

平成 25 年度 年報

自 平成 25 年 4 月 1 日
至 平成 26 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	x
研究業務	
生物活性研究部	1
基盤生物研究部	15
沼津支所	22
動物施設	32
分子構造解析部	41
有機合成研究部	48
日吉支所	67
主な設置機器の使用状況	72
支援業務	75
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 25 年 4 月 1 日

至 平成 26 年 3 月 31 日

公益財団法人 微生物化学研究会

公益財団法人微生物化学研究会は、抗結核薬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、現代社会で人類が多面的に健康で幸せな人生を送るために資する化合物を創製し、実用化することである。

平成 22 年度より上記基本業務の拡大を図り、ウイルス研究および医薬品のプロセス研究を開始し、分子生物学、構造生物学の分野においても人材を補充し充実を図ってきた。当研究会の得意分野であり実績もある、微生物および微生物の構成成分およびそれらの機能、更にはその代謝産物（抗生物質を含む）に関する研究に加え、ウイルスの基礎研究、医薬品の世界的供給を可能とする不斉触媒の研究を行い、広く学会および専門誌上で公開することにより、科学の進歩に貢献する。

次いでこれらの基礎研究の成果に立脚し、応用研究として新規な生理活性物質を発見し、最終的にはこれらの化合物から、社会の要請に応えられる人の医薬品類（特に企業が開発困難な希少疾病用医薬品、難病、新興再興感染症などに関する医薬品類）、家畜の予防および治療薬、農薬（共に世界の食料枯渇を防ぐため）、環境汚染物質浄化剤（地球環境の改善に資する）などの開発研究を行う。更には新規抗インフルエンザ薬の創製、医薬品の安価で環境調和性の高い製造法の開発研究を行う。つまり、当研究会で発見し、創製した化合物を現代社会に役立つ化合物へと展開すること、更に医薬品の安価な製造法を開発することにより、“これらの化合物が、現代社会で人類が健康で幸せな人生を送るために資する” 開発研究を行うことを当研究会の最終目標としている。

この基本理念の下で、これまでに当研究会が創製した医薬品としては、抗菌剤のジベカシン、アルベカシン、抗がん剤のブレオマイシン、ペプロマイシン、アクラルピシン、

また農薬としてはカスガマイシンなど 14 種あり、既に世の中で幅広く使われてきたという成果と実績を持っている。

平成 25 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）が現代人類の三大感染症として挙げている結核、マラリア、エイズのうち、医療満足度が最も低い疾病である超多剤耐性結核への対策に有効性が期待されている薬剤の開発研究である。日米で最大限の努力の下に展開中であり、その成果を疾病で苦しんでいる世界中の患者のベッドサイドに提供したいと願っている。

さらに人の重症細菌感染症への対策は当研究所の創設期よりの重点領域であり、これまで培ってきた抗菌剤研究の知見を基盤として、近年問題視されている多剤耐性菌に有効な薬剤や副作用を軽減した薬剤の開発研究を国内外の企業と共同で鋭意進めている。

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。

牛、豚など食用大動物薬としての家畜の輸送熱の予防、治療薬の開発研究も、欧州の企業との開発が順調に推移し、平成 23 年に欧州、平成 24 年に米国およびカナダで市場化されるに至った。引き続き世界各国での市場化が展開されている。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、世界での食用大動物の安定供給に貢献したい。

平成 22 年度からプロジェクト制を導入することにより研究所の様々な研究者が集中的に議論できる制度を確立し、研究課題の積極的な推進と早期見極めを図っている。

昨年度から研究の運営効率を高めるために研究協力室が創設されたが、本年度も科学研究費の適正な管理運用に努めた。

本年度（7 月）、システム管理部が新設され、『微生物化学研究会ネットワーク・システム管理・運用・利用内規』、および、『微生物化学研究会ネットワーク利用ガイドライン』を制定し、情報セキュリティの強化を図った。

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 2-OH-ABK が国内及び国外企業との共同開発研究として展開中であり、その安定供給に向けた開発研究も外国企業と共同で進行中であること。
- (3) 当研究所で創製した動物薬マクロライド抗生物質・チルジピロシン (Zuprevo) が外国企業との共同開発により平成 23 年に欧州、平成 24 年に米国およびカナダで上市され、平成 25 年には北米での適応拡大に向け開発研究を実施したこと。
- (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) 自己集合する触媒を多層カーボンナノチューブに固定化し、再利用可能な不均一系不斉触媒の開発に至ったこと。
- (7) 国内企業と共同で、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について、プロセス移行を目指した検討に着手したこと。
- (8) 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第 II 相臨床試験を終えている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。

- (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研究の助成を行ったこと。
- (10) 昨年度よりの継続分を含め 39 件の公的研究費を獲得したこと。
- 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
小児期発症脊髄性筋萎縮症に対するバルプロ酸ナトリウム多施設共同医師主導治験準備研究
野本明男 (分担者)
 - 3) 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
柴崎正勝、Gopinath Purushothaman
 - 4) 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
柴崎正勝、Liang Yin
 - 5) 日本学術振興会 特別研究員奨励費
PP2A 阻害物質ルブラトキシシン B の触媒的不斉全合成
柴崎正勝、Majumdar Nilanjana
 - 6) 日本学術振興会 特別研究員奨励費
協奏機能型不斉触媒を駆使するアジスロマイシンの効率的な不斉全合成
柴崎正勝、Ganesh Venkataraman
 - 7) 日本学術振興会 特別研究員奨励費
協奏機能型不斉触媒によるニトリル求核剤の直截的不斉付加反応の開発
柴崎正勝、Devarajulu Sureshkumar

- 8) 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
柴崎正勝
- 9) 独立行政法人 科学技術振興機構 先導的物質変換領域
先進的・実践的協奏機能型不斉触媒の開発と医薬合成の刷新
柴崎正勝
- 1 0) 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
- 1 1) 日本学術振興会 新学術領域研究
がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動
川田 学 (分担者)
- 1 2) 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
川田 学 (分担者)
- 1 3) 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
- 1 4) 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
百瀬 功 (分担者)
- 1 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 柴崎正勝)

- 16) 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
- 17) 日本学術振興会 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
- 18) 日本学術振興会 新学術領域研究
オートファジーを担う Atg タンパク質群の構造基盤
野田展生
- 19) 日本学術振興会 新学術領域研究
オートファジーの集学的研究：分子基盤から疾患まで
野田展生
- 20) 独立行政法人 科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 (CREST)
オートファジーの膜動態解明を志向した構造生命科学
野田展生
- 21) 独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構
イノベーション実用化ベンチャー支援事業
クロストリジウム・ディフィシル感染症治療薬開発品の創出
五十嵐雅之
- 22) 日本学術振興会 若手研究 (A)
協奏機能型不斉触媒の創製と医薬合成への展開
熊谷直哉
- 23) 日本学術振興会 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

- 24) 日本学術振興会 新学術領域研究
ニトリルの α -C-H 活性化による不斉 C-C 結合形成反応の開拓
熊谷直哉
- 25) 厚生労働省 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
リレンザ純化学合成技術を基盤とした薬剤耐性新型インフルエンザウイルス
出現に対応する新規抗ウイルス薬の開発
熊谷直哉
- 26) 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の
作用機序解析
橋爪秀樹
- 27) 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
- 28) 日本学術振興会 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
- 29) 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
- 30) 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

- 3 1) 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
- 3 2) 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
- 3 3) 日本学術振興会 挑戦的萌芽
ポリオウイルスの血液脳関門透過機構の解明
水谷壮利
- 3 4) 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
- 3 5) 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
藤岡優子
- 3 6) 日本学術振興会 若手研究 (B)
オートファジーに必須なユビキチン様結合反応系制御機構の
構造生物学的解析
的場一晃
- 3 7) 日本学術振興会 若手研究 (B)
インフルエンザウイルスにおける分節化 RNA ゲノムパッケージング機構の
解析
滝沢直己

38) 公益財団法人武田科学振興財団

Caprazamycin B の触媒的不斉全合成を基盤とした抗超多剤耐性結核剤の
創製

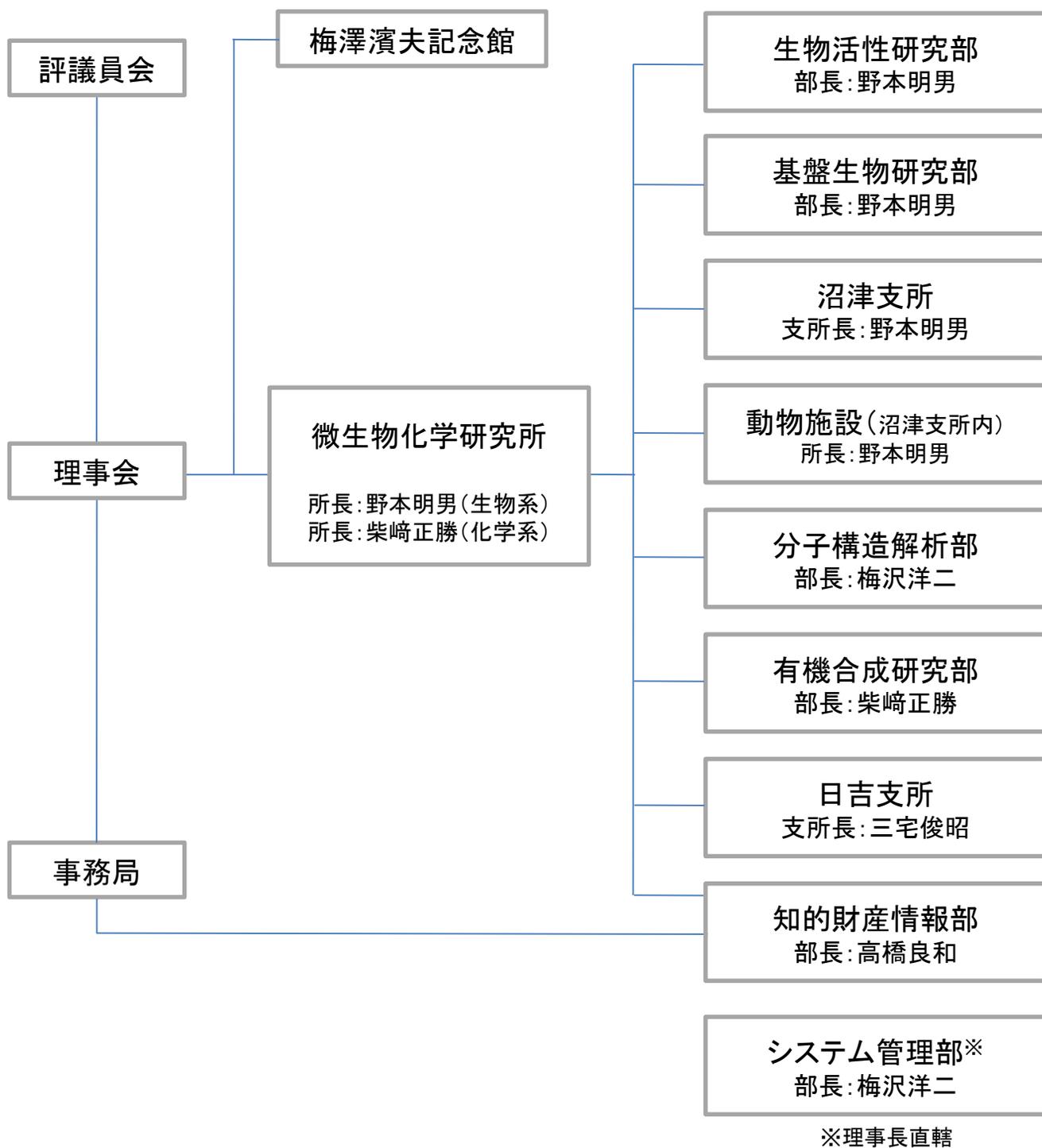
渡辺 匠

39) 上原記念生命科学財団 研究助成金

ユビキチン-プロテアソーム経路を標的とした抗がん剤

百瀬 功

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、がん等の発病、発症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。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。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。またその作用機序の解明を進め、枯草菌において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。さらに本化合物の大量供給法の確立に向けた検討が進行中である。

