平成 24 年度　年報

自　平成 24 年 4 月　1 日
至　平成 25 年 3 月 31 日
公益財団法人　微生物化学研究会

目次

総論 ····· i
組織図 ····· iv
研究業務
　生物活性研究部 ····· 1
　基盤生物研究部 ····· 11
　沼津支所 ····· 18
　動物施設 ····· 26
　分子構造解析部 ····· 31
　有機合成研究部 ····· 39
　日吉支所 ····· 54
　主な設置機器の使用状況 ····· 57

支援業務 ····· 60
　学術振興
　研究助成
　知的財産関連事業
　広報関連事業
　梅澤濱夫記念館の整備
　微化研化合物の外部への提供および支援

総論

自 平成 24 年 4 月　1 日
至 平成 25 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，抗結核抗生物質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，安価で環境調和性の高い医薬品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，アクラルビシン，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 24 年度も創立の基本理念に立脚して，以下の成果を挙げることが出来た。 特筆すべきは平成 22 年 4 月 1 日より新体制および新組織の下で研究を始めたことにあり，旧体制下での重要研究課題のさらなる発展と微生物化学研究所ではこれまでに実施されたことのない研究課題を設け，積極的な検討を行っていることである。

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）が現代における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結核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。更に，人の市中感染症および重症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，国内のベンチャーおよび企業と共同で，新しい治療薬を目指し，引き続き共同開発研究を行った。

一方，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，2011 年に欧州，2012 年に米国およびカナダで上市されるに至った。引き続き世界各国で上市される予定である。 平成 20 年度より米国の企業と共同で開始した牛，豚などの輸送熱の新たな予防，治療薬の開発研究を本年度も継続した。早期にその化合物の可能性を見極め，前課題と共に，世界での食用動物の安定供給に貢献したい。

一昨年度からプロジェクト制を導入し，所内の様々な研究者が集中的に議論できる制度を確立することにより，研究課題の積極的な推進と早期見極めを図っている。

本年度には研究の運営効率を高めるために研究協力室を新設し，科学研究費の適正な管理運用に努めている。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，学会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 10 点を掲げる。

(1) 超多剤耐性結核菌に有効な感染症薬である 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 TS2705 が国内企業との共同開発研究として，その誘導体を含め展開中であること。

(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（商品名，Zuprevo）は，外国企業との共同開発が順調に進行し，平成 23 年の欧州に引き続き， 平

成 24 年には米国およびカナダで上市されたこと。

(4)同じく当研究所で見出したアミコラマイシンは米国の企業および国内企業との共同研究で動物薬としての開発研究が継続中であること。

(5)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。

(6)当研究所と国内企業 2 社とが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，欧州を中心に臨床開発が実施されていること。

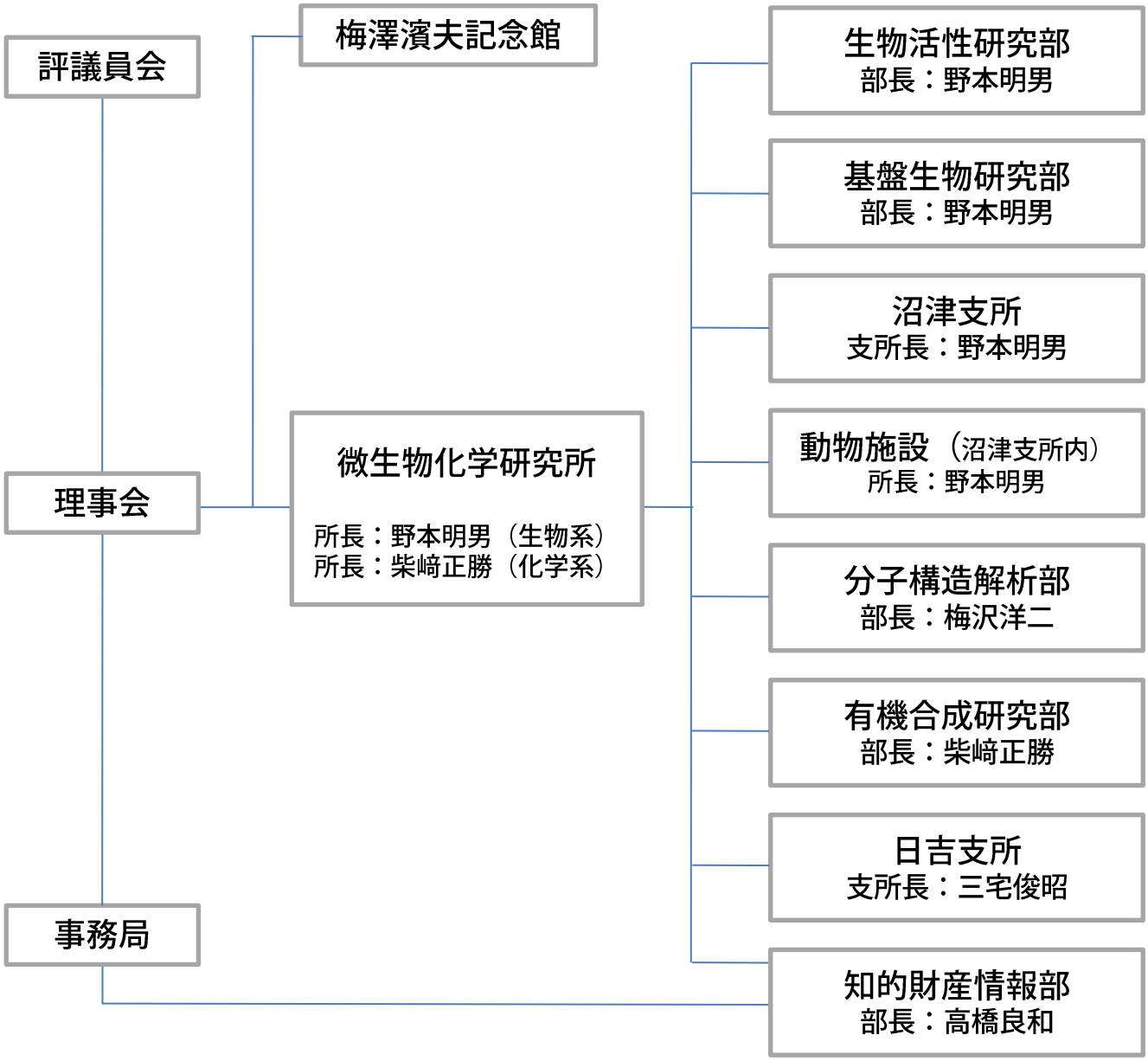
(7)リレンザの純化学的合成に世界で初めて成功したこと。

(8)L-グルタミン酸誘導体を出発原料とした新規タミフル合成ルートを確立したこと。

(9)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助成を行ったこと。

(10)公的な科学研究費等，外部資金獲得額が昨年度の獲得額より上回ったこと。

公益財団法人微生物化学研究会　組織図



生物活性研究部

◇研究概要

生物活性研究部では，創薬に焦点を当て研究を行っている。感染症，炎症性疾患，がん等の病原性発現機構に基づいた独自のスクリーニング系を構築し，微生物培養液から活性物質を探索している。得られた活性物質について作用機序解析を行い，全所的に薬への最適化を図る。併せて，多様性に富んだスクリーニングソース確保のため，土壌，水圏そして昆虫から微生物を新たに分離し，微生物ライブラリーを構築している。

◇メンバー

部長：野本明男
主席研究員：安達勇光
主席研究員：五十嵐雅之
主任研究員：橋爪秀樹
主任研究員：石崎仁將
研究員：11 名
技術職員：1 名
研究補助：9 名
アドバイザー：3 名
大学生：2 名
専門学校生：2 名

◇研究内容および成果　（　）内は共同研究先を表す

1．薬剤の開発研究

(1) 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。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。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。CPZEN-45 の作用機序の解明を行い，結核菌および枯草菌と同属の細菌 *Mycobacterium smegmatis* における本化合物の標的酵素を特定した。現在，結核菌においても本化合物が同様の機構で作用するかについて検討中である。（日吉支所，国内外企業，米国国立衛生研究所，コロラド州立大）

(2) 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類の開発に向け，国内企業一社との共同研究を行っている。本化合物は既存薬であるバンコマイシン，ダフトマイシンと異なる基質を標的にしていることが判った。 また，並行して物理化学的，薬理学的性状の向上を目指したトリプロペプチン類の誘導体合成を行い，得られた化合物群の構造活性相関を検討した。これらの誘導体を *in vivo* 評価した結果，天然物よりも優れた治療効果を示す誘導体が幾つか見出された。

（日吉支所，動物施設，国内企業）

(3) 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，本化合物の水溶性向上，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。

（分子構造解析部，日吉支所，東工大，理研）

2. 抗菌剤の探索研究

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て抗生物質の評価を行った。

(1) 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。

(順天堂大，国内企業)

(2) 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。

(岡山大，近畿大，国内企業)

(3) 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。伝播阻害能を有する化合物のスクリーニングを行い，数種の既知物が目的の活性を示すことを明らかにした。

(独協医科大学)

3．昆虫プロジェクト

昆虫共生菌および昆虫病原糸状菌に関する研究を行った。

(1) 新しい生理活性物質のソースとして冬虫夏草菌の採取・分離・培養を行った。

(2) 昆虫の生体由来細胞を用いた自然免疫活性評価系を構築した。

4．抗インフルエンザウイルス剤の探索研究

インフルエンザウイルスのウイルス RNA ポリメラーゼがもつキャップ構造依存性エンドヌクレアーゼ活性は，宿主細胞には認められない。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を用いてスクリーニングを行っている。（基盤生物研究部）

5．抗真菌剤の探索研究

真菌キャッピングシステムは２種の酵素から構成されている。このうち，Cet1p（RNA5'-トリホスファターゼ）の酵素活性を *in vitro* で検証するアッセイ系を構築した。構築した系を用いて，スクリーニングを行っている。スクリーニングソースとして本年度より新たに生薬成分を導入した。

（基盤生物研究部，北里大学）

6．生活習慣病関連治療薬の探索研究（抗疼痛，抗炎症）

各種プロスタグランジンの産生を抑制する新規化合物 Pronqoline，Pronqonone を微生物培養液中より発見した。またこれらの化合物および前年度までに得られた新規物質，Sacchathridine A および Pronqodine A について作用機序解析を行った。

7．抗がん剤の探索研究

(1) 栄養飢餓選択的細胞毒性物質の探索研究

栄養飢餓状態の細胞を標的としたスクリーニングを行い，栄養飢餓状態においてのみ抗がん活性を示す化合物を得た。

（沼津支所，順天堂大，国内企業）

(2) 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生物活性評価を行い，アポトーシスを誘導することを確認した。

（沼津支所，動物施設，国内企業）

(3) 前立腺がんに有効な化合物の探索

新規化合物の誘導体合成および *in vivo* 抗腫瘍活性の評価を行い，有効性を示す化合物を得た。

（沼津動物施設，有機合成研究部，国内企業）

(4) 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。がん種によりそれぞれ異なる分子標的の存在を確認した。具体的には胃の間質細胞から胃がん細胞の増殖を促進する因子および抑制する因子をそれぞれ同定した。がん細胞の増殖を抑制する因子については，特許出願した。また，胃がん細胞と間質細胞の共培養スクリーニング系を用い，微生物代謝産物中に新規化合物を発見し，マウスのゼノグラフトモデルで抗がん活性を示すことを確認した。本新規化合物およびその誘導体について特許出願した。

（沼津支所，動物施設，有機合成研究部，国内企業）

(5) 悪性脳腫瘍，神経膠芽腫抑制物質単離を目指した EGFRvIII 阻害物質の探索研究

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微化研培養物および化合物ライブラリーについて行い，目的の活性を示す化合物を得た。また，EGFRvIII 発現細胞がヌードマウスにおいて顕著な造腫瘍性を有することが明らかになった。今後，目的の活性を示す化合物の抗がん試験を行い，スクリーニングソースをさらに拡大し研究を続行する。

8. 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）を進めてきた。昨年度，特に一部地域においてクラゲの大量発生による発電制限事象が多発したことから，微化研方式による陸揚げクラゲの処理方法について，大手電力会社などから問い合わせがあった。電力会社には微化研で処理のデモを行い，本技術の導入に向けて好感触を得た。現在，電力会社火力発電所などで実用化に向けて最終の調整と準備を行っている。また，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た。

