, K. Shimuta, R. Sawa, and M. Igarashi
J. Antibiot., **78**, 14-25, doi: 10.1038/s41429-024-00783-7 (2025)
- (35) DiQuinoline-MonoQuinazoline: a flat proton binder and its application as a polyaromatic hydrocarbon scavenger and G4 ligand.
 T. Karimata, W. Xu, and N. Kumagai
Chem. Eur. J., **31**, e202404335, doi.org/10.1002/chem.202404335 (2025)
- (36) Chemical biology research in RIKEN NPDepo aimed at agricultural applications.
 H. Osada
Proc. Jpn. Acad., Ser. B, **31**, 8-31, <http://dx.doi.org/10.2183/pjab.101.003> (2025)
- (37) Mechanisms of autophagosome formation.
 Y. Fujioka and N. N. Noda
Proc. Jpn. Acad., Ser. B, **101**, 32-40, <http://dx.doi.org/10.2183/pjab.101.005> (2025)
- (38) Antitumor activities of a humanized cancer-specific anti-HER2 monoclonal antibody, humH2Mab-250 in human breast cancer xenografts.
 M. K. Kaneko, H. Suzuki, T. Ohishi, T. Nakamura, M. Yanaka, T. Tanaka, and Y. Kato
Int. J. Mol. Sci., **26**, 1079, <https://doi.org/10.3390/ijms26031079> (2025)
- (39) Direct catalytic asymmetric conjugate addition of benzofuran-3(2H)-ones to α , β -unsaturated thioamides: stereodivergent synthesis of rocaglaol.
 S. Samanta, H. Noda, T. Watanabe, J. Cui, and M. Shibasaki
Angewandte Chemie International Edition, **64**, e202415805.
 doi : 10.1002/anie.202415805 (2025)
- (40) Identification of glycogen synthase kinase 3 α / β as a host factor required for hepatitis B virus transcription using high-throughput screening.

- H. Nishitsuji, Y. Naito, Y. Murakami, M. Sugiyama, M. Mizokami, I. Shoji, T. Murata, and K. Shimotohno
Hepatology, doi : 10.1097/HEP.0000000000001239 (2025)
- (41) Attenuated growth factor signaling during cell death initiation sensitizes membranes towards peroxidation.
A. Gollowitzer, H. Pein, Z. Rao, L. Waltl, L. Bereuter, K. Loeser, T. Meyer, V. Jafari, F. Witt, R. Winkler, F. Su, S. Große, M. Thürmer, J. Grandner, M. Hotze, S. Harder, L. Espada, A. Magnutzki, R. Gstir, C. Weinigel, S. Rummler, G. Bonn, J. Pachmayr, M. Ermolaeva, T. Harayama, H. Schlüter, C. Kosan, R. Heller, K. Thedieck, M. Schmitt, T. Shimizu, J. Popp, H. Shimdou, M. Kwiatkowski, and A. Koeberle
Nature Communications, 16, 1774, <https://doi.org/10.1038/s41467-025-56711-2> (2025)
- (42) Novobiocin primarily targets ParE in *Neisseria gonorrhoeae*.
Y. Ishizaki, C. Hayashi, K. Matoba, and M. Igarashi
J. Antibiot., 78, 159-165, <https://doi.org/10.1038/s41429-024-00797-1> (2025)
- (43) BIL7 enhances plant growth by regulating the transcription factor BIL1/BZR1 during brassinosteroid signaling.
T. Miyaji, A. Yamagami, Y. Nakamura, K. Nishida, R. Tachibana, S. Surina, S. Fujioka, M. G. Hourquet, S. M. Garcia, S. Nosaki, T. Miyakawa, M. Tanokura, M. Matsui, H. Osada, K. Shinozaki, T. Asami, and T. Nakano
The Plant Journal, 121, e17212, doi: 10.1111/tpj.17212 (2025)
- (44) Discovery of niclosamide as a p300/transcription factor protein-protein interaction inhibitor.
D. Fitriastuti, K. Miura, S. Okada, H. Hirano, H. Osada, and H. Nakamura
Bioorg Med Chem., 121, 118114. doi: 10.1016/j.bmc.2025.118114 (2025)
- (45) Creation of a macrolide antibiotic against non-tuberculous *Mycobacterium* using late-stage boron-mediated aglycon delivery.
Y. Isozaki, T. Makikawa, K. Kimura, D. Nishihara, M. Fujino, Y. Tanaka, C. Hayashi, Y. Ishizaki, M. Igarashi, T. Yokoyama, K. Toshima, and D. Takahashi
Sci Adv., 11, eadt2352. doi: 10.1126/sciadv.adt2352 (2025)
- (46) Claudin-11 enhances Invasive and metastatic abilities of small-cell lung cancer through MT1-MMP activation.
S. Sakamoto, H. Inoue, T. Takino, Y. Kohda, J. Yoshida, S. Ohba, I. Usami,

