

事業報告書の附属明細書

1. 薬剤の開発研究

(1) チルジピロシン (P-MT、製品名 : Zuprevo)

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

(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。(第2生物活性研究部、創薬化学研究部、国内外企業、米国国立衛生研究所、米国コロラド州立大)

(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合成ルートの検討を進めた。(創薬化学研究部)

(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 C の開発に向け、所内各研究部ならびに国内外の研究機関との共同研究を行っている。本化合物は単剤でマウスの MRSA 全身感染モデルにおいて第 1 選択薬であるバンコマイシンと同等の優れた治療効果を示すことが大きな特徴である。本化合物は既存薬とは異なる基質を標的

としており、その生物物理学的相互作用について国内研究機関と共同研究を継続して進めた。さらにベータラクタム剤（ペナム、セフェム、カルバペネム）と併用することで *in vitro* で相乗的に強い抗菌活性を示すことを見いだしたため、マウスの MRSA の感染モデルを用いて併用療法における治療効果の検討を開始した。また、並行してトリプロペプチンの半合成誘導体を用いて構造活性相関研究、相乗性の機序解析をすすめた。（第2生物活性研究部、動物施設、創薬化学研究部、国内研究機関、海外大学）

(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。（第2生物活性研究部、分子構造解析部、創薬化学研究部、東京工業大、理研）

2. 薬剤開発に向けた基礎研究

2.1 抗感染症薬

(1) 抗菌薬の探索研究

- 1) MRSA-VRE 評価系、アミノグリコシド耐性菌評価系、クロストリジウム評価系、ヘリコバクターピロリ評価系、抗酸菌評価系等の各種評価系を用い抗生物質の評価を行った。（第2生物活性研究部）
- 2) 前年度に引き続き、16S rRNA メチラーゼ産生アミノグリコシド系抗生物質耐性菌を導入し、新規アミノグリコシド系抗生物質の探索及び新規誘導体の合成とその評価研究を行なった。（第2生物活性研究部、創薬化学研究部、国立国際医療研究センター）
- 3) 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。（第2生物活性研究部、分子構造解析部、創薬化学研究部、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。(第2生物活性研究部、岡山大、近畿大)
 - 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。(第2生物活性研究部、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、第1生物活性研究部、第2生物活性研究部)
- (2) 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。微生物培養物より同定した新規化合物について、その阻害機構を解析した。(第2生物活性研究部、第3生物活性研究部、北里大)
- (3) 抗B型肝炎ウイルス剤の探索研究
B型肝炎ウイルスのゲノム複製機構を阻害する化合物を探索するために、アデノウイルスベクターを用いたウイルス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。阻害活性を示す化合物については作用機序解析を進めている。(第2生物活性研究部、第3生物活性研究部、東京大・医科学研究所)

2.2 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、経口投与で有効性を示すボロン酸型プロテアソーム阻害剤を得た。さらに多発性骨髄腫移植マウスにおいて経口投与で強い抗腫瘍活性を示した。(沼津支所、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
栄養飢餓状態のがん細胞に選択的な細胞死を誘導する化合物を得た。さらに本化合物の作用機序解析を行った。(第1生物活性研究部、沼津支所、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い、*in vitro* および *in vivo* による生物活性を調べた。(第1生物活性研究部、沼津支所、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た。また、前立腺がんにも薬剤耐性をもたらす AR バリエントを標的にした探索系を構築し、スクリーニングを開始した。(第1生物活性研究部、沼津支所、動物施設、有機合成研究部)
- (5) がん-間質相互作用を利用した抗がん剤の探索研究
がん細胞と間質細胞における相互作用を利用し、新たながん治療のための分子標的の研究を行うとともに、この相互作用を制御する低分子化合物の探索研究を継続している。これまでの解析から、ハウスキーピングタンパクの GAPDH ががん細胞の増殖を抑制する活性を有することを明らかにした。そこで、GAPDH の配列から同活性を発揮するペプチドの創製を行なっている。また、胃がん細胞と間質細胞の共培養スクリーニング系から発見した新規化合物インターベノリンについては、抗がん活性の作用機構の解析を行なうとともに、新たな活性として抗ピロリ菌活性についても誘導体の開発を通して検討している。(第1生物活性研究部、沼津支所、動物施設、有機合成研究部、東京薬科大)
- (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。作用機構および選択性の解析を行なうとともに、ヒトキメラ化を行なった。(沼津支所、国内企業、東北大)
- (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行い、低分子化合物を得た。活性物質の作用機構を解析するとともに、誘導体化によってより強力な抗がん活性を示す化合物の創製を行なっている。(第1生物活性研究部、有機合成研究部)

2.3 医薬品の全世界的供給を目指した合成

(1) 医薬品および有用生物活性物質の触媒的不斉合成法の開発

- 1) 触媒的不斉ダイレクトアルキニル化反応により、抗マラリア薬 KAE609 の触媒的不斉全合成を達成した。(有機合成研究部)
- 2) 前立腺がん細胞の増殖を抑制する Resormycin および Androprostamine A の合成法を確立した。(有機合成研究部)

(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 核金属触媒の新規調製法として、安価な $\text{NdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 、 NaO^tBu を原料とする実用的な方法を確立した。新調製法による触媒は既存のものと同等の触媒性能を有しており、フロー合成にも適用可能であることを確認した。(有機合成研究部)

(3) 協奏機能型触媒を利用し、N-アルキリデンアセトニトリル・不飽和ブチロラクタムの二種の求核種前駆体を用いる高難度なケチミンへの触媒的不斉 Mannich 型反応を達成した。これらは光学活性 α -アミノ- β -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。(有機合成研究部)

(4) アミドのエノラートの触媒的発生法を機軸とする光学活性含フッ素化合物群の環境調和型合成法を確立した。(有機合成研究部)

(5) カルボン酸とアミンからの脱水による触媒的なアミド形成反応に有効な新規ホウ素触媒骨格を見いだした。(有機合成研究部)

2.4 ウイルス疾患の発症機構解明の基礎研究およびその応用

(1) 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。(第3生物活性研究部)

- 2) 薬剤を体内に効果的に運搬するためのdrug delivery system (DDS)を開発するために、上記PV外殻ペプチドの細胞指向性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。(第3生物活性研究部)

(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取り込まれるのに必要な配列について解析を行った。また、昨年度に引き続き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阻害剤を用いて検討を行っている。(第3生物活性研究部)

(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。その結果、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、HIV 患者の新たな免疫状態の把握法であることを見出し、論文発表を行った。現在、国立感染症研究所、東京大学医科学研究所附属病院との共同研究で、臨床検査法開発を目指した基盤研究を引き続き進めている。(第3生物活性研究部)

(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、構築した評価系を用いた化合物ライブラリーおよび微生物培養液のスクリーニングを進め、ウイルスゲノム複製の分子基盤に迫るための化合物の取得を目指している。さらに、見出した化合物については、その作用機序について解析を進めている。(第3生物活性研究部、東京大・医科学研究所)

2.5 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。キナーゼの活性本体である Atg1 について、全長蛋白質を昆虫細胞から大量調製する系を確立した。さらに得られた全長 Atg1 を用いて、野生型と同等の Atg1 複合体を *in vitro* で再構成することに成功した。(分子構造研究部)

(2) アミノペプチダーゼ I (Ape1) は受容体蛋白質 Atg19 により認識されることで、オートファゴソーム内に選択的に隔離される。昨年度得られた構造情報に基づき

機能解析を進めた結果、Atg19はApe1の凝集体表面特異的に結合すること、その結果Ape1凝集体のサイズを負に制御し、オートファゴソーム内に取り込まれるのに適したサイズに制御していることを明らかにした。(分子構造研究部)