(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1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、ダプ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、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。また、クロストリジウム属菌感染モデルマウスを用いた評価を行い、有効性を確認した。

(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

- (1) 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抗生物質の評価を行った。
- (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、新規アミノグリコシド系抗生物質の評価研究を行った。
(国立国際医療研究センター)
- (3) 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結果をもとに、実用化に向けて国内企業と共同研究を行っている。
(順天堂大、国内企業)
- (4) 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。また、有望な化合物に関しクロストリジウム属菌感染モデルマウスを用い評価を行った。(岡山大、近畿大、国内企業)
- (5) 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。微生物培養液ライブラリーのスクリーニングより、プラスミド伝播阻害物質の探索を行っている。(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

- (1) 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、スクリーニングを行い、その過程で新規細胞増殖抑制物質を得た。昆虫の脱皮阻害評価系を構築した。また、昆虫共生菌遺伝子発現株の代謝産物解析を行った。
- (2) 新しい生理活性物質のソースとして冬虫夏草菌代謝産物ライブラリーの構築を継続して行った。

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および微生物培養物を用いてスクリーニングを行った。阻害活性の見られる化合物については同定を行っている。(基盤生物研究部、北里大学)

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 (RNA 5'-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、構築した系を用いて新たに導入した生薬成分をスクリーニングした。阻害活性の見られる化合物については同定を行っている。(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)

23年度までに各種プロスタグランジンの産生を抑制する新規物質としてサッカスリジン A (Sacchathridine A) およびプロンコジン A (Pronqodine A) を単離し、さらに昨年度は類縁構造をもつ新規化合物プロンコリン (Pronqoline)、プロンコノン (Pronqonone) を微生物培養液中より発見した。これらの化合物について作用機序解析を行った。プロンコジン A に関しては標的タンパク質との X-線結晶解析を行った。(分子構造解析部)

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単離精製を行っている。(沼津支所、動物施設、国内企業)

(3) 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、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、平成 24 年特許出願した。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は平成 25 年特許出願した。(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。本年度、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。また、大手電力会社火力発電所において廃水処理の実証試験を行い、要求された処理基準を達成した。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行った。(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

- 1) 放線菌と細菌を合わせて 2,847 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 4,389 サンプルを所内および所外の共同研究先へ提供した。(慶大、大阪市大、国内企業)
- 2) カビ由来培養液 3,358 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)
- 3) 精密質量を用いた微生物培養物の LC/MS データ解析について、精密質量-保持時間データベースを更新し、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 338 物質を登録した。

- 1) 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 29 サンプル (紛体)、25 プレート (2,000 サンプル)
 - ・所外 7 サンプル (紛体)、10 プレート (800 サンプル)
- 2) 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)を行っている。現在、登録菌株約 40,000 株(放線菌、細菌)のうち 2/3 以上を完了した。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) Structure-Activity Relationship Study of Intervenolin Derivatives: Synthesis, Antitumor, and Anti-*Helicobacter pylori* Activities.
H. Abe, M. Kawada, H. Inoue, S. Ohba, T. Masuda, C. Hayashi, M. Igarashi, A. Nomoto, T. Watanabe and M. Shibasaki
Tetrahedron, 69, 7608-7617, 2013
- (2) 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
- (3) Inhibition of the First Step in Synthesis of the Mycobacterial Cell Wall Core, Catalyzed by the GlcNAc-1-phosphate Transferase WecA, by the Novel Caprazamycin Derivative CPZEN-45.
Y. Ishizaki, C. Hayashi, K. Inoue, M. Igarashi, Y. Takahashi, V. Pujari, D. C. Crick, P. J. Brennan and A. Nomoto
J. Biol. Chem., 288, 30309-30319, 2013
- (4) Staphylococcal Superantigen-like Protein 10 (SSL10) Inhibits Blood Coagulation by Binding to Prothrombin and Factor Xa via Their γ -Carboxyglutamic Acid (Gla) Domain.
S. Itoh, R. Yokoyama, G. Kamoshida, T. Fujiwara, H. Okada, T. Takii, T. Tsuji, S. Fujii, H. Hashizume and K. Onozaki
J. Biol. Chem., 288, 21569-21580, 2013
- (5) Structure and Biological Properties of Lentztrehalose: A Novel Trehalose Analog.
S. Wada, S. Ohba, T. Someno, M. Hatano and A. Nomoto
J. Antibiot., 2014, in press.
- (6) Synthesis and Antibacterial Activity of Tripropeptin C Derivatives Modified at the Carboxyl Groups.
S. Hirosawa, Y. Takahashi, H. Hashizume, T. Miyake and Y. Akamatsu
J. Antibiot., 67, 265-268, 2014

(7) Identification of a Chemical Inhibitor for Nuclear Speckle Formation:
Implications for the Function of Nuclear Speckles in Regulation of
Alternative pre-mRNA Splicing.

Y. Kurogi, Y. Matsuo, Y. Mihara, H. Yagi, K. Shigaki-Miyamoto, S. Toyota,
Y. Azuma, M. Igarashi and T. Tani
Biochem. Biophys. Res. Commun., 446, 119-124, 2014

◇招待講演

(1) クラゲの陸上処理

土井宏育

2013 年度 電気化学会海生生物汚損対策懇談会シンポジウム 「最新のクラゲ
研究と対策」

2013 年 7 月 5 日 (札幌)

◇学会発表 下線は当該研究部員

(1) 新規抗腫瘍性天然物 *intervenolin* の合成

阿部 光、川田 学、井上裕幸、大庭俊一、増田 徹、林 千草、五十嵐雅之、
野本明男、渡辺 匠、柴崎正勝

第 65 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム

2013 年 5 月 18 日 (新潟)

(2) 新規抗 MRSA 抗生物質トリプロペプチンの作用機序解析

「SPR を利用した低分子-低分子間相互作用解析の一例」

橋爪秀樹

第 13 回 日本蛋白質科学会年会 (ランチョンセミナー)

2013 年 6 月 13 日 (鳥取)

(3) がんと間質の共培養系から発見した抗ピロリ菌活性を有する新規抗がん物質
Intervenolin

川田 学、井上裕幸、大庭俊一、波多野和樹、雨宮昌秀、林 千草、宇佐美伊保美、
阿部 光、渡辺 匠、木下直子、五十嵐雅之、増田 徹、柴崎正勝、野本明男

第 17 回日本がん分子標的治療学会

2013 年 6 月 14 日 (京都)

- (4) 新属 *Actinoallolipus wychimicina* の提唱
波多野和樹、木下直子、五十嵐雅之、野本明男
2013 年度日本放線菌学会大会
2013 年 9 月 5 日 (広島)
- (5) 深海底泥由来 *Micromonospora* 属放線菌のスクリーニングソースとしての多様性解析について
五十嵐雅之、波多野和樹、澤 竜一、木下直子、加藤千明、野本明男
2013 年度日本放線菌学会大会
2013 年 9 月 5 日 (広島)
- (6) Amycolamicin, a New Broad-Spectrum Antibiotic Inhibiting Bacterial Topoisomerase
Ryuichi Sawa, Yoshiaki Takahashi, Hideki Hashizume, Kazushige Sasaki, Yoshimasa Ishizaki, Maya Umekita, Masaki Hatano, Hikaru Abe, Takumi Watanabe, Naoko Kinoshita, Yoshiko Homma, Chigusa Hayashi, Kunio Inoue, Syunichi Ohba, Toru Masuda, Masayuki Arakawa, Yoshihiko Kobayashi, Masa Hamada, Masayuki Igarashi, Hayamitsu Adachi, Yoshio Nishimura and Yuzuru Akamatsu
第 13 回 国際抗生物質関連化学会議 (ICCA-13)
2013 年 9 月 25 日 (山梨)
- (7) Walkmycins, Novel Histidine Kinase Inhibitor from *Streptomyces* sp.
-Structure Elucidation of Walkmycins-
Masayuki Igarashi, Ryuichi Sawa, Tomoyuki Kimura, Maya Umekita, Yoko Eguchi, Ryutaro Utsumi and Akio Nomoto
第 13 回 国際抗生物質関連化学会議(ICCA-13)
2013 年 9 月 25 日 (山梨)

- (8) Structure-Activity Relationship Study of Intervenolin Derivatives:
Synthesis, Antitumor and anti-*Helicobacter pylori* Activities
Takumi Watanabe, Hikaru Abe, Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue,
Shun-ichi Ohba, Tohru Masuda, Chigusa Hayashi, Masayuki Igarashi,
Akio Nomoto and Masakatsu Shibasaki
第 13 回 国際抗生物質関連化学会議(ICCA-13)
2013 年 9 月 25 日 (山梨)
- (9) Intervenolin, a New Antitumor Compound with anti-*Helicobacter pylori*
Activity
Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Shun-ichi Ohba, Masaki Hatano,
Hikaru Abe, Masahide Amemiya, Shuichi Sakamoto, Takumi Watanabe,
Chigusa Hayashi, Ihomi Usami, Tohru Masuda, Masayuki Igarashi,
Masakatsu Shibasaki and Akio Nomoto
第 72 回日本癌学会学術集会
2013 年 10 月 4 日 (横浜)
- (10) Structure-Activity Relationship Study of Intervenolin Derivatives:
Synthesis, Antitumor and anti-*Helicobacter pylori* Activities
Takumi Watanabe, Hikaru Abe, Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue,
Shun-ichi Ohba, Tohru Masuda, Chigusa Hayashi, Masayuki Igarashi,
Akio Nomoto and Masakatsu Shibasaki
9th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS13)
2013 年 10 月 17 日 (Taipei/Taiwan)
- (11) Antitumor Effects of Intervenolin, a Novel Natural Compound with
anti-*Helicobacter pylori* activity, and its Synthetic Derivatives on Gastric
and Colorectal Cancer Cells
Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Shun-ichi Ohba, Hikaru Abe,
Masaki Hatano, Masahide Amemiya, Chigusa Hayashi, Ihomi Usami,
Takumi Watanabe, Masayuki Igarashi, Tohru Masuda,
Masakatsu Shibasaki and Akio Nomoto
25th AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets
and Cancer Therapeutics
2013 年 10 月 20 日 (Boston/USA)

- (1 2) Synthesis and Structure-Activity Relationship Study of Intervenolin:
Antitumor Natural Quinolone
Hikaru Abe, Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Shun-ichi Ohba,
Chigusa Hayashi, Masayuki Igarashi, Akio Nomoto, Takumi Watanabe and
Masakatsu Shibasaki
The 2nd International Symposium on Chemical Biology of Natural
Products: Target ID and Regulation of Bioactivity
2013 年 10 月 28 日 (横浜)
- (1 3) 超多剤耐性結核菌に有効な新規抗結核剤 CPZEN-45 の創製
佐々木和重、高橋良昭、石崎仁將、五十嵐雅之、三宅俊昭、岡田全司、
土井教生、赤松 穰、野本明男
2013 年 11 月 20 日 (広島)
- (1 4) 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、梅北まや、五十嵐雅之、木川隆則、内海龍太郎
36 回日本分子生物学会年会
2013 年 12 月 4 日 (神戸)
- (1 5) Polycomb group body の形成を阻害する天然化合物のスクリーニングと解析
平田久峰、佐堂晃太、五十嵐雅之、谷 時雄
第 36 回日本分子生物学会年会
2013 年 12 月 4 日 (神戸)
- (1 6) CLK1 mRNA の細胞内分解を抑制する放線菌培養上清 1877-19a の解析
松山将太、豊田修吉、五十嵐雅之、谷 時雄
第 36 回日本分子生物学会年会
2013 年 12 月 4 日 (神戸)
- (1 7) 核スペckル形成に影響を及ぼす抗癌化合物の解析
阿多晃平、志柿花矢、三原由揮、五十嵐雅之、谷 時雄
第 36 回日本分子生物学会年会
2013 年 12 月 4 日 (神戸)

