

# 平成 27 年度事業報告書

公益財団法人微生物化学研究会

## 目次

	ページ
平成 27 年度事業報告書	3
事業報告書の附属明細書	8
1. 薬剤の開発研究	8
2. 薬剤開発に向けた基礎研究	9
2.1 抗感染症薬	9
2.2 抗がん剤	10
2.3 医薬品の全世界的供給を目指した合成	12
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	12
2.5 オートファジーの構造生物学的研究	13
2.6 昆虫プロジェクト	14
2.7 難治性神経筋疾患治療薬	14
3. 生物資源供給、生理活性物質のライブラリー化	14
3.1 生物資源の供給	14
3.2 ケミカルライブラリーの構築	15
3.3 菌ライブラリーの構築	15
4. 環境関連	15
4.1 環境問題に対する微生物の利用	15
4.2 セシウム、ストロンチウムの防除剤の探索	16
5. 知的財産、広報事業	16
5.1 知的財産	16
5.2 広報事業	16
6. 学術振興	16
6.1 教育および研究指導	16
6.2 研究所講義	17
7. 研究助成	18
8. 梅澤濱夫記念館の利用促進	19
9. 主要機器の使用状況	19
10. 微生物化学研究等に関する国際交流	21
10.1 国際学会へ出席等	21
10.2 海外よりの来訪者	21
11. 対外的な研究発表	22
別紙	23
(1) 学会雑誌などへの発表論文	23
(2) 著書・編集・監修等	27
(3) 招待講演	28
(4) 学会発表	31
(5) ニュースリリース	42
(6) 新聞報道	43
(7) 受賞	43

## 平成 27 年度事業報告書

自 平成 27 年 4 月 1 日  
至 平成 28 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、現代社会で人類が多面的に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、アクラルピシン、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 27 年 5 月には新研究棟が完成し、研究環境が一段と充実し、さらにこの機会に研究部の再編を行ったことである。生物活性研究部、基盤生物研究部、沼津支所の一部を再編し、第 1 生物活性研究部、第 2 生物活性研究部、第 3 生物活性研究部とした。日吉支所についても五反田新研究棟に統合し、創薬化学研究部とした。平成 27 年度も創立の基本理念に立脚して研究が行われ、重要研究課題のさらなる発展がもたされるとともに、新たな研究課題の積極的な検討を行い、以下の成果を挙げる事が出来た。

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展開中である。

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。引き続き世界各国への市場拡大および適用拡大が展開されている。世界での食用大動物の安定供給に貢献したい。

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抗感染症薬である 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外の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た。本年度も各国への市場拡大および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) 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。
- (6) 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触媒を見いだした。
- (7) 誘導体合成に応用可能なカブラザマイシンおよびカブラゾールの合成法を確立したこと
- (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) 以下の公的研究費を獲得したこと。
  - 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  
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
  - 3) 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
  - 4) 日本学術振興会 特別研究員奨励費  
海洋産マクロライド leptolyngbyolide C の触媒的不斉全合成  
柴崎正勝・Jin CUI

- 5) 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)
- 6) 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム  
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)
- 7) 日本学術振興会 基盤研究 (C)  
間質細胞に作用して抗がん活性を発揮する低分子化合物の開発とその作用機構の解明  
川田学
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム  
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)
- 11) 日本学術振興会 基盤研究 (C)  
がん特異的代謝機構に基づいた抗腫瘍薬の開発と応用  
百瀬功
- 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) 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
- 14) 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)
- 15) 日本学術振興会 新学術領域研究  
オートファジー研究の国際活動支援  
野田展生 (分担者)
- 16) 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
- 17) 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

- 18) 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 感染症実用化研究事業  
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
- 19) 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
- 20) 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
- 21) 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
- 22) 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
- 23) 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
- 24) 日本学術振興会 新学術領域研究  
オートファジー始動複合体の動的構造解析  
藤岡優子
- 25) 日本学術振興会 基盤研究 (C)  
レンツトレハロースによるオートファジー誘導機構の解明と神経変性疾患治  
療薬の開発  
和田俊一
- 26) 日本学術振興会 基盤研究 (C)  
化学生物学に基づく B 型肝炎ウイルスゲノム複製機構における新規創薬標的  
分子の探索  
山崎学
- 27) 日本学術振興会 基盤研究 (C)  
新規低分子化合物 APA の前立腺癌におけるアンドロゲン依存増殖阻害機構の  
解明  
山崎洋子
- 28) 日本学術振興会 挑戦的萌芽  
ウイルスの伝播指向性を利用した中枢神経系への薬物輸送技術の新戦略  
水谷壮利
- 29) 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 感染症実用化研究事業  
HIV 感染症治癒を目指した iPS 細胞由来 T 細胞による新規免疫細胞療法に関  
する研究  
水谷壮利 (分担者)
- 30) 日本学術振興会 挑戦的萌芽  
不活性メチレン炭素-水素結合活性化による環状化合物合成とその立体制御  
関淳

- 31) 日本学術振興会 若手研究 (B)  
上皮成長因子受容体変異体 vIII 発現細胞の分子標的薬リード創製と作用機序解明  
木村智之
- 32) 日本学術振興会 若手研究 (B)  
オートファジーに必須な 6 回膜貫通型タンパク質 Atg9 の構造機能解析  
的場一晃
- 33) 日本学術振興会 若手研究 (B)  
インフルエンザウイルス分節化ゲノムの粒子内立体配置決定  
滝沢直己
- 34) 日本学術振興会 若手研究 (B)  
残存 HIV の転写活性化を規定する宿主内環境因子の同定  
石坂彩
- 35) 日本学術振興会 特別研究員奨励費  
動的協奏型触媒の創製を基軸とする 1,3-ポリオール類の合成  
野田秀俊
- 36) 順天堂大学 【国立研究開発法人 日本医療研究開発機構】  
Gyrase-DNA-阻害剤共結晶の X 線結晶構造解析  
野田展生・的場一晃
- 37) 住木・梅沢記念賞  
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
- 38) 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業  
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の実施研究  
荒川正行 (分担者)
- 39) 内藤記念科学奨励金・研究助成  
アミドの直截エノラート化を基盤とする触媒的不斉 C-C 結合形成反応の開発  
熊谷直哉
- 40) 公益財団法人アステラス病態代謝研究会  
触媒的不斉合成が拓く  $\beta$ -ペプチド含有創薬の新時代  
野田秀俊
- 41) 一般財団法人島原科学振興会  
抗ピロリ菌活性を併せ持つユニークな抗胃がん剤の開発基礎研究  
川田学
- 42) 公益財団法人上原記念生命科学財団  
オートファジーの始動機構の解明と特異的制御剤の開発  
野田展生
- 43) 公益財団法人上原記念生命科学財団  
天然物ロイシノスタチン A の生物有機化学的研究  
阿部光
- 44) 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構  
抗生物質の標準品の分析・評価手法の標準化の検討に関する研究  
澤竜一 (分担者)

詳細内容は附属明細書に記載した。