

2021 年度（令和 3 年度） 事業報告書
公益財団法人 微生物化学研究会

目次

2021年度（令和3年度）事業報告書.....	1
事業報告書の附属明細書.....	9
1. 薬剤の開発研究	9
2. 薬剤開発に向けた基礎研究	10
2.1 抗感染症薬	10
2.2 抗がん剤.....	11
2.3 医薬品の全世界的供給を目指した合成	13
2.4 ウイルス疾患の発症機構解明の基礎研究およびその応用	13
2.5 オートファジーの構造生物学的研究	13
2.6 冬虫夏草菌を含む昆虫病原糸状菌代謝産物ライブラリーの供給	14
2.7 難治性神経筋疾患治療薬	14
2.8 機能性オリゴ糖類縁体化合物.....	15
2.9 核磁気共鳴装置を用いたヒト血清メタボローム大規模解析に向けた実行可能性調査	15
3. 生物資源供給、生理活性物質のライブラリー化	15
3.1 生物資源の供給.....	15
3.2 ケミカルライブラリーの構築.....	16
3.3 菌ライブラリーの構築.....	16
4. 環境関連	16
4.1 微生物酵素によるクラゲの分解処理および廃水処理	16
4.2 微生物を利用したバイオフィルムの生成抑制	17
5. 知的財産、広報事業	17
5.1 知的財産.....	17
5.2 広報事業.....	17
5.3 試薬販売.....	17
6. 学術振興	17
6.1 教育および研究指導.....	17
6.2 研究所講義	18
7. 寄附金支払い	18
8. 梅澤濱夫記念館の利用促進	19
9. 外部評価委員の設置	19
10. 主要機器の使用状況	19
11. 微生物化学研究等に関する国際交流.....	21
11.1 国際学会などへの出席（詳細は別紙に添付した）	21

11.2 海外からの来訪者	21
12. 対外的な研究発表（一部詳細は別紙に添付した）	21
別紙	22
(1) 学会雑誌などへの発表論文	22
(2) 著書・編集・監修等	28
(3) 招待講演	28
(4) 学会発表	30
(5) ニュースリリース	33
(6) 新聞報道等	34
(7) 受賞	34

2021 年度（令和 3 年度）事業報告書

自 2021 年 4 月 1 日

至 2022 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、1958 年抗結核薬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。

1962 年に微生物化学研究所（微化研）が設立された。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。

2010 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（とも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。

2015 年 5 月には新研究棟が完成し、研究環境が一段と充実し、さらにこの機会に研究部の再編を行った。生物活性研究部、基盤生物研究部、沼津支所の一部を再編し、第 1 生物活性研究部、第 2 生物活性研究部、第 3 生物活性研究部とした。日吉支所についても五反田新研究棟に統合し、創薬化学研究部とした。2021 年度も創立の基本理念に立脚して研究が

行われ、重要研究課題のさらなる発展がもたされるとともに、新たな研究課題の積極的な検討を行い、以下の成果を挙げることが出来た。

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薬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の企業と共同で展開中である。

人の市中感染症および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、海外の大学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、治療薬チルジピロシンは 2011 年度に欧州で 2012 年度には米国でも販売が開始された。それ以来、南米やタイ、韓国、ベトナムなどのアジア諸国でも発売され、最近では、日本、中国、パラグアイで発売が開始され、現在世界 60 か国以上で販売されている。マレーシアを含むアジア諸国で承認が追加される予定である。世界での食用大動物の安定供給に貢献したい。

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ともに、大学、団体等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 8 点を掲げる。詳細内容は附属明細書に記載した。

- (1) 超多剤耐性結核菌に有効な抗感染症薬である 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、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新規アミノグリコシド誘導体の共同開発研究を国内企業と進めたこと。
- (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 2011 年に欧州、2012 年に米国およびカナダで上市された。さらに 2015 年 1 月には、欧州において SRD（ブタ呼吸器病）の予防薬および 4 週令未満への投与が追加承認された。最近では日本、中国、パラグアイで発売が開始され、引き続き各国への市場拡大および適応拡大を進めている。
- (4) 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出されたこと。
- (5) ニトリルエノラートの触媒的発生法をより一般化し、ニトリルの α 置換基の許容

