

平成 30 年度事業計画書

公益財団法人微生物化学研究会

目次

1.	薬剤の開発研究	2
①	CPZEN-45.....	2
②	新規アミノグリコシド誘導体（SAG-73 及び TS3112）	3
③	トリプロペプチン.....	3
2.	薬剤開発へ向けた基礎研究.....	3
①	抗感染症薬	3
②	抗がん剤.....	4
③	抗ウイルス薬.....	6
④	医薬品の全世界的供給を目指した合成方法論創出	6
⑤	創薬ターゲット探索を目指した基盤研究	8
⑥	オートファジーの構造生物学的研究	8
⑦	冬虫夏草由来の糸状菌代謝産物ライブラリーの供給.....	9
3.	生物資源の供給、生理活性物質のライブラリー化.....	9
①	生物資源の供給	9
②	ケミカルライブラリーの構築	9
③	菌ライブラリーの構築.....	9
4.	環境関連	9
①	微生物酵素によるクラゲの分解処理および廃水処理.....	9
5.	知的財産、広報活動、試薬販売.....	10
①	特許、契約書.....	10
②	広報活動.....	10

③	試薬販売.....	10
6.	学術振興.....	10
7.	研究助成.....	11
8.	梅澤濱夫記念館の利用促進.....	11
9.	外部評価委員会の設置.....	11

平成 30 年度事業計画

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、研究開発型の公益法人であり、抗生物質など生理活性物質の発見、創製を最終目標としている。

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、がんや感染症などの疾病の発症機構を解明する。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ヒトの医薬品（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。当研究会が14番目に創製した、畜産動物（牛、豚）の感染症に対する新しい予防・治療薬チルジピロシンは平成23年度に欧州で平成24年度には米国でも販売が開始された。また、南米およびタイ、韓国、ベトナム等のアジア各国においても販売が開始された。

平成30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 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である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。本化合物は抗酸菌の細胞壁生合成に関与する酵素を特異的に阻害する新規作用機序を有することを明らかにした。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。本年度も引き続き、大量供給に向けて外国企業と共同で原料のCPZ類の発酵生産法の改良、CPZEN-45の工業的化学合成法の開発、並びに大量合成を実施する。併せて、米国企業、その関連ベンチャー、米国コロラド州立大学及び米国国立衛生研究所と共同で本化合物の抗結核薬としての開発に向けた前臨床試験を加速させ継続する。さ

らに近年、先進国において問題が顕在化してきた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進める。(公1)

② 新規アミノグリコシド誘導体 (SAG-73 及び TS3112)

多くの耐性遺伝子を保有し、ほとんどの抗菌薬が無効であることからスーパー耐性菌として報道されているカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) に有効な物質の合成的探索研究によって、新規アミノグリコシド誘導体 SAG-73 及び TS3112 を創製した。これらの化合物は NDM-1 産生の CRE やアミノグリコシド系抗生物質に高度耐性を示す 16SrRNA 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有効であることを見出した。世界的な脅威に発展しつつある多剤耐性グラム陰性菌による感染症に対する新しい治療薬の実用化に向けて、国内企業とこれら新規アミノグリコシドの開発研究を促進する。(公1)

③ トリプロペプチン

薬剤耐性菌を含むグラム陽性菌に優れた抗菌活性ならびに治療効果を示すトリプロペプチン類の開発に向けて、海外の大学と共同研究を継続して進めている。また、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の研究機関と共同研究を進めている。また、本化合物とベータラクタム剤を併用すると相乗的な抗 MRSA 活性を示すことを見だし、相乗的抗菌活性の機序解析、構造活性相関研究ならびに併用剤としての実用化検討を行っている。(公1)

2. 薬剤開発へ向けた基礎研究

① 抗感染症薬

イ) MRSA (VISA) , XDR-TB, 非結核性抗酸菌, *Clostridium difficile* および淋菌を中心とした抗菌スクリーニングを継続する。XDR-TB, 非結核性抗酸菌および

*Clostridium difficile*については、狭域スペクトラムであることに焦点をあて探索する。(公1)

ロ) 病原菌の病原性発現メカニズムを標的とした、阻害剤および拮抗剤を微生物産物およびケミカルライブラリー中に探索する。(公1)

ハ) 抗ウイルス・抗菌物質に対する変異による耐性獲得のメカニズムを解析し、変異病原体にも有効な薬剤を生物系・化学系の研究者が協力して開発する。(公1)

ニ) アミノグリコシド高度耐性グラム陰性細菌に対する新規抗菌薬の開発を目標に、新規天然物を探索する。(公1)

ホ) 結核菌の恒常性を攪乱する Clp プロテアーゼ攪乱物質 cyclomarin 及び類縁化合物 ilamycin を基盤とした新規抗結核薬の合成的探索を実施する。(公1)

ヘ) 多剤耐性グラム陰性菌に有効な新規抗菌化合物の精密重合による創製研究を、引き続き国内企業と共同で実施する。(公1)

ト) 放線菌の分子育種による抗生物質の生産性向上ならびに新規抗生物質の創生を実施する。(公1)

