

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。それ以来、南米やタイ、韓国、ベトナムなどのアジア諸国でも発売され、現在では世界 50 か国以上で販売されている。最近は、日本、インドネシア、南アフリカなどで薬事承認され、現在 7 カ国で規制当局によって審査中である。(知的財産情報室) (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を見出した。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を明らかにした。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、創薬化学研究部、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を見出した。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。(創薬化学研究部、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。昨年度より、特に多剤耐性化が問題となっている淋菌と腸内細菌科細菌などの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開始した。本年度は淋菌に対して優れた抗菌活性を示す二つの新規天然物の誘導体化を含めた創薬研究を実施した。(第2生物活性研究部、創薬化学研究部、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た。(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導入し、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、創薬化学研究部、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も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進めている。うち1株について、遺伝子操作により抗生物質の産生量を高めることに成功している。(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。また、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国内企業と共同で実施した。(第2生物活性研究部、創薬化学研究部、国立感染症研究所、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。(創薬化学研究部、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)。(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誘導体展開およびウイルス増殖阻害活性の評価を行った。(創薬化学研究部、第2生物活性研究部、第3生物活性研究部)(公1)

2) 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標的とする阻害剤を探索するために、アデノウイルスベクターによる複製評価系を用いて、微生物培養液およ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を明らかにするとともに、ヒットした培養液については活性成分の精製・同定・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)(公1)

3) 抗SARS-CoV-2薬の探索研究

SARS-CoV-2薬開発のリード化合物探索のため、ウイルスタンパク質の酵素活性阻害を指標として微生物培養液および化合物ライブラリーのスクリーニングを行っている。(第2生物活性研究部、第3生物活性研究部、有機合成研究部、構造生物学研究部)

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。がん細胞の増殖を抑制する活性を見出したGAPDHについては、活性を発揮するペプチドの創製を行っている。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を明らかにし、高活性体の創製を行っている。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、がん転移およびがん幹細胞を制御する分泌因子として肝臓間質細胞から同定したPAI-1(plasminogen activator inhibitor-1)が、大腸がんの増殖性の亢進に寄与することを見出し、PAI-1ノックアウトマウスならびに

PAI-1 中和抗体を作製を行った。現在、同ノックアウトマウスの解析と同中和抗体の開発を継続している。(第 1 生物活性研究部、第 3 生物活性研究部、沼津支所、動物施設、有機合成研究部、東京薬科大学、東北大学) (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
独自に開発した担がんモデルマウスを用いて新規がん分子標的治療シーズの探索を行った。今年度は、顕著な体重減少を呈する前立腺がんの悪疫質モデルについて解析し、原因となる因子を同定した。(沼津支所) (公 1)
- (3) 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。ヒトキメラ化抗体を大量調整し、動物モデルでの抗腫瘍活性を確認した。(第 1 生物活性研究部、沼津支所、国内企業、東北大学) (公 1)
- (4) 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がん原性 *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の解析を行っている。(第 1 生物活性研究部、有機合成研究部) (公 1)
- (5) がんの代謝を標的とした抗がん剤の探索研究
がん細胞で発現が亢進している代謝経路を標的とした阻害剤を開発する目的で、中心代謝系に関連する酵素に対する阻害剤を探索し、目的活性を有する天然物化合物を得ることができた (沼津支所) (公 1)
- (6) ヘパラン硫酸糖鎖を水解するヘパラーゼを標的にした抗がん剤の探索研究
がん細胞表面や細胞外マトリックスのヘパラン硫酸糖鎖を水解するヘパラーゼは、がんの増殖・転移を抑制する標的として重要でありその阻害剤の探索系の構築を行い、阻害剤のスクリーニングを行った。(沼津支所) (公 1)
- (7) アミノ酸代謝の制御による抗腫瘍免疫誘導剤の探索研究
微生物培養液および化合物ライブラリーより、セルベースの系でキヌレニン産生抑制活性を示す化合物を探索し、細胞増殖阻害を示さない濃度で産生抑制活性を示す化合物を見出した。またその誘導體も合成した。現在、動物実験に向けて安定性試験および薬物動態試験等の予備検討を実施している。(沼津支所))
- (8) 合成致死を利用した新規抗がん剤の探索研究
乳がん細胞株を用いてがん遺伝子と合成致死を示す低分子化合物を探索したところ、放線菌由来の新規化合物を得ることができた。現在 *in vivo* での抗腫瘍活性の測定を目的として、マウスにおける合成致死性の評価系を構築している