（国内企業）

9. 放線菌の新しい機能探索および抗菌物質の単離同定とその評価

放線菌ライブラリー用いた有用酵素の探索を開始した。

（国内企業）

10．生物資源の供給，生物活性物質のライブラリー化

(1) 生物資源の供給

・放線菌と細菌を合わせて 2,642 株について液体培養および固体培養を行った。この培養液および培養抽出液 4,065 サンプルを所内外の共同研究先の各アッセイ系へ提供した。（慶大 2 グループ，長崎大，京都大学，東北大，大阪市大，順天堂大，国内企業）

・カビ由来培養液5,436サンプルを国内企業2社より導入し所内の各アッセイ系へ提供した。（国内企業2グループ）

・放線菌培養物の LC/MS データ解析について，精密質量ターゲットスクリーニングソフトウェアを用いた精密質量–保持時間データベースを構築し，種々培養液のメタボローム解析を行っている。

（分子構造解析部）

(2) ケミカルライブラリーの構築

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436物質を登録した。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　20サンプル（紛体），608プレート（50,000サンプル）

所外　10サンプル（紛体）

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，情報の精査を実施中である。

(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。現在，登録菌株約 40,000 株（放線菌，細菌）のうち 2/3 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。

◇発表論文　下線は当該研究部員

(1) Isolation and characterization of signermycin B, an antibiotic that targets the dimerization domain of histidine kinase Wa1K.
T. Watanabe, M. Igarashi, T. Okajima, E. Ishii, H. Kino, M. Hatano, R. Sawa, M. Umekita, T. Kimura, S. Okamoto, Y. Eguchi, Y. Akamatsu, R. Utsumi
Antimicrob. Agents Chemother., 56, 3657-3663, 2012

(2) Application of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for discrimination of laboratory-derived antibiotic-resistant bacteria.
M. Muroi, K. Shima, M. Igarashi, Y. Nakagawa, K. Tanamoto
Biol. Pharm. Bull., 35, 1841-1845, 2012

(3) Curing bacteria of antibiotic resistance: reverse antibiotics, a novel class of antibiotics in nature.
K. Hiramatsu, M. Igarashi, Y. Morimoto, T. Baba, M. Umekita, Y. Akamatsu
Int. J. Antimicrob. Agents, 39, 478-485, 2012

(4) Amycolamicin: A novel broad-spectrum antibiotic inhibiting bacterial topoisomerase.
R.Sawa, Y.Takahashi, H.Hashizume, K.Sasaki, Y.Ishizaki, M.Umekita, M. Hatano, H. Abe, T. Watanabe, N. Kinoshita, Y. Homma, C. Hayashi, K. Inoue, S. Ohba, T. Masuda, M. Arakawa, Y. Kobayashi, M. Hamada, M. Igarashi, H. Adachi, Y. Nishimura, Y. Akamatsu
Chemistry: A European Journal 18, 15772-15781, 2012

(5) Discovery and characterization of NK13650s, naturally occurring p300-selective histone acetyltransferase inhibitors.
S. Tohyama, A. Tomura, N. Ikeda, M. Hatano, J. Odanaka, Y. Kubota, M. Umekita, M. Igarashi, R. Sawa, T. Morino
J. Org. Chem., 77, 9044-9052, 2012

(6) NAD(P)H quinone oxidoreductase 1 (NQO1)-bioactivated pronqodine A regulates prostaglandin release from human synovia sarcoma cells.
K. Nakae, H. Adachi, R. Sawa, N. Hosokawa, M. Hatano, M. Igarashi, Y. Nishimura, Y. Akamatsu, A. Nomoto
J. Natural Products, 76, 510-515, 2013

(7) Vegfrecine, an inhibitor of VEGF receptor tyrosine kinases isolated from the culture broth of Streptomyces sp.
C. Nosaka, H. Adachi, R. Sawa, K. Nakae, S. Atsumi, N. Kinoshita, Y. Kubota, M. Igarashi, Y. Sei, K. Yamaguchi, M. Shibuya, Y. Nishimura, Y. Akamatsu
J. Natural Products, 76, 715-719, 2013

(8) Novel semisynthetic antibiotics from caprazamycins A-G: caprazene derivatives and their antibacterial activity.
Y. Takahashi, M. Igarashi, T. Miyake, H. Soutome, K. Ishikawa, Y. Komatsuki, Y. Koyama, N. Nakagawa, S. Hattori, K. Inoue, N. Doi, Y.Akamatsu
J. Antibiot., 66, 171-178, 201

◇学会発表　下線は当該研究部員

(1) 新規天然化合物 pronqodine A は生体内の NQO1 により活性化され，プロスタグランジンの産生を抑制する
中栄功一，安達勇光，細川信夫，五十嵐雅之，波多野和樹，澤竜一，久保田由美子，倉田育子，西村吉雄，赤松穣，野本明男
日本ケミカルバイオロジー学会第 7 回年会
2012 年 6 月 8 日（京都）

(2) Suggestion of metabolomics based elucidation tavtics for mode of action of antibiotics.
Yumiko Nagasawa, Hideki Hashizume, Yoshimasa Ishizaki, Takeshi Bamba, Eiichiro Fukusaki
OSAKA Univ. KAIST symposium
2012 年 8 月 6 日（Daejeon, Korea）

(3) 新規広域スペクトラム抗生物質 Amycolamicin の作用機序解析
石崎仁將，橋爪秀樹，林千草，五十嵐雅之，安達勇光，西村吉雄，野本明男
2012 年度日本放線菌学会大会
2012 年 9 月 7 日（東京）

(4) *In vitro* antimicrobial activity and *in vivo* efficacy in a mouse *staphylococcal*-septicemia model of water-soluble tripropeptin C analogs.
Sehei Hirosawa, Hideki Hashizume, Yoshihiko Kobayashi, Ryo Watabe, Kunio Inoue, Yuko Takahashi, Shigeko Harada, Syun-ichi Ohba, Tohru Masada, Ryuichi Sawa, Yoshiaki Takahashi, Toshiaki Miyake, Akio Nomoto, Masakatsu Shibasaki
52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy
2012 年 9 月 11 日（San Francisco, USA）

(5) ヒストンアセチル基転移酵素 p300 特異的阻害剤 NK13650 の発見
石崎仁將，橋爪秀樹，林千草，五十嵐雅之，安達勇光，西村吉雄，野本明男
第 54 回天然有機化合物討論会
2012 年 9 月 18 日（東京）

(6) 放線菌代謝産物から得られた新規プロスタグランジン放出阻害物質 pronqoline に関する研究
中栄功一，倉田育子，細川信夫，波多野和樹，五十嵐雅之，久保田由美子，澤竜一，西村吉雄，安達勇光，野本明男
日本農芸化学会 2013 年度大会
2013 年 3 月 25 日（仙台）

(7) 新規ヒスチジンキナーゼ阻害剤 signermycin B の作用機構の解明
犬飼洋一，木野弘量，渡邊崇史，五十嵐雅之，岡島俊英，梅北まや，波多野和樹，石井英治，江口陽子，内海龍太郎
日本農芸化学会 2013 年度大会
2013 年 3 月 25 日（仙台）

(8) 細菌ヒスチジンキナーゼを標的とする新規抗生物質 waldiomycin の作用機構
木野弘量，犬飼洋一，五十嵐雅之，岡島俊英，石井英治，江口陽子，内海龍太郎
日本農芸化学会 2013 年度大会
2013 年 3 月 25 日（仙台）

(9) 細菌情報伝達阻害剤 walkmycin 類のヒスチジンキナーゼ阻害機構
江口陽子，栃尾尚哉，五十嵐雅之，木川隆則，内海龍太郎
日本農芸化学会 2013 年度大会
2013 年 3 月 25 日（仙台）

(10) イネ苗立枯細菌病菌 *Burkholderia plantarii* における植物毒素トロポロン産生機構
江口陽子，栃尾尚哉，五十嵐雅之，木川隆則，内海龍太郎
日本農芸化学会 2013 年度大会
2013 年 3 月 25 日（仙台）

(11) 白菜軟腐病菌 *Erwnia carotovora* ssp. *carotovora* における signermycin B の病原性抑制効果
江口陽子，栃尾尚哉，五十嵐雅之，木川隆則，内海龍太郎
日本農芸化学会 2013 年度大会
2013 年 3 月 25 日（仙台）

(12)“リバースアンチビオティックスの発見”，薬剤耐性克服への可能性
五十嵐雅之，平松啓一
日本農芸化学会 2013 年度大会
2013 年 3 月 25 日（仙台）

(13)細菌情報伝達阻害型薬剤の開発抑制効果
内海龍太郎，五十嵐雅之
日本農芸化学会 2013 年度大会
2013 年 3 月 27 日（仙台）

(14)新規プロスタグランジン産生阻害物質サッカスリジン A の作用機序解析
倉田育子，中栄功一，澤　竜一，安達勇光，梅沢洋二，野本明男
日本薬学会第 133 年会
2013 年 3 月 29 日（横浜）

◇特許

(国内出願特許)

(1)発明の名称：化合物，その互変異性体，幾何異性体，乃至それらの塩，及びそれらの製造方法，抗菌剤，並びに感染症治療薬
出願番号：特願 2012-230270
出願日： 2012/10/17
出願人：国立大学法人岡山大学，公益財団法人微生物化学研究会，ユイメディック株式会社，学校法人近畿大学
発明者：石川彰彦，北岡達也，片山翔太，伊藤義邦，内海龍太郎，五十嵐雅之

(外国出願特許)

(1)発明の名称：トリプロペプチン誘導体又はその薬理学上許容される塩，及び抗菌剤
出願番号：PCT/JP2012/066077
出願日： 2012/06/22
出願人：公益財団法人微生物化学研究会
発明者：廣沢世平，高橋良昭，橋爪秀樹，古林良彦

(2)発明の名称：新規化合物，その製造方法，及びその用途
出願番号：PCT/JP2012/070821
出願日：2012/08/16
出願人：公益財団法人微生物化学研究会
発明者：中栄功一，小島蕗子

◇外部資金獲得

(1)日本学術振興会　若手研究 B
光反応性アミノ酸を利用した生理活性低分子化合物の標的タンパク質同定法の開発
小細胞肺癌の新規骨転移モデルの開発とそれを活用した転移機構の解析
中栄　功一

(2)日本学術振興会　若手研究 B
水圏多細胞生物共生，寄生微生物からの抗腫瘍物質の探索
和田　俊一

(3)日本学術振興会　若手研究 B
バンコマイシンよりも優れた治療効果を示すトリプロペプチン C の作用機序解析
橋爪　秀樹

◇報道発表

日経新聞　2012 年 7 月 19 日
新規作用機序をもつ抗菌物質に関する記事の掲載

基盤生物研究部

◇研究概要

基盤生物研究部では，生体反応の素過程を，分子生物学・生化学（酵素学）・細胞生物学の手法を駆使して解明することを目的とする。その中から生まれる創薬研究を自ら推進するとともに，新規化合物の作用機序検証系の構築などを行い，微化研全体の創薬研究を技術面から支える。具体的には，真核細胞系における遺伝子発現機構の素過程解明を，RNA ウイルスを含む情報発現系を駆使し，解明する。

◇メンバー

部長：野本明男
主席研究員：藤原俊伸
研究員：3 名
博士研究員：3 名
客員研究員：1 名
研究補助：1 名
アドバイザー：1 名

◇研究内容および成果　（　）内は共同研究先を表す

1. 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

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，研究を行ってきた。多くの神経性ウイルスがBBBを透過すると考えられているが，これまでにそのメカニズムが解明された例は無い。現在，PVと結合する細胞表面分子を探索している。

・薬剤を中枢神経系に運ぶためのdrug delivery system（DDS）を開発するために，上記PVのBBB透過機構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。

・ポリオウイルスを基本としたSMN発現ベクターの作製に成功し，SMA（脊髄性筋委縮症）患者から樹立した細胞でその機能を検討した。その結果，SMN遺伝子欠損により生じる異常を正常に戻す能力があることを証明した。

・PV感染に対し神経細胞は抵抗性を示す。このメカニズムを明らかにして，中枢神経系の運動神経細胞を標的にしたPV由来ベクターの安全性を確保したいと考えている。

(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マイナス鎖RNAをゲノムとして持ち，ゲノムは8本に分節化されている。RNAウイルスの転写複製には宿主のRNA合成機構と異なる独自のメカニズムが必要であり，8本のRNAゲノム分節が一つの粒子に集合し取り込まれることは子孫粒子が感染性を持つことに必須である。従って，これらの段階は抗インフルエンザ薬開発において有望な薬剤ターゲットとなりうる。現在，これらの分子機構を明らかとすることを目的として生化学的，遺伝学的手法を用いて解析を行なっている。