- (18) 細胞壁代謝に必須であるヒスチジンキナーゼ **WalK** を阻害する新規抗生物質 **Waldiomicin**
犬飼洋一、木野弘量、五十嵐雅之、江口陽子、志波 優、吉川博文、
内海龍太郎
第 36 回日本分子生物学会年会
2013 年 12 月 4 日 (神戸)
- (19) 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、梅北まや、五十嵐雅之、木川隆則、内海龍太郎
第 36 回日本分子生物学会年会
2013 年 12 月 4 日 (神戸)
- (20) mRNA の核から細胞質への輸送を阻害する化合物のスクリーニングと解析
前田紗希、糺本大和、黒木優太郎、五十嵐雅之、谷 時雄
第 36 回日本分子生物学会年会
2013 年 12 月 5 日 (神戸)
- (21) 抗腫瘍性天然物 **intervenolin** の構造活性相関研究
阿部 光、川田 学、井上裕幸、大庭俊一、増田 徹、林 千草、五十嵐雅之、
野本明男、渡辺 匠、柴崎正勝
日本薬学会第 134 年会
2014 年 3 月 28 日 (熊本大学)
- (22) *Streptomyces* 属放線菌より見出した塩素原子含有新規シデロフォアの単離・
構造決定
岸本真治、西村慎一、服部 明、波多野和樹、五十嵐雅之、掛谷秀昭
日本薬学会第 134 年会
2014 年 3 月 28 日 (熊本大学)
- (23) 植物病原菌 *Burkholderia plantarii* におけるトロポロン産生制御系の解析
吉岡誠訓、三輪瞬平、紀平絵梨、仲曾根 薫、五十嵐雅之、波多野和樹、
吉川博文、兼崎 友、江口陽子、内海龍太郎
日本農芸化学会 2014 年度大会
2014 年 3 月 28 日 (明治大学)

- (24) *Cyanidioschyzon merolae* の光応答転写制御における二成分制御系の役割
安藤洗幸、小倉駿佑、佐藤大地、藤井 岳、今村壮輔、田中 寛、五十嵐雅之、
内海龍太郎、華岡光正
日本農芸化学会 2014 年度大会
2014 年 3 月 28 日 (明治大学)
- (25) 新規 RNA 5'-トリホスファターゼ阻害物質 MI481-42F6 A, B, C および D
に関する研究
梅北まや、五十嵐雅之、澤 竜一、山崎 学、林 千草、波多野和樹、藤原俊伸、
水本清久、野本明男
日本農芸化学会 2014 年度大会
2014 年 3 月 29 日 (明治大学)
- (26) 新規ヒスチジンキナーゼ阻害剤 Waldiomycin の作用機構
犬飼洋一、江口陽子、栃尾尚哉、木川 隆則、岡島俊英、五十嵐雅之、
梅北まや、内海龍太郎
日本農芸化学会 2014 年度大会
2014 年 3 月 29 日 (明治大学)
- (27) 細菌分子標的剤開発に向けた微生物代謝工学
内海龍太郎、五十嵐雅之、三沢典彦
日本農芸化学会 2014 年度大会
2014 年 3 月 30 日 (明治大学)

◇特許

(国内出願特許) 3件、以下弊所整理番号を示す。

- (1) MJP-013-006
- (2) MJP-013-012
- (3) MJP-014-001

(外国出願特許) 4件、以下弊所整理番号を示す。

- (1) MIP-013-001
- (2) MIP-013-006
- (3) MIP-013-010
- (4) MIP-013-011

◇外部資金獲得

- (1) 独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構
イノベーション実用化ベンチャー支援事業
クロストリジウム・ディフィシル感染症治療薬開発品の創出
五十嵐雅之
- (2) 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

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

研究員：3名

博士研究員：2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. 薬剤の開発研究

(1) 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および微生物培養物を用いてスクリーニングを行った。阻害活性の見られる化合物については同定を行っている。(生物活性研究部、北里大学)

(2) 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、Cet1 (RNA 5'-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、構築した系を用いて新たに導入した生薬成分をスクリーニングした。阻害活性の見られる化合物については同定を行っている。

(生物活性研究部、北里大学)

2. 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

1) 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。

2) 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、共同研究先が現れば、新しいDDS開発を行いたいと考えている。

(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 8 本に分節化された RNA ゲノムを持つ。8 本の RNA ゲノムが一つの粒子に集合し取り込まれることは粒子が感染性を持つことに必須である。従って、分節化したゲノム集合段階は有望な薬剤ターゲットとなりうる。しかし、分節化した RNA ゲノムが正しく選別され粒子に取り込まれるメカニズムは明らかとなっていない。現在、こ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っている。今年度はウイルス出芽と分節の集合の関係について解析を行った。

(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。

- ・従来用いていた方法よりもさらに感度の良い、ST 検出 PCR 法を開発した。
- ・患者末梢血 PMBC 中で検出される ST の量と治療効果の相関について検討を行った。

3. RNA 関連プロジェクト

(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、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 の局在に着眼し、解析を行った。その結果 HuD の局在に重要な配列を特定し、翻訳促進活性との相関を明らかとした。

◇発表論文 下線部は当該研究部員

- (1) The Essential Role for the RNA Triphosphatase Cet1p in Nuclear Import of the mRNA Capping Enzyme Cet1p-Ceg1p Complex of *Saccharomyces cerevisiae*.
N. Takizawa, T. Fujiwara, M. Yamasaki, A. Saito, A. Fukao, A. Nomoto and K. Mizumoto
PLOS ONE, 8, e78000, 2013

- (2) Structure of the Second RRM Domain of Nrd1, a Fission Yeast MAPK Target RNA Binding Protein, and Implication for its RNA Recognition and Regulation.

A. Kobayashi, T. Kanaba, R. Satoh, T. Fujiwara, Y. Ito, R. Sugiura and M. Mishima

Biochem. Biophys. Res. Commun., 437, 12-17, 2013

- (3) Structural Insights into the Recruitment of SMRT by the Corepressor SHARP under Phosphorylative Regulation.

S. Mikami, T. Kanaba, N. Takizawa, A. Kobayashi, R. Maesaki, T. Fujiwara, Y. Ito and M. Mishima

Structure, 22, 1-12, 2014

◇招待講演

- (1) Role of RNA-Binding Protein in MAPK Signaling

NHRI & IBC Joint Conference

"The 2nd Taiwan-Japan Bilateral Conference on Protein Phosphatases"

佐藤亮介、杉浦麗子

2013年11月28日(國家衛生研究院/台湾)

◇学会発表 下線部は当該研究部員

- (1) 神経特異的 RNA 結合蛋白質 HuD の細胞内局在と cap 依存的翻訳活性化能との関係

佐藤亮介、深尾亜喜良、野本明男、藤原俊伸

第15回日本RNA学会年会

2013年7月25日(愛媛)

- (2) HA欠損ウイルスにおけるインフルエンザウイルスゲノムの子孫粒子内取り込み機構の解析

滝沢直己、百瀬文隆、原口日和、野本明男

第61回日本ウイルス学会学術集会

2013年11月10日(神戸)

- (3) 神経変性疾患の治療を目指した外来遺伝子発現ポリオウイルスベクターの開発研究
荒川正行、滝沢直己、藤原俊伸、斎藤加代子、野本明男
第 61 回日本ウイルス学会学術集会
2013 年 11 月 10 日 (神戸)
- (4) 7SK snRNP 複合体による HIV-1 転写伸長阻害機構の解析
石坂 彩、水谷壮利、鈴木 穰、伊庭英夫
第 61 回日本ウイルス学会学術集会
2013 年 11 月 10 日 (神戸)
- (5) インフルエンザウイルス RNA ポリメラーゼがもつキャップ依存エンドヌクレアーゼ活性を阻害する低分子化合物の探索
山崎 学、滝沢直己、藤原俊伸、水本清久、野本明男
第 61 回日本ウイルス学会学術集会
2013 年 11 月 11 日 (神戸)
- (6) HIV-1 陽性者末梢血からの HIV-1 短鎖 RNA の検出および定量法の確立
石坂 彩、立川 (川名) 愛、中村仁美、古賀道子、細谷紀彰、鯉渕智彦、野本明男、岩本愛吉、水谷壮利
第 27 回日本エイズ学会学術集会
2013 年 11 月 20 日 (熊本)
- (7) インフルエンザウイルス分節化 RNA ゲノムの子孫粒子取り込み機構の解析
滝沢直己、野本明男
第 36 回日本分子生物学会年会
2013 年 12 月 4 日 (神戸)
- (8) RNA 結合蛋白質 HuD と mRNA 核外輸送因子 TAP/NXF1 による cap 依存的翻訳活性化機構
佐藤亮介、深尾亜喜良、野本明男、藤原俊伸
第 36 回日本分子生物学会年会
2013 年 12 月 5 日 (神戸)

- (9) 新規 RNA 5'-トリホスファターゼ阻害物質 MI481-42F6 A, B, C および D
に関する研究
梅北まや、五十嵐雅之、澤 竜一、山崎 学、林 千草、波多野和樹、藤原俊伸、水本清久、野本明男
日本農芸化学会 2014 年度大会
2014 年 3 月 29 日 (明治大学)

◇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 難治性疾患等克服研究事業
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) 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
- (4) 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
- (5) 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
- (6) 日本学術振興会 挑戦的萌芽
ポリオウイルスの血液脳関門透過機構の解明
水谷壮利

- (7) 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
- (8) 日本学術振興会 若手研究 (B)
インフルエンザウイルスにおける分節化 RNA ゲノムパッケージング機構の解析
滝沢直己

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

支所長代理：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

博士研究員：1名

研究補助：4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
インビボイメージングによる腫瘍内プロテアソーム阻害活性法を用いて、経口投与可能なボロン酸型プロテアソーム阻害剤の探索を開始した。
(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っている。
(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単離精製を行っている。(生物活性研究部、動物施設、国内企業)
- (4) 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、平成 24 年特許出願した。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は平成 25 年特許出願した。(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、平成 24 年特許出願した。(国内企業)

- (7) 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。(生物活性研究部)
- (8) 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) Structure-Activity Relationship Study of Intervenin Derivatives: Synthesis, Antitumor, and Anti-*Helicobacter pylori* Activities.
H. Abe, M. Kawada, H. Inoue, S. Ohba, T. Masuda, C. Hayashi, M. Igarashi, A. Nomoto, T. Watanabe and M. Shibasaki
Tetrahedron, 69, 7608-7617, 2013
- (2) Synthesis of Intervenin, an Antitumor Natural Quinolone with Unusual Substituents.
H. Abe, M. Kawada, H. Inoue, S. Ohba, A. Nomoto, T. Watanabe and M. Shibasaki
Org. Lett., 15, 2124-2127, 2013
- (3) がん-間質相互作用を介したがん細胞の増殖抑制
川田 学、坂本修一
Medical Science Digest, 39, 24-27, 2013
- (4) Modulation of Tumor-Stromal Cell Interactions: A New Anti-Tumor Strategy Targeting the Tumor Microenvironment.
M. Kawada, S. Sakamoto and A. Nomoto
Forum on Immunopathological Diseases and Therapeutics, 4, 53-62, 2013

- (5) Intervenolin, a New Antitumor Compound with Anti-*Helicobacter pylori* Activity, from *Nocardia* sp. ML96-86F2.
M. Kawada, H. Inoue, S. Ohba, M. Hatano, M. Amemiya, C. Hayashi,
I. Usami, H. Abe, T. Watanabe, N. Kinoshita, M. Igarashi, T. Masuda,
D. Ikeda and A. Nomoto
J. Antibiot., 66, 543-548, 2013

◇招待講演

- (1) その研究に、阻害剤キットあります「化学療法基盤支援活動」
川田 学
第5回食品薬学シンポジウム
2013年11月2日(京都大学)
- (2) Intervenolin, a New Antitumor Compound with anti-*Helicobacter pylori* Activity, from *Nocardia* sp. ML96-86F2
Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Shun-ichi Ohba, Hikaru Abe,
Masaki Hatano, Masahide Amemiya, Chigusa Hayashi, Ihomi Usami,
Takumi Watanabe, Masayuki Igarashi, Tohru Masuda,
Masakatsu Shibasaki and Akio Nomoto
The 18th JFCR-ISCC
2013年12月4日(日本科学未来館/東京)
- (3) Intervenolin, a New Antitumor Compound with anti-*Helicobacter pylori* Activity, from *Nocardia* sp. ML96-86F2
Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Shun-ichi Ohba, Hikaru Abe,
Masaki Hatano, Masahide Amemiya, Chigusa Hayashi, Ihomi Usami,
Junichiro Yoshida, Takumi Watanabe, Masayuki Igarashi, Tohru Masuda,
Masakatsu Shibasaki and Akio Nomoto
The 7th Japan-Korea Chemical Biology Symposium
2014年2月10日(Jeju/Korea)