- (3) オートファジーに必須でありかつ構造機能情報がほとんど得られていない難発現性Atg因子群 (Atg2, Atg9, Atg11) について、昆虫細胞発現系および出芽酵母発現系を活用することで大量発現系の構築に成功した。さらに構造機能解析に供しうる、十分な純度まで精製可能な系を確立した。(分子構造研究部)

2.6 昆虫プロジェクト

冬虫夏草などの昆虫病原糸状菌に関する研究

- (1) 生理活性物質の探索源となる冬虫夏草を中心とした昆虫病原糸状菌の採取、分離、培養を行い、代謝産物ライブラリーを拡充するとともにエピジェネティクスを介した代謝産物の多様化の検討を行った。(沼津支所)

2.7 難治性神経筋疾患治療薬

難治性神経筋疾患に対する治療薬を目指した基盤研究

1. 神経筋疾患に共通する病態の一つとして神経筋接合部の脆弱がある。本研究では、神経筋接合部の足場となるアセチルコリンレセプターの凝集活性を向上させる化合物を探索するスクリーニングを行っている。本年度において、微生物培養物から目的の活性を有するブロス1株を見出し、現在、その活性評価及び活性物質の精製を行っている。(第3生物活性研究部、東京大・医科学研究所)
2. 難治性神経筋疾患である脊髄性筋萎縮症(SMA)の新しい治療法開発を目指した多施設共同医師主導治験の実施研究に参画し、先行研究にて独自に開発したSMA原因遺伝子産物であるSMN蛋白質の測定法を用いて、治験サンプルの測定を行っている。さらに、これらの研究を基に、新規SMA薬探索スクリーニング系の構築を進めている。(第3生物活性研究部、東京女子医科大)

3. 生物資源供給、生理活性物質のライブラリー化

3.1 生物資源の供給

- (1) 菌培養抽出液の提供

放線菌と細菌を合わせて2,058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2,764サンプルを所内および所外の共同研究先へ提供した。(第2生物活性研究部、慶応大、工学院大、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、第2生物活性研究部)

3.2 ケミカルライブラリーの構築

- (1) これまで当研究所で単離同定された天然化合物および周辺化合物、新規合成物を中心にライブラリー化を行い、新たに702物質を登録した。

(知的財産情報部、資源管理室)

- (2) 所内外へ化合物の供給を以下の通り行った。(同一物質の複数提供含む)

- ・ 所内 17サンプル(粉体)、90プレート(4710サンプル)
- ・ 所外 11サンプル(粉体)、38プレート(4212サンプル)

(知的財産情報部、資源管理室)

- (3) 化合物の周辺情報を一括管理するため、データベースソフトを導入し、再登録作業を進めると同時に、化学構造不明のものは、適宜 NMR、MS を測定する等情報の精査を実施中である。(知的財産情報部、資源管理室)

3.3 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。いままで、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。

(資源管理室)

4. 環境関連

4.1 環境問題に対する微生物の利用

発電所等で陸揚げされたクラゲ類の処理の検討(分解と排水処理)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(沼津支所、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)

4.2 セシウム、ストロンチウムの防除剤の探索

国内で採集した担子菌 *Pisolithus orientalis* 子実体から既知の Cs 選択的捕である Norbadione A を微量単離し、樹脂担持法により Cs 回収モデル実験を行い Cs 回収が可能であることを示した。*Pisolithus orientalis* の液体培養を行い、フラスコ培養条件検討の結果 Norbadione A は培地中のカリウム濃度を適度に減じた培地で培養することで最大 $150 \mu\text{g/mL}$ の生産性を示すことが明らかになった。

(知的財産情報部、国内大学)

5. 知的財産、広報事業

5.1 知的財産

本年度の特許出願数 16 件（国内特許 10 件、国外特許 6 件）であった。

5.2 広報事業

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

- ・年報
- ・パンフレット
- ・ホームページ
- ・ ニュースリリース

6. 学術振興

6.1 教育および研究指導

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

(1) 教育

- ・ 早期体験学習の実施（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 年生および物理化学研究室。（2015.8.27）

(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 | 12 (9) | 名 |
| ・ 大学院生 | 2 | 名 |
| ・ 修士研究員 | 2 (2) | 名 |
| ・ 卒業研究生 | 6 | 名 |
| ・ JSPS 特別研究員 | 1 (3) | 名 |

6.2 研究所講義

- 1) アジド化学を基盤とした生命科学研究に役立つ分子連結法の開発
細谷孝充 教授 (東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 生命有機化学分野)
於 微化研 (2015.4.22)
- 2) Novel Phospholipid Probes for Exploring Biomembrane Functions and Their Behavior in Model Membranes
Dr. Jin Cui (有機合成研究部)
於 微化研 (2015.5.22)
- 3) Identification of FumarateHydratase Inhibitor
竹内 倫文博士 (有機合成研究部)
於 微化研 (2015.5.29)
- 4) 単球とがん細胞相互作用は、単球分化とがん細胞浸潤を促進する
～細胞外マトリックスとの細胞接着の役割～
鴨志田剛博士 (帝京大学医学部 微生物学講座)
於 微化研沼津支所 (2015.6.4)
- 5) Unfolding the New Electronic State of Phenalenyl: From Organometallics to Spin Electronics
Prof. Swadhin Mandal (Department of Chemical Sciences, Indian Institute of Chemical Education and Research, Kolkata)
於 微化研 (2015.6.18)
- 6) 植物の免疫応答と病原菌の感染戦略
川崎 努 (近畿大学・農学部)
於 微化研 (2015.07.10)
- 7) Noncovalent Interactions in Organocatalysis
Prof. Petri M. Pihko (Jyväskylä University, Finland)
於 微化研 (2015.7.10)
- 8) Radical-based couplings towards the total synthesis of tigliane/daphnane diterpene
Daisuke Urabe, Ph.D(Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo)
於 微化研 (2015.07.30)
- 9) 海洋シアノバクテリア由来新規細胞応答制御物質の単離と機能解析
大野 修 (工学院大学・先進工学部生命化学科)
於 微化研 (2015.08.04)

- 10) 新規生理活性物質の探索法の現在地
-リボゾーム工学からゲノムマイニングまで-
小谷真也（静岡大学農学研究科助教）
於 微化研（2015.10.15）
- 11) Studies of Natural Product Synthesis – Target-Inspired Innovation
Prof. David Ransom Williams (Department of Chemistry, Indiana
University, Bloomington, Indiana, U.S.A.)
於 微化研（2015.11.12）
- 12) “C(sp³)-H Bond Functionalization Mediated by Hydride Shift/Cyclization
System
森 啓二（東京農工大学大学院工学研究院 応用化学部門准教授）
於 微化研（2015.12.07）
- 13) MAP キナーゼシグナル経路制御機構の解明と創薬への展開
～Lessons from fission yeast～
杉浦 麗子（近畿大学薬学部 分子医療・ゲノム創薬学研究室 教授）
於 微化研沼津支所（2016.1.6）
- 14) 醗酵創薬における放線菌の収集と選別
村松秀行（小林製薬）
於 微化研（2016.1.13）
- 15) Asymmetric Pd-NHC catalyzed C(sp³)-H activation: synthesis of
enantioenriched indolines.
Prof. Peter Kundig (Emeritus Professor, University of Geneva)
於 微化研（2016.2.18）
- 16) Carbene Catalysis and Breslou Intermediate
Prof. Dr. Albrecht Berkessel (Department of Chemistry University of
Cologne)
於 微化研（2016.3.23）

7. 研究助成

公益法人として、以下の助成を行った。

- | | |
|------------------------------------|----------|
| ・ 国際化学療法学会
梅沢濱夫賞 | 1,235 千円 |
| ・ 慶應義塾大学理工学部応用化学科
微生物生産物の科学的研究 | 3,000 千円 |
| ・ 公益財団法人日本感染症医薬品協会
JA Medal 寄付金 | 100 千円 |