- (9) 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微生物代謝産物より探索した。さらに、脂質生合成酵素の生理的機能の解析も行い、同合成酵素を標的とした治療戦略の有用性を検討している。

2.3 医薬品の全世界的供給を目指した合成

- (1) ニトリルを直接求核種前駆体に用いる高難度反応の開発に挑み、アルデヒドへの触媒的不斉付加反応を開発した。(有機合成研究部) (公 1)
- (2) 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出し、条件最適化により広範な基質群に対して実用的な環境調和型アミド合成法を提供する事を確認した。(有機合成研究部) (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、ウイルスゲノム RNA の 2 次構造解析および高次構造解析を行った。また、ウイルスタンパク質の液-液相分離と機能の関係について解析を行った。(第 3 生物活性研究部) (公 1)
- (2) 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、既存薬とは異なる治療戦略を提案することを目的として、阻害剤スクリーニングにて同定した化合物について、作用機序解析を行った。(第 3 生物活性研究部、第 2 生物活性研究部) (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-液相分離で形成される p62 液滴に関する解析を行い、p62 液滴が Atg8 との相互作用を介して膜結合することを示すと同時に、オートファゴソーム形成のプラットフォームとして働くことを示した。(構造生物学研究部) (公 1)
- (2) オートファジーは小胞体の一部を折り畳みながらちぎり取り、選択的に分解するが、それには受容体 Atg40 が関与する。Atg40-Atg8 複合体の結晶構造を決定すると同時に、両者の相互作用を *in vitro*、*in vivo* 両方で解析することで、Atg40 と Atg8 が高次会合体を形成することでオートファジー依存的な小胞体の折り畳みを行うことを明らかにした。(構造生物学研

究部) (公1)

- (3) Atg9はオートファゴソーム形成を担う主要Atgタンパク質のうち唯一の膜貫通型タンパク質であるが、機能がわかっていなかった。精製したAtg9を用いて機能解析を行い、Atg9が脂質膜の2つの層の間での脂質の移動を促進する、新規スクランブラーゼであることを明らかにするとともに、この活性がオートファゴソーム形成に重要であることを示した。(構造生物学研究部) (公1)

2.6 冬虫夏草菌を含む昆虫病原糸状菌代謝産物ライブラリーの供給

冬虫夏草などの昆虫病原糸状菌代謝産物からの生理活性物質の探索

- (1) 生理活性物質の探索源となる冬虫夏草を含む昆虫病原糸状菌の採取、分離、培養を行い、代謝産物をライブラリー化し供給している。本年度は培養抽出物 400 サンプルを所内へ配布し、適宜再培養サンプルを提供した。分離株については、5,8S rDNA ITS 領域の配列から分離菌株の同定を行い、菌ライブラリーの構築を行った。

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解析を行い、代謝産物の多様化の検討を行った。(沼津支所、分子構造解析室) (公1)

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の探索スクリーニングを行い、有望な化合物であるかを検討している。また昨年度から引き続き微生物培養物から得られた有望なヒットブロス1株について、生産菌の培養、活性評価及び活性物質の精製と分析を行った。(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、分子構造解析室、東京大学医科学研究所) (公1)
- (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(日本医療研究開発機構・難治性実用化研究事業)に参画し、先行研究にてSMA原因遺伝子産物であるSMN蛋白質の新規測定法を開発した。この測定法に基づいて、国内企業と医薬品診断薬を目指した共同開発を継続している。さらに、これらの研究を発展させたSMA治療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、東京女子医科大学、国内企業) (公1)

2.8 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、脳卒中病を中心とした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、分子構造解析室、有機合成研究部) (公1)

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 360 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 サンプルを所内および所外の共同研究先へ提供した。(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) 所内外へサンプルの再提供を以下の通り行った。(延べ数)

- ・ 所内 1,540 サンプル、うち 30 サンプルは再培養サンプル。
- ・ 所外 29 サンプル、うち 6 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、新潟大) (公1)

- (3) 精密質量を用いた微生物培養物の LC/MS/MS データ解析について、精密質量・保持時間データベースの更新とともに MS/MS データベースの構築も行うことで培養液のメタボローム解析を行っている。(分子構造解析室、第2生物活性研究部) (公1)

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230物質を登録した。(知的財産情報室) (公1)
- (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 56サンプル(粉体)、6197サンプル(DMSO溶液)
 - ・ 所外 38サンプル(粉体)、846サンプル(DMSO溶液)(知的財産情報室) (公1)
- (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。(知的財産情報室) (公1)