◇学会発表 下線は当該研究部員

- (1) 新規抗腫瘍性天然物 **intervenolin** の合成
阿部 光、川田 学、井上裕幸、大庭俊一、増田 徹、林 千草、五十嵐雅之、野本明男、渡辺 匠、柴崎正勝
第 65 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
2013 年 5 月 18 日 (新潟)
- (2) p53-Mdm2 結合阻害物質である **geraniin** の *in vivo* 抗腫瘍効果
立田大輔、大庭俊一、梅沢洋二、飯島正富、百瀬 功、野本明男
第 17 回日本がん分子標的治療学会
2013 年 6 月 14 日 (京都)
- (3) がんと間質の共培養系から発見した抗ピロリ菌活性を有する新規抗がん物質
Intervenolin
川田 学、井上裕幸、大庭俊一、波多野和樹、雨宮昌秀、林 千草、宇佐美伊保、阿部 光、渡辺 匠、木下直子、五十嵐雅之、増田 徹、柴崎正勝、野本明男
第 17 回日本がん分子標的治療学会
2013 年 6 月 14 日 (京都)
- (4) Synthesis of Intervenolin: an Antitumor Natural Quinolone
Hikaru Abe, Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Shun-ichi Ohba, Akio Nomoto,
Takumi Watanabe and Masakatsu Shibasaki
18th European Symposium on Organic Chemistry
2013 年 7 月 11 日 (Marseille/France)
- (5) ヒト小細胞肺癌の自然転移モデルにおける HGF/MET シグナルの意義
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
第 22 回日本がん転移学会学術集会
2013 年 7 月 11 日 (松本)

- (6) がんと間質の共培養スクリーニング系から見出した抗ピロリ菌活性を有する新規抗がん物質 *Intervenolin*
川田 学、井上裕幸、大庭俊一、波多野和樹、阿部 光、雨宮昌秀、坂本修一、渡辺 匠、林 千草、宇佐美伊保美、増田 徹、五十嵐雅之、柴崎正勝、野本明男
第 22 回日本がん転移学会学術集会
2013 年 7 月 12 日 (松本)
- (7) Structure-Activity Relationship Study of *Intervenolin* Derivatives: Synthesis, Antitumor and anti-*Helicobacter pylori* Activities
Takumi Watanabe, Hikaru Abe, Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Shun-ichi Ohba, Tohru Masuda, Chigusa Hayashi, Masayuki Igarashi, Akio Nomoto and Masakatsu Shibasaki
第 13 回 国際抗生物質関連化学会議(ICCA-13)
2013 年 9 月 25 日 (山梨)
- (8) Decalpenic Acid, a Novel Small Molecule from *Penicillium verruculosum* CR37010, Induces Early Osteoblastic Markers in Pluripotent Mesenchymal Cells
坂本修一
第 24 回新薬創製談話会
2013 年 9 月 25 日 (沼津)
- (9) *Intervenolin*, a New Antitumor Compound with anti-*Helicobacter pylori* Activity
Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Shun-ichi Ohba, Masaki Hatano, Hikaru Abe, Masahide Amemiya, Shuichi Sakamoto, Takumi Watanabe, Chigusa Hayashi, Ihomi Usami, Tohru Masuda, Masayuki Igarashi, Masakatsu Shibasaki and Akio Nomoto
第 72 回日本癌学会学術集会
2013 年 10 月 4 日 (横浜)

- (10) Androprostamine: A New Antitumor Agent for Castration-Resistant Prostate Cancer
Yohko Yamazaki, Tohru Masuda, Manabu Kawada, Isao Momose and Akio Nomoto
第 72 回日本癌学会学術集会
2013 年 10 月 4 日 (横浜)
- (11) *In vivo* Growth Inhibition of Osteosarcoma by Geraniin
Daisuke Tatsuda, Shun-ichi Ohba, Yoji Umezawa, Msatomi Iijima, Isao Momose and Akio Nomoto
第 72 回日本癌学会学術集会
2013 年 10 月 5 日 (横浜)
- (12) Structure-Activity Relationship Study of Intervenolin Derivatives: Synthesis, Antitumor and anti-*Helicobacter pylori* Activities
Takumi Watanabe, Hikaru Abe, Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Shun-ichi Ohba, Tohru Masuda, Chigusa Hayashi, Masayuki Igarashi, Akio Nomoto and Masakatsu Shibasaki
9th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS13)
2013 年 10 月 17 日 (Taipei/Taiwan)
- (13) Antitumor Effects of Intervenolin, a Novel Natural Compound with anti-*Helicobacter pylori* activity, and its Synthetic Derivatives on Gastric and Colorectal Cancer Cells
Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Shun-ichi Ohba, Hikaru Abe, Masaki Hatano, Masahide Amemiya, Chigusa Hayashi, Ihomi Usami, Takumi Watanabe, Masayuki Igarashi, Tohru Masuda, Masakatsu Shibasaki and Akio Nomoto
25th AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics
2013 年 10 月 20 日 (Boston/USA)

- (14) A Chemical Genetic Approach to Study Mesenchymal Stem Cell Differentiation
Shuichi Sakamoto
The 2nd International Symposium on Chemical Biology of Natural Products: Target ID and Regulation of Bioactivity
2013年10月28日(横浜)
- (15) Synthesis and Structure-Activity Relationship Study of Intervenolin: Antitumor Natural Quinolone
Hikaru Abe, Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Shun-ichi Ohba, Chigusa Hayashi, Masayuki Igarashi, Akio Nomoto, Takumi Watanabe and Masakatsu Shibasaki
The 2nd International Symposium on Chemical Biology of Natural Products: Target ID and Regulation of Bioactivity
2013年10月28日(横浜)
- (16) ゲンノショウコに含まれるセラニインの抗腫瘍効果
立田大輔、大庭俊一、梅沢洋二、百瀬 功、野本明男
第5回食品薬学シンポジウム
2013年11月2日(京都大学)
- (17) 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、井上裕幸、川田 学、宇佐美伊保美、雨宮昌秀、大庭俊一、幸田泰子、増田 徹、野本明男
第3回先端がん転移研究討論会
2014年2月15日(熱海)
- (18) 抗腫瘍性天然物 intervenolin の構造活性相関研究
阿部 光、川田 学、井上裕幸、大庭俊一、増田 徹、林 千草、五十嵐雅之、野本明男、渡辺 匠、柴崎正勝
日本薬学会第134年会
2014年3月28日(熊本大学)

◇特許

(国内出願特許) 1件、以下弊所整理番号で示す。

(1) MJP-013-009

(外国出願特許) 5件、以下弊所整理番号で示す。

(1) MIP-013-002

(2) MIP-013-003

(3) MIP-013-007

(4) MIP-013-010

(5) MIP-013-011

◇受賞

(1) Journal of Antibiotics Medal

坂本修一主任研究員

◇外部資金獲得

(1) 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

(2) 日本学術振興会 新学術領域研究

がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動

川田 学 (分担者)

(3) 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

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) 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
百瀬 功 (分担者)

- (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) 日本学術振興会 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

- (8) 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

- (9) 上原記念生命科学財団 研究助成金
ユビキチン-プロテアソーム経路を標的とした抗がん剤
百瀬 功

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. 薬剤の開発研究

(1) 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、ダプ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、日吉支所、国内企業)

2. 薬剤開発に向けた基礎研究

(1) 抗がん剤

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単離精製を行っている。(生物活性研究部、沼津支所、国内企業)

3) 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、沼津支所、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、平成 24 年特許出願した。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は平成 25 年特許出願した。(生物活性研究部、沼津支所、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)

(2) 抗感染症薬

- 1) 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。

◇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) Structure-Activity Relationship Study of Intervenolin Derivatives:
Synthesis, Antitumor, and Anti-*Helicobacter pylori* Activities
H. Abe, M. Kawada, H. Inoue, S. Ohba, T. Masuda, C. Hayashi, M. Igarashi,
A. Nomoto, T. Watanabe and M. Shibasaki
Tetrahedron, 69, 7608-7617, 2013
- (2) Synthesis of Intervenolin, an Antitumor Natural Quinolone with Unusual
Substituents
H. Abe, M. Kawada, H. Inoue, S. Ohba, A. Nomoto, T. Watanabe and
M. Shibasaki
Org. Lett., 15, 2124-2127, 2013
- (3) Suppression of Type II Collagen-Induced Arthritis by ICM0301B, a New
Angiogenesis Inhibitor
H. Kumagai, T. Masuda, S. Ohba and D. Ikeda
J. Antibiot., 66, 243-246, 2013
- (4) Intervenolin, a New Antitumor Compound with Anti-*Helicobacter pylori*
Activity, from *Nocardia* sp. ML96-86F2
M. Kawada, H. Inoue, S. Ohba, M. Hatano, M. Amemiya, C. Hayashi,
I. Usami, H. Abe, T. Watanabe, N. Kinoshita, M. Igarashi, T. Masuda,
D. Ikeda and A. Nomoto
J. Antibiot., 66, 543-548, 2013
- (5) Structure and Biological Properties of Lentztrehalose: A Novel Trehalose Analog
S. Wada, S. Ohba, T. Someno, M. Hatano and A. Nomoto.
J. Antibiot., 2014, in press.

◇招待講演

- (1) Intervenolin, a New Antitumor Compound with anti-*Helicobacter pylori* Activity, from *Nocardia* sp. ML96-86F2
Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Shun-ichi Ohba, Hikaru Abe,
Masaki Hatano, Masahide Amemiya, Chigusa Hayashi, Ihomi Usami,
Takumi Watanabe, Masayuki Igarashi, Tohru Masuda,
Masakatsu Shibasaki and Akio Nomoto
The 18th JFCR-ISCC
2013年12月4日(日本科学未来館/東京)

- (2) Intervenolin, a new Antitumor Compound with anti-*Helicobacter pylori* Activity, from *Nocardia* sp. ML96-86F2
Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Shun-ichi Ohba, Hikaru Abe,
Masaki Hatano, Masahide Amemiya, Chigusa Hayashi, Ihomi Usami,
Junichiro Yoshida, Takumi Watanabe, Masayuki Igarashi, Tohru Masuda,
Masakatsu Shibasaki and Akio Nomoto
The 7th Japan-Korea Chemical Biology Symposium
2014年2月10日(Jeju/Korea)

◇学会発表 下線は当該研究部員

- (1) 新規抗腫瘍性天然物 intervenolin の合成
阿部 光、川田 学、井上裕幸、大庭俊一、増田 徹、林 千草、五十嵐雅之、野本明男、渡辺 匠、柴崎正勝
第65回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
2013年5月18日(新潟)
- (2) p53-Mdm2 結合阻害物質である geraniin の *in vivo* 抗腫瘍効果
立田大輔、大庭俊一、梅沢洋二、飯島正富、百瀬 功、野本明男
第17回日本がん分子標的治療学会
2013年6月14日(京都)

- (3) がんと間質の共培養系から発見した抗ピロリ菌活性を有する
新規抗がん物質 Intervenolin
川田 学、井上裕幸、大庭俊一、波多野和樹、雨宮昌秀、林 千草、
宇佐美伊保美、阿部 光、渡辺 匠、木下直子、五十嵐雅之、増田 徹、
柴崎正勝、野本明男
第 17 回日本がん分子標的治療学会
2013 年 6 月 14 日 (京都)
- (4) Synthesis of Intervenolin: an Antitumor Natural Quinolone
Hikaru Abe, Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Shun-ichi Ohba, Akio Nomoto,
Takumi Watanabe and Masakatsu Shibasaki
18th European Symposium on Organic Chemistry
2013 年 7 月 11 日 (Marseille/France)
- (5) ヒト小細胞肺癌の自然転移モデルにおける HGF/MET シグナルの意義
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
第 22 回日本がん転移学会学術集会
2013 年 7 月 11 日 (松本)
- (6) がんと間質の共培養スクリーニング系から見出した抗ピロリ菌活性を有する
新規抗がん物質 Intervenolin
川田 学、井上裕幸、大庭俊一、波多野和樹、阿部 光、雨宮昌秀、坂本修一、
渡辺 匠、林 千草、宇佐美伊保美、増田 徹、五十嵐雅之、柴崎正勝、野本明男
第 22 回日本がん転移学会学術集会
2013 年 7 月 12 日 (松本)
- (7) Structure-Activity Relationship Study of Intervenolin Derivatives:
Synthesis, Antitumor and anti-*Helicobacter pylori* Activities
Takumi Watanabe, Hikaru Abe, Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue,
Shun-ichi Ohba, Tohru Masuda, Chigusa Hayashi, Masayuki Igarashi,
Akio Nomoto and Masakatsu Shibasaki
第 13 回 国際抗生物質関連化学会議(ICCA-13)
2013 年 9 月 25 日 (山梨)