性上昇と適用求電子剤の拡充を行ったこと。

- (6) 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。
- (7) 以下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)
協奏機能型不斉触媒による効率的有用物質生産
柴崎正勝
 - 2) 日本学術振興会 挑戦的研究 (萌芽)
酸化剤フリーのナイトレン生成法の開拓
柴崎正勝
 - 3) 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 次世代がん医療創生研究事業
がん-間質相互作用を利用した新規抗がん剤の開発基礎研究
川田 学
 - 4) 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 次世代がん医療創生研究事業
ケミカルバイオロジーを基盤としたがん代謝制御薬剤の開発
川田 学 (分担者)
 - 5) 日本学術振興会 新学術領域研究「学術研究支援基盤形成」
先端モデル動物支援プラットフォーム
川田 学 (分担者)
 - 6) 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター 国際医療研究開発事業
LPCAT1 阻害剤探索と評価
川田 学 (分担者)
 - 7) 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
抗生物質の再評価と既承認薬の再配置による新規抗菌薬の創製
高橋良昭・五十嵐雅之 (分担者)
 - 8) 日本学術振興会 基盤研究 (C)
多剤耐性グラム陰性菌に有効な次世代型アミノグリコシド抗菌剤の創製
高橋良昭 (分担者)
 - 9) 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 次世代がん医療創生研究事業
微生物由来天然化合物提供と鎮痛薬候補化合物の薬物動態などの評価
五十嵐雅之 (分担者)
 - 10) 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 革新的先端研究開発支援事業
革新的化合物探索・合成手法による新規抗菌アジュバントの創出
五十嵐雅之・渡辺匠 (分担者)
 - 11) 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター 国際医療研究開発事業

- 天然微生物由来化合物の選定
五十嵐雅之（分担者）
- 12) 日本学術振興会 基盤研究（C）
多剤耐性グラム陰性菌に有効な次世代型アミノグリコシド抗菌剤の創製
五十嵐雅之（分担者）
- 13) 日本学術振興会 基盤研究（C）
間質細胞の **complex V** を標的とした抗がん剤の創薬化学研究
渡辺 匠
- 14) 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 次世代がん医療創生研究事業
がん-間質相互作用を利用した新規抗がん剤の開発基礎研究
渡辺 匠（分担者）
- 15) 国立研究開発法人 科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業（CREST）
多階層高次構造体群が駆動するオートファジーダイナミクス
野田展生
- 16) 日本学術振興会 新学術領域研究
オートファジーシステムの構造学的解明
野田展生
- 17) 日本学術振興会 基盤研究（B）
パーキンソン病発症に関わるアグリソームの形成とクリアランスの制御機構
野田展生（分担者）
- 18) 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業
NMR を用いた品質評価手法の開発
澤 竜一（分担者）
- 19) 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業
難治性がんを標的としたがん特異的抗体の医療応用にむけた高次評価
大石智一（分担者）
- 20) 日本学術振興会 基盤研究（C）
癌の薬剤耐性を制御する物質の創出
安達勇光
- 21) 日本学術振興会 基盤研究（C）
複合的がん免疫療法の開発を志向したがん代謝阻害剤の探索
百瀬 功
- 22) 日本学術振興会 基盤研究（C）
乳がんにおける **c-Myc** と合成致死作用を示す新たな抗がん剤の創出
百瀬 功（分担者）

- 23) 日本学術振興会 基盤研究 (C)
解糖系やグルタミン代謝を標的とする抗腫瘍化合物の探索と化学生物学的な作用機序解明
竹内倫文
- 24) 日本学術振興会 基盤研究 (C)
乳がんにおける c-Myc と合成致死作用を示す新たな抗がん剤の創出
山崎洋子
- 25) 日本学術振興会 基盤研究 (C)
がん-間質相互作用におけるがん幹細胞維持機構の解析と新規抗がん剤の探索及び開発
立田大輔
- 26) 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 新興・再興感染症研究基盤創生事業
液-液相分離を基盤としたインフルエンザウイルス増殖機構の解明
滝沢直己
- 27) 日本学術振興会 基盤研究 (C)
インフルエンザウイルスゲノム RNP 二次構造のウイルス増殖における機能解析
滝沢直己
- 28) 日本学術振興会 基盤研究 (C)
カナマイシン生産放線菌の遺伝子増幅機構を利用した分子育種法 (ZouA 法) の確立
石崎仁將
- 29) 日本学術振興会 基盤研究 (C)
制がん作用を持つ新規プロテインノックダウン化合物の開発
渥美園子
- 30) 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 革新的先端研究開発支援事業
相分離によるオートファジーの駆動原理
藤岡優子
- 31) 日本学術振興会 基盤研究 (C)
液-液相分離によるオートファジー関連結合反応の制御機構
藤岡優子
- 32) 日本学術振興会 基盤研究 (C)
高反応性活性種の理解と制御に基づく医薬リード骨格の拡張
野田秀俊
- 33) 日本学術振興会 基盤研究 (C)
多剤耐性グラム陰性菌に有効な次世代型アミノグリコシド抗菌剤の創製
大塚安成

