

平成 26 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。

ま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。更に平成 26 年度にはロシア、ブラジル、メキシコなどでも販売が計画されている。

平成 26 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。またその安全性試験において現在まで特に問題となるような毒性は認められていない。本物質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。大量供給に向けて国内企業と共同で原料の CPZ 類の発酵生産法の改良と、これを用いた CPZEN-45 の工業的化学合成法の開発を実施する。さらに、国内企業、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開発に向けて前臨床試験を継続する。

② 2-OH-ABK (TS2705)

アミノ配糖体抗生物質アルベカシン (ABK) の類似体 2-OH-ABK (TS2705) 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。引き続き、製造コスト削減を目的とした新たな合成ルートの開拓を継続する。さらに開発に向けて新たに外国企業との共同研究を開始する。

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、国内企業ならびに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。さらに、擬似前駆体の取り込みにより類縁新規化合物の発酵生産を行い、構造活性相関研究ならびにより活性の高い化合物の創製を展開している。

④ アミコラマイシン

医療・畜産の現場で問題となっている種々の薬剤耐性菌を含む多種の細菌に対し優れた抗菌活性を示すアミコラマイシンの作用機序解析を行い、DNA gyrase に特徴ある阻害を示すことが判明した。アミコラマイシンの絶対立体構造に立脚した構造変換が行われている。また、*Clostridium difficile* に対し優れた抗菌力を示すことより *C. difficile* 感染症に対する治療薬についての可能性を検討する。前年度に引き続き米国の企業と共同開発研究を実施する。

⑤ スパニジン

当研究所と国内企業 2 社と共同で開発したスパニジン（グスペリムス塩酸塩製剤）は国内で腎移植後の拒絶反応の治療剤として使用されている。本剤の外国企業へのライセンス契約により第 II 相臨床試験を実施したウェゲナー肉芽腫症をはじめとする自己免疫疾患の治療薬として、欧州で臨床試験が開始され本年も引き続き継続される。

2. 薬剤開発へ向けた基礎研究

① 抗感染症薬

- イ) MRSA (VISA), XDR-TB, *Clostridium difficile* および *Hericobacter pylori* を中心とした抗菌スクリーニングを継続する。 XDR-TB, *Clostridium difficile* および *Hericobacter pylori* 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。
- 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。
- ハ) C型肝炎ウイルスに起因するC型肝炎の治療薬を開発する。
- ニ) 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。
- ホ) 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。
- ヘ) キノロン耐性MRSAに有効な物質として発見したnybomycinの構造上の特徴を2-キノロン構造に反映させた新規抗菌剤を創製する。

② 抗がん剤

- イ) プロテアソーム阻害剤チロペプチンの誘導体合成研究
チロペプチン誘導体TP-110物質の活性増強、抗腫瘍効果発現を目指した誘導体を合成し、それらの生物活性を詳細に調べている。
- ロ) 栄養飢餓選択的細胞毒性物質の探索研究
新たな視点の栄養飢餓状態で強い選択毒性を示す化合物を得たので、引き続き、国立がん研究センターおよび順天堂大と共同で探索する。
- ハ) 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にスクリーニング系を構築し探索を行う。

ニ) 前立腺がんにも有効な化合物の探索

新規化合物の誘導体合成を行う。

ホ) がん—間質相互作用を利用した抗がん剤の探索研究

がん種によりそれぞれ異なる分子標的の存在を確認した。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。

へ) 癌転移を阻害する化合物の探索研究

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開始する。

チ) がん特異的酵素阻害剤の探索研究

がん特異的な酵素阻害剤を東大医科研と共同で探索する。

③ 医薬品の全世界的供給を目指した合成

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。本研究は科学技術振興機構の先導的物質変換 (ACT-C) の採択課題である。

イ) アナセトラピブ

アナセトラピブは米国メルク社により臨床開発研究中 (Phase III) のアテローム性動脈硬化抑制剤である。独自の協奏機能型不斉触媒による *anti* 選択的触媒的不

斉ニトロアルドール反応がアナセトラピブの不斉 *anti*-ビシナルアミノアルコール部位構築に極めて有効で、既に本触媒のカーボンナノチューブ内包型再利用可能触媒を利用して短工程不斉合成を達成している。前年度に本カーボンナノチューブ内包型触媒の連続フロー反応システムにおける実施の検討を開始した。カラムサイズ・流速・流量と触媒のローディング率は最適化されつつあり、本年度は触媒の長寿命化を徹底的に検討し実用的な反応プロセスとしての確立を目指す。

ロ) 光学活性 α,α -2- α -置換アミノホスホン酸

前年度にケチミンに対するホスホン酸エステルの不斉ヒドロホスホニル化を達成した。本反応は、ソフト Lewis 酸/ハード Brønsted 塩基協奏触媒により効果的に促進され、非常に高いエナンチオ選択性で光学活性 α,α -2-置換- α -アミノホスホン酸エステルを与える。 α -アミノホスホン酸は α -アミノ酸のホスホン酸アナログとして重要なキラルビルディングブロックであり、 α,α -2-置換体は生物体内での代謝遅延に有効であることから、本反応生成物は医薬化学的に極めて付加価値が高い。本生成物に対する有効かつ効率的な合成法は非常に少なく、上記協奏機能型不斉触媒は最大効率の合成法を提供する。本合成法により種々の光学活性 α,α -2- α -置換アミノホスホン酸を量産し、多くの医薬化学研究者に提供することで新規医薬品探索研究の一助とする。