(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 陽性者の血液中に存在する感染細胞中における ST 検出法の開発とその解析を新たに進めている。これまでに以下の成果を得ている。

・臨床サンプル解析に耐えうる感度の ST を検出する PCR 法を作製した。

・患者末梢血 PMBC 中で検出される ST は血中ウイルス粒子量に依存せず，血中ウイルス粒子数が少ないと判断された患者からも検出されることを明らかにした。

2. RNA 関連プロジェクト

(1)翻訳制御機構の解明

分化・発生等の高次な細胞機能においては，細胞内で時間的にも，空間的にも制御されてタンパク質が合成されること，すなわち，局所翻訳が各細胞の運命決定・特異的な機能発現に重要であり，mRNA上の制御信号，microRNA（miRNA）とともにRNA結合タンパク質の働きが鍵を握る。神経細胞の分化や機能発現を，神経特異的なRNA結合タンパク質HuDの働きがmiRNAマシナリーとどのように協調あるいは拮抗して働くかを研究した。その結果，miRNAによる標的mRNAの抑制にはeIF4Aが重要な役割を果たしていることを明らかにした。また，HuDがどのように局所翻訳に寄与しているかをHuDの局在に着眼し，HuDの核–細胞質シャトリングシグナルの決定を試みた。その結果HuDの局在に重要な配列を特定した。

(2)酵母キャッピングシステムの核内移行メカニズム

一般的に真核生物の mRNA の先端にはキャップ構造が付加される。このキャップ付加システムは真菌とヒトとでは異なるため，その素過程を標的とすることは新規抗真菌剤開発に繋がると考えられる。哺乳動物のキャップ構造は一つのタンパク質で合成されるが，真菌のキャッピング酵素は Cet1p，Ceg1p の二つのサブユニットから構成されてい

る。哺乳動物と真菌でキャッピングの機構が異なることから，この反応は抗真菌薬の有望なターゲットである。今回，Cet1p は単独で核内に移行するが，Ceg1p は単独では核内に移行せず，Cet1p との結合が核内移行に必須であることを明らかとした。

(3) 多目的バイオセンサーとしての人工核酸の創製

RNAは単に一次配列や配列相補性に依存して働くだけでなく，タンパク質同様個性ある立体構造を形成して機能するという特性を持つ。そして，この特性は高分子マテリアルとしてのRNAのポテンシャルを強く裏打ちしている。

・細胞表面受容体に対するRNAセンサーおよび治療薬の開発：CHO-K1細胞膜表面に組換え型ヒト・ソマトスタチン受容体2を恒常的かつ機能的に発現する細胞株を樹立し，非発現細胞を併用したdifferentialな“細胞丸ごとSELEX”を継続的に実施している。

・酵母キャッピング酵素に対するRNAアプタマーの開発：酵母キャッピング酵素は2種類のサブユニット，Cet1pおよびCeg1pで構成される。そこで，Cet1pおよびCeg1pの組換えタンパク質を調製し，これらを標的としてSELEXを行った。その結果，それぞれを特異的に認識するRNAアプタマーを単離することに成功した。得られたアプタマーについて*in vitro* にて酵素阻害活性を確認した。

◇発表論文　下線部は当該研究部員

(1) The FAP motif within human ATG7, an autophagy-related E1-like enzyme, is essential for the E2-substrate reaction of LC3 lipidation.
I. Tanida, M. Yamasaki, M. Komatsu and T. Ueno
Autophagy, 8, 88-97, 2012

(2) Human first-trimester chorionic villi have a myogenic potential.
R. Arakawa, R. Aoki, M. Arakawa and K. Saito.
Cell Tissue Res., 348, 189-197, 2012

(3) Functional and direct interaction between the RNA binding protein HuD and active Akt1.
T. Fujiwara, A. Fukao, Y. Sasano, H. Matsuzaki, U. Kikkawa, H. Imataka, K. Inoue, S. Endo, N.Sonenberg, C. Thoma and H. Sakamoto.
Nucleic Acids Res., 40, 1944-1953, 2012

(4) Double plant homeodomain (PHD) finger proteins DPF3a and -3b are required as transcriptional co-activators in SWI/SNF complex-dependent activation of NF-kappaB RelA/p50 heterodimer.
A. Ishizaka, T. Mizutani, K. Kobayashi, T. Tando, K. Sakurai, T. Fujiwara and H. Iba.
J. Biol. Chem. 287, 11924-11933, 2012,

(5) Translational inhibition by deadenylation-independent mechanisms is central to microRNA-mediated silencing in zebrafish.
Y. Mishima, A. Fukao, T. Kishimoto, H. Sakamoto, T. Fujiwara and K. Inoue.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA , 109, 1104-1109, 2012

(6) Poliovirus trafficking toward central nervous system *via* human poliovirus receptor-dependent and -independent pathway.
S. Ohka, C. Nihei, M. Yamazaki, A. Nomoto
Front. Microbiol., 3, 1-5, 2012

◇招待講演

ポリオウイルス感染と生体分子
野本 明男
TCCI 第 2 回実験化学との交流シンポジウム
2012 年 11 月 16 日（京都）

◇学会発表　下線部は当該研究部員

(1) The essential role for RNA triphosphatase Cet1p in transport of capping enzyme in *Saccharomyces cerevisiae*.
Naoki Takizawa, Toshinobu Fujiwara, Manabu Yamasaki, Kiyohisa Mizumoto, Akio Nomoto
The 22nd CDB Meeting: RNA Sciences in Cell and Developmental Biology II
2012 年 6 月 11 日（神戸）

(2) Regulation of MAPK signaling by nuclear-cytoplasmic shuttling of the RNA-binding protein Rnc1 in fission yeast.
Ryosuke Satoh, Yasuhiro Matsumura, Akitomo Tanaka, Nanae Umeda, Makoto Takada, Yuna Ito, Ayako Kita, Kanako Hagihara, Akira Doi, Toshinobu Fujiwara, Reiko Sugiura
The 22nd CDB Meeting: RNA Sciences in Cell and Developmental Biology II
2012 年 6 月 11-12 日 （神戸）

(3) HuD accelerates cap-dependent translation through eIF4B phosphorylation by active Akt1.
Akira Fukao, Toshinobu Fujiwara
Cold Spring Harbor Laboratory Meetings & Conferences: Translational Control
2012 年 9 月 6 日 (New York, USA)

(4) Analyses of underlying relationship between the subcellular localization and stimulatory activity on cap-dependent translation of RNA-binding protein HuD.
Ryosuke Satoh, Akira Fukao, Akio Nomoto, Toshinobu Fujiwara
The EMBO/EMBL Symposium “Complex Life of mRNA”
2012 年 10 月 8-10 日 （Heidelberg, Germany）

(5) Analyses of underlying relationship between the subcellular localization and stimulatory activity on cap-dependent translation of RNA-binding protein HuD.
Ryosuke Satoh, Akira Fukao, Akio Nomoto, Toshinobu Fujiwara
第 35 回日本分子生物学会年会
2012 年 12 月 12 日 (福岡)

(6) The essential role for RNA triphosphatase Cet1p in nuclear import of capping enzyme complex in *Saccharomyces cerevisiae*.
Naoki Takizawa, Toshinobu Fujiwara, Manabu Yamasaki, Kiyohisa Mizumoto, Akio Nomoto
第 35 回日本分子生物学会年会
2012 年 12 月 12 日 (福岡)

(7) HuD accelerates cap-dependent translation through eIF4B phosphorylation by active Akt1.
Toshinobu Fujiwara
The 2nd Meeting on RNA and Biofunctions-Asia Study “RNA Biofunctions and Viruses”
2013 年 1 月 10 日（福岡）

◇外部資金獲得

(1) 日本学術振興会　基盤研究（B）
ポリオウイルスへの血液脳関門透過機構と運動神経細胞への特異的感染機構の解析
野本　明男

(2) 厚生労働省　難治性疾患克服研究事業
脊髄性筋萎縮症の臨床実態の分析，遺伝子解析，治療法開発の研究
野本　明男　（分担者）

(3) 文部科学省　新学術領域研究
神経特異的RNA結合蛋白質とmicroRNAによる翻訳制御機構の解明
藤原　俊伸

(4) 日本学術振興会　基盤研究（B）
MAP キナーゼシグナル制御機構の解明とケミカルゲノミクスへの展開
藤原　俊伸

(5) 長瀬産業
多目的バイオセンサーとしての人工核酸創製
藤原　俊伸

(6) 日本学術振興会　挑戦的萌芽
人工多能性幹細胞由来神経細胞を用いたウイルスベクターによる脊髄性筋萎縮症の治療
荒川　正行

(7) 日本学術振興会　挑戦的萌芽

インフルエンザウイルスポリメラーゼの構造変化抑制を作用原理とした新奇阻害剤の同定

山崎　学

(8) 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（新技術シーズ創出）

HIV 感染の迅速検出法と潜伏感染化ウイルスの予後予測法確立

水谷　壮利

(9) 日本学術振興会　研究活動スタート支援

ポリオウイルスの組織特異的増殖を抑制するIRES依存的な翻訳機構の解明

佐藤　亮介

(10) アステラス病態代謝研究会

早老症原因遺伝子WRNによる新規転写調節機構の解明

石坂　彩

◇報道発表

日経バイオテク 2012 年 4 月 24 日

創造研究推進事業への研究課題採択に関する記事の掲載

沼津支所

◇研究概要

沼津支所は，主に「がん」を研究の対象として，がんの病態を分子レベルで解析することで新たな治療標的および治療法の開発を目指している。また，それらの研究成果から実験系を構築し，放線菌やカビなどの培養液から生物活性物質を探索することで新しい抗がん剤の創薬基礎研究を行っている。

◇メンバー

支所長：野本明男
主席研究員：川田学
主席研究員：百瀬功
主任研究員：坂本修一
研究員：5 名
研究補助：5 名

◇研究内容および成果　（　）内は共同研究先を表す

(1) チロペプチンに関する研究
ボロン酸型プロテアソーム阻害剤の誘導体の *in vivo* 評価のために，インビボイメージングを用いた腫瘍内プロテアソーム阻害活性を測定する方法を開発した。
（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
栄養飢餓状態の細胞を標的としたスクリーニングを行い，栄養飢餓状態においてのみ抗がん活性を示す化合物を得た。
（生物活性研究部，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生物活性評価を行い，アポトーシスを誘導することを確認した。
（生物活性研究部，動物施設，国内企業）

(4) 前立腺がんに有効な化合物の探索

新規化合物の誘導体合成および *in vivo* 抗腫瘍活性の評価を行い，有効性を示す化合物を得た。

（生物活性研究部，動物施設，有機合成研究部，国内企業）

(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。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。具体的には胃の間質細胞から胃がん細胞の増殖を促進する因子および抑制する因子をそれぞれ同定した。がん細胞の増殖を抑制する因子については，特許出願した。また，胃がん細胞と間質細胞の共培養スクリーニング系を用い，微生物代謝産物中に新規化合物を発見し，マウスのゼノグラフトモデルで抗がん活性を示すことを確認した。本新規化合物およびその誘導体について特許出願した。

（生物活性研究部，動物施設，有機合成研究部，国内企業）

(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。著効を示す抗体を見出し，特許出願した。

（国内企業）

(7) ヒト肺がん同所移植転移モデルの構築と分子標的の探索

ヒト肺がんをマウスの肺に同所移植することで，骨や腎などに転移するモデルを構築し，転移能の異なるがん細胞株を樹立した。このがん細胞株を用いてがん転移の原因分子標的の解析を行っている。

（動物施設）

◇発表論文　下線は当該研究部員

(1) Decalpenic acid induces early osteoblastic markers in pluripotent mesenchymal cells *via* activation of retinoic acid receptor gamma.