3.3 菌ライブラリーの構築

新規分離株の収集として落葉およびアリからの分離の取り組みを継続しており、本年度はアリから 26 株を取得した。分離株については 16S rDNA 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 遺伝子配列の取得及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 4,453 株を処理し、4,777 株の配列決定を行った。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として、html 化による利便性の向上を行った。（第 2 生物活性研究部）（公 1）

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（分解と廃水処理）を進めている。微化研と電力会社の事業を仲介する環境関連会社には、特許を実施許諾し当該技術の利用、技術移転を行った。本事業に関連した特許はすべて成立した。

（国外は一部審査中）地方電力会社で大規模実証試験を行い、本事業の実用化の可能性が見出されたため、実用化に向けて検討を進めているところである。

（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 6 件（国内特許 5 件、国外特許 1 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重要微生物

物由来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

ローラスインターナショナルスクールオブサイエンス Winter School にて Amazing Microbess 出張講演(記念館館長)(2020.12.23) (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 11名(6)
- ・ 大学院生 6名
- ・ 修士研究員 1名(1)
- ・ 卒業研究生 2名
- ・ JSPS 特別研究員 1名(1) (公1)

6.2 研究所講義

(1) COVID-19 とは? 臨床と基礎研究 -正しく、怖れるために-

清水 孝雄先生

於 微化研(Web講演)(2020.7.3)

(2) 日本における抗寄生虫抗生物質の研究

塩見 和朗先生

於 微化研(Web講演)(2020.8.7)

(3) (株)GF・Mille の研究活動

古市 泰宏先生(GFM), 茶野徳宏先生(滋賀医大), 上野義仁先生(岐阜大)

於 微化研(Web講演)(2020.9.1)

(4) 川田さんって最近なにやってるの? ~最近の共同研究について、化合物の生きる道を求めて~

川田 学先生

於 微化研(Web講演)(2020.9.4)

(5) 全合成すること

渡辺 匠先生

於 微化研(Web講演)(2020.10.16)

(6) 微生物化学研究所における微生物ライブラリーとケミカルライブラリー

—概要、利用方法、今後の展望—

村松秀行、遠山茂広、五十嵐雅之先生

於 微化研(Web 講演) (2020.11.20)

(7) 微化研生活 10 年間で明らかとなったオートファジーの作動原理

野田 展生先生

於 微化研(Web 講演) (2021.1.8)

(8) 想像力と創造力

～世の中のために何が出来たか～

高橋 良昭先生

於 微化研(Web 講演) (2021.3.26)

7. 寄附金支払い

以下寄附金を支給した。

- ・ 慶應義塾大学 3,000 千円
理工学部応用化学科研究賞
- ・ 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。(平成 29 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 35 名であった。(公 1)

9. 外部評価委員の設置

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、2018 年度外部評価委員会を設置した。評価委員は 11 名で構成され、微生物化学研究所の研究水準の向上および組織の活性化に資する提言が行われた。昨年度より、年 1 回開催される研究検討会へ小田委員 (副委員長) が参加し、研究所の研究内容の全容を把握し、助言を受けている。

10. 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平成 28 年導入の日本電子製 ECZ600R 型 NMR 装置の本年度の測定数は、1,577 件であった。
平成 29 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、981 件であった。平成 24 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、7,734 件であった。
沼津支所に設置されている平成 22 年導入の日本電子製 ECS400 核磁気共鳴装置の測定数は、395 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 1,559 件、プロテオミクスが 19 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) (平成 19 年 9 月導入) の本年度の測定数は、5,027 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、9,302 件であった。
微生物化学研究所に設置されている平成 31 年 4 月導入の島津製作所製 MALDI-8020 質量分析計を導入した。本年度の測定数は 95 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 型を用いた撮影は行われなかった。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 (令和元年 11 月導入) を用いて、インフルエンザウイルス、人工脂質膜、精製タンパク質等の撮影を数百回行った。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 (株) 丸菱バイオエンジニアリング社製 MSJ-U3 30L 型、MPF-U3 200L 型 (平成 4 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、順調に稼動している。本年度に運転された回数は、MSJ-U3 30L 型が 44 回、MPF-U3 200L 型が 14 回、MPF-U 600L 型が 5 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）は順調に稼働している。本年度は520サンプルの測定を行った。