T. Suzuki, M. Kawada, and M. Hatakeyama
Cancer Science, doi: 10.1111/cas.70038 (2025)

(2) 著書・編集・監修等

- (1) マクマリー 有機化学 – 生体反応へのアプローチ
監訳 柴崎正勝
東京化学同人
- (2) イラストレイテッドハーパー 生化学 原書 32 版
監訳 清水孝雄 水島昇
丸善出版

(3) 招待講演

- (1) 微化研における次世代新規抗生物質の探索と天然物創薬研究
五十嵐雅之
2024 年 5 月 17 日 (理化学研究所/和光市)
- (2) Student lecture at University of Edinburgh
Roles of polyunsaturated fatty acids in vivo—from mediator to membrane
and more
Takao Shimizu
2024 年 6 月 25 日 (University of Edinburgh/Scotland)
- (3) 9th European Workshop on Lipid Mediators
Metabolism, transport and functions of DHA
Takao Shimizu
2024 年 6 月 26 日 (John McIntyre Conference Center, University of
Edinburgh/Scotland)
- (4) 日本大学生物資源科学部大学院特別講義
抗生物質開発の歴史
和田俊一
2024 年 7 月 26 日 (日本大学生物資源科学部/藤沢市)
- (5) 第 38 回日本放線菌学会大会
未利用放線菌の分離とその分類研究および学会への貢献 (功績功労賞 受賞講
演)
松本厚子
2024 年 9 月 10 日 (一橋大学 一橋講堂/千代田区)
- (6) 令和 6 年度福島県南地区化学療法研修会
福島県が生んだ著名な医学者

- 長田裕之
2024年10月1日（白河厚生総合病院 大会議室／白河市）
- (7) 医学序論連続講座「医の原点」
研究医の軌跡—自由と挑戦
清水孝雄
2024年10月3日（東京大学医学部／文京区）
- (8) 令和6年度「感染癌」全国共同拠点シンポジウム
脂質多様性の生物学—メタボリックから生体膜研究へ
清水孝雄
2024年10月7日（北海道大学医学部フラテホール／札幌市）
- (9) 日本毒性学会 付加体科学部会第2回シンポジウム
小分子化合物の可能性を信じて一牛に引かれて善光寺参り—
長田裕之
2024年10月25日（理化学研究所／和光市）
- (10) Diversity and asymmetry of membrane phospholipids
Takao Shimizu
2024年11月11日（沖縄科学技術大学院大学(OIST)／国頭郡恩納村）
- (11) 15th Korea-Japan Cancer Aging Symposium
Targeting Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Liver Stromal Cells: A
Novel Approach to Inhibiting Colorectal Cancer Liver Metastasis
Tomokazu Ohishi
2024年11月14日（THE HILL HOUSE, Yangpyeong／Korea）
- (12) 鳥取大学医学部 第43回発癌病理学セミナー
“がんを狙い撃つ” 冬虫夏草菌類を用いた天然物創薬研究
大石智一
2024年12月4日（鳥取大学医学部／米子市）
- (13) 「フェアリー化合物の科学とその応用展開」特別推進研究報告会
細胞内シグナル伝達研究で45年間
長田裕之
2024年12月4日（富士緑の休暇村／山梨県南都留郡鳴沢村）
- (14) 抗生物質ハンターたちの集い
抗生物質研究を起点にしたケミカルバイオロジー研究
長田裕之
2024年12月7日（一橋講堂／千代田区）
- (15) 埼玉大学先端産業国際ラボラトリー メディカルイノベーション研究ユニット
第30回ワークショップ