S. Sakamoto, F. Kojima, I. Momose, M. Kawada, H. Adachi, Y. Nishimura

Biochem. Biophys. Res. Commun., 422, 751-757, 2012

(2) *In vivo* imaging of proteasome inhibition using a proteasome-sensitive fluorescent reporter.
I. Momose, D. Tatsuda, S. Ohba, T. Masuda, D. Ikeda, A. Nomoto
Cancer Sci, 103, 1730-1736, 2012

◇招待講演

Inhibition of p53-Mdm2 interaction by ellagitannins.
D. Tatsuda, S. Ohba, Y. Umezawa, M. Iijima, I. Momose, A. Nomoto
The 17th JFCR-International Symposium on Cancer Chemotherapy
2012 年 12 月 5 日（東京）

◇学会発表　下線は当該研究部員

(1) NBRI16716A によるがん—間質相互作用を介したがん細胞の増殖抑制
川田学，井上裕幸，宇佐美伊保美，坂本修一，雨宮昌秀，大庭俊一，増田徹，野本明男
第 16 回日本がん分子標的治療学会学術集会
2012 年 6 月 28 日　（北九州）

(2) p53-Mdm2 の結合を阻害するエラジタンニン類
立田大輔，飯島正富，百瀬功，野本明男
第 16 回日本がん分子標的治療学会学術集会
2012 年 6 月 28 日（北九州）

(3) がん—間質相互作用を介した NBRI16716A によるがん細胞の増殖抑制
川田学，坂本修一，井上裕幸，宇佐美伊保美，雨宮昌秀，大庭俊一，増田徹，野本明男
第 21 回日本がん転移学会学術集会
2012 年 7 月 12 日（広島）

(4) ヒト小細胞肺癌の自然転移モデルの構築と転移機構の解析
坂本修一，川田学，井上裕幸，大庭俊一，宇佐見伊保美，野本明男
第 21 回日本がん転移学会学術集会
2012 年 7 月 12 日（広島）

(5) NBRI16716A inhibits tumor growth through modulating tumor-stromal cell interactions.
Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Ihomi Usami, Shu-ichi Sakamoto, Masahide Amemiya, Shun-ichi Ohba, Tohru Masuda, Akio Nomoto
14th International Biennial Congress of the Metastasis Research Society (Metastasis 2012)
2012 年 9 月 4 日（Brisbane, Australia）

(6) Development of a novel orthotopic transplantation model of human small cell lung cancer metastasis.
Shuichi Sakamoto, Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Shun-ichi Ohba, Ihomi Usami, Akio Nomoto
14th International Biennial Congress of the Metastasis Research Society (Metastasis 2012)
2012 年 9 月 4 日（Brisbane, Australia）

(7) NBRI16716A inhibits tumor growth through modulation of tumor-stromal cell interactions.
Manabu Kawada, Shuichi Sakamoto, Hiroyuki Inoue, Ihomi Usami, Masahide Amemiya, Shun-ichi Ohba, Tohru Masuda, Akio Nomoto
第 71 回日本癌学会学術総会
2012 年 9 月 20 日（札幌）

(8) Novel anticancer compounds with carbazol and benzohydazide structures that inhibit microtubule formation.
Michitaka Kuroki, Nozomi Sugimoto, Tooru Kiyono, Masahide Amemiya, Masatoshi Fujita
第 71 回日本癌学会学術総会
2012 年 9 月 21 日（札幌）

(9) Inhibition of IAP expression by barminomycin.
Masatomi Iijima, Daisuke Tatsuda, Isao Momose, Akio Nomoto
第 71 回日本癌学会学術総会
2012 年 9 月 21 日（札幌）

(10)小細胞肺癌の同所移植による自然転移モデルの開発
坂本修一，川田学，井上裕幸，大庭俊一，宇佐見伊保美，野本明男
第 10 回がんとハイポキシア研究会
2012 年 12 月 7 日（横浜）

(11)ヒト小細胞肺癌のマウスへの同所移植による自然転移モデルの開発
坂本修一，川田学，井上裕幸，大庭俊一，宇佐美伊保美，野本明男
平成 24 年度「個体レベルでのがん研究支援活動」ワークショップ
2013 年 2 月 7 日（琵琶湖）

(12)Androprostamine: A new antitumor agents for androgen-dependent prostate cancer.
Yohko Yamazaki, Tohru Masuda, Manabu Kawada, Isao Momose, Akio Nomoto
Ninth AACR-Japanese Cancer Association Joint Conference
2013 年 2 月 24 日（Maui, USA）

(13)Antitumor activity of new proteasome inhibitors, tyropeptin-boronic acid derivatiaves.
Isao Momose, Hikaru Abe, Takumi Watanabe, Shun-ichi Ohba, Masatomi Iijima, Yohko Yamazaki, Tohru Masuda, Akio Nomoto
Ninth AACR-Japanese Cancer Association Joint Conference
2013 年 2 月 26 日（Maui, USA）

◇特許

（国内出願特許）

(1)発明の名称：新規化合物及びその製造方法，並びに，新規微生物，医薬組成物，及び抗腫瘍剤
出願番号：特願 2012-182144
出願日： 2012/08/21
出願人：公益財団法人微生物化学研究会
発明者：百瀬洋子，百瀬功，染野哲也

(2) 発明の名称：E-カドヘリン結合剤，タンパク質合成阻害剤，がん細胞増殖抑制剤，及び抗がん剤
出願番号：特願 2012-233432
出願日： 2012/10 /23
出願人：公益財団法人微生物化学研究会
発明者：川田学，坂本修一

(3) 発明の名称：抗がん剤
出願番号：特願 2012-241685
出願日： 2012/11/01
出願人：公益財団法人微生物化学研究会
発明者：立田大輔，百瀬功，北山隆

(4) 発明の名称：抗がん剤
出願番号：特願 2013-064156
出願日： 2013/03/26
出願人：公益財団法人微生物化学研究会
発明者：立田大輔，百瀬功，北山隆

◇受賞

Journal of Antibiotics Medal
坂本 修一

◇外部資金獲得

(1) 文部科学省　新学術領域研究
がん微少環境を制御する低分子プローブの開発
川田 学

(2) 日本学術振興会　基盤研究(C)
癌-間質相互作用を標的とした抗癌剤の創薬基礎研究
川田 学

(3) 文部科学省　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）

(4) 日本学術振興会　基盤研究(C)
　インビボイメージングを用いた経口投与可能なプロテアソーム阻害剤の開発
　百瀬 功

(5) 日本学術振興会　若手研究(B)
　p53 依存的，非依存的細胞死を誘導する化合物の探索及び開発
　立田 大輔

(6) 日本学術振興会　若手研究(B)
　小細胞肺癌の新規骨転移モデルの開発とそれを活用した転移機構の解析
　坂本 修一

(7) 独立行政法人科学技術振興機構　次世代がん研究戦略推進プロジェクト
　がんエピゲノム異常を標的とした治療・診断法の開発
　(シード化合物の毒性試験及び体内動態の解析)
　川田 学(分担者)

(8) 独立行政法人科学技術振興機構　次世代がん研究戦略推進プロジェクト
　がん微小環境を標的とした革新的治療法の実現
　(微生物二次代謝産物からの候補化合物の精製)
　百瀬 功（分担者）

(9) 文部科学省　新学術領域研究
　天然物リガンドを利用した間葉系幹細胞の分化制御機構の解析
　坂本 修一

(10) 日本学術振興会　基盤研究(C)
　天然物リガンド DNT による特異的な前立腺癌増殖阻害の作用機序解明
　山崎 洋子

(11) 上原記念生命科学財団　研究助成金
　　がん間質を標的とした新しい抗がん剤の創製
　　川田 学

◇報道発表

(1) 日経新聞静岡版および長野版　2012 年 5 月 24 日
　がん治療薬の候補物質の特許出願に関する記事の掲載

(2) 日経バイオテク　2012 年 5 月 28 日
　がん治療薬の候補物質の特許出願に関する記事の掲載

動物施設

◇研究概要

所員から提出された微生物抽出物および化合物について動物実験系を使用して評価している。

◇メンバー

所長：野本明男
主席研究員：増田徹
研究員：2 名
研究補助：1 名

◇研究内容および成果（　）内は共同研究先を表す

1. 感染症薬剤開発に向けた基礎研究

ヘリコバクターピロリ菌に抗菌活性の認められた化合物の *in vivo* 評価のため，マウスおよびスナネズミを用いた感染治療実験系の構築を進めている。

2. 抗がん剤開発に向けた基礎研究

(1)チロペプチンに関する研究

ボロン酸型プロテアソーム阻害剤の誘導体の *in vivo* 評価のために，インビボイメージングを用いた腫瘍内プロテアソーム阻害活性を測定する方法を開発した。

（沼津支所，有機合成研究部）

(2)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生物活性評価を行い，アポトーシスを誘導することを確認した。

（沼津支所，生物活性研究部，国内企業）

(3)前立腺がんに有効な化合物の探索

新規化合物の誘導体合成および *in vivo* 抗腫瘍活性の評価を行い，有効性を示す化合物を得た。

（沼津支所，生物活性研究部，有機合成研究部，国内企業）

(4)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。

がん種によりそれぞれ異なる分子標的の存在を確認した。具体的には胃の間質細胞から胃がん細胞の増殖を促進する因子および抑制する因子をそれぞれ同定した。がん細胞の増殖を抑制する因子については，特許出願した。また，胃がん細胞と間質細胞の共培養スクリーニング系を用い，微生物代謝産物中に新規化合物を発見し，マウスのゼノグラフトモデルで抗がん活性を示すことを確認した。本新規化合物およびその誘導体について特許出願した。

（沼津支所，生物活性研究部，有機合成研究部，国内企業）

(5) ヒト肺がん同所移植転移モデルの構築と分子標的の探索

ヒト肺がんをマウスの肺に同所移植することで，骨や腎などに転移するモデルを構築し，転移能の異なるがん細胞株を樹立した。このがん細胞株を用いてがん転移の原因分子標的の解析を行っている。

（沼津支所）

◇研究支援業務

モデルマウスを用いた動物試験

微化研の化合物および外部研究機関から依頼された化合物について急性毒性，薬物動態，制がん，感染治療等，以下の支援業務を行った。

(1) 急性毒性試験（体重変化，経過観察，解剖所見／14 日間観察）
(2) 薬物動態試験（血清，尿，糞）
(3) 抗腫瘍試験（ヒトおよびマウス移植性腫瘍細胞株）
(4) 血管新生阻害試験
(5) 抗転移試験
(6) 感染治療試験（MRSA，ヘリコバクターピロリ菌等）

従来通り，「微生物化学研究所における動物実験に関する指針」に基づき，実験を行っている。

◇発表論文　下線は当該年度に当該研究部に在籍

(1) *In vivo* imaging of proteasome inhibition using a proteasome-sensitive fluorescent reporter.
I. Momose, D. Tatsuda, S. Ohba, T. Masuda, D. Ikeda, A. Nomoto
Cancer Sci., 103, 1730-1736, 2012

(2) Amycolamicin: A novel broad-spectrum antibiotic inhibiting bacterial topoisomerase.
R. Sawa, Y. Takahashi, H. Hashizume, K. Sasaki, Y. Ishizaki, M. Umekita, M. Hatano, H. Abe, T. Watanabe, N. Kinoshita, Y. Homma, C. Hayashi, K. Inoue, S. Ohba, T. Masuda, M. Arakawa, Y. Kobayashi, M. Hamada, M. Igarashi, H. Adachi, Y. Nishimura, Y. Akamatsu
Chem. Europ J., 18, 15772-15781, 2012

◇学会発表　下線は当該研究部員

(1)がん―間質相互作用を介した NBRI16716A によるがん細胞の増殖抑制
川田学，坂本修一，井上裕幸，宇佐美伊保美，雨宮昌秀，大庭俊一，増田徹，野本明男
第 21 回日本がん転移学会学術集会
2012 年 7 月 12 日　(広島)

(2)ヒト小細胞肺癌の自然転移モデルの構築と転移機構の解析
坂本修一，川田学，井上裕幸，大庭俊一，宇佐見伊保美，野本明男
第 21 回日本がん転移学会学術集会
2012 年 7 月 12 日（広島）

(3) NBRI16716A inhibits tumor growth through modulating tumor-stromal cell interactions.
Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Ihomi Usami, Shuichi Sakamoto, Masahide Amemiya, Shun-ichi Ohba, Tohru Masuda, Akio Nomoto
14th International Biennial Congress of the Metastasis Research Society (Metastasis 2012)
2012 年 9 月 4 日（Brisbane, Australia）

(4) Development of a novel orthotopic transplantation model of human small cell lung cancer metastasis.
Shuichi Sakamoto, Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Shun-ichi Ohba, Ihomi Usami, Akio Nomoto
14th International Biennial Congress of the Metastasis Research Society (Metastasis 2012)
2012 年 9 月 4 日（Brisbane, Australia）