沼津支所に設置されている液体シンチレーションカウンター LSC-6100（アロカ社）は順調に稼働しており、12回、400サンプルの測定を行った。

(8) 原子吸光装置

平成 21 年 3 月に微生物化学研究所に設置。平成 27 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平成 30 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、66 種類の低分子化合物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。また 2 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た。

(10) 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 5 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 5 種類の結晶析出に成功した。

(11) *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抗がん活性を評価している。

(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 6,458 件であった。

11. 微生物化学研究等に関する国際交流

11.1 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。

11.2 海外からの来訪者

今年度は無し

12. 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 36 報
- ・ 招待講演 14 件
- ・ 学会発表 19 件
- ・ 特許出願 国内特許 5 件
- ・ 特許出願 国外特許 1 件
- ・ 受賞 5 件

別紙

(1) 学会雑誌などへの発表論文

- (1) H₂Mab-19 anti-human epidermal growth factor receptor 2 monoclonal antibody therapy exerts antitumor activity in pancreatic cancer xenograft models.
Y. Kato, T. Ohishi, M. Sano, T. Asano, Y. Sayama, Y. Takei, M. Kawada, MK. Kaneko
Monoclon Antib Immunodiagn Immunother., (2020)
doi: 10.1089/mab.2020.0011.
- (2) カレントトピックス「液-液相分離によるオートファゴソームの形成部位の構築」
藤岡優子、野田展生
実験医学 38, 1354-1357 (2020)
- (3) Direct catalytic asymmetric and anti-selective vinylogous addition of butenolides to chromones.
J. Cui, N. Kumagai, T. Watanabe, M. Shibasaki
Chemical Science., 11(27), 7170-7176 (2020)
- (4) An anti-human epidermal growth factor receptor 2 monoclonal antibody H₂Mab-19 exerts antitumor activity in mouse colon cancer xenografts.
Y. Kato, T. Ohishi, J. Takai, T. Nakamura, M. Sano, T. Asano, Y. Sayama, H. Hosono, M. Kawada and MK. Kaneko
Monoclon Antib Immunodiagn Immunother., (2020)
doi: 10.1089/mab.2020.0009
- (5) 天然変性タンパク質によるオートファジー始動液滴の形成
藤岡優子、野田展生
生物物理, 60, 171-173 (2020)
- (6) Liquid-liquid phase separation in autophagy.
N. N. Noda, Z. Wang, H. Zhang.
J. Cell Biol. 219, e202004062 (2020)
- (7) Super-assembly of ER-phagy receptor Atg40 induces local ER remodeling at contacts with forming autophagosomal membranes.
K. Mochida, A. Yamasaki, K. Matoba, H. Kirisako, N. N. Noda and H. Nakatogawa.
Nat. Commun., 11, 3306 (2020)
- (8) Interferon-induced transmembrane protein 1 (IFITM1) promotes distant metastasis of small cell lung cancer.

- S. Sakamoto, H. Inoue, Y. Kohda, S. Ohba, T. Mizutani, and M. Kawada
Int. J. Mol. Sci., Vol. 21, 4934 (2020)
- (9) ボロン酸を利用したがん分子標的治療薬の開発
百瀬 功、渡辺 匠
ファルマシア, Vol. 56, 416-420 (2020)
- (10) An antihuman epidermal growth factor receptor 2 monoclonal antibody (H Mab-19) exerts antitumor activity in glioblastoma xenograft models.
Y. Kato, T. Ohishi, J. Takei, T. Nakamura, M. Kawada, MK. Kaneko
Monoclon. Antibodies Immunodiagn. Immunother., 39(4),2020,
doi: 10.1089/mab.2020.0013
- (11) H₂ Mab-19, an anti-human epidermal growth factor receptor 2 monoclonal antibody exerts antitumor activity in mouse oral cancer xenografts.
J. Takei, MK. Kaneko, T. Ohishi, M. Kawada, H. Harada, Y. Kato
Exp. Ther. Med., 20(2), 846-853 (2020)
- (12) The different faces of [Ru(bpy)₃Cl₂] and *fac* [Ir(ppy)₃] photocatalysts: redox potential controlled synthesis of sulfonylated fluorenes and pyrroloindoles from unactivated olefins and sulfonyl chlorides.
S. K. Pagire, N. Kumagai, M. Shibasaki
Org. Lett., 22, 7853-7858 (2020)
- (13) Anti-metastatic activity of an anti-EGFR monoclonal antibody against metastatic colorectal cancer with KRAS p.G13D mutation.
T. Ohishi, Y. Kato, MK. Kaneko, SI. Ohba, H. Inoue, A. Harakawa and M. Kawada
Int. J. Mol. Sci., 21(17):E6037 (2020)
- (14) The anti-EGFR monoclonal antibody 134-mG2a exerts antitumor effects in mouse xenograft models of oral squamous cell carcinoma.
H. Hosono, J. Takei, T. Ohishi, M. Sano, T. Asano, Y. Sayama, T. Nakamura, M. Yanaka, M. Kawada, H. Harada, MK. Kaneko and Y. Kato
Int. J. Mol. Med., 46(4), 1443-1452, 2020
- (15) Anti-EpCAM monoclonal antibody exerts antitumor activity against oral squamous cell carcinomas.
M. K. Kaneko, T. Ohishi, J. Takei, M. Sano, T. Nakamura, H. Hosono, M. Yanaka, T. Asano, Y. Sayama, H. Harada, M. Kawada, Y. Kato
Oncol Rep., 44(6), 2517-2526 (2020)
- (16) O-Benzoylhydroxylamines as alkyl nitrene precursors: synthesis of saturated N-heterocycles from primary amines.