- (8) Amycolamicin, a New Broad-Spectrum Antibiotic Inhibiting Bacterial Topoisomerase
Ryuichi Sawa, Yoshiaki Takahashi, Hideki Hashizume, Kazushige Sasaki, Yoshimasa Ishizaki, Maya Umekita, Masaki Hatano, Hikaru Abe, Takumi Watanabe, Naoko Kinoshita, Yoshiko Homma, Chigusa Hayashi, Kunio Inoue, Shun-ichi Ohba, Toru Masuda, Masayuki Arakawa, Yoshihiko Kobayashi, Masa Hamada, Masayuki Igarashi, Hayamitsu Adachi, Yoshio Nishimura and Yuzuru Akamatsu
第 13 回 国際抗生物質関連化学会議 (ICCA-13)
2013 年 9 月 25 日 (山梨)
- (9) Intervenolin, a New Antitumor Compound with anti-*Helicobacter pylori* Activity
Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Shun-ichi Ohba, Masaki Hatano, Hikaru Abe, Masahide Amemiya, Shuichi Sakamoto, Takumi Watanabe, Chigusa Hayashi, Ihomi Usami, Tohru Masuda, Masayuki Igarashi, Masakatsu Shibasaki and Akio Nomoto
第 72 回日本癌学会学術集会
2013 年 10 月 4 日 (横浜)
- (1 0) Androprostamine: A New Antitumor Agent for Castration-Resistant Prostate Cancer
Yohko Yamazaki, Tohru Masuda, Manabu Kawada, Isao Momose and Akio Nomoto
第 72 回日本癌学会学術集会
2013 年 10 月 4 日 (横浜)
- (1 1) *In vivo* Growth Inhibition of Osteosarcoma by Geraniin
Daisuke Tatsuda, Shun-ichi Ohba, Yoji Umezawa, Msatomi Iijima, Isao Momose and Akio Nomoto
第 72 回日本癌学会学術集会
2013 年 10 月 5 日 (横浜)

- (1 2) Structure-Activity Relationship Study of Intervenolin Derivatives:
Synthesis, Antitumor and anti-*Helicobacter pylori* Activities
Takumi Watanabe, Hikaru Abe, Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue,
Shun-ichi Ohba, Tohru Masuda, Chigusa Hayashi, Masayuki Igarashi,
Akio Nomoto and Masakatsu Shibasaki
9th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS13)
2013 年 10 月 17 日 (Taipei/Taiwan)
- (1 3) Antitumor Effects of Intervenolin, a Novel Natural Compound with
anti-*Helicobacter pylori* activity, and its Synthetic Derivatives on Gastric
and Colorectal Cancer Cells
Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Shun-ichi Ohba, Hikaru Abe,
Masaki Hatano, Masahide Amemiya, Chigusa Hayashi,
Ihomi Usami, Takumi Watanabe, Masayuki Igarashi, Tohru Masuda,
Masakatsu Shibasaki and Akio Nomoto
25th AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets
and Cancer Therapeutics
2013 年 10 月 20 日 (Boston/USA)
- (1 4) Synthesis and Structure-Activity Relationship Study of Intervenolin:
Antitumor Natural Quinolone
Hikaru Abe, Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Shun-ichi Ohba,
Chigusa Hayashi, Masayuki Igarashi, Akio Nomoto, Takumi Watanabe
and Masakatsu Shibasaki
The 2nd International Symposium on Chemical Biology of
Natural Products: Target ID and Regulation of Bioactivity
2013 年 10 月 28 日 (横浜)
- (1 5) ゲンノショウコに含まれるゲラニインの抗腫瘍効果
立田大輔、大庭俊一、梅沢洋二、百瀬 功、野本明男
第 5 回食品薬学シンポジウム
2013 年 11 月 2 日 (京都大学)

(16) 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、井上裕幸、川田 学、宇佐美伊保美、雨宮昌秀、大庭俊一、
幸田泰子、増田 徹、野本明男

第3回先端がん転移研究討論会

2014年2月15日(熱海)

(17) 抗腫瘍性天然物 *intervenolin* の構造活性相関研究

阿部 光、川田 学、井上裕幸、大庭俊一、増田 徹、林 千草、五十嵐雅之、
野本明男、渡辺 匠、柴崎正勝

日本薬学会第134年会

2014年3月28日(熊本大学)

◇特許

(国内出願特許) 1件、以下弊所整理番号で示す。

(1) MJP-013-006

(外国出願特許) 2件、以下弊所整理番号で示す。

(1) MIP-013-010

(2) MIP-013-011

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：2名

技術職員：1名

研究補助：3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

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、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。クロストリジウム属菌感染モデルマウスを用い評価を行い、有効性を確認した。

(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

精密質量を用いた微生物培養物の LC/MS データ解析について、精密質量-保持時間データベースを更新し、培養液のメタボローム解析を行っている。

(生物活性研究部)

3. オートファジーの構造生物学的研究

(1) オートファジーの始動は、Atg1-Atg13-Atg17-Atg29-Atg31 複合体 (Atg1 複合体) が担っている。Atg1-Atg13 複合体および Atg13-Atg17-Atg29-Atg31 複合体の結晶構造を決定し、Atg1 複合体を構築する構造基盤を明らかにした。さらに飢餓によって脱リン酸化される残基群を Atg13 内に同定し、Atg1-Atg13 相互作用および Atg13-Atg17 相互作用が飢餓依存的に増強される分子機構を明らかにした。得られた結果から、飢餓によるオートファジー始動モデルを提唱した。

(2) オートファゴソームの形成には膜蛋白質 Atg9 を含む小胞 (Atg9 小胞) が重要な役割を担っている。Atg9 小胞の構成因子である Atg27 の結晶構造を決定し、Atg9 小胞の形成における Atg27 の役割に関する手がかりを得た。

(3) 出芽酵母に保存されていない因子 Atg101 は、哺乳類など高等生物のオートファジーに必須である。Atg101-Atg13 複合体の結晶構造を決定し、Atg101 の構造および Atg13 との相互作用基盤を明らかにした。

◇発表論文 下線は当該研究部員

- (1) オートファジーの構造生物学 主要 Atg 因子の構造の最新像と未解決課題
野田展生
実験医学 Vol 31, No.9, 1355-1361, 2013
- (2) Guanidinium Group Acts as Effective CH Acceptor (π -donor) in the CH/ π Hydrogen Bond: a Database Study.
Y. Umezawa and M. Nishio
Supramolecular Chemistry (Special Issue), 25, 581-585, 2013 (Online only)
- (3) Atg18 Phosphoregulation Controls Organellar Dynamics by Modulating its Phosphoinositide-Binding Activity.
N. Tamura, M. Oku, M. Ito, N. N. Noda, F. Inagaki and Y. Sakai
J. Cell Biol., 202, 685-698, 2013
- (4) Two-Colored FCS Screening for LC3-p62 Interaction Inhibitors.
K. Tsuganezawa, Y. Shinohara, N. Ogawa, S. Tsuboi, N. Okada, M. Mori, S. Yokoyama, N. N. Noda, F. Inagaki, Y. Ohsumi and A. Tanaka
J. Biomol. Screen., 18, 1103-1109, 2013
- (5) オートファジーの構造生物学
野田展生
生化学, 85, 762-774, 2013
- (6) Identification of Octenal-Related dA and dC Adducts Formed by Reactions with a Hemin- ω -6-fat Peroxidation Model System.
K. Kawai, Y. Kawasaki, Y. Kubota, T. Kimura, R. Sawa, T. Matsuda and H. Kasai
Chem. Res. Toxicol., 26, 1554-1560, 2013

◇招待講演

- (1) Structural Insights into Ubiquitin-like Modifications Essential for Autophagy
Nobuo N. Noda
2013 KSBMB Annual Meeting
2013年5月15日 (Seoul/Korea)

- (2) 構造生物学と生化学から迫るオートファジーの分子機構
野田展生
平成25年度日本生化学会関東支部例会
2013年6月15日 (山梨大学)

- (3) オートファジー始動の分子基盤
藤岡優子
静岡大学
2013年7月25日 (静岡)

- (4) オートファゴソームの形成と選択的積荷取り込みの構造基盤
野田展生
第86回日本生化学会大会
2013年9月11日 (横浜)

- (5) 飢餓によるオートファジー始動の分子機構
野田展生
細胞内ロジスティクス・シンポジウム
2013年9月17日 (淡路)

- (6) Structural Basis of Autophagy Initiation by Starvation
Nobuo N. Noda
3rd China-Japan Symposium on Autophagy, Dunhuang, China
2013年10月15日 (Dunhuang/China)

- (7) 飢餓によるオートファジー始動の分子機構
野田展生
第7回オートファジー研究会
2013年12月21日 (静岡)

◇学会発表 下線は当該研究部員

- (1) Atg13 を介したオートファジー始動機構の構造基盤
藤岡優子、鈴木 翔、山本 林、星田尚司、赤田倫治、稲垣冬彦、大隅良典、
野田展生
平成 25 年度日本生化学会関東支部例会
2013 年 6 月 15 日 (山梨大学)

- (2) Atg13 を介したオートファジー始動機構の構造基盤
藤岡優子、鈴木 翔、山本 林、星田尚司、赤田倫治、稲垣冬彦、大隅良典、
野田展生
第 86 回日本生化学会大会
2013 年 9 月 12 日 (横浜)

- (3) Amycolamicin, a New Broad-Spectrum Antibiotic Inhibiting Bacterial
Topoisomerase
Ryuichi Sawa, Yoshiaki Takahashi, Hideki Hashizume, Kazushige Sasaki,
Yoshimasa Ishizaki, Maya Umekita, Masaki Hatano, Hikaru Abe,
Takumi Watanabe, Naoko Kinoshita, Yoshiko Homma, Chigusa Hayashi,
Kunio Inoue, Syunichi Ohba, Toru Masuda, Masayuki Arakawa,
Yoshihiko Kobayashi, Masa Hamada, Masayuki Igarashi, Hayamitsu Adachi,
Yoshio Nishimura and Yuzuru Akamatsu
第 13 回 国際抗生物質関連化学会議 (ICCA-13)
2013 年 9 月 25 日 (山梨)

- (4) *In vivo* Growth Inhibition of Osteosarcoma by Geraniin
Daisuke Tatsuda, Shun-ichi Ohba, Yoji Umezawa, Masatomi Iijima,
Isao Momose and Akio Nomoto
第 72 回日本癌学会学術集会
2013 年 10 月 5 日 (横浜)

- (5) 新規抗生物質 Amycolamicin の構造研究
澤 竜一
理研シンポジウム「化学と情報学の融合：¹³C-NMR 化学シフト・分子構造
予測システム CAST/CNMR の開発と展開」
2013 年 11 月 8 日 (理研/和光)

- (6) Atg13 を介したオートファジー始動機構の構造基盤
藤岡優子、鈴木 翔、山本 林、角田(近藤)千香、木村弥生、平野 久、赤田倫治、
稲垣冬彦、大隅良典、野田展生
第 36 回日本分子生物学会年会
2013 年 12 月 4 日 (神戸)

◇受賞

- (1) 日本生化学会関東支部例会 ポスター賞
Atg13 を介したオートファジー始動機構の構造基盤
藤岡優子 JSPS 特別研究員

◇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) 日本学術振興会 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 新学術領域研究
オートファジーを担う Atg タンパク質群の構造基盤
野田展生
- (4) 日本学術振興会 新学術領域研究
オートファジーの集学的研究：分子基盤から疾患まで
野田展生 (分担者)
- (5) 独立行政法人 科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 (CREST)
オートファジーの膜動態解明を志向した構造生命科学
野田展生