抗生物質の歴史：その登場のインパクト

和田俊一

2024年12月18日（オンライン）

- (16) 山形大学情報×マテリアル共創セミナー

計算法学と情報科学のレンズを通して眺める有機合成

野田秀俊

2025年2月7日（山形大学米沢キャンパス／米沢市）

- (17) 日本放線菌学会講演会

微生物化学に魅せられて

長田裕之

2025年2月27日（微生物化学研究所／品川区）

- (18) 日本農芸化学会・シンポジウム

イネいもち病菌の生存戦略とその制圧を目指した研究

長田裕之

2025年3月8日（札幌コンベンションセンター／札幌市）

- (19) 日本農薬学会・シンポジウム

抗いもち剤探索のケミカルバイオロジー

長田裕之

2025年3月13日（北里大学白金キャンパス／港区）

- (20) 日本技術士会環境部会3月講演会

海産廃棄物の微生物処理技術

土井宏育

2025年3月27日（機械振興会館／港区）

- (21) 日本薬学会第145回年会

触媒的不斉合成研究40年

柴崎正勝

2025年3月28日（福岡国際会議場／福岡市）

(4) 学会発表

- (1) 第22回次世代を担う有機化学シンポジウム

Development of direct catalytic asymmetric Mannich-type addition of haloacetonitriles