- H. Noda, Y. Asada, M. Shibasaki
Org. Lett., 22, 8769-8773 (2020)
- (17) New chloptosins B and C from an *Embleya* strain exhibit synergistic activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* when combined with co-producing compound L-156,602
H. Hashizume, S. Harada, R. Sawa, K. Iijima, Y. Kubota, Y. Shibuya, R. Nagasaka, M. Hatano, M. Igarashi
J. Antibiot., 74, 80-85 (2021)
- (18) A defucosylated anti-PD-L1 monoclonal antibody 13-mG 2a-f exerts antitumor effects in mouse xenograft models of oral squamous cell carcinoma.
J. Takei, T. Ohishi, M. K. Kaneko, H. Harada, M. Kawada, Y. Kato
Biochem Biophys Rep., 24:100801 (2020)
- (19) Human pancreatic cancer cells under nutrient deprivation are vulnerable to redox system inhibition.
T. Onodera, I. Momose, H. Adachi, Y. Yamazaki, R. Sawa, SI. Ohba, M. Kawada
J. Biol. Chem., 295, 16678-16690 (2020)
- (20) A defucosylated anti-CD44 monoclonal antibody 5-mG2a-f exerts antitumor effects in mouse xenograft models of oral squamous cell carcinoma.
J. Takei, M. K. Kaneko, T. Ohishi, H. Hosono, T. Nakamura, M. Yanaka, M. Sano, T. Asano, Y. Sayama, M. Kawada, H. Harada, Y. Kato
Oncol. Rep., 44(5), 1949-1960 (2020)
- (21) Catalytic asymmetric total synthesis of leucinostatin A
T. Watanabe, H. Abe, M. Shibasaki
Chem. Rec., 21(1), 175-187 (2021)
- (22) Anti-cancer effects of green tea epigallocatechin-3-gallate and coffee chlorogenic acid
S. Hayakawa, T. Ohishi, N. Miyoshi, Y. Oishi, Y. Nakamura, M. Isemura
Molecules, 25(19):E4553., (2020)
- (23) Development of core-fucose-deficient humanized and chimeric anti-human podoplanin antibodies.
M. K. Kaneko, T. Ohishi, T. Nakamura, H. Inoue, J. Takei, M. Sano, T. Asano, Y. Sayama, H. Hosono, H. Suzuki, M. Kawada, Y. Kato
Monoclon. Antibodies Immunodiagn. Immunother., 39(5), 167-174 (2020)