8. 梅澤濱夫記念館の利用促進

利用促進のため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
- ・ 展示物の拡充
- ・ 外来者の見学案内

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 (本所) に設置されている平成 16 年導入の日本電子製 ECA600 核磁気共鳴装置は、分光計等更新のため平成 28 年 6 月に磁石および一部周辺機器を残して廃止した。本年度の測定数は、557 件であった。本年 10 月に新規導入された日本電子製 ECZ600R 核磁気共鳴装置の測定数は、979 件であった。平成 22 年導入の日本電子製 ECS400 核磁気共鳴装置は、新棟移転に伴い、平成 27 年 5 月に沼津支所に移設した。本装置の測定数は、1,897 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) は、新棟移転に伴い、平成 27 年 5 月に本所に移設した。本年度の測定数は、2,638 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 HD 400 型 (平成 24 年 10 月導入) は、新棟移転に伴い、平成 27 年 5 月に本所に移設した。本年度の測定数は、19,948 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 (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 4,368 件、プロテオミクスが 528 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) 平成 27 年 6 月に統合のため本所に移設した。本年度の測定数は、1,575 件であった。

(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、9,874 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、1,910 件であった。

- (4) 走査型電子顕微鏡の撮影
微生物化学研究所に設置されている日立 SU1510 型を用いて、放線菌等 6 回の撮影を行った。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) 細菌等 4 回の撮影を行った。機械は順調に運転されている。
- (6) 大型微生物培養装置
微生物化学研究所に設置されている設置されている(株)丸菱バイオエング社製 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 28 回、MPF-U3200L 型が 8 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 4 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

については、58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 15 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 18 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 3,162 件であった。

10. 微生物化学研究等に関する国際交流

- 10.1 国際学会などへの出席 (詳細は別紙に添付した)
国際学会などに参加し、研究成果の発表および研究連絡・情報交換などを行った。
- 10.2 海外よりの来訪者
- 1) Prof. Swadhin Mandal
Department of Chemical Sciences, Indian Institute of Chemical Education and Research/Kolkata
於 微化研 (2015.06.18)
 - 2) Prof. Petri M. Pihko
Jyväskylä University/Finland
於 微化研 (2015.06.18)
 - 3) Prof. David Ransom Williams
Department of Chemistry, Indiana University, Bloomington, Indiana, U.S.A.
於 微化研 (2015.11.12)
 - 4) Prof. Dr. Peter Kundig
Department of Organic Chemistry, University of Geneva
於 微化研 (2016.02.18)

5) Prof. Dr. Albrecht Berkessel

Department of Chemistry, University of Cologne

於 微化研 (2016.03.23)

11. 対外的な研究発表（論文、学会発表、新聞報道、受賞等の詳細は別紙に添付した。）

・	学会雑誌などの発表論文	40 報
・	招待講演	25 件
・	学会発表	81 件
・	特許出願 国内特許	6 件
・	特許出願 国外特許	2 件
・	受賞	1 件

別紙

(1) 学会雑誌などの発表論文

- 1) Synthesis of caprazamycin B.
H. Abe, P. Gopinath, G. Ravi, L. Wang, T. Watanabe, M. Shibasaki.
Tetrahedron Lett., 78, 3782-3785, 2015
- 2) Atg1 family kinases in autophagy initiation.
N. N. Noda and Y. Fujioka.
Cell. Mol. Life Sci., 72, 3083-3096, 2015
- 3) がんと間質の相互作用を利用したがんの抑制
川田学、吉田潤次郎、坂本修一
実験医学 (増刊), 33, 199-203, 2015
- 4) Synthesis and structure-activity relationship study of NBRI16716B, an antitumor natural product.
H. Abe, C. Sakashita, M. Kawada, A. Nomoto, T. Watanabe, M. Shibasaki.
Chem. Pharm. Bull., 63, 463-468, 2015
- 5) The werner protein acts as a coactivator of NF- κ B on HIV-1 and IL-8 promoters.
T. Mizutani, A. Ishizaka, and Y. Furuichi
J. Biol. Chem., 290, 18391-18399, 2015
- 6) Structure of the Atg101-Atg13 complex reveals essential roles of Atg101 in mammalian autophagy initiation.
H. Suzuki, T. Kaizuka, N. Mizushima and N. N. Noda.
Nat. Struct. Mol. Biol., 22, 572-580, 2015
- 7) Asteltoxins from the entomopathogenic fungus *pochonia bulbillosa* 8-H-28
H. Adachi, H. Doi, Y. Kasahara, R. Sawa, K. Nakajima, Y. Kubota, N. Hosokawa,
K. Tateishi, A. Nomoto
J Nat Prod., 78, 1730-1734, 2015
- 8) A novel anti-microtubule agent with carbazole and benzohydrazide structures suppresses tumor cell growth in vivo.
M. Ohira, Y. Iwasaki, C. Tanaka, M. Kuroki, N. Matsuo, T. Kitamura, M. Yukuhiro, H. Morimoto, N. Pang, B. Liu, T. Kiyono, M. Amemiya, K. Tanaka, K. Yoshida, N. Sugimoto, T. Ohshima, M. Fujita.
Biochim Biophys Acta., 1850, 1676-1684, 2015
- 9) Direct catalytic asymmetric conjugate addition of saturated and unsaturated thioamides.
N. Majumdar, A. Saito, L. Yin, N. Kumagai and M. Shibasaki.

- Org. Lett., 17, 3362-3365, 2015
- 10) 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
 - 11) Synthesis and antibacterial activity of 1-N-[(S)- ω -amino-2-hydroxyalkyl] derivatives of dibekacin, 5-deoxydibekacin, 3'-deoxykanamycin A and gentamicin B.
E. Umemura, Y. Sakamoto, Y. Takahashi and T. Miyake.
J Antibiot., 68, 421-423, 2015
 - 12) オートファジーの始動を制御する複合体の立体構造
藤岡優子, 野田展生
日本結晶学会誌, 2015, 57, 191-197
 - 13) Managing the retro-pathway in direct catalytic asymmetric aldol reaction of thioamides.
Y. Bao, N. Kumagai, M. Shibasaki.
Chem. Sci., 6, 6124-6132, 2015
 - 14) 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、柴崎正勝
化学工業, 66, 31-41, 2015
 - 15) Synthesis and Determination of Absolute Configuration of Lentztrehalose A
M. Zhang, S. Wada, F. Amemiya, T. Watanabe and M. Shibasaki
Chem. Pharm. Bull., 63, 961-966, 2015
 - 16) Novel autophagy inducers lentztrehaloses A, B and C
S. Wada, Y. Kubota, R. Sawa, M. Umekita, M. Hatano, S. Ohba, C. Hayashi, M. Igarashi and A. Nomoto.
J Antibiot., 68, 521-529, 2015
 - 17) Stereoselective total synthesis of KAE609 via direct catalytic asymmetric alkynylation to ketimine.
H. Takada, N. Kumagai, M. Shibasaki.
Org. Lett., 17, 4762-4765, 2015
 - 18) 2014年 浜田賞受賞論文 放線菌を初めとする土壌細菌由来の有用抗菌物質の探索と作用機序解析
橋爪秀樹
日本放線菌学会誌, 29, 8-12, 2015
 - 19) Open and closed HORMAs regulate autophagy initiation.
H. Suzuki, T. Kaizuka, N. Mizushima and N. N. Noda.
Autophagy., 11, 2123-2124, 2015