Akira Saito, Masakatsu Shibasaki

2024年5月31日（日本薬学会長井記念ホール／渋谷区）

- (2) 第28回日本がん分子標的治療学会学術集会

低分子化合物を用いた c-Myc を標的とする合成致死スクリーニング

山崎洋子、大庭俊一、小野寺威文、小野寺理恵、川田 学、畠山昌則、熊谷直哉、百瀬 功

2024年6月20日（有明セントラルタワー ホール&カンファレンス/江東区）

(3) 第28回日本がん分子標的治療学会学術集会

オンコスタチン M はすい臓がん細胞の vandetanib 耐性を誘導する

立田大輔、吉田潤次郎、大石智一、川田 学

2024年6月20日（有明セントラルタワー ホール&カンファレンス/江東区）

(4) 第28回日本がん分子標的治療学会学術集会

冬虫夏草類の培養液を用いた抗がん剤 in vivo スクリーニング系の構築

大石智一、安達勇光、大庭俊一、橋本奈々、井上裕幸、原川晃子、吉田潤次郎、立田大輔、木村智之、澤 竜一、百瀬 功、畠山昌則、川田 学

2024年6月20日（有明セントラルタワー ホール&カンファレンス/江東区）

(5) 第28回日本がん分子標的治療学会学術集会

神経膠芽腫における Ertredin 誘導体による EGFRvIII 非定型的飲作用誘導機構の検討

渥美園子、野坂千里、澁谷正史、櫻井宏明、Ho Jeong Kwon、川田 学

2024年6月20日（有明セントラルタワー ホール&カンファレンス/江東区）

(6) 第28回日本がん分子標的治療学会学術集会

アミノ酸欠乏環境で高発現するがん特異的代謝遺伝子の発現制御機構の解明

小野寺威文、大庭俊一、川田 学、畠山昌則、百瀬 功

2024年6月21日（有明セントラルタワー ホール&カンファレンス/江東区）

(7) 第28回日本がん分子標的治療学会学術集会

CAF によって誘導される膵癌細胞の SUSD2 は integrin 経路を制御してがん細胞の浸潤能を増強する

吉田潤次郎、百瀬 功、大石智一、大庭俊一、立田大輔、川田 学

2024年6月21日（有明セントラルタワー ホール&カンファレンス/江東区）

(8) 第33回日本がん転移学会学術集会

小細胞肺がんの自然転移モデルにおいて浸潤能及び転移形成能を増強するクローデイン

坂本修一、滝野隆久、井上裕幸、幸田泰子、大庭俊一、吉田潤次郎、宇佐美伊保美、川田 学、畠山昌則

2024年6月27日（奈良春日野国際フォーラム/奈良市）

(9) 第33回日本がん転移学会学術集会

CAF によって誘導される膵癌細胞の SUSD2 は integrin-FAK 経路を増強する

吉田潤次郎、百瀬 功、大石智一、大庭俊一、立田大輔、川田 学

- 2024年6月28日（奈良春日野国際フォーラム／奈良市）
- (10) 第124回有機合成シンポジウム
Direct Catalytic Enantioselective Conjugate Addition of α -Substituted Benzyl Nitriles to Alkyl Acrylates
Sadhanendu Samanta, Jin Cui, Yasunari Otsuka, Takumi Watanabe, Masakatsu Shibasaki
- 2024年6月28日（北海道大学フロンティア応用科学研究棟／札幌市）
- (11) 第76回日本細胞生物学会大会 シンポジウム「非モデル生物のイメージング」
眠り病原虫の小胞体ホメオスタシスと分泌系オルガネラ構築におけるイメージング
二瓶浩一、中西雅之、飯島正富、五十嵐雅之、清水孝雄
- 2024年7月18日（つくば国際会議場／つくば市）
- (12) デジタル化による高度精密有機合成の新展開 第6回成果報告会
プログラマブル触媒とデータ科学の融合で拓く化学選択的反応の開発
野田秀俊
- 2024年9月6日（横浜国立大学教育文化ホール／横浜市）
- (13) 第38回日本放線菌学会大会
分子系統と二次代謝遺伝子クラスター
村松秀行、五十嵐雅之
- 2024年9月10日（一橋大学 一橋講堂／千代田区）
- (14) 第38回日本放線菌学会大会
落葉由来放線菌 *Actinoplanes* sp. MM794L-181F6 株由来新規チアゾール含有環状ペプチド *thiazoplanomicin* は強力な抗淋菌活性を示す
竹花康弘、村松秀行、石崎仁將、波多野和樹、梅北まや、澁谷優子、林 千草、木村智之、竹内倫文、志牟田 健、澤 竜一、五十嵐雅之
- 2024年9月10日（一橋大学 一橋講堂／千代田区）
- (15) 第38回日本放線菌学会大会
カナマイシン生産放線菌の遺伝子増幅機構を利用したカプラザマイシン高生産株の作出
石崎仁將、高橋清香、波多野和樹、梅北まや、五十嵐雅之
- 2024年9月10日（一橋大学 一橋講堂／千代田区）
- (16) 第83回日本癌学会学術総会
Promoting Non-Canonical Endocytosis through AMPK Activation by Ertredin analogues: Towards Enhancing EGFR-ADC Efficacy.
Sonoko Atsumi, Chisato Nosaka, Masabumi Shibuya, Ho Jeong Kwon, Hiroaki Sakurai, Manabu Kawada

- 2024年9月19日（福岡国際会議場・マリンメッセ福岡／福岡市）
- (17) 第83回日本癌学会学術総会
Analysis of oncostatin M-mediated vandetanib resistance in pancreatic cancer cells.
Daisuke Tatsuda, Junjiro Yoshida, Tomokazu Ohishi, Manabu Kawada
2024年9月20日（福岡国際会議場・マリンメッセ福岡／福岡市）
- (18) 第83回日本癌学会学術総会
CAFs-induced SUSD2 in pancreatic cancer cells enhances integrin-FAK signaling.
Junjiro Yoshida, Tomokazu Ohishi, Daisuke Tatsuda, Shun-ichi Ohba, Hiroyuki Inoue, Isao Momose, Manabu Kawada
2024年9月21日（福岡国際会議場・マリンメッセ福岡／福岡市）
- (19) 第83回日本癌学会学術総会
A claudin family gene that promotes invasion and metastasis in an orthotopic transplantation model of SCLC.
Shuichi Sakamoto, Takahisa Takino, Hiroyuki Inoue, Yasuko Kohda, Shunichi Ohba, Junjiro Yoshida, Ihomi Usami, Manabu Kawada, Masanori Hatakeyama
2024年9月21日（福岡国際会議場・マリンメッセ福岡／福岡市）
- (20) 第83回日本癌学会学術総会
Mechanism underlying cancer-specific aberrant expression of a metabolic gene under nutrient depletion.
Takefumi Onodera, Shuichi Sakamoto, Manabu Kawada, Isao Momose, Masanori Hatakeyama
2024年9月21日（福岡国際会議場・マリンメッセ福岡／福岡市）
- (21) 第83回日本癌学会学術総会
Exploration of novel drug discovery seeds using Cordyceps species and its derivatives in an in vivo mouse tumor model.
Tomokazu Ohishi, Hayamitsu Adachi, Shunichi Ohba, Nana Hashimoto, Hiroyuki Inoue, Akiko Harakawa, Junjiro Yoshida, Daisuke Tatsuda, Tomoyuki Kimura, Ryuichi Sawa, Isao Momose, Masanori Hatakeyama, Manabu Kawada
2024年9月21日（福岡国際会議場・マリンメッセ福岡／福岡市）
- (22) 第53回複素環化学討論会
新奇抗菌性天然物 cycloimidamicin A の触媒的不斉全合成研究
阿部 光、坂下千春、石崎仁將、五十嵐雅之、渡辺 匠、柴崎正勝