- (24) A cancer-specific anti-podocalyxin monoclonal antibody (60-mG 2a-f) exerts antitumor effects in mouse xenograft models of pancreatic carcinoma
M. K. Kaneko, T. Ohishi, M. Kawada, Y. Kato
Biochem. Biophys. Rep., 24, 100826 (2020)
- (25) Direct catalytic asymmetric addition of α -fluoronitriles to aldehydes.
P. V. Balaji, Z. Li, A. Saito, N. Kumagai, M. Shibasaki
Chem. Eur. J., 26, 15524-15527 (2020)
- (26) In vitro reconstitution of autophagic processes.
J. M. Alam and N. N. Noda
Biochem. Soci Trans. 48, 2003-2014 (2020)
- (27) Atg9 is a lipid scramblase that mediates autophagosomal membrane expansion.
K. Matoba, T. Kotani, A. Tsutsumi, T. Tsuji, T. Mori, D. Noshiro, Y. Sugita
N. Nomura, S. Iwata, Y. Ohsumi, T. Fujimoto, H. Nakatogawa, M. Kikkawa
and N. N. Noda.
Nat. Struct. Mol. Biol. 27, 1209 (2020)
- (28) Secret of Atg9: lipid scramblase activity drives de novo autophagosome biogenesis.
K. Matoba and N. N. Noda.
Cell Death Diff. 27, 3386-3388 (2020)
- (29) 金化合物 Auranofin のがん微小環境特異的抗がん活性
百瀬 功、小野寺威文、川田 学
YAKUGAKU ZASSHI, 141(3), 315-321, (2021)
- (30) Beneficial effects of epigallocatechin-3-O-gallate, chlorogenic acid, resveratrol and curcumin on neurodegenerative diseases.
R. Fukutomi, T. Ohishi, Y. Koyama, M. Pervin, Y. Nakamura, M. Isemura
Molecules, 26, 415, 2021
- (31) The Beneficial Effects of Principal Polyphenols from Green Tea, Coffee, Wine, and Curry on Obesity.
T. Ohishi, R. Fukutomi, Y. Shoji, S. Goto, M. Isemura
Molecules, 26, 453, 2021
- (32) p62/SQSTM1-droplet serves as a platform for autophagosome formation and anti-oxidative stress response.
S. Kageyama, S. Gudmundsson, Y.-S. Sou, Y. Ichimura, N. Tamura, S. Kazuno, T. Ueno, Y. Miura, D. Noshiro, M. Abe, T. Mizushima, N. Miura, S. Okuda, H. Motohashi, J.-A. Lee, K. Sakimura, T. Ohe, N. N. Noda, S.

- Waguri, E.-L. Eskelinen and M. Komatsu.
Nat. Commun. 12, 16 (2021)
- (33) Biomolecular condensates in autophagy regulation.
Y. Fujioka and N. N. Noda.
Curr. Opin. Cell Biol. 69, 23-29 (2021)
- (34) Structural and dynamics analysis of intrinsically disordered proteins by high speed atomic force microscopy.
N. Kodera, D. Noshiro, S. K. Dora, T. Mori, J. Habchi, D. Blocquel, A. Gruet, M. Dosnon, E. Salladini, C. Bignon, Y. Fujioka, T. Oda, N. N. Noda, M. Sato, M. Lotti, M. Mizuguchi, S. Longhi and T. Ando.
Nat. Nanotech., PMID: 33230318, (2021)
- (35) Direct catalytic asymmetric addition of alkyl nitriles to aldehydes with designed Ni - carbene complexes
A. Saito, S. Adachi, N. Kumagai, M. Shibasaki
Angew. Chem. Int. Ed., 60(16), 8739-8743 (2021)
- (36) Antiparasitic antibiotics from Japan
K. Shiomi
Parasitol. Int., 82, 102298 (2021)
- (37) Sealutomicins, new enediyne antibiotics from the deep-sea actinomycete *Nonomuraea* sp. MM565M-173N2
M. Igarashi, R. Sawa, M. Umekita, M. Hatano, R. Arisaka, C. Hayashi, Y. Ishizaki, M. Suzuki, C. Kato
J. Antibiot., 74, 291-299 (2021)

(2) 著書・編集・監修等

今年度は無し

(3) 招待講演

- (1) 長崎大学大学院水産・環境科学総合研究科
特殊ヘテロ環の化学
熊谷直哉
2020年10月5日 (Web講演)
- (2) 浜松医科大学医学部
天然物由来がん分子標的治療薬の探索研究
百瀬功
2020年10月23日 (浜松医科大学/浜松市)