- 20) The thermotolerant yeast *Kluyveromyces marxianus* is a useful organism for structural and biochemical studies of autophagy.
H. Yamamoto, T. Shima, M. Yamaguchi, Y. Mochizuki, H. Hoshida, S. Kakuta, C. Kondo-Kakuta, N. N. Noda, F. Inagaki, T. Itoh, R. Akada and Y. Ohsumi
J. Biol. Chem., 290, 29506-18, 2015
- 21) Direct catalytic asymmetric Mannich-type reaction of α -N₃ amide.
Z. Sun, K. Widener, N. Kumagai and M. Shibasaki.
Chem. Eur. J., 21, 17574, 2015
- 22) Direct catalytic asymmetric Mannich-type reaction of α - and β -fluorinated amides.
L. Brewitz, F. Arteaga, L. Yin, K. Alagiri, N. Kumagai, M. Shibasaki.
J. Am. Chem. Soc., 137, 15929-15939, 2015
- 23) Coccoquinones A and B, new anthraquinone derivatives produced by *Staphylotrichum cocosporum* PF1460
D. Tatsuda, M. Amemiya, R. Sawa, K. Sumiyoshi, T. Watanabe, I. Momose, M. Kawada, A. Nomoto and M. Shibasaki
J. Antibiot., 69, 176-178, 2016
- 24) The therapeutic potential of microbial proteasome inhibitors.
I. Momose and M. Kawada
Int Immunopharmacol. 2015 in press
- 25) Synthesis and antibacterial activity of tripropeptin C derivatives containing the pyrimidine ring system.
S. Hirose, Y. Takahashi, A. Murotani, H. Hashizume, T. Miyake and Y. Akamatsu.
Heterocycles, 91, 2143-2151, 2015
- 26) Structural basis of the differential function of the two *C. elegans* Atg8 homologs, LGG-1 and LGG-2, in autophagy.
F. Wu, Y. Watanabe, X. Y. Guo, X. Qi, P. Wang, H. Y. Zhao, Z. Wang, Y. Fujioka, H. Zhang, J. Q. Ren, T. C. Fang, Y. X. Shen, W. Feng, J. J. Hu, N. N. Noda, H. Zhang.
Mol. Cell 60, 914-929, 2015
- 27) 高等生物のオートファジー始動に必須な因子 Atg101 の構造と機能
鈴木浩典、野田展生
日本結晶学会誌, 57, 324-330, 2015
- 28) Synthesis and antibacterial activity of 4'' or 6''-alkanoylamino derivatives of arbekacin.

- K. Sasaki, Y. Kobayashi, T. Kurihara, Y. Yamashita, Y. Takahashi, T. Miyake and Y. Akamatsu.
J Antibiot., 68 741-747, 2015
- 29) Transferrin Receptor 1 Facilitates Poliovirus Permeation of Mouse Brain Capillary Endothelial Cells
T. Mizutani, A. Ishizaka and C. Nihei
J. Biol. Chem., 291, 2829-2836, 2016
- 30) Catalytic asymmetric synthesis of key intermediate for scytophycin C
J. Cui, T. Watanabe, M. Shibasaki
Tetrahedron Lett., 57, 446-448, 2016
- 31) Bladder cancer stem-like cells: their origin and therapeutic perspectives.
T. Ohishi, F. Koga, T. Migita.
Int. J. Mol. Sci., 17, 2016
- 32) Direct catalytic asymmetric mannich-type reaction of α,β -unsaturated γ -butyrolactam to ketimines.
S. Lin, N. Kumagai, M. Shibasaki
Chem. Eur. J., 22, 3296-3299, 2016
- 33) Atg101: not just an accessory subunit in the autophagy-initiation complex
N. N. Noda and N. Mizushima.
Cell Struct. Funct., 41, 13-20, 2016
- 34) Electrophilic activation of α,β -unsaturated amides; catalytic asymmetric vinylogous conjugate addition of unsaturated γ -butyrolactones
M. Zhang, N. Kumagai, M. Shibasaki.
Chem. Eur. J., Accepted, 2016
- 35) Report on the use of non-clinical studies in the regulatory evaluation of oncology drugs.
Y. Hayakawa, M. Kawada, H. Nishikawa, T. Ochiya, H. Saya, H. Seimiya, R. Yao, M. Hayashi, C. Kai, A. Matsuda, T. Naoe, A. Ohtsu, T. Okazaki, H. Saji, M. Sata, H. Sugimura, Y. Sugiyama, M. Toi, T. Irimura.
Cancer Sci., 107, 189-202, 2016
- 36) Structural basis for the regulation of enzymatic activity of Regnase-1 by domain-domain interactions.
M. Yokogawa, T. Tsushima, N. N. Noda, H. Kumeta, Y. Enokizono, K. Yamashita, D. M. Standley, O. Takeuchi, S. Akira and F. Inagaki.
Sci. Rep., 6, 22324, 2016
- 37) Heparanase augments inflammatory chemokine production from colorectal

carcinoma cell lines

N. Tsunekawa, N. Higashi, Y. Kogane, M. Waki, H. Shida, Y. Nishimura, H. Adachi, M. Nakajima, T. Irimura,

Biochem. Biophys. Res. Commun., 469, 873-83, 2016

- 38) Preparation of Nd/Na heterogeneous catalyst from bench-stable and inexpensive Nd salt for an anti-selective catalytic asymmetric nitroaldol reaction.

Nonoyama, K. Hashimoto, A. Saito, N. Kumagai, M. Shibasaki.

Tetrahedron Lett., 57, 1815-1819, 2016

- 39) キラリティーを制御して炭素をつなげる—天然物の触媒的不整合性

柴崎正勝、渡辺匠

化学同人 化学 特集, Vol. 71, No. 4

- 40) Short intracellular HIV-1 transcripts as biomarkers of residual immune activation in patients on antiretroviral therapy.

A. Ishizaka, H. Sato, H. Nakamura, M. Koga, T. Kikuchi, N. Hosoya, T. Koibuchi,

A. Nomoto, A. Kawana-Tachikawa and T. Mizutani

J Virol, In press, 2016

(2) 著書・編集・監修等

- 1) 大学院講義 有機化学 (第2版)

柴崎正勝 編集

東京化学同人(2015)

- 2) 日本薬学会編 スタンダード薬学シリーズII 第8巻 薬学研究

柴崎正勝

東京化学同人(2015)

- 3) ウォーレン 有機化学 下 第2版

柴崎正勝 監訳

東京化学同人(2015)

- 4) 化学構造と薬理作用—医薬品を化学的に読む— (第2版)

柴崎正勝

廣川書店 (2015)

- 5) 化学療法学 (第2版)

柴崎正勝 監修

廣川書店 (2016)

(3) 招待講演

- 1) 2015 Merck Millipore Asia Forum
A novel evaluation method of survival motor neuron protein as a biomarker of spinal muscular atrophy by imaging flow cytometry
Masayuki Arakawa
2015年4月20日(東京)
- 2) BIT's 8th Annual World Protein & Peptide Conference-2015
A novel evaluation method of survival motor neuron protein as a biomarker of spinal muscular atrophy
Masayuki Arakawa
2015年4月27日(Nanjing/China)
- 3) 第25回記念万有福岡シンポジウム
協奏機能不斉触媒・最近の進歩
柴崎正勝
2015年5月16日(九州大学医学部/福岡)
- 4) 第245回月例薬学セミナー
協奏機能不斉触媒・最新の進歩
柴崎正勝
2015年6月19日(静岡県立大学/静岡)
- 5) 第15回日本蛋白質科学会年会
「オートファジーによる選択的蛋白質分解の構造基盤」
野田展生
2015年6月24日(あわぎんホール/徳島)
- 6) 理研シンポジウム：第10回有機合成化学のフロンティア
協奏機能型不斉触媒の開発と医薬品合成への応用
熊谷直哉
2015年6月26日(理化学研究所/和光)
- 7) Organic Synthesis Symposium
Recent progress in cooperative asymmetric catalysis.
柴崎正勝
2015年7月1日(東京工業大学/東京)
- 8) University of Alicante
Exploration of Cooperative Asymmetric Catalysis Toward Efficient Synthesis of Therapeutics