(5) *In vitro* antimicrobial activity and *in vivo* efficacy in a mouse *staphylococcal*-septicemia model of water-soluble tripropeptin C analogs.
Sehei Hirosawa, Hideki Hashizume, Yoshihiko Kobayashi, Ryo Watabe, Kunio Inoue, Yuko Takahashi, Shigeko Harada, Syun-ichi Ohba, Tohru Masada, Ryuichi Sawa, Yoshiaki Takahashi, Toshiaki Miyake, Akio Nomoto, Masakatsu Shibasaki
52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy
2012 年 9 月 11 日 (San Francisco, USA)

(6) NBRI16716A inhibits tumor growth through modulation of tumor-stromal cell interactions.
Manabu Kawada, Shuichi Sakamoto, Hiroyuki Inoue, Ihomi Usami, Masahide Amemiya, Shun-ichi Ohba, Tohru Masuda, Akio Nomoto
第 71 回日本癌学会学術総会
2012 年 9 月 20 日 (札幌)

(7) 小細胞肺癌の同所移植による自然転移モデルの開発
坂本修一，川田学，井上裕幸，大庭俊一，宇佐見伊保美，野本明男
第 10 回がんとハイポキシア研究会
2012 年 12 月 7 日 (横浜)

(8) ヒト小細胞肺癌のマウスへの同所移植による自然転移モデルの開発
坂本修一，川田学，井上裕幸，大庭俊一，宇佐美伊保美，野本明男
平成 24 年度「個体レベルでのがん研究支援活動」ワークショップ
2013 年 2 月 7 日 (琵琶湖)

(9) Androprostamine: A new antitumor agents for androgen-dependent prostate cancer.
Yohko Yamazaki, Tohru Masuda, Manabu Kawada, Isao Momose, Akio Nomoto
Ninth AACR-Japanese Cancer Association Joint Conference
2013 年 2 月 24 日 (Maui, USA)

(10) Antitumor activity of new proteasome inhibitors, tyropeptin-boronic acid derivatiaves.
Isao Momose, Hikaru Abe, Takumi Watanabe, Shun-ichi Ohba, Masatomi Iijima, Yohko Yamazaki, Tohru Masuda, Akio Nomoto
Ninth AACR-Japanese Cancer Association Joint Conference
2013 年 2 月 26 日 (Maui, USA)

◇特許出願

(1) 発明の名称：新規化合物，その製造方法，及びその用途，並びに，新規微生物
出願番号：特願 2013-035731
出願日： 2013/02/26
出願人：公益財団法人微生物化学研究会
発明者：川田学，井上裕幸，大庭俊一，波多野和樹，阿部光，林千草，渡辺匠，五十嵐雅之

(2) 発明の名称：新規化合物及びその製造方法，並びにその用途
出願番号：特願 2013-035732
出願日： 2013/02/26
出願人：公益財団法人微生物化学研究会
発明者：川田学，阿部光，渡辺匠，井上裕幸，大庭俊一，林千草，五十嵐雅之

分子構造解析部

◇研究概要

分子構造解析部では，主として核磁気共鳴(NMR)，質量分析（MS）あるいは単結晶X線回折などの分析手法を用いて様々な生物活性物質あるいはその誘導体，合成化合物の構造解析を行っている。また創薬の標的となりうる生命現象について，構造生物学的手法を用いて分子レベルでのメカニズム解明を行なうとともに，その現象を制御する生物活性物質と標的蛋白質との複合体の構造解析を行い，より活性の強い薬剤設計のための基礎を作る。

◇メンバー

部長：梅沢洋二
主席研究員：澤竜一
主席研究員：野田展生
研究員：3 名（兼任 1 名）
JSPS 特別研究員：1 名
博士研究員：1 名
技術職員：1 名
研究補助：1 名
大学院生：1 名

◇研究内容および成果　（　）内は共同研究先を表す

1. アミコラマイシンの立体構造および標的分子との相互作用の解明

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，本化合物の水溶性向上，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。
（生物活性研究部，日吉支所，東工大，理研）

2. 微生物代謝産物のメタボローム解析

放線菌培養物の LC/MS データ解析について，精密質量ターゲットスクリーニングソフトウェアを用いた精密質量-保持時間データベースを構築し，種々培養液のメタボローム解析を行っている。

3. オートファジーの構造生物学的研究

(1) ユビキチン様タンパク質Atg8がリン脂質と結合する反応は，オートファゴソーム形成において極めて重要である。この反応を担うE1酵素Atg7，E2酵素Atg3およびE3酵素Atg12-Atg5-Atg16複合体について結晶構造解析および生化学的解析を行い，Atg8がリン脂質へと受け渡される反応の素過程を分子レベルで明らかにした。

(2) オートファゴソーム形成に関与するAtg18のパラログの結晶構造を決定し，Atg18がAtg2および脂質と同時に結合する構造基盤を明らかにした。

(3) オートファゴソームが選択的に取り囲む基質タンパク質Ams1とその特異的受容体であるAtg34との複合体の結晶構造を決定し，Atg34による特異的基質認識機構を明らかにした。

◇論文発表　下線は当該研究部員

(1) Isolation and characterization of signermycin B, an antibiotic that targets the dimerization domain of histidine kinase Wa1K.
T. Watanabe, M. Igarashi, T. Okajima, E. Ishii, H. Kino, M. Hatano, R. Sawa, M. Umekita, T. Kimura, S. Okamoto, Y. Eguchi, Y. Akamatsu, R. Utsumi
Antimicrob. Agents Chemother., 56, 3657-3663, 2012

(2) Crystal structure of the C-terminal globular domain of oligosaccharyltransferase from *Archaeoglobus fulgidus* at 1.75 Å resolution.
S. Matsumoto, M. Igura, J. Nyirenda, M. Matsumoto, S. Yuzawa, N. N. Noda, F. Inagaki, D. Kohda
Biochemistry, 51, 4157-4166, 2012

(3) Tertiary structure-function analysis reveals the pathogenic signaling potentiation mechanism of Helicobacter pylori oncogenic effector CagA.
T. Hayashi, M. Senda, H. Morohashi, H. Higashi, M. Horio, Y. Kashiba, K. Nagase, D. Sasaya, T. Shimizu, N. Venugopalan, H. Kumeta, N. N. Noda, F. Inagaki, T. Senda, M. Hatakeyama
Cell Host & Microbe, 12, 20-33, 2012

(4) Amycolamicin: A novel broad-spectrum antibiotic inhibiting bacteria topoisomerase.
R. Sawa, Y. Takahashi, H. Hashizume, K. Sasaki, Y. Ishizaki, M. Umekita,
M. Hatano, H. Abe, T. Watanabe, N. Kinoshita, Y. Homma, C. Hayashi, K. Inoue,
S. Ohba, T. Masuda, M. Arakawa, Y. Kobayashi, M. Hamada, M. Igarashi,
H. Adachi, Y. Nishimura, Y. Akamatsu
Chem. Europ. J., 18, 15772-15781, 2012

(5) The autophagy-related protein kinase Atg1 interacts with the ubiquitin-like protein Atg8 *via* the Atg8-family interacting motif to facilitate autophagosome formation.
H. Nakatogawa, S. Ohbayashi, M. Sakoh-Nakatogawa, S. Kakuta, S. W. Suzuki,
H. Kirisako, C. K. Kakuta, N. N. Noda, H. Yamamoto, Y. Ohsumi
J. Biol. Chem., 287, 28503-28507, 2012

(5) Structure-based analyses reveal distinct binding sites for Atg2 and phosphoinositides in Atg18.
Y. Watanabe, T. Kobayashi, H. Yamamoto, H. Hoshida, R. Akada, F. Inagaki,
Y. Ohsumi, N. N. Noda
J. Biol. Chem. 287, 31681-31690, 2012

(6) Discovery and characterization of NK13650s, naturally occurring p300-selective histone acetyltransferase inhibitors.
S. Tohyama, A. Tomura, N. Ikeda, M. Hatano, J. Odanaka, Y. Kubota, M. Umekita,
M. Igarashi, R. Sawa, T. Morino
J. Org. Chem., 77, 9044-9052, 2012

(7) Structural analyses of mannose pentasaccharide of high mannose type oligosaccharides by 1D and 2D NMR spectroscopy.
Y. Kubota, H. Hori, R. Sawa, H. Seki, J. Uzawa
Magnetic Resonance in Chemistry 50, 659-664, 2012

(8) Noncanonical recognition and UBL loading of distinct E2s by autophagy-essential Atg7.
M. Yamaguchi, K. Matoba, R. Sawada, Y. Fujioka, H. Nakatogawa, H. Yamamoto,
Y. Kobashigawa, H. Hoshida, R. Akada, Y. Ohsumi, N. N. Noda, F. Inagaki
Nature Struct. Mol. Biol., 19, 1250-1256, 2012

(9) Structural insights into Atg10-mediated formation of the autophagy- essential Atg12-Arg5 conjugate.
M. Yamaguchi, N. N. Noda, H. Yamamoto, T. Shima, H. Kumeta, Y. Kobashigawa, R. Akada, Y. Ohsumi, F. Inagaki
Structure 20, 1244-1254, 2012

(10) Absolute structure of shoreaketone: a rotational isomeric resveratrol tetramer in Dipterocarpaceaeous plants.
T. Ito, M. Oyama, H. Sajiki, R. Sawa, Y. Takahashi, M. Iinuma
Tetrahedron 68, 2950-2960, 2012

(11) Atg7 とその Atg8 結合型の立体構造
野田展生
日本結晶学会誌, 54, 166-171, 2012

(12) Structure of the Atg12-Arg5 conjugate reveals a platform for stimulating Atg8-PE conjugation.
N. N. Noda, Y. Fujioka, T. Hanada, Y. Ohsumi, F. Inagaki
EMBO Rep. 14, 206-211, 2013

(13) NAD(P)H quinone oxidoreductase 1 (NQO1)-bioactivated pronqodine A regulates prostaglandin release from human synovia sarcoma cells.
K. Nakae, H. Adachi, R. Sawa, N. Hosokawa, M. Hatano, M. Igarashi, Y. Nishimura, Y. Akamatsu, A. Nomoto
J. Natural Products, 76, 510-515, 2013

(14) Vegfrecine, an inhibitor of VEGF receptor tyrosine kinases isolated from the culture broth of *Streptomyces* sp.
C. Nosaka, H. Adachi, R. Sawa, K. Nakae, S. Atsumi, N. Kinoshita, Y. Kubota, M. Igarashi, Y. Sei, K. Yamaguchi, M. Shibuya, Y. Nishimura, Y. Akamatsu
J. Natural Products, 76, 715-719, 2013

(15) Crystallographic and NMR evidence for flexibility in oligosaccharyltransferases and its catalytic significance.
J. Nyirenda, S. Matsumoto, T. Saitoh, N. Maita, N. N. Noda, F. Inagaki, D. Koda
Structure 21, 34-41, 2013

(16) Atg12-Atg5 conjugate enhances E2 activity of Atg3 by rearranging its catalytic site.
M. Sakoh-Nakatogawa, K. Matoba, E. Asai, H. Kirisako, J. Ishii, N. N. Noda, F. Inagaki, H. Nakatogawa, Y. Ohsumi
Nat. Struct. Mol. Biol., 20, 433-439, 2013

(17) Sacchathridine A, a prostaglandin release inhibitor from Saccharothrix sp.
K. Nakae, I. Kurata, F. Kojima, M. Igarashi, M. Hatano, R. Sawa, Y. Kubota, H. Adachi and A. Nomoto
J. Natural Products, 76, 720-722, 2013

(18) Differential function of the two Atg4 homologues in the aggrephagy pathway in Caenorhabditis elegans.
F. Wu, Y. Li, F. Wang, N. N. Noda, H. Zhang
J. Biol. Chem., 287, 29457-29467, 2012

◇招待講演

(1) オートファジーの構造生物学的研究
野田 展生
第 85 回日本生化学会大会（奨励賞受賞講演）
2012 年 12 月 14 日（福岡）

(2) オートファジーを制御する Atg 結合系の構造生物学
野田 展生
日本学術振興会 回折構造生物第 169 委員会　第 41 回研究プログラム
2013 年 2 月 21 日（東京）

◇学会発表 下線は当該研究部員

(1) 金属塩水溶液の NMR
久保田由美子，澤竜一，鵜澤洵，関宏子，中川直哉
第 79 回日本分析化学会有機微量分析研究懇談会／第 89 回計測自動制御学会力学計測部会／第 29 回合同シンポジウム
2012 年 6 月 7 日（鳥取）