- (3) 九州大学カーボンニュートラル・エネルギー国際研究所
「アルドール反応 古典とモダン」
「ヘテロ環を楽しむ有機化学」
熊谷直哉
2020年10月27日 (Web 講演)
- (4) 有機合成化学講習会
特殊ヘテロ環の化学
熊谷直哉
2020年11月19日 (Web 講演)
- (5) 4th NanoLSI Symposium
Autophagy regulation by liquid-liquid phase separation
Nobuo N. Noda
2020年11月26日 (Web 講演)
- (6) 第43回日本分子生物学会年会
相分離によるオートファジーの駆動原理
藤岡優子
2020年12月02日 (Web 講演)
- (7) 日本生体エネルギー研究会 第46回討論会
液-液相分離によるオートファジーの始動機構
藤岡優子
2020年12月09日 (長土堀青少年交流センター/金沢) (Web 講演)
- (8) 北里大学院薬学科
感染症対策の現状と今後の新薬候補探索研究について
橋爪秀樹
2020年12月10日 (北里大院・薬)
- (9) 第6回日本筋学会学術集会シンポジウム2
神経筋接合部形成制御における活性型ビタミンDの役割
荒川正行
2020年12月19日 (Web 講演)
- (10) 鳥取大学医学部特別講義
がんとは何か? ~がんを支持する周囲の環境を標的とした創薬研究~
大石智一
2020年12月22日 (鳥取大学医学部/鳥取県) (Web 講演)
- (11) 5th Workshop on The Present and Future of One Health (第5回日韓研究者
交流ワークショップ)
Intervenolin, a natural compound from microbial cultures, exerts anti-tumor

and anti-Helicobacter pylori activities

Manabu Kawada

2021年3月5日 (Web 講演)

- (12) 日本農芸化学会東北支部第155回大会ミニシンポジウム
微生物代謝産物と感染症

塩見和朗

2021年3月17日 (Web 開催)

- (13) 基礎から学ぶ最新NMR解析法
多様な構造生物学を駆使したオートファジー研究

野田展生

2021年3月16日 (Web 開催)

- (14) 日本薬学会第141年会
未開拓ケミカルスペースを志向した触媒反応の開発

野田 秀俊

2021年3月29日 (Web 開催)

(4) 学会発表

- (1) 第89回日本寄生虫学会大会
原虫のカーゴレセプターにおける新たな機能

二瓶浩一、中西雅之

2020年05月31日 (誌上開催)

- (2) 第72回 日本細胞生物学会大会
液-液相分離によるオートファジーの始動制御

野田展生

2020年06月10日 (Web 開催)

- (3) 第72回日本細胞生物学会大会
原虫における小胞体ストレス応答機構

二瓶浩一、中西雅之

2020年06月10日 (Web 開催)

- (4) 新領域研究グループ
「精密物質変換のための分子空間化学」

2020 シンポジウム

Compilation of Quinoline Oligomers

熊谷直哉

2020年09月19日 (Web 開催)

- (5) 第79回日本癌学会

前立腺間質細胞のミトコンドリア ATP 合成酵素の阻害は IGF-1 の分泌を減弱させ前立腺がんの増殖を抑制する

Inhibition of mitochondria ATP synthase suppresses prostate cancer growth via reduced IGF-1 by prostate stromal cells

大石智一、阿部 光、坂下千春、大庭俊一、井上裕幸、渡辺 匠、柴崎正勝、川田 学

2020 年 10 月 01~03 日 (リーガロイヤルホテル広島/広島市) (WEB 開催)

(6) 第 79 回日本癌学会

低栄養環境で高発現するがん特異的代謝遺伝子の機能的役割

Functional role of cancer-specific metabolic gene highly expressed in nutrient-deprived conditions

小野寺威文、坂本修一、百瀬 功、川田 学

2020 年 10 月 01~03 日 (リーガロイヤルホテル広島/広島市) (WEB 開催)

(7) 第 79 回日本癌学会

EGFRvIII 細胞の 3D-spheroid 形成を抑制する Ertredin の Protein knockdown 化合物としての検討

Characterization of Ertredin that suppresses 3D-spheroid formation induced by EGFRvIII, for protein-knockdown technology

渥美園子、野坂千里、高橋裕子、澤 竜一、川田 学、澁谷正史、内藤幹彦

2020 年 10 月 01~03 日 (リーガロイヤルホテル広島/広島市) (WEB 開催)

(8) 第 24 回日本がん分子標的治療学会

ミトコンドリア ATP 合成酵素の阻害は前立腺間質細胞のインスリン様成長因子の分泌を低下させ前立腺がんの増殖抑制につながる

大石智一、阿部 光、坂下千春、大庭俊一、井上裕幸、渡辺 匠、柴崎正勝、川田 学

2020 年 10 月 06~08 日 (徳島グランヴィリオホテル/徳島市) (WEB 開催)

(9) 第 24 回日本がん分子標的治療学会

低栄養環境で高発現するがん特異的代謝遺伝子の機能解明

小野寺威文、大庭俊一、百瀬 功、川田 学

2020 年 10 月 06~08 日 (徳島グランヴィリオホテル/徳島市) (WEB 開催)