- Naoya Kumagai
2015年7月06日 (University of Alicante/ Spain)
- 9) 21st European Conference on Organometallic Chemistry (EuCOMC XXI)
Recent progress in cooperative asymmetric catalysis.
Masakatsu Shibasaki
2015年7月9日 (Bratislava/Slovakia)
- 10) Symposium the 8th Negishi-Brown Lectures
Recent progress in cooperative asymmetric catalysis.
Masakatsu Shibasaki
2015年7月14日 (Indiana/USA)
- 11) Meiji Seika ファルマ
協奏機能型不斉触媒の開発と医薬品合成への応用
熊谷直哉
2015年7月24日 (横浜)
- 12) University of Bern, special lectures
Exploration of Cooperative Asymmetric Catalysis Toward Efficient Synthesis of
Therapeutics.
Naoya Kumagai
2015年8月21日 (Bern/Switzerland)
- 13) University of Bologna, special lectures
Exploration of Cooperative Asymmetric Catalysis Toward Efficient Synthesis of
Therapeutics.
Naoya Kumagai
2015年9月1日 (Bologna/Italy)
- 14) Aalto University, special lectures
Exploration of Cooperative Asymmetric Catalysis Toward Efficient Synthesis of
Therapeutics.
Naoya Kumagai
2015年9月4日 (Helsinki/Finland)
- 15) University of Jyvaskyla, special lectures
Exploration of Cooperative Asymmetric Catalysis Toward Efficient Synthesis of
Therapeutics.
Naoya Kumagai
2015年9月7日 (Jyvaskyla/Finland)
- 16) 第53回日本生物物理学会年会
オートファジーの始動を担う Atg1/ULK 複合体の構造と機能

- 野田展生
2015年9月15日(金沢大学角間キャンパス/金沢市)
- 17) 近畿大学薬学部
低分子化合物によるがん-間質相互作用を介したがんの抑制
川田学
2015年9月26日(近畿大学薬学部/大阪)
- 18) 東京農工大学
協奏機能型不斉触媒の開発と医薬品合成への応用
熊谷直哉
2015年10月16日(東京農工大学/東京)
- 19) 浦和高校
ノーベル化学賞受賞候補者と報道(2012年朝日、2013年読売、2014年毎日、産経、
2015年東京、読売、産経)されるまでの道程
柴崎正勝
2015年11月6日(浦和高校/埼玉)
- 20) 第9回オートファジー研究会
選択的オートファジーの構造生物学的研究
野田展生
2015年11月16日(淡路夢舞台/兵庫県)
- 21) International Conference on "Current Challenges in Drug Discovery Research"
(CCDDR 2015)
Synthesis of anti-TB and anti-cancer natural products
Takumi Watanabe
2015年11月23日(Jaipur/India)
- 22) ICAT International Symposium in Madrid: Asymmetric C-C Bond Formation &
Organometallics
Recent Progress in Cooperative Asymmetric Catalysis
Masakatsu Shibasaki
2015年11月30日(Madrid/Spain)
- 23) PACIFICHEM 2015
Recent Progress in Cooperative Asymmetric Catalysis.
柴崎正勝
2015年12月20日(Hawaii/USA)
- 24) The 8th Korea-Japan Chemical Biology Symposium
Modulators of the Tumor-Stromal Cell Interactions Reveal New Targets for
Anti-Tumor Strategy

Manabu Kawada

2016年1月19日 (パシフィックホテル沖縄/那覇)

25) 第89回日本薬理学会年会

オートファジー入門

野田展生

2016年3月11日 (パシフィコ横浜/横浜)

(4) 学会発表

1) 第69回 有機合成化学協会関東支部シンポジウム

Direct catalytic asymmetric mannich-type reaction of α -azido amide.

Zhongdong Sun, Karin Weidner, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki

2015年5月16日 (横浜国立大学/横浜)

2) 第69回 有機合成化学協会関東支部シンポジウム

Catalytic asymmetric mannich-type reaction of N-alkylidene- α -aminoacetonitrile with ketimines.

Shaqun Lin, Yuji Kawato, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki

2015年5月16日 (横浜国立大学/横浜)

3) 第69回 有機合成化学協会関東支部シンポジウム

Spirastrellolide A の触媒的不斉全合成研究

高田唯、古舘信、陳静波、渡辺匠、柴崎正勝

2015年5月16日 (横浜国立大学/横浜)

4) 第13回次世代を担う有機化学シンポジウム

Catalytic generation of α -CF₃ enolate for the asymmetric synthesis of chiral CF₃-substituted carbon atoms: direct catalytic asymmetric addition of α -CF₃ amide to C=N/C=O electrophiles

Lennart Brewitz, Liang Yin, Akinobu Matsuzawa, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki

2015年5月23日 (立命館大学/滋賀県)

5) 日本分子標的治療学会 第19回学術集会

「GAPDH の分泌を介した間質細胞によるがん細胞の増殖抑制」

川田学、吉田潤次郎、井上裕幸、大庭俊一、増田徹、山崎学、宇佐美伊保美、坂本修一、阿部光、渡邊匠、野本明男、柴崎正勝

2015年6月11日 (松山全日空ホテル/松山)

6) 日本分子標的治療学会 第19回学術集会

「新規化合物キノフラシン類のp53依存的な細胞増殖阻害」

立田大輔、百瀬 功、飯島正富、大庭俊一、國定孝夫、川田学、柴崎正勝

- 2015年6月11日 (松山全日空ホテル/松山)
- 7) 日本分子標的治療学会 第19回学術集会
「抗がん活性を示す GAPDH から設計した低分子ペプチドの機能解析」
吉田潤次郎、川田 学、野本明男、柴崎正勝
2015年6月11日 (松山全日空ホテル/松山)
- 8) 日本分子標的治療学会 第19回学術集会
「新規抗前立腺がん物質androprostamine Aの抗腫瘍活性」
山崎洋子、増田徹、川田学、百瀬功、柴崎正勝
2015年6月12日 (松山全日空ホテル/松山)
- 9) Molecular Chirality Symposium 2015
Managing the Retro-Pathway in Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reactions of Thioamides.
Youmei Bao, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki
2015年6月12日 (Waseda University/Tokyo)
- 10) Negative Stand Virus Meeting 2015
Oseltamivir Expands Quasispecies of Influenza Virus through Cell-to-cell Transmission.
Kohtaro Mori
2015年6月14-20日 (Siena /Italy)
- 11) ISACS16 (Challenges in Chemical Biology)
Natural product as tool for exploration of tumor-stroma interaction
Takumi Watanabe, Hikaru Abe, Manabu Kawada, Junjiro Yoshida, Akio Nomoto and Masakatsu Shibasaki
2015年6月16-17日 (Zurich /Switzerland)
- 12) Organometallic Chemistry Directed Toward Organic Synthesis 18 (OMCOS 18)
Catalytic Generation of α -CF₃ Enolate for Producing Chiral Building Blocks with CF₃-Containing Stereogenicity
Naoya Kumagai, Lennart Brewitz, Liang Yin, Fernando Arteaga, Akinobu Matsuzawa, Kaliyamoorthy Alagiri, Masakatsu Shibasaki
2015年6月30日 (Barcelona/Spain)
- 13) 第4回 NGS 現場の会
NGS を利用したインフルエンザウイルスゲノム RNA 粒子内立体配置解析法の開発
滝沢直己
2015年7月2-3日 (つくば国際会議場/茨城)
- 14) 第42回 BMS コンファレンス
MALDI-TOFMS を用いた有用微生物である放線菌の識別について