チ) 多剤耐性淋病に対する新規治療薬の開発を目指して、新規天然物並びに既知薬剤の化学修飾の両面から有望物質を探索する。(公1)

リ) 果樹等に対する新規農薬の創製を目標にアミノグリコシドを用いた創薬研究を実施する。(公1)

② 抗がん剤

イ) 経口プロテアソーム阻害剤チロペプチンの探索研究

経口投与で抗腫瘍活性を有するチロペプチン誘導体を合成し、それらの生物活性を詳細に調べている。(公1)

ロ) 栄養飢餓選択的細胞毒性物質の探索研究

栄養飢餓状態で強い選択毒性を示す化合物を探索し、その作用機序の解明から有効な利用方法を探索する。(公1)

ハ) アポトーシス制御タンパク質を標的とする化合物の探索研究

アポトーシスを制御するタンパク質を標的とする化合物を得たので、その作用機序を解析する。(公1)

ニ) 前立腺がんにも有効な化合物の探索

再発前立腺がんにも有効な標的および化合物を探索する。(公1)

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。これまで得られたシーズである放線菌由来の新規化合物および細胞由来生理活性物質については誘導体展開を行う。(公1)

ヘ) 癌転移マウスモデルを活用した抗がん剤リード化合物の探索

独自に樹立したヒト小細胞肺癌の高転移性亜株を用いるスクリーニング系並びに脳転移巣における微小環境に着目したスクリーニング系を用いた抗がん剤リード化合物の探索を継続する。また、微化研で開発した小細胞肺癌の自然転移モデルを利用して新たな治療分子標的の探索を進める。(公1)

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継続している。また、スフェロイド形成能を標的とした探索系を継続している。(公1)

チ) 変異型酵素を標的としたがん分子標的薬の探索研究

変異型酵素を特異的に阻害する化合物を東大医科研と共同で探索する。(公1)

リ) 抗がん抗体薬の開発研究

抗がん活性を有する抗 CXADR 抗体を開発し、導出を目指す。(公1)

ヌ) がん特異的代謝機構を標的とした抗がん剤シード化合物の探索

がんの特異的な代謝機構を明らかにすると共に、特異的な分子標的治療薬を探索する。(公1)

③ 抗ウイルス薬

イ) 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増殖阻害活性を持つ化合物の探索を継続し、これまで得られたインフルエンザウイルス増殖阻害活性を持つ化合物に対して誘導体展開を行う。また、これまで得られた阻害活性を持つ化合物およびその誘導体について阻害機構の解析を継続する。(公1)

ロ) 抗B型肝炎ウイルス薬の探索研究

B型肝炎ウイルスのゲノム複製過程を標的とした阻害剤の探索を継続する。また、これまで得られた阻害活性を持つ化合物について阻害機構の解析を行う。(公1)

ハ) Broad-spectrum な抗ウイルス薬の探索研究

これまで得られた抗インフルエンザウイルス増殖阻害活性または抗B型肝炎ウイルス増殖阻害活性を持つ化合物の他のウイルスに対する増殖阻害活性測定を行い、幅広いウイルスに対して効果を持つ抗ウイルス薬候補化合物の探索を行う。(公1)

④ 医薬品の全世界的供給を目指した合成方法論創出

反応基質の同時活性化を可能にする協奏機能型不斉触媒の概念に立脚した新規不斉触媒創製を展開している。従来の触媒と異なり、同時活性化による特異な基質活性化能を発現する本触媒群は、余剰の活性化試薬に頼らない有機合成を可能にし、廃棄物を副生しない環境調和型有機合成を推進する上で鍵となる根幹技術である。本触媒開発は、触媒化学的基礎研究として重要な位置を占めると同時に、既存医薬の革新的製造法へ直結

し、実践的応用性も極めて高い。上記触媒群を重要医薬品、生物活性物質の短工程不斉合成研究に応用していくと同時に、柔軟な合成経路構築により構造活性相関研究を展開し、医薬リードの合成的探索研究を推進していく。(公1)

イ) リレンザおよびアミノアルコール含有医薬品群

近年開発した多層カーボンナノチューブ(MWNT)固定型Nd/Na異種2核金属触媒を用いる*anti*-選択的不斉ニトロアルドール反応は、連続フロー合成に適用可能となった。触媒原料としての高価なNdアルコキシドは懸案事項であったが、安価安定な代替NdCl₃を用いる改良型触媒調製法の開発により実用に耐えうる触媒反応として体勢を整えている。本反応による得られる光学活性1,2-アミノアルコールは、抗インフルエンザ薬リレンザをはじめとする様々な医薬品の共通合成ユニットであり、その短工程不斉合成に大きく貢献する。(公1)

ロ) 抗腫瘍化合物

沼津支所(現在は第1生物活性研究部と共同研究)で見出された興味深い抗がん活性を示す化合物の効率的合成法の開拓と、それに基づく医薬化学的研究を行っている。既に当該活性を有する2種の天然物の合成法(1種は触媒的不斉合成)を確立しているが、今年度はこれを利用した広範な構造活性相関研究を行う。このうち1種は抗ピロリ菌化合物としても有望であり、別途構造活性相関研究を展開する。(公1)