(2) 新規天然化合物 pronqodine A は生体内の NQO1 により活性化され，プロスタグランジンの産生を抑制する
中栄功一，安達勇光，細川信夫，五十嵐雅之，波多野和樹，澤竜一，
久保田由美子，倉田育子，西村吉雄，赤松穣，野本明男
日本ケミカルバイオロジー学会第 7 回年会
2012 年 6 月 8 日（京都）

(3) *In vitro* antimicrobial activity and *in vivo* efficacy in a mouse *staphylococcal*-septicemia model of water-soluble tripropeptin C analogs.
Sehei Hirosawa, Hideki Hashizume, Yoshihiko Kobayashi, Ryo Watabe, Kunio Inoue, Yuko Takahashi, Shigeko Harada, Syun-ichi Ohba, Tohru Masada, Ryuichi Sawa, Yoshiaki Takahashi, Toshiaki Miyake, Akio Nomoto, Masakatsu Shibasaki
52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy
2012 年 9 月 11 日（San Francisco, USA）

(4) ヒストンアセチル基転移酵素 p300 特異的阻害剤 NK13650 の発見
遠山茂広，戸村有宏，池田のり子，波多野和樹，小田中順子，久保田由美子，
梅北まや，五十嵐雅之，澤竜一，森野富夫
第 54 回天然有機化合物討論会
2012 年 9 月 18 日（東京）

(5) Structure and function of the autophagy-essential E1, Atg7.
Nobuo N. Noda, Yoshinori Ohsumi, Fuyuhiko Inagaki
6th International Symposium on Autophagy
2012 年 10 月 29 日（沖縄）

(6) Structure of plant Atg7-Atg3 complex: Insights into Atg8 conjugation by the E1-E2 enzyme cascade.
Kazuaki Matoba, Yuko Fujioka, Machiko Sakoh-Nakatogawa, Hitoshi Nakatogawa, Fuyuhiko Inagaki, Yoshinori Ohsumi, Nobuo N. Noda
6th International Symposium on Autophagy
2012 年 10 月 29 日（沖縄）

(7) Structure of Ams1-Atg34 complex reveals the recognition mode of Ams1 by receptor proteins during selective autophagy.
Yasunori Watanabe, Kuninori Suzuki, Fuyuhiko Inagaki, Yoshinori Ohsumi, Nobuo N. Noda
6th International Symposium on Autophagy
2012 年 10 月 29 日（沖縄）

(8) Structural basis of Atg conjugation reactions essential for autophagy.
Nobuo N. Noda, Yoshinori Ohsumi, Fuyuhiko Inagaki
第 85 回日本生化学会大会
2012 年 12 月 14 日（福岡）

(9) 構造に基づいた解析により明らかとなった Atg18 の Atg2 及びイノシトールリン脂質との異なる結合領域
渡邊康紀，小林孝史，山本林，星田尚司，赤田倫治，稲垣冬彦，大隅良典，野田展生
第 85 回日本生化学会大会
2012 年 12 月 16 日（福岡）

(10) 植物 Atg7-Atg3 複合体構造：Atg8 結合系における E1-E2 酵素反応の洞察
的場一晃，藤岡優子，中戸川万智子，中戸川仁，稲垣冬彦，大隅良典，野田展生
第 85 回日本生化学会大会
2012 年 12 月 16 日（福岡）

(11) 放線菌代謝産物から得られた新規プロスタグランジン放出阻害物質 pronqoline に関する研究
中栄功一，倉田育子，細川信夫，波多野和樹，五十嵐雅之，久保田由美子，澤竜一，西村吉雄，安達勇光，野本明男
日本農芸化学会 2013 年度大会
2013 年 3 月 25 日（仙台）

(12) 新規プロスタグランジン産生阻害物質サッカスリジン A の作用機序解析
倉田育子，中栄功一，澤竜一，安達勇光，梅沢洋二，野本明男
日本薬学会第 133 年会
2013 年 3 月 29 日（横浜）

◇受賞

日本生化学会奨励賞
野田 展生

◇外部資金獲得

(1)日本学術振興会　若手研究（A）
オートファジー特異的E1酵素Atg7の構造的基盤
野田 展生

(2)文部科学省　新学術領域研究
天然変性タンパク質ATG13によるオートファジー始動の制御機構
野田 展生

(3)日本学術振興会　特別研究員奨励費
オートファジーの始動を制御するATG1キナーゼ複合体の分子機構の解明
野田 展生・藤岡 優子

有機合成研究部

◇研究概要

有機合成研究部では，新しい概念を含んだ新規不斉触媒反応の開発と，その反応を駆使した有用生物活性化合物群の効率的不斉合成法開発の両軸を密接にリンクさせた研究展開を行っている。新規不斉触媒反応開発は廃棄物を副生しない高原子効率の反応にターゲットを絞り，最終的にはクリーンな大規模合成への適用を視野に入れている。本不斉触媒方法論により効率的に生み出された光学活性化合物群を，医薬品をはじめとする人類社会に大きく貢献する有用化合物へと導くのが私たちの使命である。

◇メンバー

部長：柴﨑正勝
主席研究員：渡辺匠
主席研究員：熊谷直哉
研究員：3 名（兼任 1 名）
JSPS 特別研究員：5 名
博士研究員：6 名
派遣研究員：2 名
技術職員：1 名
研究補助：1 名
秘書：2 名
大学院生：5 名

◇研究内容および成果　(　)内共同研究先を示す

1．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

・チオアミドを用いる触媒的不斉ダイレクトアルドール反応を利用し，抗うつ薬 Duloxetine の短工程触媒的不斉合成を達成した。本反応を利用する改良型の第 2 世代 Lipitol 合成法の開発にも成功した。

・anti 選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応を利用し，Relenza の純化学合成を世界で初めて達成した。

・α-スルファニルラクトンの触媒的不斉ダイレクトアルドール反応を利用し，serine palmitoyl transferase 阻害剤 Viridiofungin, NA 808 の短工程触媒的不斉合成を達成した。

・アルデヒド，2 級アミン，末端アセチレンを基質とした 3 成分縮合型触媒的不斉反応およびキラルプールとしての L-グルタミン酸誘導体を利用したタミフルの新規不斉合成法を開発した。
（Meiji Seika ファルマ，科学技術振興機構）
・Caprazamycin 側鎖パートの触媒的不斉合成法を開発した。
・アリルシアニドのアルデヒドへの触媒的不斉γ-付加反応を開発し，抗腫瘍活性天然物 Fostriecin の形式合成を達成した。
・チオールの α, β-不飽和チオアミドへの触媒的不斉付加反応を開発し，抗うつ薬 Thiazesim の不斉合成を達成した。

(2) ニトロアルカンの α, β-不飽和チオアミドへの触媒的不斉付加反応の開発に成功した。

(3) V-ATPase 阻害物質 BE-54017 の合成法の開発と絶対立体化学の決定に成功した。
（慶大理工・井本正哉教授）

(4) 世界初の例となるケチミンへのダイレクト型触媒的不斉アルキニル化反応を新規開発した。

◇発表論文　下線は当該研究部員

(1) Catalytic asymmetric synthesis of spirooxindoles by a Mannich-type reaction of isothiocyanato oxindoles.
S. Kato, T. Yoshino, M. Shibasaki, M. Kanai, S. Matsunag
Angew. Chem. Int. Ed., 51, 7007-7010, 2012

(2) Catalytic asymmetric total synthesis of chimonanthine, folicanthine, and calycanthine through double Michael reaction of bisoxindole.
H. Mitsunuma, M. Shibasaki, M. Kanai, S. Matsunaga
Angew. Chem. Int. Ed., 51, 5217-5221, 2012

(3) Catalytic asymmetric conjugate addition of thiols to α,β-unsaturated thioamides: Expeditious access to enantioenriched 1,5- benzothiazepines.
T. Ogawa, N. Kumagai, M. Shibasaki
Angew. Chem. Int. Ed., 51, 8551-8554, 2012

(4) Isolation and characterization of signermycin B, an antibiotic that targets the dimerization domain of histidine kinase Wa1K.
T. Watanabe, M. Igarashi, T. Okajima, E. Ishii, H. Kino, M. Hatano, R. Sawa, M. Umekita, T. Kimura, S. Okamoto, Y. Eguchi, Y. Akamatsu, R. Utsumi
Antimicrob. Agents Chemother., 56, 3657-3663, 2012

(5) Direct asymmetric α-allylation of ketones with allylic alcohols via Pd/enamine cooperative function.
S. Yasuda, N. Kumagai, M. Shibasaki
Heterocycles, 86, 745-757, 2012

(6) Cooperative asymmetric catalysis using thioamides toward truly practical organic syntheses.
N. Kumagai, M. Shibasaki
Isr. J. Chem. 52, 604-612, 2012

(7) Concise enantioselective synthesis of duloxetine via direct catalytic asymmetric aldol reaction of thioamide.
Y. Suzuki, M. Iwata, R. Yazaki, N. Kumagai, M. Shibasaki
J. Org. Chem., 77, 4496-4500, 2012

(8) Studies on catalytic enantioselective total synthesis of caprazamyci B: Construction of the Western zone.
P. Gopinath, T. Watanabe, M. Shibasaki
J. Org. Chem., Vol. 77, 9260-9267, 2012

(9) Anti-selective direct catalytic asymmetric aldol reaction of thiolactams.
D. Sureshkumar, Y. Kawato, M. Iwata, N. Kumagai, M. Shibasaki
Org. Lett., 14, 3108-3111, 2012

(10) Synthesis and assignment of the absolute configuration of an indenotryptoline bisindole alkaloid, BE-54017.
T. Kimura, S. Kanagaki, Y. Matsui, M. Imoto, T. Watanabe, M. Shibasaki
Org. Lett., 14, 4418-4421, 2012

(11) 原子効率と触媒的不斉合成
柴崎正勝
有機合成化学会誌 70, 1073-1075, 2012

(12) Asymmetric Catalysis with bis(hydroxyphenyl)diamides/Rare Earch Metal Complexes.
N. Kumagai, M. Shibasaki
Angew. Chem. Int. Ed., 52, 223-234, 2013

(13) Catalytic chemical transformations with conformationally dynamic catalytic systems.
N. Kumagai, M. Shibasaki
Catal. Sci. Technol., 3, 41-57, 2013

(14) Streamlined catalytic asymmetric synthesis of atorvastatin.
Y. Kawato, S. Chaudhary, N. Kumagai, M. Shibasaki
Chem. Eur. J., 19, 3802-3806, 2013

(15) Two approaches toward the formal total synthesis of oseltamivir phosphate (Tamiflu): Catalytic enantioselective three-component reaction strategy and L-glutamic acid strategy.
K. Alagiri, M. Furutachi, K. Yamatsugu, N. Kumagai, T. Watanabe, M. Shibasaki
J. Org. Chem., 78, 4019-4026, 2013

(16) Direct catalytic asymmetric alkynylation of ketoimines.
L. Yin, Y. Otsuka, H. Takada, S. Mouri, R. Yazaki, N. Kumagai, M. Shibasaki
Org. Lett., 15, 698-701, 2013

(17) Multimetallic Schiff base complexes as cooperative asymmetric catalysts.
S. Matsunaga, M. Shibasaki
Synthesis, 421-437, 2013

◇招待講演

(1) Rare earth metal/amide-based ligand complexes: Asymmetric catalysis and their application.
Naoya Kumagai
Shenyang University
2012 年 5 月 16 日 (Shenyang, China)

(2) Soft Lewis acid/hard Brønsted base cooperative asymmetric catalysis.
Naoya Kumagai
Shenyang University
2012 年 5 月 17 日 (Shenyang, China)

(3) Soft Lewis acid/hard Brønsted base cooperative asymmetric catalysis.
Naoya Kumagai
University of California, Berkeley
2012 年 6 月 19 日 (California, USA)

(4) Soft Lewis acid/hard Brønsted base cooperative asymmetric catalysis.
Naoya Kumagai
University of Texas, Austin
2012 年 6 月 21 日 (Texas, USA)

(5) Soft Lewis acid/hard Brønsted base cooperative asymmetric catalysis.
Naoya Kumagai
University of Texas, El Paso
2012 年 6 月 22 日 (Texas, USA)

(6) Recent progress in asymmetric cooperative catalysis.
Masakatsu Shibasaki
Lecture at Institute of Cancer Research
2012 年 6 月 29 日 (London, England)