- 澤 竜一、高橋裕子、波多野和樹、五十嵐雅之、梅沢洋二、加藤千明、柴崎正勝
2015年7月6日(岐阜)
- 15) 第42回BMSコンファレンス
MALDI-TOFMSを用いた放線菌の分類の試み
高橋裕子、澤 竜一、波多野和樹、五十嵐雅之、梅沢洋二、加藤千明、柴崎正勝
2015年7月7日(岐阜)
- 16) 第17回日本RNA学会年会
インフルエンザウイルスRNAゲノムのパッケージングに重要なRNAモチーフの同定
滝沢直己、小椋義俊、林 哲也、黒川 顕(札幌)
- 17) 第24回日本がん転移学会学術集会
「小細胞肺癌の自然転移モデルにおける膜タンパク質CXADRの意義の検討」
坂本修一、川田 学、井上裕幸、大庭俊一、幸田泰子、梶川益紀、杉浦雅仁、浦野咲子、
水谷壮利、宇佐美伊保美、増田 徹、野本明男、柴崎正勝
2015年7月23日(シティプラザ大阪/大阪)
- 18) 第24回日本がん転移学会学術集会
「間質細胞によるGAPDHの分泌を介したがん細胞の増殖制御」
川田 学、坂本修一、吉田潤次郎、井上裕幸、大庭俊一、増田 徹、山崎 学、
宇佐美伊保美、阿部 光、渡邊 匠、野本明男、柴崎正勝
2015年7月24日(シティプラザ大阪/大阪)
- 19) 第1回日本筋学会学術集会
「脊髄性筋萎縮症原因遺伝子産物SMN蛋白質の新規検出法」
荒川正行、荒川玲子、青木亮子、大月典子、野本明男、柴崎正勝、斎藤加代子
2015年8月8日(国立精神・神経医療研究センター/東京)
- 20) 21st International Symposium on Fluorine Chemistry, Como, Italy
Catalytic Generation of α -CF₃ Enolate: Direct Catalytic Mannich-type anAldol Reactions.
Naoya Kumagai, Lennart Brewitz, Fernando A. Arteaga, Liang Yin, Kalyamoorthy Alagiri, Akinobu Matsuzawa, Masakatsu Shibasaki
2015年8月28日(Como/Italy)
- 21) 「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
抗がん活性物質探索のためのセルベースアッセイ系の構築
嶋本聖子、野坂千里、渥美園子、澁谷正史、川田学
2015年9月4日(蓼科グランドホテル滝の湯/長野)
- 22) 第30回日本放線菌学会大会
Lentzea属放線菌由来trehalose類縁体lentztrehalose類の構造と生物活性

- 和田俊一、澤竜一、大庭俊一、染野哲也、久保田由美子、波多野和樹、梅北まや、張明、渡辺匠、林千草、川田学、五十嵐雅之、柴崎正勝
2015年9月8日(富山国際会議場/富山)
- 23) 第30回日本放線菌学会大会
MALDI-TOF MSを用いた深海由来 *Micromonospora* 属菌種の識別
波多野和樹、高橋裕子、澤竜一、五十嵐雅之、加藤千明、柴崎正勝
2015年9月8日(富山国際会議場/富山)
- 24) 第75回日本寄生虫学会・東日本支部大会
キネトプラスト類の小胞体における選別輸送に関わる分子装置の解析
二瓶浩一、平田龍吾、高橋良和、梅沢洋二、柴崎正勝
2015年9月26日(千代田区/東京)
- 25) The 20th International World Muscle Society Congress
A novel evaluation method of survival motor neuron protein as a biomarker of spinal muscular atrophy
Masayuki Arakawa, Reiko Arakawa, Ryoko Aoki, Akio Nomoto, Masakatsu Shibasaki, Kayoko Saito
2015年10月1日(Brighton/UK)
- 26) 第74回日本癌学会学術総会
Quinofuracins: new bioactive compounds induced p53-dependent growth suppression.
Daisuke Tatsuda, Masatomi Iijima, Manabu Kawada, Isao Momose, Akio Nomoto, Masakatsu Shibasaki.
- 27) 第74回日本癌学会学術総会
A small peptide from the region of cell growth inhibitory activity in GAPDH inhibits the growth of gastric cancer cells
Junjiro Yoshida, Manabu Kawada, Akio Nomoto, Masakatsu Shibasaki.
2015年10月8日(名古屋国際会議場/名古屋)
- 28) 第74回日本癌学会学術総会
Inhibitory activity of Ertredin on in vitro sphere formation and in vivo tumor growth of EGFRvIII expressing cells
Sonoko Atsumi, Chisato Nosaka, Hayamitu Adachi, Tomoyuki Kimura, Yoshihiko Kobayashi, Hisashi Takada, Takumi Watanabe, Shun-ichi Ohba, Hiroyuki Inoue, Manabu Kawada, Masakatsu Shibasaki, Akio Nomoto, M Shibuya
2015年10月9日(名古屋国際会議場/名古屋)
- 29) 第74回日本癌学会学術総会

- Analysis of the role of a membranous protein CXADR in an orthotopic metastatic model for human small cell lung cancer.
Shuichi Sakamoto, Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Shunichi Ohba, Yasuko Kohda, Masunori Kajiakawa, Masahito Sugiura, Sakiko Urano, Taketoshi Mizutani, Ihomi Usami, Tohru Masuda, Akio Nomoto, Masakatsu Shibasaki.
2015年10月9日(名古屋国際会議場/名古屋)
- 30) 第74回日本癌学会学術総会
Construction of screening system for a novel AR signaling inhibitor
Yohko Yamazaki, Isao momose, Manabu Kawada, Masakatsu Shibasaki
2015年10月9日(名古屋国際会議場/名古屋)
- 31) 第74回日本癌学会学術総会
Stromal cells negatively modulates the growth of cancer cells by the secretion of GAPDH
Manabu Kawada, Junjiro Yoshida, Hiroyuki Inoue, Shun-ichi Ohba, Shuichi Sakamoto, Tohru Masuda, Manabu Yamasaki, Ihomi Usami, Hikaru Abe, Takumi Watanabe, Akio Nomoto, Masakatsu Shibasaki
2015年10月10日(名古屋国際会議場/名古屋)
- 32) 第41回反応と合成の進歩シンポジウム
直截的な不斉アルキニル化による抗マラリア薬 KAE609 の不斉合成
高田久嗣、熊谷直哉、柴崎正勝
2015年10月26日(近畿大学11月ホール/大阪)
- 33) 第108回有機合成シンポジウム
7-アザインドリニルアミドを用いたダイレクト型触媒的不斉アルドール反応の開発
野田秀俊、Karin Weidner、松澤彰信、Zhongdong Sun、雨宮冬樹、熊谷直樹、柴崎正勝
2015年11月5日(早稲田大学国際会議場/東京)
- 34) 27th AACR- NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics
Stromal cells suppress cancer development by secreted GAPDH-E-cadherin interaction
Manabu Kawada, Junjiro Yoshida, Hiroyuki Inoue, Shun-ichi Ohba, Manabu Yamasaki, Ihomi Usami, Shuichi Sakamoto, Hikaru Abe, Takumi Watanabe, Akio Nomoto, Masakatsu Shibasaki
2015年11月6日(ボストン/米国)
- 35) The 13th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-13)