ハ) その他生物活性物質の触媒的不斉全合成研究

興味深い生物活性を示し複雑な構造を有する天然物に関し、これまで独自に開発を行ってきた触媒的不斉反応を鍵工程とした全合成法の開発を試み、構造活性相関研究に利用する。(公1)

ニ) 画期的アミド化触媒の開発

多くの医薬品の部分構造であるアミド結合構築に際し、廃棄物は水のみという高活性アミド化触媒を開発しているが、世界中で使用されることを目指した改良研究、情報発信を積極的に行う。(公1)

⑤ 創薬ターゲット探索を目指した基盤研究

ウイルス疾患、難治性神経筋疾患の発症機構解明を目指した分子レベルでの研究により新たな薬剤ターゲットの発見を目指す。

イ) ウイルス疾患の発症機構の解明

インフルエンザウイルス、及びB型肝炎ウイルスについて解析を行う。ゲノムRNAに焦点を当てたインフルエンザウイルス増殖機構の解析およびゲノム変異と病原性の関係についての解析を行い、新たな薬剤ターゲットの発見につなげる。B型肝炎ウイルスについては、ウイルスゲノムの複製機構に着目して解析し、新たな薬剤ターゲットの発見を目指す。(公1)

ロ) 難治性神経筋疾患に対する治療薬開発のための基盤研究

東京大学医科学研究所との共同研究で、骨格筋の運動神経支配に必須のシナプスである神経筋接合部の形成・維持における細胞内外シグナルを制御する化合物の探索を目指し、微生物培養物を用いたスクリーニングを行う。また、東京女子医科大学との共同研究で脊髄性筋萎縮症の原因タンパク質であるSMN蛋白質の測定法開発とその機能解析を行い、これらの研究成果に基づいた新しい治療薬を開発する。(公1)

⑥ オートファジーの構造生物学的研究

オートファジーは真核生物に普遍的に保存された細胞内分解システムであり、その異常は神経変性疾患やがんなど重篤な疾病をもたらす。オートファジーを担う因子として40

種類以上の Atg 蛋白質が同定されているが、それぞれの因子の詳細な機能は不明である。Atg 蛋白質群の構造生物学的研究を進め、それぞれの因子が担う機能を明らかにする。また得られた構造機能情報に基づき Atg 蛋白質を標的としたオートファジー制御薬剤の開発も行う。(公1)

⑦ 冬虫夏草由来の糸状菌代謝産物ライブラリーの供給

生理活性物質の探索源となる冬虫夏草菌と冬虫夏草由来の糸状菌の採取、分離、培養を行うとともに、代謝産物の多様化の検討を行い、代謝産物ライブラリーを調製する。培養液を研究所内外の研究機関のアッセイ系に提供する。(公1)

3. 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。

(公1)

② ケミカルライブラリーの構築

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とともに、③の菌ライブラリーと連携したデータベースを構築する。(公1)

③ 菌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菌株のライブラリー化を行う。(公1)

4. 環境関連

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、また近年、日本各地で分布を急速に拡大している特定外来生物カワヒバリガイの廃棄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にすでに成功している。環境関連企業に特許実施許諾を行い、本事業を商品化することができた。工業化の目途がたち、現在電力会社数社、食品会社などに対して提案を進めている。（公1）

5. 知的財産、広報活動、試薬販売

① 特許、契約書

知的財産の保護・活用のため、特許取得・既存特許の管理・ライセンス活動を行う。また、産官学連携のため共同出願契約書等を作成・管理する。（公1）

② 広報活動

年報、パンフレットの作成、ホームページの更新、プレスリリース等の広報活動を継続する。（公1）

③ 試薬販売

知的財産の活用の一つとして、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試薬としての販売を促進する。（収1）

6. 学術振興

内外の博士研究員、大学院生、卒研究生を受け入れ、教育および研究指導を継続すると共に中高生の職業体験等にも協力する。内外の関連した分野の識者を招き講演していただ

き、広くその分野の方々の研究に役立ててもらふことを趣旨としたオープンセミナー開催を継続する。(公1)

7. 研究助成

公益法人として、医薬品の開発研究およびその関連事業に対して助成を行う。

イ) 微生物生産物の科学研究 (公1)

ロ) 新規抗生物質の探索・研究評価 (公1)

ハ) 公益財団法人日本感染症医薬品協会、The Journal of Antibiotics 刊行事業 (公1)

ニ) その他

8. 梅澤濱夫記念館の利用促進

当財団創始者梅澤濱夫博士の業績を顕彰するとともに、当財団の沿革および現状およびわが国における抗生物質研究の経緯等を広報するため、梅澤濱夫記念館(本館、世田谷区玉川)および、研究所隣接地に新設された梅澤濱夫記念館目黒を積極的に利用する。

(公1)

9. 外部評価委員会の設置

公益法人として医薬品の開発研究およびその関連事業を効率的に実施するために、本年度より外部評価委員会を設置する。評価委員は10名程度で構成され、当財団の研究水準の向上および組織の活性化に資する提言を行う。