- (6) 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
藤岡優子
- (7) 日本学術振興会 若手研究 (B)
オートファジーに必須なユビキチン様結合反応系制御機構の構造生物学的解析
的場一晃

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な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：柴崎正勝

主席研究員：渡辺 匠

主席研究員：熊谷直哉

研究員：3名（兼任2名）

JSPS 特別研究員：4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：2名

◇研究内容および成果 ()内共同研究先を示す

<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

- (1) 独自に開発した2種類の触媒的不斉ダイレクトアルドール反応を利用し、抗結核作用を有するサガシン B (Thuggacin B) の触媒的不斉合成を達成した。
- (2) 触媒的不斉シアノシリル化を利用し、抗真菌薬ボリコナゾール (Voriconazol) の迅速不斉合成を達成した。
- (3) 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のプロセス移行を目指し、各工程諸条件の大幅改善を達成した。(国内企業、科学技術振興機構)
- (4) カプラザマイシンの触媒的不斉合成にも応用可能なカプラゾールの合成法をほぼ確立した。
- (5) 間質存在下のがん細胞の増殖を抑制する活性を有する新規天然物インターベノリンの合成法を確立し、動物実験を含む種々生物活性試験に必要なサンプル供給が可能となった。また、本化合物の構造活性相関研究を実施し、毒性を低減する部分構造を明らかにすると共に、高選択的抗ピロリ活性を示す化合物を得た。
(沼津支所、生物活性研究部)

2. *anti* 選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応に有効な Nd/Na 異種2核金属触媒の自己組織化能を利用し、多層カーボンナノチューブ固定型触媒を創製した。表面積の増大により触媒活性が向上しており、再利用も可能である。本触媒を利用し、メルク社にて臨床開発中の高脂血症治療薬アナセトラピブ (Anacetrapib) の迅速不斉合成を達成した。

3. チオフォスフィノイル基をソフト Lewis 塩基性電子求引基として活用し、ケチミンへの触媒的不斉ヒドロホスホニル化、ブテノライドのダイレクト型付加反応を開発した。前者は光学活性 α,α -2 置換- α -アミノホスホン酸の迅速不斉合成を可能にし、試薬としての市販化を検討している。

4. 世界初となるアルジミンに対するアセトニトリルのダイレクト型不斉付加反応を開発した。
5. 光照射による可逆的凝集機能を有する求核触媒を開発し、触媒機能の ON/OFF 機構の発現を実証した。

◇発表論文 下線は当該研究部員

- (1) 硫黄含有物質を基準とする Cooperative Asymmetric Catalysis
2012 年度有機合成化学協会高砂香料国際賞「野依賞」受賞記念寄稿
柴崎正勝
TAKASAGO Times, No.172, 26-31, 2013
- (2) Direct Catalytic Asymmetric Mannich-Type Reaction of α -Sulfanyl Lactones.
S. Takechi, N. Kumagai and M. Shibasaki
Org. Lett., 15, 2632-2635, 2013
- (3) Synthesis of Intervenolin, an Antitumor Natural Quinolone with Unusual Substituents.
H. Abe, M. Kawada, H. Inoue, S. Ohba, A. Nomoto, T. Watanabe and M. Shibasaki
Org. Lett., 15, 2124-2127, 2013
- (4) Catalytic Asymmetric Hydrophosphonylation of Ketimines.
L. Yin, Y. Bao, N. Kumagai and M. Shibasaki
J. Am. Chem. Soc., 135, 10338-10341, 2013
- (5) *In situ* Manipulation of Catalyst Performance *via* Photocontrolled Aggregation/Dissociation State of the Catalyst.
A. Nojiri, N. Kumagai and M. Shibasaki
Chem. Comm., 49, 4628-4630, 2013
- (6) Self-Assembling Neodymium/Sodium Heterobimetallic Asymmetric Catalyst Confined in Carbon Nanotube Network.
T. Ogawa, N. Kumagai, M. Shibasaki
Angew. Chem. Int. Ed., 52, 6196-6201, 2013

- (7) Direct Catalytic Asymmetric Vinylogous Mannich-Type Reaction of γ -Butenolides to Ketimines.
L. Yin, H. Takada, N. Kumagai and M. Shibasaki
Angew. Chem. Int. Ed., 52, 7310-7313, 2013
- (8) 医薬品合成の革新的な不斉触媒反応
「リレンザの純化学合成と再利用可能な触媒の開発」
熊谷直哉、柴崎正勝
化学, 68, 12-17, 2013
- (9) An Enantioselective Synthesis of Voriconazole.
K. Tamura, M. Furutachi, N. Kumagai and M. Shibasaki
J. Org. Chem., 78, 11396-11403, 2013
- (10) Direct Catalytic Asymmetric Addition of Acetonitrile to
N-Thiophosphinoylimines.
Y. Kawato, N. Kumagai and M. Shibasaki
Chem. Commun., 49, 11227-11229, 2013
- (11) A Modified Preparation Procedure for Carbon Nanotube-Confined Nd/Na
Heterobimetallic Catalyst for *anti*-Selective Catalytic Asymmetric
Nitroaldol Reactions.
D. Sureshkumar, K. Hashimoto, N. Kumagai and M. Shibasaki
J. Org. Chem., 78, 11494-11500, 2013
- (12) Direct Aldol Strategy in Enantioselective Total Synthesis of Thuggacin B.
A. Matsuzawa, C. R. Opie, N. Kumagai and M. Shibasaki
Chem. Eur. J., 20, 68-71, 2014
- (13) Recent Advances in Cooperative Bimetallic Asymmetric Catalysis:
Dinuclear Schiff Base Complexes.
S. Matsunaga and M. Shibasaki
Chem. Commun., 50, 1044-1057, 2014

- (14) Direct Catalytic Asymmetric Vinylogous Conjugate Addition of Unsaturated Butyrolactones to α,β -Unsaturated Thioamides.
L. Yin, H. Takada, S. Lin, N. Kumagai and M. Shibasaki
Angew. Chem. Int. Ed., 2014, in press.
- (15) An Enantioselective Synthesis of the Key Intermediate for Triazole Antifungal Agents; Application to the Catalytic Asymmetric Synthesis of Efinaconazole (Jublia®).
K. Tamura, N. Kumagai and M. Shibasaki
J. Org. Chem., 79, 3272-3278, 2014
- (16) Concise Enantioselective Synthesis of δ,δ -Disubstituted δ -Valerolactones.
A. Saito, N. Kumagai and M. Shibasaki
Tetrahedron Lett., 2014, in press.

◇招待講演

- (1) Cooperative Asymmetric Catalysis and its Application to Efficient Synthesis of Therapeutics
Naoya Kumagai
ETH Zürich 講演会
2013年5月3日 (Zürich/Switzerland)
- (2) Cooperative Asymmetric Catalysis and its Application to Efficient Synthesis of Therapeutics
Naoya Kumagai
University of Geneva 講演会
2013年5月9日 (Geneva/Switzerland)
- (3) 協奏機能型不斉触媒の開発と医薬品合成への応用
熊谷直哉
九州大学薬学部講演会
2013年5月16日 (福岡)

- (4) ライフワークを見いだすに至る迄の道のり
柴崎正勝
岡山大学薬学部 特別講演
2013年6月19日 (岡山)
- (5) **Asymmetric Aldol Reaction**
柴崎正勝
向山アルドール反応 40周年記念シンポジウム
2013年8月31日 (ハイヤットリージェンシー東京/東京)
- (6) **Recent Progress in Cooperative Asymmetric Catalysis**
Masakatsu Shibasaki
2nd International Conference on Bimetallic Complexes 2013
2013年9月22日 (Karlsruhe/Germany)
- (7) 若き薬学研究者から第二の山中先生を
—66歳の研究者が全力で行っている触媒的不斉合成研究—
柴崎正勝
第63回日本薬学会近畿支部総会・大会
2013年10月12日 (同志社女子大学/京都)
- (8) **Recent Progress in Cooperative Asymmetric Catalysis**
Masakatsu Shibasaki
9th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium in 2013
(AIMECS)
2013年10月15日 (Taipei/Taiwan)
- (9) **Recent Progress in Cooperative Asymmetric Catalysis**
Masakatsu Shibasaki
CRC International Symposium in Prague
2013年10月25日 (Prague/Czech Republic)

- (10) 若き薬学研究者から第二の山中先生を
—66歳の研究者が全力で行っている触媒的不斉合成研究—
柴崎正勝
徳島大学90周年記念事業
2013年11月9日(徳島大学)
- (11) *Intervenolin, a New Antitumor Compound with anti-*Helicobacter pylori* Activity, from *Nocardia* sp. ML96-86F2*
Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Shun-ichi Ohba, Hikaru Abe,
Masaki Hatano, Masahide Amemiya, Chigusa Hayashi, Ihomi Usami,
Takumi Watanabe, Masayuki Igarashi, Tohru Masuda,
Masakatsu Shibasaki and Akio Nomoto
The 18th JFCR-ISCC
2013年12月4日(日本科学未来館/東京)
- (12) 若き薬学研究者から第二の山中先生を —原子効率と医薬品合成—
柴崎正勝
日本薬学会九州支部特別講演
2013年12月7日(長崎国際大学)
- (13) *Cooperative Asymmetric Catalysis —最近の展開—*
柴崎正勝
有機合成化学協会東海支部総合講演会
2013年12月11日(岐阜薬科大学)
- (14) *Intervenolin, a New Antitumor Compound with anti-*Helicobacter pylori* Activity, from *Nocardia* sp. ML96-86F2*
Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Shun-ichi Ohba, Hikaru Abe,
Masaki Hatano, Masahide Amemiya, Chigusa Hayashi, Ihomi Usami,
Junichiro Yoshida, Takumi Watanabe, Masayuki Igarashi, Tohru Masuda,
Masakatsu Shibasaki and Akio Nomoto
The 7th Japan-Korea Chemical Biology Symposium
2014年2月10日(Jeju/Korea)

- (15) 会頭講演
柴崎正勝
日本薬学会第134年会
2014年3月28日(熊本大学)

◇学会発表 下線は当該研究部員

- (1) In situ Manipulation of Catalyst Performance via Photocontrolled Aggregation/dissociation state of the catalyst
Naoya Kumagai, Akihiro Nojiri and Masakatsu Shibasaki
Gordon Research Conference on Self-Assembly
2013年5月6日(Les Diablerets/Switzerland)
- (2) Self-Assembling Nd/Na Heterobimetallic Asymmetric Catalyst Confined in Carbon Nanotube Network
Naoya Kumagai, Takanori Ogawa and Masakatsu Shibasaki
23rd French-Japan Symposium on Medicinal and Fine Chemistry
2013年5月13日(長崎)
- (3) 新規抗腫瘍性天然物 *intervenolin* の合成
阿部 光、川田 学、井上裕幸、大庭俊一、増田 徹、林 千草、五十嵐雅之、野本明男、渡辺 匠、柴崎正勝
第65回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
2013年5月18日(新潟)
- (4) がんと間質の共培養系から発見した抗ピロリ菌活性を有する新規抗がん物質 *Intervenolin*
川田 学、井上裕幸、大庭俊一、波多野和樹、雨宮昌秀、林 千草、宇佐美伊保美、阿部 光、渡辺 匠、木下直子、五十嵐雅之、増田 徹、柴崎正勝、野本明男
第17回日本がん分子標的治療学会
2013年6月14日(京都)