- Catalytic Generation of α -CF₃ Enolates for Asymmetric Mannich-Type Reactions
Lennart Brewitz, Fernando Arteaga Arteaga, Liang Yin, Kaliyamoorthy Alagiri,
Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki
2015年11月10日 (Rihga Royal Hotel KYOTO/京都)
- 36) The Eighth International Forum on Chemistry of Functional Organic Chemicals
(IFOC-8)
Development of Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reaction of 7-Azaindoline
Amides
Hidetoshi Noda, Karin Weidner, Akinobu Matsuzawa, Zhongdong Sun, Fuyuki
Amemiya, Naoya Kumagai, and Masakatsu Shibasaki
2015年11月16日 (Rihga Royal Hotel KYOTO/京都)
- 37) The Eighth International Forum on Chemistry of Functional Organic Chemicals
(IFOC-8)
Enantioselective Synthesis of KAE609 Based on Direct Catalytic Asymmetric
Alkynylation of Ketimine
Hisashi Takada, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki
2015年11月16日 (Rihga Royal Hotel KYOTO/京都)
- 38) The Eighth International Forum on Chemistry of Functional Organic Chemicals
(IFOC-8)
Managing Retro-Reaction in Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reaction of
Thioamides
Youmei Bao, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki
2015年11月16日 (Rihga Royal Hotel KYOTO/京都)
- 39) The Eighth International Forum on Chemistry of Functional Organic Chemicals
(IFOC-8)
Enantioselective Synthesis of α,β -Diamino Acid Derivatives through Direct
Catalytic Asymmetric Mannich-Type Reaction of α -Azido Amide
Zhongdong Sun, Karin Weidner, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki
2015年11月16日 (Rihga Royal Hotel KYOTO/京都)
- 40) 第9回オートファジー研究会
PASの中核複合体の *in vitro* 再構成と溶液構造解析
藤岡優子
2015年11月16日 (淡路夢舞台/兵庫県)
- 41) 第9回オートファジー研究会
選択的オートファジーにおけるカーゴ蛋白質の足場性に応じた受容体による認識機
構の違いの解明

- 山崎章徳
2015年11月16日(淡路夢舞台/兵庫県)
- 42) 6th International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry
Catalytic Asymmetric Synthesis of Caprazamycin B and Caprazol
Takumi Watanabe, Purushothaman Gopinath, Lu Wang, Hikaru Abe, Gandamala Ravi, Takashi Masuda, Masakatsu Shibasaki Oral presentation
2015年11月18日(Rehovot/Israel)
- 43) 第63回日本ウイルス学会学術集会
アデノウイルスベクターを基盤としたウイルスゲノム複製評価系による抗HBV剤の探索
山崎学、松田法恵、近藤小貴、鈴木まりこ、鐘ヶ江裕美、斎藤泉、野本明男、柴崎正勝
2015年11月22日(福岡国際会議場/福岡)
- 44) 第63回日本ウイルス学会学術集会
AdVを用いた効率的HBV複製ゲノム検出法の開発
近藤小貴、鈴木まりこ、山崎学、柴崎正勝、斎藤泉、鐘ヶ江裕美
2015年11月22日(福岡国際会議場/福岡)
- 45) 第63回日本ウイルス学会学術集会
Identification of RNA motifs for efficient packaging of influenza A virus genome.
Naoki Takizawa, Akio Nomoto, Masakatsu Shibasaki
2015年11月22日(福岡国際会議場/福岡)
- 46) 第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学会大会合同大会
原虫GPIアンカー型タンパク質選別レセプターの解析
二瓶浩一、平田龍吾、高橋良和、梅沢洋二、柴崎正勝
2015年12月1日(神戸ポートアイランド/兵庫)
- 47) BMB2015(第38回日本分子生物学会年会,第88回日本生化学会大会 合同大会)
オートファジー始動複合体における高等生物に固有な因子Atg101の構造と機能
鈴木浩典、貝塚剛志、水島昇、野田展生
2015年12月3日(神戸ポートアイランド/兵庫)
- 48) MB2015(第38回日本分子生物学会年会,第88回日本生化学会大会 合同大会)
プレオートファゴソーム構造体の中核複合体のin vitro再構成と性状解析
藤岡優子、山本林、鈴木翔、大隅良典、野田展生
2015年12月3日(神戸ポートアイランド/兵庫)
- 49) BMB2015(第38回日本分子生物学会年会,第88回日本生化学会大会 合同大会)
選択的オートファジー時における液胞加水分解酵素Ape1の認識機構の解明

- 山崎章徳, 渡邊康紀, 足立わかな, 的場一晃, 桐裕裕巳, 鈴木邦律, 中戸川仁, 大隅良典, 稲垣冬彦, 野田展生
2015年12月3日(神戸ポートアイランド/兵庫)
- 50) JST 新技術説明会
定量的 PCR 法による HIV 潜伏感染細胞の検出と病態把握法
水谷壮利、石坂彩
2015年12月8日(JST 東京本部別館 1F ホール/東京・市ヶ谷)
- 51) International Symposium on Molecular Technology
(pre-symposium of Pacificchem 2015)
Interplay of Self-Assembling Catalyst and Carbon Nanotubes for Continuous-Flow Catalysis
Naoya Kumagai
2015年12月13日(Aqua Waikiki Wave, Hawaii/USA)
- 52) Pacificchem 2015
Solid Phase Catalysts Confined in Multiwalled Carbon Nanotubes: Catalytic Asymmetric Nitroaldol and Mannich-type Reactions in a Continuous-Flow Platform
Naoya Kumagai, Kazuki Hashimoto, Masakatsu Shibasaki
2015年12月16日(Hilton Hawaiian Village, Hawaii/USA)
- 53) Pacificchem 2015
Synthesis and structure activity relationship study of Intervenolin and NBRI16716 B, modulators of tumor-stroma interaction of natural origin
Hikaru Abe, Chiharu Sakashita, Manabu Kawada, Junjiro Yoshida, Hiroyuki Inoue, Shun-ichi Ohba, Tohru Masuda, Akio Nomoto, Takumi Watanabe, Masakatsu Shibasaki
2015年12月18日(Hawaii Convention Center, Hawaii/USA)
- 54) The 8th Korea-Japan Chemical Biology Symposium
Novel compounds suppressing p53-dependent growth of tumor cells
Daisuke Tatsuda, Isao Momose, Shun-ichi Ohba, Yoji Umezawa, Ryuichi Sawa, Takumi Watanabe, Takao Kunisada, Masatomi Iijima, Manabu Kawada, Akio Nomoto, Masakatsu Shibasaki
2016年1月19日(パシフィックホテル沖縄/那覇)
- 55) 平成 27 年度「個体レベルでのがん研究支援活動」ワークショップ
ヌードマウスへの同所移植によるヒト小細胞肺癌の自然転移モデルの開発と応用
坂本修一、井上裕幸、大庭俊一、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、柴崎正勝、川田学
2016年2月4日(琵琶湖ホテル/滋賀)

- 56) 第 10 回日米癌合同会議
 Stromal cells negatively modulate the growth of cancer cells by the secretion of GAPDH
 Manabu Kawada, Junjiro Yoshida, Hiroyuki Inoue, Shun-ichi Ohba, Manabu Yamasaki, Ihomi Usami, Shuichi Sakamoto, Hikaru Abe, Takumi Watanabe, Akio Nomoto, Masakatsu Shibasaki
 2016 年 2 月 17 日 (Hawaii/USA)
- 57) 第 10 回日米癌合同会議
 Papyracillic acid and penicillic acid show preferential cytotoxicity to human pancreatic cancer cells under nutrient-deprived conditions.
 Isao Momose, Yohko Yamazaki, Hayamitsu Adachi, Kengo Sumiyoshi, Manabu Kawada, Masakatsu Shibasaki
 2016 年 2 月 19 日 (Hawaii/USA)
- 58) 第 10 回日米癌合同会議
 Construction of screening system for new AR signaling inhibitors
 Yohko Yamazaki, Isao Momose, Manabu Kawada, Masakatsu Shibasaki
 2016 年 2 月 19 日 (Hawaii/USA)
- 59) 第 85 回日本寄生虫学会大会
 トリパノソーマにおける小胞体選別輸送システムの解析
 二瓶浩一、高橋良和、梅沢洋二、柴崎正勝
 2016 年 3 月 19 日 (宮崎)
- 60) Gordon Research Seminar: Autophagy in Stress, Development & Disease
 Structural Mechanisms Underlying Receptor-Mediated Selective Autophagy of Aggregated Aminopeptidase I
 Akinori Yamasaki, Yasunori Watanabe, Wakana Adachi, Kuninori Suzuki, Kazuaki Matoba, Hiromi Kirisako, Hiroyuki Kumeta, Hitoshi Nakatogawa, Yoshinori Ohsumi, Fuyuhiko Inagaki and Nobuo N. Noda
 2016 年 3 月 19, 21-22 日 (Ventura Beach Marriott, Ventura, CA, USA)
- 61) Gordon Research Conference: Autophagy in Stress, Development & Disease
 Structural basis of the autophagy initiating PAS assembly.
 Nobuo N. Noda
 2016 年 3 月 22 日 (Ventura Beach Marriott/Ventura, CA, USA)
- 62) 日本薬学会第 136 年会
 α -アジド-7-アザインドリンアミドを用いたトリフルオロメチルケトンへのダイレクト型触媒的不斉アルドール反応の開発
 雨宮冬樹、野田秀俊、Karin Weidner、熊谷直哉、柴崎正勝