- 2024年10月10日 (KDDI 維新ホール/山口市)
- (23) 2024年度 火力原子力発電大会 (中部大会)
陸揚げした海産廃棄物の微生物処理
土井宏育
2024年10月24日 (名古屋国際会議場/名古屋市)
- (24) 第50回反応と合成の進歩シンポジウム
外輪型二核金属錯体の精密設計と触媒反応への展開
野田秀俊、Ramasamy Manoharan、Xinxin Tang、柴崎正勝
2024年10月27日 (神戸国際会議場/神戸市)
- (25) 第50回反応と合成の進歩シンポジウム
銅触媒を用いた β -ヒドロキシ- α -アミノエステルの不斉合成：
「チアゾイル抗生物質ノカチアシンIの全合成へのアプローチ」
竹内倫文、柴崎正勝
2024年10月28日 (神戸国際会議場/神戸市)
- (26) 国際ケミカルバイオロジー学会 ICBS2024
Nuclear translocation of FOXO3a by violaceoid F through the inhibition of CRM1 via a novel mechanism suppresses cancer cell growth
Nobumoto Watanabe, Emiko Sanada, Akiko Okano, Toshihiko Nogawa, Ngit Shin Lai, Yui Mazaki, Makoto Muroi, Yoko Yashiroda, Minoru Yoshida, Hiroyuki Osada
2024年10月28日 (トロント大学 Peter Gilgan Centre/Toronto, Canada)
- (27) 国際ケミカルバイオロジー学会 ICBS2024
Identification of malic enzyme 2 inhibitors by chemical arrays
Makoto Kawatani, Kaori Honda, Yumi Sato, Emiko Sanada, Makoto Muroi, Naoshi Dohmae, Hiroyuki Osada
2024年10月29日 (トロント大学 Peter Gilgan Centre/Toronto, Canada)
- (28) 第71回日本ウイルス学会学術集会
レポーター遺伝子をコードするHBV pgRNA 導入細胞における粒子産生
山崎 学、西辻裕紀、滝沢直己、村田貴之、岩田由紀子、杉山真也、溝上雅史、勝二郁夫、下遠野邦忠
2024年11月5日 (ウイנקあいち/名古屋市)
- (29) 第71回日本ウイルス学会学術集会
A型インフルエンザウイルス感染細胞におけるウイルス液滴形成と分節集合
滝沢直己
2024年11月6日 (ウイנקあいち/名古屋市)
- (30) 第47回日本分子生物学会年会

微化解化合物ライブラリーを利用した妊娠期原虫感染症創薬における分子基盤の構築

二瓶浩一、土井宏育、五十嵐雅之、Nanang Rudianto Ariefta、西川義文

2024年11月27日（福岡国際会議場・マリンメッセ福岡／福岡市）

(31) 第47回日本分子生物学会年会

インフルエンザウイルス液滴における分節化ゲノム集合

滝沢直己

2024年11月28日（福岡国際会議場・マリンメッセ福岡／福岡市）

(32) Ribosome meering 2024 in JAPAN

A new class of antibiotics, Cycloimidamicins inhibit tRNA translocation by targeting a novel site formed by translation components transiently