- (5) Cooperative Asymmetric Catalysis and its Application to Efficient Synthesis of Therapeutics
Naoya Kumagai
University of Berlin 講演会
2013年6月21日 (Berlin/Germany)
- (6) Cooperative Asymmetric Catalysis and its Application to Efficient Synthesis of Therapeutics
Naoya Kumagai
University of Freiburg 講演会
2013年6月24日 (Freiburg/Germany)
- (7) Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reaction of Thioamide for the Practical Synthesis of Atorvastatin (Lipitor)
Yuji Kawato, Sandeep Chaudhary, Mitsutaka Iwata, Naoya Kumagai and Masakatsu Shibasaki
14th Tetrahedron Symposium
2013年6月26日 (Vienna/Austria)
- (8) Synthetic Study of Thuggacins
Akinobu Matsuzawa, Naoya Kumagai and Masakatsu Shibasaki
14th Tetrahedron Symposium
2013年6月26日 (Vienna/Austria)
- (9) Enantioselective Synthesis of Anacetrapib via Nd/Na Heterobimetallic Catalyst
Naoya Kumagai, Takanori Ogawa and Masakatsu Shibasaki
14th Tetrahedron Symposium
2013年6月26日 (Vienna/Austria)
- (10) Study on Catalytic Asymmetric Total Synthesis of Caprazamycin B
Takumi Watanabe, Purushothaman Gopinath, Takashi Masuda, Gandamala Ravi and Masakatsu Shibasaki
18th European Symposium on Organic Chemistry
2013年7月8日 (Marseille/France)

- (1 1) Synthesis of Intervenin: an Antitumor Natural Quinolone
Hikaru Abe, Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Shun-ichi Ohba,
Akio Nomoto, Takumi Watanabe and Masakatsu Shibasaki
18th European Symposium on Organic Chemistry
2013年7月11日 (Marseille/France)
- (1 2) 協奏機能型不斉触媒によるプロトン移動型不斉4置換炭素構築反応の開発
Liang Yin、大塚安成、高田久嗣、毛利伸介、矢崎 亮、You-Mei Bao、
熊谷直哉、柴崎正勝
第60回有機金属化学討論会
2013年9月14日 (学習院大学/東京)
- (1 3) Cooperative Asymmetric Catalysis and its Application to Efficient
Synthesis of Therapeutics
熊谷直哉
第24回新薬創製談話会
2013年9月25日 (沼津)
- (1 4) Intervenin, a New Antitumor Compound with anti-*Helicobacter pylori*
Activity
Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Shun-ichi Ohba, Masaki Hatano,
Hikaru Abe, Masahide Amemiya, Shuichi Sakamoto,
Takumi Watanabe, Chigusa Hayashi, Ihome Usami, Tohru Masuda,
Masayuki Igarashi, Masakatsu Shibasaki and Akio Nomoto
第72回日本癌学会学術集会
2013年10月4日 (横浜)
- (1 5) 再利用可能なナノチューブ分散型不斉Nd/Na異種2核金属触媒の開発
熊谷直哉、柴崎正勝
創造機能化学第116委員会
2013年10月7日 (学士会館/東京)

- (16) Structure-Activity Relationship Study of Intervenolin Derivatives:
Synthesis, Antitumor and anti-*Helicobacter pylori* Activities
Takumi Watanabe, Hikaru Abe, Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue,
Shun-ichi Ohba, Tohru Masuda, Chigusa Hayashi, Masayuki Igarashi,
Akio Nomoto and Masakatsu Shibasaki
9th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS13)
2013年10月17日 (Taipei/Taiwan)
- (17) Antitumor Effects of Intervenolin, a Novel Natural Compound with
anti-*Helicobacter pylori* activity, and its Synthetic Derivatives on Gastric
and Colorectal Cancer Cells
Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Shun-ichi Ohba, Hikaru Abe,
Masaki Hatano, Masahide Amemiya, Chigusa Hayashi,
Ihomi Usami, Takumi Watanabe, Masayuki Igarashi, Tohru Masuda,
Masakatsu Shibasaki and Akio Nomoto
25th AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular
Targets and Cancer Therapeutics
2013年10月20日 (Boston/USA)
- (18) Synthesis and Structure-Activity Relationship Study of Intervenolin:
Antitumor Natural Quinolone
Hikaru Abe, Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Shun-ichi Ohba,
Chigusa Hayashi, Masayuki Igarashi, Akio Nomoto,
Takumi Watanabe and Masakatsu Shibasaki
The 2nd International Symposium on Chemical Biology of
Natural Products: Target ID and Regulation of Bioactivity
2013年10月28日 (横浜)
- (19) 触媒的不斉アルドール反応を用いた Thuggacin 類の合成研究
松澤彰信、Christopher Opie、熊谷直哉、柴崎正勝
第39回反応と合成の進歩シンポジウム
2013年11月5日 (九州大学)

- (20) 再利用可能なカーボンナノチューブ固定型 Nd/Na 異種二核金属触媒を用いた *anti* 選択的ニトロアルドール反応
橋本和樹、Devarajulu Sureshkumar、小川貴徳、熊谷直哉、柴崎正勝
第 104 回有機合成シンポジウム
2013 年 11 月 7 日 (早稲田大学)
- (21) Cooperative Asymmetric Catalysis and its Application to Efficient Synthesis of Therapeutics
Naoya Kumagai
4th Symposium for Young Chemists on Molecular Activation
2013 年 11 月 14 日 (鹿児島)
- (22) *In situ* Manipulation of Catalyst Performance *via* the Photocontrolled Aggregation/Dissociation
Naoya Kumagai, Akihiro Nojiri, and Masakatsu Shibasaki
The 8th International Symposium on Integrated Synthesis
2013 年 11 月 30 日 (奈良)
- (23) 機能変化型触媒の創製と集積型有機合成
熊谷直哉
新学術領域研究 反応集積化の合成化学 第 3 回若手合宿
2013 年 12 月 21 日 (鳥取)
- (24) カーボンナノチューブに絡まる再利用可能型触媒
熊谷直哉
新学術領域研究 反応集積化の合成化学 公開シンポジウム
2014 年 1 月 24 日 (早稲田大学)
- (25) 機能変化型触媒とカーボンナノチューブ固定化 Nd/Na 異種 2 核金属触媒の創製
熊谷直哉
新学術領域研究 反応集積化の合成化学 平成 25 年度第 2 回成果発表会
2014 年 1 月 25 日 (早稲田大学)

- (26) ニトリルの α -C(sp³)-H 結合活性化による不斉炭素-炭素結合形成反応の開拓
熊谷直哉
新学術領域研究 分子活性化 第6回公開シンポジウム
2014年1月29日(東京工業大学)
- (27) 触媒的不斉アルキニル化反応を利用した NITD609 の効率的な不斉合成研究
高田久嗣、熊谷直哉、柴崎正勝
日本薬学会第134年会
2014年3月28日(熊本大学)
- (28) 触媒的不斉シアノシリル化を鍵反応とした抗真菌剤 Voriconazole の合成
田村圭司、古舘 信、熊谷直哉、柴崎正勝
日本薬学会第134年会
2014年3月28日(熊本大学)
- (29) 触媒的不斉ダイレクトアルドール反応を用いた Thuggacin B の全合成
松澤彰信、Christopher Opie、熊谷直哉、柴崎正勝
日本薬学会第134年会
2014年3月28日(熊本大学)
- (30) 再利用可能なカーボンナノチューブ固定型 Nd/Na 異種 2 核金属触媒を用いた
anti 選択的不斉ニトロアルドール反応
橋本和樹、Sureshkumar Devarajulu、熊谷直哉、柴崎正勝
日本薬学会第134年会
2014年3月28日(熊本大学)
- (31) A Newly Designed Amide as Aldol Donor in the Direct Catalytic
Asymmetric Aldol Reaction
Karin Weidner、熊谷直哉、柴崎正勝
日本薬学会第134年会
2014年3月28日(熊本大学)

- (32) アリルシアニドのケトンへのダイレクト型不斉付加反応を利用した光学活性 δ -バレロラクトン誘導体の汎用合成法の開発
齊藤 誠、熊谷直哉、柴崎正勝
日本薬学会第 134 年会
2014 年 3 月 28 日 (熊本大学)
- (33) 同時活性化機構によるアルジミンへのアセトニトリルの触媒的不斉付加反応
川戸勇士、熊谷直哉、柴崎正勝
日本薬学会第 134 年会
2014 年 3 月 28 日 (熊本大学)
- (34) 協奏機能型不斉触媒によるプロトン移動型不斉 4 置換炭素構築反応
殷 亮、高田久嗣、包 友美、熊谷直哉、柴崎正勝
日本薬学会第 134 年会
2014 年 3 月 28 日 (熊本大学)
- (35) 抗腫瘍性天然物 *intervenolin* の構造活性相関研究
阿部 光、川田 学、井上裕幸、大庭俊一、増田 徹、林 千草、五十嵐雅之、野本明男、渡辺 匠、柴崎正勝
日本薬学会第 134 年会
2014 年 3 月 28 日 (熊本大学)
- (36) Caprazamycin B の触媒的不斉全合成研究
Gopinath Purushothaman、Ravi Gandamala、舛田岳史、渡辺 匠、柴崎正勝
日本薬学会第 134 年会
2014 年 3 月 28 日 (熊本大学)
- (37) Toward the Synthesis of Spirastrellolide A:
Construction of a C1-C15 Subunit
陳 静波、渡辺 匠、柴崎正勝
日本薬学会第 134 年会
2014 年 3 月 28 日 (熊本大学)

◇特許

(国内出願特許) 3件、以下弊所整理番号で示す。

- (1) MJP-013-008
- (2) MJP-013-010
- (3) MJP-013-011

(外国出願特許) 6件、以下弊所整理番号で示す。

- (1) MIP-013-004
- (2) MIP-013-005
- (3) MIP-013-008
- (4) MIP-013-009
- (5) MIP-013-010
- (6) MIP-013-011

◇受賞

- (1) Banyu Chemist Award (BCA)
熊谷直哉主席研究員
- (2) Thieme Chemistry Journal Award 2013
熊谷直哉主席研究員
- (3) 日本薬学会第133年会 学生優秀発表賞
川戸勇二博士研究員
- (4) 平成25年度文部科学大臣表彰若手科学者賞
新規不斉触媒反応の開発と医薬合成への応用に関する研究
熊谷直哉主席研究員
- (5) 18th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC 2013)
Oral Communication Award
渡辺匠主席研究員

◇外部資金獲得

- (1) 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
柴崎正勝、Gopinath Purushothaman
- (2) 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
柴崎正勝、Yin Liang
- (3) 日本学術振興会 特別研究員奨励費
PP2A 阻害物質ルブラトキシシン B の触媒的不斉全合成
柴崎正勝、Majumdar Nilanjana
- (4) 日本学術振興会 特別研究員奨励費
協奏機能型不斉触媒を駆使するアジスロマイシンの効率的な不斉全合成
柴崎正勝、Ganesh Venkataraman
- (5) 日本学術振興会 特別研究員奨励費
協奏機能型不斉触媒によるニトリル求核剤の直截的な不斉付加反応の開発
柴崎正勝、Devarajulu Sureshkumar
- (6) 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
柴崎正勝
- (7) 独立行政法人 科学技術振興機構 先導的物質変換領域
先進的・実践的協奏機能型不斉触媒の開発と医薬合成の刷新
柴崎正勝
- (8) 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 柴崎正勝)

- (9) 日本学術振興会 若手研究 (A)
協奏機能型不斉触媒の創製と医薬合成への展開
熊谷直哉
- (10) 日本学術振興会 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
- (11) 日本学術振興会 新学術領域研究
ニトリルの α -C-H 活性化による不斉 C-C 結合形成反応の開拓
熊谷直哉
- (12) 厚生労働省 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
リレンザ純化学合成技術を基盤とした薬剤耐性新型インフルエンザウイルス
出現に対応する新規抗ウイルス薬の開発
熊谷直哉
- (13) 公益財団法人武田科学振興財団
Caprazamycin B の触媒的不斉全合成を基盤とした抗超多剤耐性結核剤の
創製
渡辺 匠

◇報道発表

- (1) 日本薬学会第 133 年会「今、日本薬学会がなすべきこと」
柴崎正勝
薬事ニュース
2013 年 4 月 12 日
- (2) 炭素繊維に絡ませ触媒の働き高める 微生物化学研
微生物化学研究所 柴崎正勝 有機合成研究部
東奥日報 朝刊
2013 年 4 月 23 日