(7) Recent progress in asymmetric cooperative catalysis.
Masakatsu Shibasaki
2nd North West Organic Chemisry Symposium
2012 年 7 月 3 日 (Liverpool, England)

(8) Recent progress in asymmetric cooperative catalysis.
柴﨑 正勝
創薬懇話会 2012 九重
2012 年 7 月 7 日 (九重)

(9) Soft Lewis acid/hard Brønsted base cooperative asymmetric catalysis.
Naoya Kumagai
Bielefeld University
2012 年 7 月 13 日 (Bielefeld, Germany)

(10) Recent progress in asymmetric cooperative catalysis.
Masakatsu Shibasaki
2nd National Symposium in Organic Synthesis (NaSOSII)
2012 年 7 月 16 日 (Kuala Lumpur, Malaysia)

(11) Soft Lewis acid/hard Brønsted base cooperative asymmetric catalysis.
Naoya Kumagai
Aachen University
2012 年 7 月 23 日 (Aachen, Germany)

(12) Soft Lewis acid/hard Brønsted base cooperative asymmetric catalysis.
Naoya Kumagai
University of Cologne
2012 年 7 月 25 日 (Cologne, Germany)

(13) 原子効率と触媒的不斉合成
柴﨑正勝
有機合成夏期セミナー「明日の有機合成化学」
2012 年 8 月 30 日 (大阪)

(14) 原子効率と触媒的不斉合成
柴﨑正勝
第 1 回 Wako 有機合成セミナー
2012 年 11 月 1 日 (東京)

(15) Recent progress in asymmetric cooperative catalysis.
Masakatsu Shibasaki
13th Tetrahedron Symposium Asia Edition
2012 年 11 月 28 日 (Taipei, Taiwan)

◇学会発表　下線は当該研究部員

(1) Anti 選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応による zanamivir の触媒的不斉合成
熊谷直哉，二田原達也，柴﨑正勝
第 10 回次世代を担う有機化学シンポジウム
2012 年 5 月 11 日（大阪）

(2) Enantioselective synthesis of zanamivir *via anti*-selective catalytic asymmetric nitroaldol reaction.
Naoya Kumagai, Tatsuya Nitabaru, Masakatsu Shibasaki
World Congress of Catalytic Asymmetric Synthesis
2012 年 5 月 13 日（Beijing, China）

(3) α-チオラクトンを用いる触媒的不斉ダイレクトアルドール反応の開発
武智翔，安田茂雄，熊谷直哉，柴﨑正勝
第 101 回有機合成シンポジウム
2012 年 6 月 7 日（東京）

(4) 触媒的不斉ニトロアルドール反応による zanamivir の純化学合成
熊谷直哉，柴﨑正勝
創造機能化学第 116 委員会
2012 年 6 月 12 日（東京）

(5) Catalysis and chemical properties of bis(hydroxyphenyl)diamides.
Akihiro Nojiri, Akinobu Matsuzawa, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki
Gordon Research Conference on Bioinspired Materials
2012 年 6 月 25 日（North Carolina, USA）

(6) Study on catalytic asymmetric total synthesis of caprazamycin B.
Takumi Watanabe, Purushothaman Gopinath, Masakatsu Shibasaki
19th International Conference on Organic Synthesis
2012 年 7 月 5 日（Melbourne, Australia）

(7) Enantioselective synthesis of zanamivir *via anti*-selective catalytic asymmetric nitroaldol reaction.
Tatsuya Nitabaru, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki
13th Belgian Organic Synthesis Symposium (BOSS XIII)
2012 年 7 月 17 日(Leuven, Belgium)

(8) A synthesis of tamiflu employing the copper(I)-catalyzed asymmetric 3-component reaction.
Kenzo Yamatsugu, Makoto Furutachi, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki
13th Belgian Organic Synthesis Symposium (BOSS XIII)
2012 年 7 月 17 日 (Leuven, Belgium)

(9) Reversible heterochiral aggregation/dissociation of bis(2-hydroxyphenyl)- diamides driven by UV/Vis irradiation and its application to catalysis.
Akihiro Nojiri, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki
13th Belgian Organic Synthesis Symposium (BOSS XIII)
2012 年 7 月 17 日 (Leuven, Belgium)

(10) Direct catalytic asymmetric aldol reaction of α-sulfanyl lactones for efficient synthesis of SPT inhibitors.
Sho Takechi, Shigeo Yasuda, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki
13th Belgian Organic Synthesis Symposium (BOSS XIII)
2012 年 7 月 17 日 (Leuven, Belgium)

(11) α-スルファニルラクトンを用いる触媒的不斉ダイレクトアルドール反応の開発と SPT 阻害剤合成への反応
武智翔，安田茂雄，熊谷直哉，柴﨑正勝
第 29 回有機合成化学セミナー
2012 年 9 月 6 日 (静岡)

(12) チオール類の α,β-不飽和チオアミドへの触媒的不斉共役付加反応
小川貴徳，熊谷直哉，柴﨑正勝
第 29 回有機合成化学セミナー
2012 年 9 月 6 日 (静岡)

(13) *In vitro* antimicrobial activity and *in vivo* efficacy in a mouse *staphylococcal*-septicemia model of water-soluble tripropeptin C analogs.
Sehei Hirosawa, Hideki Hashizume, Yoshihiko Kobayashi, Ryo Watabe, Kunio Inoue, Yuko Takahashi, Shigeko Harada, Syun-ichi Ohba, Tohru Masada, Ryuichi Sawa, Yoshiaki Takahasi, Toshiaki Miyake, Akio Nomoto, Masakatsu Shibasaki
52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy
2012 年 9 月 11 日 (San Francisco, USA)

(14) Study on catalytic asymmetric total synthesis of caprazamycin B.
Takumi Watanabe, Purushothaman Gopinath, Takashi Masuda, Masakatsu Shibasaki
第 6 回武田科学振興財団薬科学シンポジウム
2012 年 9 月 13 日(吹田)

(15) Cooperative catalysis for enantioselective C-C bond formation.
Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki
The 11th International Symosium on Advanced Technology
2012 年 10 月 30 日(東京)

(16) チオアミドを求核種前駆体とする直接的触媒的不斉アルドール反応
シュレシュクマール デバラジュル, 岩田光貴, 川戸勇士, 熊谷直哉, 柴﨑正勝
第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム
2012 年 11 月 5 日 (東京)

(17) 抗結核活性を有する核酸系抗生物質 Caprazamycin B の触媒的不斉研究
ブルショタマン ゴピナス, 渡辺匠, 柴﨑正勝
第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム
2012 年 11 月 5 日(東京)

(18) チオアミドの触媒的不斉ダイレクトアルドール反応を利用するアトルバスタチンの短工程合成
川戸勇士, Sandeep Chaudhary, 岩田光貴, 熊谷直哉, 柴﨑正勝
第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム
2012 年 11 月 5 日 (東京)

(19) Antitumor activity of new proteasome inhibitors, tyropeptin-boronic acid derivatiaves.
Isao Momose, Hikaru Abe, Takumi Watanabe, Shun-ichi Ohba, Masatomi Iijima, Yohko Yamazaki, Tohru Masuda, Akio Nomoto
Ninth AACR-Japanese Cancer Association Joint Conference
2013 年 2 月 26 日 (Maui, USA)

(20) チオアミドの触媒的不斉ダイレクトアルドール反応を利用するアトルバスタチ合成法
川戸勇士, Sandeep Chaudhary, 岩田光貴, 熊谷直哉, 柴﨑正勝
日本薬学会第 133 年会
2013 年 3 月 28 日(横浜)

(21) 溶解性変化により触媒活性の ON／OFF 機能を有した触媒の開発
野尻明宏, 熊谷直哉, 柴﨑正勝
日本薬学会第 133 年会
2013 年 3 月 28 日 (横浜)

(22) Anti-選択的な触媒的不斉ニトロアルドール反応を利用した高脂血症治療候補薬剤 Anacetrapib の合成
小川貴徳, 二田原達也, 熊谷直哉, 柴﨑正勝
日本薬学会第 133 年会
2013 年 3 月 29 日 (横浜)

(23) ケトイミンの触媒的不斉アルキニル化反応
殷亮, 大塚安成, 高田久嗣, 毛利伸介, 矢崎亮, 熊谷直哉, 柴﨑正勝
日本薬学会第 133 年会
2013 年 3 月 30 日 (横浜)

(24) Studies on catalytic enantioselective total synthesis of caprazamycin B.
Gopinath Purushothaman, 升田岳史, 渡辺匠, 柴﨑正勝
日本薬学会第 133 年会
2013 年 3 月 30 日 (横浜)

(25) アルデヒドへのアリルシアニドの触媒的不斉不可反応による Fostriecin 不斉合成への反応
大塚安成，高田久嗣，安田茂雄，熊谷直哉，柴﨑正勝
日本薬学会第 133 年会
2013 年 3 月 30 日（横浜）

(26) α-スルファニルラクトンを用いる触媒的不斉 Mannich 反応の開発
武智翔，熊谷直哉，柴﨑正勝
日本薬学会第 133 年会
2013 年 3 月 30 日（横浜）

(27) Thuggacin 類の全合成研究
松澤彰信，熊谷直哉，柴﨑正勝
日本薬学会第 133 年会
2013 年 3 月 30 日(横浜)

(28) 触媒的不斉三成分連結反応を用いるタミフルの形式合成
古舘信，山次健三，熊谷直哉，柴﨑正勝
日本薬学会，第 133 年会
2013 年 3 月 30 日(横浜)

(29) 新規抗腫瘍活性物質 Intervenolin の合成研究
阿部光，川田学，渡辺匠，柴﨑正勝
日本薬学会第 133 年会
2013 年 3 月 30 日（横浜）

(30) Rubratoxin の触媒的不斉合成研究
Nilanjana Majumdar，渡辺匠，柴﨑正勝
日本薬学会第 133 年会
2013 年 3 月 30 日（横浜）

(31) タミフルの形式合成：L-グルタミン酸□-エステルからコーリー中間体の合成
Alagiri Kaliyamoorthy，古舘信，熊谷直哉，渡辺匠，柴﨑正勝
日本薬学会第 133 年会
2013 年 3 月 30 日（横浜）

◇特許

(国内出願特許)

(1) 発明の名称：化合物，該化合物の製造方法，アセテート誘導体の製造方法，及びアトルバスタチンの製造方法，並びに不斉配位子の回収方法
出願番号：特願 2012-223349
出願日： 2012/10/05
出願人：公益財団法人微生物化学研究会
発明者：柴﨑正勝，熊谷直哉，川戸勇士

(2) 発明の名称：化合物，及びその製造方法，並びにリン酸オセルタミビルの製造方法
出願番号：特願 2012-266285
出願日： 2012/12/05
出願人：公益財団法人微生物化学研究会
発明者：柴﨑正勝，渡邊匠，熊谷直哉，山次健三，アラギリ・カリヤムーティー，古舘信

(3) 発明の名称：触媒，及び光学活性アンチ-1, 2-ニトロアルカノール化合物の製造方法
出願番号：特願 2013-026234
出願日： 2013/02/14
出願人：公益財団法人微生物化学研究会
発明者：柴﨑正勝，熊谷直哉，小川貴徳

(4) 発明の名称：化合物，及びその製造方法，並びにリン酸オセルタミビルの製造方法
出願番号：特願 2013-031701
出願日： 2013/02/21
出願人：公益財団法人微生物化学研究会
発明者：柴﨑正勝，渡辺匠，熊谷直哉，山次健三，アラギリ・カリヤムーティー，古館信

◇受賞

(1) 2012 年度有機合成化学協会　高砂香料国際賞「野依賞」
柴﨑 正勝

(2) 2012 年度 Banyu Chemist Award（BCA）
熊谷 直哉

(3) Thieme Chemistry Journal Award 2013
熊谷 直哉

(4) 第 29 回有機合成化学セミナー　ポスター賞
武智 翔

(5) 日本薬学会第 133 年会　学生優秀発表賞
川戸 勇二

◇外部資金獲得

(1) 日本学術振興会　基盤研究 (S)
多核金属触媒の創成を基盤とする医薬合成の革新
柴﨑 正勝 (分担者　熊谷 直哉)