ハ) タミフル

2006 年以來、タミフルの全世界的安定供給を実現する目的で、実用的な触媒的不斉合成法を報告し続けてきた。既に Meiji Seika ファルマとの共同研究により、安価なグルタミン酸の誘導体を出発原料として用い、タミフルの製造に結びつく短工程ルートを開発している。昨年度は Meiji Seika ファルマとの共同研究体制を深化し、工業規模での技術移転を目指し、各工程の最適化およびシリカゲル精製の回避に努め、更にスケールアップの検討を開始した。今年度は、これまで重点的な検討対象としていた重要中間体（いわゆる Corey の中間体）までのルートのみならず、

これ以降タミフルへ至る工程についても、プロセス移行に適した条件の設定を目指す。本研究は科学技術振興事業団の研究成果最適展開支援プログラム（A-STEP）の採択課題であり、昨年 10 月末まで財政面でのサポートを受けた。

ニ) カプラザマイシンおよび関連化合物

日吉支所で展開している半合成的手法とは相補的に、全合成的アプローチから優れた抗結核薬の創製を目指し研究を行っている。既に当研究部で開発された触媒的不斉チオアミドアルドール反応、*anti* 選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応、並びに新たに開発したメソグルタル酸無水物の触媒的不斉非対称化反応を利用し、カプラザマイシンの主要な部分構造の立体制御に成功している。数工程を残すのみとなった全合成については新たな困難が生じ、昨年度内に完成できなかった。但し種々検討を重ねた結果、間もなく達成の見込みであり、今年度はこの全合成ルートを利用し半合成的手法では入手し得ない類縁体について構造活性相関研究を展開する。

ホ) その他抗腫瘍化合物

不斉反応の応用例ではないが、沼津支所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。これまで、数種の化合物の合成法を確立した。今年度はこの合成ルートを利用した広範な構造活性相関研究を行う。このほかにもプロテアソーム阻害剤チロペプチンの医薬化学的研究も継続する。

④ 創薬ターゲット探索を目指した基盤研究

アミノ配糖体抗生物質のターゲットである翻訳段階の分子メカニズム解析やウイルス疾患、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始まり、その成果を基盤とした医薬品の開発を継続する。また、病原ウイルスの体内伝播の分子メカニズム等の解明を踏まえ、薬物の体内での新しい輸送方法（DDS）の開発なども行う。

イ) 翻訳開始段階の基礎研究

翻訳開始段階は翻訳調節の主要なターゲットであり、翻訳の律速段階となる重要なステップである。この翻訳開始段階に焦点を当て分子メカニズムの解析を行う。

また、翻訳段階はアミノ配糖体抗生物質の標的であるので、アミノ配糖体抗生物質の活性を試験管内の翻訳活性で評価できる系の開発を行い、目的化合物等の活性評価を行う。

ロ) 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ポリオウイルスについて解析を行う。インフルエンザウイルスの出芽段階に焦点を当て分子メカニズムの解析を行う。合わせて、インフルエンザウイルス増殖に必要な宿主因子の探索、機能解析を行い、新たな薬剤ターゲットの発見につなげる。ポリオウイルスについては血液脳関門通過に必要なレセプターの探索を行い、血液脳関門通過機構の解明を行う。この結果を基に脳内への薬物輸送方法の基礎検討を行う。

ハ) 難治性神経筋疾患に対する新規治療法開発の基盤研究

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・維持におけるシグナルを制御する化合物の探索を目指し、培養液の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 の機能解析を行う。

二) 生体情報グループの設置準備

基盤生物研究部は、世界の研究の大きな流れを微化研に取り込むため、「翻訳G」、「ウイルスG」の他、「生体情報G」を設置する予定であり、その準備を進めている。

⑤ 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 30 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。

⑥ 昆虫プロジェクト

昆虫の寄生・共生菌の代謝産物、感染昆虫個体から農薬、創薬に有用な生理活性をもつ新規物質を見出す。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、培養を継続して行い、代謝産物ライブラリーを拡充する。

昆虫の脱皮ホルモン生合成酵素阻害剤探索系の構築を行った。新規昆虫制御剤の取得を目標に展開する。

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。

② ケミカル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。

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。

4. 環境関連

① 微生物酵素によるクラゲの分解処理

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。

今後、本システムのさらなるコストダウン、改良を進める。

② セシウム、ストロンチウムの防除剤の探索

セシウム汚染環境修復のための技術として、セシウム選択的イオノフォアを微生物生産物および合成化合物中よりスクリーニングし、効率的かつ安価なセシウム回収法を国内大学と共同で開発する。

5. 知的財産、広報事業

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。知的財産の活用の一つとしては、保有する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。

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。

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。また、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。

7. 研究助成

公益法人として、微化研に関連する研究開発に対して研究の助成を行う。

- イ) 微生物生産物の化学的研究
- ロ) 新規抗生物質の探索・研究評価
- ハ) The Journal of Antibiotics の出版援助
- ニ) 国際化学療法学会、梅澤濱夫賞
- ホ) その他

8. 梅澤濱夫記念館の利用促進

引き続き梅澤濱夫記念館の利用を促進していく。