- (3) 微生物化研、不斉触媒を CNT に封じ込め再利用と活性向上を実現
微生物化学研究所 柴崎正勝 有機合成研究部
日刊工業新聞
2013 年 4 月 23 日
- (4) 微化研、CNT 用い再利用可能な不斉触媒、医薬品合成に貢献
微生物化学研究所 柴崎正勝 有機合成研究部
化学工業日報
2013 年 4 月 23 日
- (5) リレンザ：製造効率アップ 触媒にカーボンナノチューブ ー微生物研
微生物化学研究所 柴崎正勝 有機合成研究部
毎日新聞 朝刊（東京）
2013 年 4 月 24 日
- (6) 触媒の働き向上、再利用も 医薬品大量合成に期待
微生物化学研究所 柴崎正勝 有機合成研究部
佐賀新聞
2013 年 4 月 24 日
- (7) ナノチューブ触媒開発 効率的に医薬品合成 微生物研
微生物化学研究所 柴崎正勝 有機合成研究部
朝日新聞 朝刊（東京）
2013 年 5 月 20 日
- (8) 触媒の働き高める新手法開発 医薬品大量合成に期待
微生物化学研究所 柴崎正勝 有機合成研究部
産経新聞 朝刊（東京）
2013 年 5 月 27 日
- (9) 触媒の働き高める新手法開発 医薬品大量合成に期待
微生物化学研究所 柴崎正勝 有機合成研究部
産経新聞 夕刊（大阪）
2013 年 6 月 4 日

- (10) ノーベル賞 有力候補ずらり
柴崎正勝
読売新聞 朝刊 (東京)
2013年10月6日
- (11) サイエンス 植物を使わないタミフル合成技術を開発した有機化学者
柴崎正勝さん <1> 「不斉触媒」安定供給へ道
中国新聞 夕刊
2014年3月7日
- (12) サイエンス 植物を使わないタミフル合成技術を開発した有機化学者
柴崎正勝さん <2> 「証し残したい」理系進学
中国新聞 夕刊
2014年3月14日
- (13) サイエンス 植物を使わないタミフル合成技術を開発した有機化学者
柴崎正勝さん <3> 触媒できる条件 偶然発見
中国新聞 夕刊
2014年3月28日

日吉支所

◇研究概要

日吉支所は1974年に微生物化学研究所附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：5名

派遣研究員：1名

技術職員：1名

大学院生：2名

大学生：2名

◇研究内容および成果 () 内は共同研究先を表す

<抗菌剤の合成研究>

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、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。平成 25 年には、北米において SRD の治療薬として認可を受けるための開発研究を実施した。

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。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。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。またその作用機序の解明を進め、枯草菌において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。さらに本化合物の大量供給法の確立に向けた検討が進行中である。

(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. 2-OH-ABK

アミノ配糖体抗生物質アルベカシン (Arbekacin:ABK) の誘導体 2-OH-ABK 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外国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、ダプ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、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。クロストリジウム属菌感染モデルマウスを用い評価を行い、有効性を確認した。

(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) Inhibition of the First Step in Synthesis of the Mycobacterial Cell Wall Core, Catalyzed by the GlcNAc-1-phosphate Transferase WecA, by the Novel Caprazamycin Derivative CPZEN-45.

Y. Ishizaki, C. Hayashi, K. Inoue, M. Igarashi, Y. Takahashi, V. Pujari, D. C. Crick, P. J. Brennan and A. Nomoto
J. Biol. Chem., 288, 30309-30319, 2013

- (2) Synthesis of *cis*-3-Arylated Cycloalkylamines through Palladium-Catalyzed Methylene sp³ Carbon-Hydrogen Bond Activation.

A. Seki, Y. Takahashi and T. Miyake
Tetrahedron Lett., 55, 2838-2841, 2014

- (3) Synthesis and Antibacterial Activity of Tripropeptin C Derivatives
Modified at the Carboxyl Groups.

S. Hirosawa, Y. Takahashi, H. Hashizume, T. Miyake and Y. Akamatsu
J. Antibiot., 67, 265-268, 2014

◇招待講演

- (1) 抗生物質の合成研究における NMR の利用
- AVANCEIII500 (CryoProbe)と AVANCEIIIHD400 (CryoProbe Prodigy)
を使用して -
三宅俊昭
第 30 回 BRUKER NMR ユーザーズ・ミーティング
2013 年 10 月 2 日 (大阪) 2013 年 10 月 3 日 (東京)

◇学会発表 下線は当該研究部員

- (1) Discovery of 2-OH-ABK, a New Aminoglycoside Antibiotic with Reduced
Nephrotoxicity
Toshiaki Miyake, Yoshiaki Takahashi, Ejiro Umemura,
Yoshihiko Kobayashi, Kazushige Sasaki, Minoru Yonezawa and
Masakatsu Shibasaki
ICAAC2013 (53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and
Chemotherapy)
2013 年 9 月 11 日 (Denver/USA)

- (2) Amycolamicin, a New Broad-Spectrum Antibiotic Inhibiting Bacterial
Topoisomerase
Ryuichi Sawa, Yoshiaki Takahashi, Hideki Hashizume, Kazushige Sasaki,
Yoshimasa Ishizaki, Maya Umekita, Masaki Hatano, Hikaru Abe,
Takumi Watanabe, Naoko Kinoshita, Yoshiko Homma, Chigusa Hayashi,
Kunio Inoue, Syunichi Ohba, Toru Masuda, Masayuki Arakawa,
Yoshihiko Kobayashi, Masa Hamada, Masayuki Igarashi, Hayamitsu Adachi,
Yoshio Nishimura and Yuzuru Akamatsu
第 13 回 国際抗生物質関連化学会議 (ICCA-13)
2013 年 9 月 25 日 (山梨)

- (3) 超多剤耐性結核菌に有効な新規抗結核剤 CPZEN-45 の創製
佐々木和重、高橋良昭、石崎仁將、五十嵐雅之、三宅俊昭、岡田全司、土井教生、
赤松 穰、野本明男
第 31 回 メディシナルケミストリーシンポジウム
2013 年 11 月 20 日 (広島)
- (4) 腎毒性を軽減した新規アミノ配糖体抗生物質 2-hydroxyarbekacin
(2-OH-ABK) の創製
梅村英二郎、高橋良昭、古林良彦、佐々木和重、米沢 実、三宅俊昭
第 31 回 メディシナルケミストリーシンポジウム
2013 年 11 月 21 日 (広島)

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、1,728 件で、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、12,462 件であった。

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 743 件、1 次元炭素 13NMR スペクトルを 200 件、2 次元 NMR スペクトルを 377 件測定した。

日吉支所に設置されているブルカー社製 AVANCE III HD 400 型 (平成 24 年 10 月導入) により、1 次元プロトン NMR スペクトルを 1,096 件、1 次元炭素 13NMR スペクトルを 258 件、1 次元フッ素 19NMR スペクトルを 3 件、1 次元リン 31NMR スペクトルを 19 件、2 次元 NMR スペクトルを 454 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 質量分析計の本年度の測定数は、低分子が 2,363 件、プロテオミクスが 478 件であった。

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 2,231 検体、LC/MS を 173 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 質量分析計の本年度の測定数は 3,637 件であった。

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 質量分析装置の本年度の測定数は、6,976 件であった。

微生物化学研究所 (本所) に平成 25 年 9 月導入の島津製作所製 AXIMA TOF2 質量分析装置の本年度の測定数は、129 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 (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 80 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（株）丸菱バイオエンジニアリング社製 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 16 回、MPF-U3 200L 型が 2 回である。

7. 直読型ベータカウンタ（マトリックス 9600 パッケージ）

微生物化学研究所（本所）に設置されているパッケージマトリックス 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（パーキンエルマー Tri-Carb2800TR）

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、90 回程度使用された。

9. 原子吸光装置（アナリティクイエナ novAA300）

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 3 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、それらは放射光施設を利用することで構造決定に成功した。また低分子化合物については、10 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。

1 1. 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 11 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 10 種類の結晶析出に成功した。

1 2. *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、卒業研究生等を受け入れ、教育および研究指導を行った。

(1) 教育

- 1) 早期体験学習（研究職実地キャリア教育および所内見学）慶応義塾大学薬学部1年生。（2013.5.30）
- 2) 平成 25 年度杉並区中学校職場体験学習（2013.7.4～7.10）
- 3) JST「中高生の科学部活動振興プログラム」の実施。春日部女子高等学校生。（2013.8.21）

(2) 研究指導

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 20 (11) 名 () 内は海外からの受入数
- ・大学院生 2 名
- ・卒業研究生 4 名
- ・JSPS 特別研究員 5(4)名 () 内は海外からの受入数

2. 研究所講義

(1) From Chiral Acid-Base Organocatalysis to Chiral Radical Organocatalysis

橋本卓也 博士（京都大学大学院理学研究科化学専攻）
於 微化研（2013.4.17）

(2) MAP キナーゼ情報伝達経路の活性制御機構と疾患治療応用への基礎的検討

武川睦寛 教授（東京大学医科学研究所 分子シグナル制御分野）
於 微化研（2013.5.10）

- (3) NMJ 形成シグナル増強治療の創出
山梨裕司 教授 (東京大学医科学研究所 腫瘍抑制分野)
於 微化研 (2013.5.16)
- (4) Drug Discovery in Novartis: from Bench to Clinic
Dr. Keiichi Masuya (Novartis Pharma AG, Novartis Institute
for Biomedical Research, Global Discovery, Chemistry, Oncology,
Basel, Switzerland)
於 微化研 (2013.6.28)
- (5) A study on Selected Benzo-Fused Heterocycles: Synthesis and Applications
Prof. Robert G. Franzen (Tampere University of Technology, Finland)
於 微化研 (2013.7.12)
- (6) Toward Ideal Synthesis of Bioactive Compounds through Direct
Arene- Assembling
山口潤一郎 博士 (名古屋大学理学研究科物質理学専攻)
於 微化研 (2013.7.22)
- (7) mRNA poly(A)鎖における翻訳制御機構
柳谷朗子 博士 (マギル大学・生化学講座)
於 微化研 (2013.7.29)
- (8) 酸化ステロイドの構造-作用機序相関研究
小澤正晃 博士 (理化学研究所 袖岡有機合成化学研究室)
於 微化研沼津支所 (2013.7.31)
- (9) 抗生物質とタンパク質合成
吉澤聡子 博士 (CNRS:フランス国立科学研究センター)
於 微化研 (2013.8.8)
- (10) 「休眠遺伝子」覚醒技術の構築とその活用 新規生理活性物質、抗生物質の発見
に向けて
越智幸三 教授 (広島工業大学生命学部食品生命科学科)
於 微化研 (2013.8.28)

- (1 1) 翻訳制御に関わる因子に結合する RNA アプタマーの医療応用
 小黒明広 博士 (東京慈恵会医科大学 分子生物学講座)
 於 微化研 (2013.10.18)
- (1 2) デングウイルス伝播を支える蛋白質品質管理機構の意義
 田鍬修平 博士 (スタンフォード大学)
 於 微化研 (2013.11.15)
- (1 3) Development of Synthetic Strategies for Natural Products Using
 Palladium-Catalyzed C-H Activation
 塚野千尋 博士 (京都大学薬学部)
- (1 4) オーミクス比較解析によるピロリ菌のゲノム進化メカニズムの解析
 古田芳一 博士 (東京大学 新領域創成科学研究科)
 於 微化研 (2013.12.9)
- (1 5) Asymmetric Reaction Space Created by Hydrogen & Halogen Atom
 榎山儀恵 博士 (東北大学大学院理学科化学専攻)
 於 微化研 (2014.3.14)

◇研究助成

公益法人として、以下の通り助成を行った。

- ・ 国際化学療法学会
 梅澤濱夫賞 1,050 千円
- ・ 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
- ・ 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
- ・ 公益財団法人 日本感染症医薬品協会
 The Journal of Antibiotics 出版援助 500 千円
 JA Medal 寄付金 100 千円

◇知的財産関連事業

(知的財産)

本年度の特許出願数 18 件（国内特許 7 件、国外特許 11 件）であった。

◇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

(1) セシウム (Cs)、ストロンチウム (St) の防除剤探索

放射性 Cs による環境汚染の修復を目的とし、Cs 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より MS を用いた競合結合実験により探索した。一化合物に Cs に高い親和性があることを見出したが、有機溶媒への転溶および樹脂保持法においては、Cs 補足性を確認できなかった。また、国内で採集した担子菌子実体から既知の Cs 選択的捕捉剤である Norbadione A を微量単離し、樹脂担持法により Cs 回収モデル実験を行って Cs 回収が可能であることが明らかとなった。(国内大学)