(2) 日本学術振興会 特別研究員奨励費
実用的な触媒的不斉ニトロアルドール反応によるリレンザの触媒的不斉全合成
柴﨑 正勝，Chaudhary Sandeep

(3) 日本学術振興会　特別研究員奨励費
酸塩基協奏触媒による環境調和型新規不斉反応の開発
柴﨑 正勝，Devarajulu Sureshkumar

(4) 日本学術振興会　特別研究員奨励費
Caprazamycin の触媒的不斉全合成
柴﨑 正勝，Gopinath Purushothaman

(5) 日本学術振興会　基盤研究（C）
核酸系抗生物質Caprazamycinの触媒的不斉全合成
渡辺 匠 (分担者　柴﨑 正勝)

(6)日本学術振興会　基盤研究（C）

チオアミドを活用するダイレクト型触媒的不斉 C-C 結合形成反応と医薬品合成への応用

熊谷 直哉

(7)文部科学省　新学術領域研究

適時構造・機能変化型触媒系を用いる多段階促進型反応の開発

熊谷 直哉

(8)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

柴﨑 正勝

(9)独立行政法人科学技術振興機構　研究成果展開事業

タミフルの全世界安定供給に向けた新規工業的合成法の開発

柴﨑 正勝

(10)日本学術振興会　特別研究員奨励費

ケトイミンへの触媒的不斉アルキニル化反応の開発

柴﨑 正勝，殷 亮

(11)鈴木謙三記念医科学応用研究財団　調査研究助成

協奏機能型不斉触媒を駆使する脂質異常症治療薬の短工程不斉合成とケミカルバイオロジー

熊谷 直哉

(12)倉田記念日立科学技術財団　倉田奨励費

新規カルベン含有アミド配位子／希土類金属型不斉協奏触媒の開発

熊谷 直哉

◇報道発表

読売新聞　2012 年 5 月 10 日

タミフル合成に関する記事の掲載

読売新聞　2013 年 1 月 11 日

タミフル合成に関する記事の掲載

朝日新聞　2012 年 10 月 4 日
ノーベル賞候補に関する記事の掲載

薬事日報　2012 年 11 月 26 日
日本薬学会会頭柴崎正勝に関する記事の掲載

医薬ジャーナル　2013 年 3 月 1 日
日本薬学会会頭柴崎正勝に関する記事の掲載

薬粧流通タイムズ　2013 年 3 月 15 日
日本薬学会会頭柴崎正勝に関する記事の掲載

薬事日報　2013 年 3 月 22 日
日本薬学会会頭柴崎正勝に関する記事の掲載

薬事日報　2013 年 3 月 29 日
日本薬学会会頭柴崎正勝に関する記事の掲載

日経新聞　2013 年 1 月 31 日
リピトール合成に関する記事の掲載

日吉支所

◇研究概要

日吉支所は 1974 年に微生物化学研究所付属生物有機化学研究所として設立された。2003 年に微生物化学研究センター日吉創薬化学研究所に改称され，2010 年に現在の名称となった。設立当初から有機化学の手法を用いて抗生物質の合成研究およびその基礎研究に取り組み，数々の新規医薬品候補化合物を創製して国内外の製薬企業と共同開発研究を行っている。

◇メンバー

支所長：三宅俊昭
主席研究員：高橋良昭
研究員：4 名
派遣研究員：1 名
技術職員：1 名
大学院生：3 名
大学生：1 名

◇研究内容および成果　（　）内は共同研究先を表す

1. 抗菌剤の合成研究

(1) チルジピロシン　（PM-T，製品名：Zuprevo）

本薬剤を有効成分とする製剤 Zuprevo は，平成 23 年からヨーロッパにおいてウシ呼吸器病（BRD）の予防・治療薬およびブタ呼吸器病（SRD）の治療薬として販売されている。さらに平成 24 年には米国とカナダで認可を受け，ウシ呼吸器病（BRD）の予防・治療薬として販売が開始された。現在，適応拡大のための開発研究を実施中である。

(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。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。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。CPZEN-45 の作用機序の解明を行い，結核菌および枯草菌と同属の細菌 *Mycobacterium smegmatis* における本化合物の標的酵

素を特定した。現在，結核菌においても本化合物が同様の機構で作用するかについて検討中である。

（生物活性研究部，国内外企業，米国国立衛生研究所，コロラド州立大）

(3) TS2705

アミノ配糖体抗生物質アルベカシン（Arbekacin:ABK）の誘導体 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。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大量合成法をすでに確立した。さらに，その工業的合成法を開発するため，製造コスト削減に注力した複数の新合成ルートの開拓を国内外企業と推進中である。

（国内外企業）

(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類の開発に向け，国内企業一社との共同研究を行っている。本化合物は既存薬であるバンコマイシン，ダフトマイシンと異なる基質を標的にしていることが判った。 また，並行して物理化学的，薬理学的性状の向上を目指したトリプロペプチン類の誘導体合成を行い，得られた化合物群の構造活性相関を検討した。これらの誘導体を *in vivo* 評価した結果，天然物よりも優れた治療効果を示す誘導体が幾つか見出された。

(生物活性研究部，動物施設，国内企業)

(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，本化合物の水溶性向上，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。

（生物活性研究部，分子構造解析部，東工大，理研）

◇**発表論文**　下線は当該研究部員

(1) Amycolamicin: A novel broad-spectrum antibiotic inhibiting bacterial topoisomerase.
R. Sawa, Y. Takahashi, H. Hashizume, K. Sasaki, Y. Ishizaki, M. Umekita, M. Hatano, H. Abe, T. Watanabe, N. Kinoshita, Y. Homma, C. Hayashi, K. Inoue, S. Ohba, T. Masuda, M. Arakawa, Y. Kobayashi, M. Hamada, M. Igarashi, H. Adachi, Y. Nishimura, Y. Akamatsu
Chemistry: A European Journal 18, 15772-15781, 2012

(2) Novel semisynthetic antibiotics from caprazamycins A-G: caprazene derivatives and their antibacterial activity.
Y. Takahashi, M. Igarashi, T. Miyake, H. Soutome, K. Ishikawa, Y. Komatsuki, Y. Koyama, N. Nakagawa, S. Hattori, K. Inoue, N. Doi, Y. Akamatsu
J. Antibiot., 66, 171-178, 2013

◇**学会発表**　下線は当該研究部員

In vitro antimicrobial activity and *in vivo* efficacy in a mouse *staphylococcal*-septicemia model of water-soluble tripropeptin C analogs.
Sehei Hirosawa, Hideki Hashizume, Yoshihiko Kobayashi, Ryo Watabe, Kunio Inoue, Yuko Takahashi, Shigeko Harada, Syun-ichi Ohba, Tohru Masada, Ryuichi Sawa, Yoshiaki Takahashi, Toshiaki Miyake, Akio Nomoto, Masakatsu Shibasaki
52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy
2012 年 9 月 11 日 (San Francisco, USA)

◇**特許**

発明の名称：トリプロペプチン誘導体又はその薬理学上許容される塩，及び抗菌剤
出願番号：PCT/JP2012/066077
出願日： 2012/6/22
出願人：公益財団法人微生物化学研究会
発明者：廣沢世平，高橋良昭，橋爪秀樹，古林良彦

主な設置機器の使用状況

(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 核磁気共鳴装置の測定数は，1,538 で，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，13,099 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）により，本年度中に 1 次元プロトン NMR スペクトルを 473 件，1 次元炭素 13NMR スペクトルを 117 件，2 次元 NMR スペクトルを 351 件測定した。

日吉支所に設置されているブルカー社製 DPX400 型 NMR 装置（平成 15 年 12 月導入）を 10 月 AVANCE III HD 400 型に更新した。両機器により，1 次元プロトン NMR スペクトルを 936 件，1 次元炭素 13NMR スペクトルを 53 件，1 次元フッ素 19NMR スペクトルを 31 件，1 次元リン 31NMR スペクトルを 1 件，2 次元 NMR スペクトルを 237 件測定した。

(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 質量分析計の昨年度の測定数は，低分子が 2,708，プロテオミクスが 139 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）により，MS を 2547 検体，LC/MS を 238 検体測定した。

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 質量分析計の昨年度の測定数は 239 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 質量分析装置の昨年度の測定数は，5,593 であった。

(4)走査型電子顕微鏡の撮影

微生物化学研究所（本所）に設置されている日立 S-570 型（昭和 61 年度日本自転車振興会補助金）を用いて，放線菌等 65 枚の写真の撮影を行った。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（本所）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）は使用されなかったが，機械が正常に作動することを確認している。

(6)大型微生物培養装置

微生物化学研究所（本所）に設置されている設置されている(株)丸菱バイオエンジ社製 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，順調に稼動している。本年度に運転された回数は，MSJ-U3 30L 型が 39 回，MPF-U3200L 型が 7 回である。

(7)直読型ベータカウンタ（マトリックス 9600 パッカード）

微生物化学研究所（本所）に設置されているパッカードマトリックス 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が，機械が正常に作動することを確認している。

(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動しており，70 回程度使用された。

(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 8 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，そのうち 2 種類について回折データ収集および構造決定に成功した。また低分子化合物については，8 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 9 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 14 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。

支援業務

◇学術振興

1. 教育および研究指導

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

(1)教育　JST「中高生の科学部活動振興プログラム」

(2)研究指導の本年度受け入れ状況を下記に記す。

博士研究員　　14 (6) 名　（　）内は海外からの受入数

大学院生　　9　名

卒業研究生　　5　名

JSPS 特別研究員 5(4)名　　（　）内は海外からの受入数

2. 所内外セミナー

(1)Synthetic selenium compounds as enzyme mimics

Dr. Govindasamy Mugesh　（Indian Institute of Science）

於　微化研　2012 年 5 月 28 日

(2)特別講演：第 6 回微化研オープンセミナー

ウイルス研究の軌道

永田 恭介 教授　（筑波大学大学院人間総合科学研究科）

於　微化研　2012 年 6 月 22 日

(3)Research situation and drug development in China

孔　徳新　教授　（天津医科大学）

於　微化研・沼津　2012 年 8 月 30 日

(4)東京大学医科学研究所・微生物化学研究所連携キックオフシンポジウム

於　医科学研究所講堂　2012 年 10 月 3 日

・微化研における微生物/ケミカルライブラリーについて

－多様性と天然物の魅力−

五十嵐　雅之　（微化研　生物活性研究部主席研究員）

・最近の微化研の創薬研究の一例

－新規抗結核薬 CPZEN-45 の創出と活性について―

高橋　良昭　　（微化研　日吉支所主席研究員）

・医薬関連化合物の触媒的不斉合成研究

渡辺　匠　　（微化研　有機合成研究部主席研究員）

・がんの特性を利用したがん治療分子標的の解析と抗がん剤の探索
川田　学　　（微化研　沼津支所主席研究員）
・ヘルペスウイルス感染の分子基盤と感染制御への応用
川口　寧　教授　　（医科研）
・神経筋シナプス形成シグナルとその破綻
山梨　裕司　教授　（医科研）

(5)調節性 T 細胞の新規誘導法の確立
中江　進　准教授　（医科研）
於　微化研　2012 年 12 月 14 日

(6)Total synthesis as a vehicle for penetrating biomechanistic puzzles: Challenges in natural products chemistry
Prof. R. M. Williams　（Colorado State University）
於　微化研　2013 年 2 月 26 日

(7)海洋シアノバクテリア由来マクロリドの単離構造決定と生物活性
末永聖武　准教授　（慶應義塾大学理工学部化学科）
於　微化研　2013 年 3 月 7 日

◇研究助成

公益法人として，以下の通り助成を行った。

(1)大津会議組織委員会
「有機合成化学分野の学術振興及び人材育成」　500 千円

(2)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

(3)公益財団法人日本感染症医薬品協会
「The Journal of Antibiotics 出版援助」　600 千円

◇知的財産関連事業

(1)知的財産
本年度の特許出願数 14 件（国内特許 11 件，国外特許 3 件），商標登録は 2 件であった。
商標登録を以下に示す。

商標：「微化研」
出願番号：商願 2012-74932
出願日：2012/09/03

商標：「BIKAKEN」
出願番号：商願 2012-74933
出願日：2012/09/03

◇広報関連事業

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。
・事業報告書
・事業計画書
・パンフレット
・ホームページ
・ニュースリリース
・年報

◇梅澤濱夫記念館の整備

本年度において，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

◇微化研化合物の外部への提供および支援

・セシウム，ストロンチウムの防除剤探索
放射性セシウムによる環境汚染修復を目的とし，セシウムを特異的に捕捉する化合物を微化研ケミカルライブラリー中に探索した。一化合物にセシウムに高い親和性があることを見出した。現在，有機溶媒への転溶による濃縮法について検討している。
（知的財産情報部，国内大学）