- 2016年3月28日(横浜)
- 63) 日本薬学会第136年会
Pd(II)触媒によるメチレン sp^3 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3位アリール化とアルケニル化
関淳, 高橋良昭, 柴崎正勝
2016年3月28日(横浜)
- 64) 日本薬学会第136年会
上皮成長因子受容体変異体vIII発現細胞の足場非依存性増殖阻害活性を有する低分子化合物の構造活性相関研究
木村智之、渥美園子、古林良彦、野坂千里、嶋本聖子、川田学、澁谷正史、渡辺匠、柴崎正勝
2016年3月28日(横浜)
- 65) 日本薬学会第136年会
Rubratoxinの触媒的不斉全合成研究
大内仁志、渡辺匠、柴崎正勝
2016年3月28日(横浜)
- 66) 2nd International Symposium for Medicinal Sciences
Androprostamine A, a New Antitumor Agent for Castration Resistant Prostate Cancer
Yohko Yamazaki, Tohru Masuda, Isao Momose, Manabu Kawada, Akio Nomoto, Masakatsu Shibasaki
2016年3月28日(横浜)
- 67) 2nd International Symposium for Medicinal Sciences
Anti-Tumor Activity of Geraniin in Osteosarcoma
Daisuke Tatsuda, Isao Momose, Shun-ichi Ohba, Yoji Umezawa, Manabu Kawada, Akio Nomoto, Masakatsu Shibasaki
2016年3月28日(横浜)
- 68) 2nd International Symposium for Medicinal Sciences
Natural lipopeptide antibiotic tripropeptin C revitalizes and synergistically potentiates the activity of beta-lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
Hideki Hashizume, Yoshiaki Takahashi, Shigeko Harada, Masayuki Igarashi and Akio Nomoto
2016年3月28日(横浜)
- 69) 日本農芸化学会
MALDI-TOF MS を用いた放線菌の識別

- 高橋裕子、波多野和樹、五十嵐雅之、澤竜一、梅沢洋二、加藤千明
2016年3月29日(札幌)
- 70) 日本薬学会第136年会
Direct Catalytic Asymmetric Mannich-Type Reaction of α -Alkyl Amide
Fernando A. Arteaga, Zijan Liu, Lennart Brewitz, Jianyang Chen, Bo Sun,
Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki
2016年3月29日(横浜)
- 71) 日本薬学会第136年会
Direct Catalytic Asymmetric Mannich-type Reaction of α - and β -Fluorinated
Amides
Lennart Brewitz, Fernando A. Arteaga, Liang Yin, Kaliyamoorthy Alagiri, Naoya
Kumagai, Masakatsu Shibasaki
2016年3月29日(横浜)
- 72) 日本薬学会第136年会
Cu/Pd バイメタリック触媒による α -トリフルオロメチルアミドの α -不斉アリル化
反応の開発
齊藤誠、熊谷直哉、柴崎正勝
2016年3月29日(横浜)
- 73) 日本薬学会第136年会
Direct Catalytic Asymmetric Mannich-type Reaction of α,β -Unsaturated
 γ -Butyrolactam with Ketimines
Shaoquan Lin, Naoya Kumagai, and Masakatsu Shibasaki
2016年3月29日(横浜)
- 74) 日本薬学会第136年会
安価・安定な Nd 塩を用いる Nd/Na 異種 2 核金属触媒の新規調製法の開発
野々山彰人、橋本和樹、齊藤誠、熊谷直哉、柴崎正勝
2016年3月29日(横浜)
- 75) 日本薬学会第136年会
 α,β -不飽和 7-アザインドリンアミドの求電子的活性化による不飽和ブチロラクトン
類の触媒的不斉ダイレクト型共役付加反応
張明、熊谷直哉、柴崎正勝
2016年3月29日(横浜)
- 76) 日本薬学会第136年会
7-アザインドリンアミドを用いたダイレクト型触媒的不斉アルドール反応の開発
野田秀俊、Karin Weidner、松澤彰信、Zhongdong Sun、雨宮冬樹、熊谷直哉、
柴崎正勝

2016年3月29日(横浜)

77) 日本農芸化学会 2016年度大会

深海底泥由来放線菌二次代謝産物からの新規シデロフォアの発見

竹花康弘、澤竜一、五十嵐雅之、波多野和樹、梅北まや、林千草、梅沢洋二、
加藤千明

2015年3月29日(札幌)

78) 日本農芸化学会 2015年度大会

深海底泥からの放線菌の分離、分類と代謝物の多様性

波多野和樹、高橋裕子、澤竜一、五十嵐雅之、加藤千明

2016年3月29日(札幌)

79) 日本薬学会第136年会

抗超多剤耐性結核化合物CPZEN-45の合成研究

竹内倫文、渡辺匠、柴崎正勝

2016年3月29日(横浜)

80) 日本薬学会第136年会

ScytophycinCの触媒的不斉全合成研究

崔進、渡辺匠、柴崎正勝

2016年3月29日(横浜)

81) 日本薬学会第136年会

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

阿部光、川田学、渡辺匠、柴崎正勝

2016年3月29日(横浜)

(5) ニュースリリース

1) 高等生物のオートファジーの始動に必須な因子の立体構造を解明

分子構造解析部

2015年6月2日

2) ヘパラーゼ阻害物質 SF-4 (Heparastatin Hydrochloride)がフナコシ株式会社より、販売開始。

2015年6月2日

3) 川田学、第1生物活性研究部部長兼沼津支所支所長が、「がんと間質の相互作用を調節する微生物由来低分子活性物質の発見とがん治療への応用」についての研究にて公益財団法人 日本感染症医薬品協会の住木・梅澤記念賞を受賞。

2015年8月20日

2) 沼津支所百瀬洋子上級研究員の論文が、The Journal of Antibioticsにおいて、

Web Focus “Collection: Newly Discovered Bioactive Natural Product”に、さらにその中のFeatured articleに選定。

2015年6月2日

(6) 新聞報道

1) 新規アミノ酸等価体

—ケチミンの触媒的不斉ヒドロホスホニル化による
 α, α -2置換- α -アミノホスホン酸誘導体の不整合性—
有機化学情報誌「オーガニックスクエア」特別講座

2015年5月28日

2) 3・11後を生きる ブレークスルー2015

—廃棄物なしの新触媒開発—
東京新聞 朝刊

2015年9月28日

3) 科学 知の探検

—有機化合物自在に生む—
読売新聞 夕刊

2015年10月1日

4) 科学 ブレークスルー

—廃棄物なしの新触媒開発—
中日新聞 夕刊

2015年10月8日

5) ノーベル賞有力北海道ゆかりの4人

—タミフル成分 石油から合成—
北海道新聞 朝刊

2015年11月16日

6) トップコラム 172

—69歳の現役研究者の葛藤—
NLだより 4, No.460

2016年3月14日

(7) 受賞

1) 2015年住木・梅澤記念賞受賞

がんと間質の相互作用を調節する微生物由来低分子活性物質の発見とがん治療への応用

川田学 第1生物活性研究部部長兼沼津支所支所長