(10) 第 24 回日本がん分子標的治療学会

新規呼吸鎖 complex I 阻害剤による腫瘍微小環境の調節を介した抗がん剤の創薬研究

吉田潤次郎、雨宮昌秀、立田大輔、大石智一、大庭俊一、井上裕幸、阿部 光、渡辺 匠、柴崎正勝、川田 学

2020 年 10 月 06~08 日 (徳島グランヴィリオホテル/徳島市) (WEB 開催)

- (11) 第 24 回日本がん分子標的治療学会
すい癌細胞の 3D 増殖に与える間質細胞の役割
立田大輔、吉田潤次郎、大石智一、川田 学
2020 年 10 月 06~08 日 (徳島グランヴィリオホテル/徳島市) (WEB 開催)
- (12) 化学フェスタ 2020
ラクしてスライド用 3D 動画をつくる
熊谷直哉
2020 年 10 月 22 日 (WEB 開催)
- (13) 第 41 回日本臨床薬理学会学術総会
新規抗 EGFR 抗体 EMap-17 は KRAS (G13D) 変異型大腸がん細胞に抗腫瘍効果を示す
大石智一、大庭俊一、井上裕幸、原川晃子、加藤幸成、金子美華、川田学
2020 年 12 月 03~05 日 (福岡国際会議場/福岡市) (WEB 開催)
- (14) 第 13 回オートファジー研究会
高速原子間力顕微鏡を用いたオートファジー関連タンパク質のイメージング
能代大輔、藤岡優子、鈴木浩典、安藤敏夫、野田展生
2020 年 12 月 21 日 (WEB 開催)
- (15) 日本化学会第 101 春期年会
Design, Synthesis, and Properties of TEtraQuinoline (TEQ)
Wei Xu, Naoya Kumagai
2021 年 3 月 21 日 (WEB 開催)
- (16) 日本薬学会第 141 年会
ボロン酸を利用したがん分子標的治療薬の開発
百瀬功、渡辺匠
2021 年 3 月 27 日 (Web 開催)
- (17) 日本薬学会第 141 年会
触媒的・化学選択的環状 β -アミノ酸の合成
Tak Raj Kumar, Amemiya Fuyuki, Noda Hidetoshi, Shibasaki Masakatsu
2021 年 3 月 28 日 (WEB 開催)
- (18) 日本薬学会第 141 年会
非活性オレフィンとスホニルクロリドの光触媒反応によるスルホニル化フルオレンとピロロインドールの合成
PAGIRE Santosh、熊谷 直哉、柴崎 正勝
2021 年 3 月 28 日 (WEB 開催)
- (19) 日本薬学会第 141 年会

アセトニトリルを基質とする直截型触媒的不斉付加反応の開発
齊藤 誠、足立 慎弥、熊谷 直哉、柴崎 正勝
2021年3月28日(WEB開催)

(5) ニュースリリース

オートファジーによる小胞体分解の分子メカニズムを解明
～オートファゴソームに小胞体を詰め込む仕組みを発見～
2020年7月15日

オートファゴソーム膜を伸ばす仕組みを解明
～オートファジー最後の未知たんぱく質の正体が明らかに～
2020年10月27日

微化研放線菌ライブラリーから新たな除草剤候補化合物クマモナミドを発見
2021年3月24日

(6) 新聞報道等

- (1) 液-液相分離でオートファジーが動き出す

Nature ダイジェスト Vol. 17, No.5

構造生物学研究部部长 野田展生
構造生物学研究部研究員 藤岡優子

2020年5月25日

- (2) 微化研と東大など、オートファゴソーム膜を伸ばす仕組みを解明

日本経済新聞 電子版

構造生物学研究部部长 野田展生

2020年10月27日

- (3) 微化研、オートファジーの一端解明 機能未知たんぱく質、脂質膜進展
に關与

日刊工業新聞 電子版

構造生物学研究部部长 野田展生

2020年10月27日

(7) 受賞

- (1) 第27回 International Society of Heterocyclic Chemistry (ISHC) Congress ポ
スター賞

Christopher R. Opie 有機合成化学部研究員

- (2) 瑞宝中綬章

柴崎 正勝 理事長

- (3) 瑞宝中綬章
清水 孝雄 常務理事
- (4) 2021 年度日本薬学会奨励賞
野田 秀俊 有機合成化学部主任研究員
- (5) 岩城製薬研究企画賞
阿部 光 有機合成化学部上級研究員