Atsushi Tsugita, Tatsuaki Kurata, Yoshimasa Ishizaki, Yoshikazu Tanaka, Shintaro Iwasaki, Masayuki Igarashi and Takeshi Yokoyama

2024年12月2～4日（東京大学医科学研究所講堂／港区）

(33) 学術変革領域A「デジタル有機合成」第7回成果報告会

配座制御型ロジウム二核錯体の合成および触媒応用

野田秀俊

2025年1月30日（秋保リゾートホテル／仙台市）

(34) 日本農芸化学会2025年度札幌大会

甘茶イソクマリン類の新型コロナウイルス感染阻害機構の推定

矢野 明、Mirza S. Baig、結城彩花、吉田潤次郎、立田大輔、川田 学、白石朗子、Faaiza Siddiqi、Ayushi Yadav、大石智一

2025年3月8日（札幌コンベンションセンター／札幌市）

(35) 第94回日本寄生虫学会大会

トリパノソーマ初期分泌経路のオルガネラ形成における分子基盤の解明

二瓶浩一、中西雅之、土井宏育、五十嵐雅之、清水孝雄

2025年3月18日（大阪大学コンベンションセンター・吹田キャンパス／吹田市）

(36) 日本薬学会第145回年会

Conformationally Constrained Paddlewheel Dironium Complexes: Design, Synthesis and Applications

Manoharan Ramasamy, Noda Hidetoshi, Shibasaki Masakatsu

2025年3月27日（マリンメッセ福岡／福岡市）

(37) 日本薬学会第145回年会

新規抗菌性天然物 cycloimidamicin A の触媒的不斉全合成研究

阿部 光、坂下千春、駒形万喜子、石崎仁将、五十嵐雅之、渡辺 匠、柴崎正勝

- 2025年3月28日（福岡国際会議場／福岡市）
- (38) 日本薬学会第145回年会
Combining Explainable Machine Learning and Computational Chemistry to Extract Chemical Insights from Catalytic Nitrene Transfer Reaction
Ajijur Rahaman, Hidetoshi Noda, Masakatsu Shibasaki
2025年3月28日（福岡国際会議場／福岡市）
- (39) 日本薬学会第145回年会
新規抗菌性天然物 cycloimidamicin A の非天然型アミノ酸成分の部分合成
駒形万喜子、阿部 光、坂下千春、石崎仁将、五十嵐雅之、渡辺 匠、柴崎正勝
2025年3月28日（マリンメッセ福岡／福岡市）
- (40) 日本薬学会第145回年会
含フッ素アルキルニトリルを用いた触媒的不斉付加反応の開発
齊藤 誠、柴崎正勝
2025年3月29日（福岡国際会議場／福岡市）
- (41) 日本薬学会第145回年会
チアゾリル抗生物質ノカチアシン I の合成研究
竹内倫文、柴崎正勝
2025年3月29日（福岡国際会議場／福岡市）

(5) ニュースリリース

- (1) 4月1日付で、微生物化学研究所特任部長として長田裕之博士と小田吉哉博士が就任
2024年4月1日
- (2) 4月1日付で、有機合成研究部と創薬化学研究部が統合され、化学部に
2024年4月1日
- (3) 微生物化学研究所におけるエボラウイルス創薬研究の開始およびその安全性について
2024年9月9日
- (4) BioJapan2024に出展
2024年10月4日
- (5) 研究組織、第2生物活性研究部に特任部長長田裕之博士の研究室、長田ユニットのページをホームページに新規に追加
2025年1月6日
- (6) 博士研究員募集について
2025年2月28日
- (7) 選択的な糖修飾法を用いて肺非結核性抗酸菌症の治療薬候補を開発

—薬剤耐性菌に有効となる新規抗菌薬開発に期待—
2025年3月6日

(6) 新聞報道等

今年度は無し。

(7) 受賞

(1) JA Ōmura Award 2023

木村智之 分子構造解析部上級研究員

(2) 日本海水学会 Editorial Achievement Award

土井宏育 沼津支所上級研究員