- 34) 日本学術振興会 基盤研究 (C)
くも膜下出血合併症予防・治療薬の天然物からの探索と開発
和田俊一
- 35) 日本学術振興会 基盤研究 (C)
複合的がん免疫療法の開発を志向したがん代謝阻害剤の探索
飯島正富 (分担者)
- 36) 日本学術振興会 基盤研究 (C)
ハイブリッド型触媒系によるアルキルニトリルの革新的分子変換反応
齊藤 誠
- 37) 日本学術振興会 基盤研究 (C)
中分子の天然物に対する結晶スポンジ法の適用法開発
木村智之
- 38) 日本学術振興会 基盤研究 (C)
オートファジー関連膜への脂質輸送機構の解明
的場一晃
- 39) 日本学術振興会 基盤研究 (C)
MRSA に相乗的活性を示すクロプトシンと L-156,602 の機序解析と有効性検討
橋爪秀樹
- 40) 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 次世代治療・診断実現のための創薬
基盤技術開発事業
RNA 標的創薬技術開発／新規 RNA 標的医薬品の研究開発(新規 RNA 標的医薬品
の研究開発)
坂本修一 (分担者)
- 41) 日本学術振興会 基盤研究 (C)
新規治療標的の同定を目指した小細胞肺がんの脳転移メカニズムの解析
坂本修一
- 42) 日本学術振興会 基盤研究 (C)
神経筋シナプス制御機構における生理活性脂質の役割
荒川正行
- 43) 日本学術振興会 基盤研究 (A)
NMJ 形成シグナルの理解に基づく多様な神経筋疾患の克服
荒川正行 (分担者)
- 44) 日本学術振興会 基盤研究 (C)
アセチルコリン受容体クラスター化における活性型ビタミン D の機能解析
荒川正行 (分担者)
- 45) 日本学術振興会 基盤研究 (C)

- 核膜脂質代謝制御の変化に伴う核膜ストレス発生機構の解析
小笠原裕太
- 46) 日本学術振興会 若手研究
細胞外 GAPDH の細胞増殖抑制活性を利用した抗がん剤の開発
吉田潤次郎
- 47) 日本学術振興会 若手研究
ミトコンドリアを標的とした安全性に優れた新規抗がん剤のリード創製
阿部 光
- 48) 日本学術振興会 若手研究
液-液相分離によって生じるオートファゴソーム形成場の高速 AFM による観察
能代大輔
- 49) 日本学術振興会 若手研究
Repurposing the novel DATB catalyst for the direct catalytic cross-coupling of
carboxylic acids
Opie Christopher
- 50) 日本学術振興会 若手研究
The Development of Direct Vinylogous Michael Addition of Butenolides to
Chromones and Its Application to the Total Synthesis of Natural Products
崔 進
- 51) 日本学術振興会 若手研究
低栄養環境で高発現するがん特異的代謝遺伝子とがん代謝リプログラミングに関
する研究
小野寺威文
- 52) 日本学術振興会 若手研究
Atg15 によるオートファゴソーム選択的な膜分解機構の解明
丸山達朗
- 53) 国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化(B))
モンゴルにおける小型反芻獣トキソプラズマ症のワクチン開発研究
二瓶浩一 (分担者)
- 54) 公益財団法人ハーモニック伊藤財団
オートファジーを特異的に阻害するステープルペプチドの創製
渡辺 匠
- 55) 岩城製薬株式会社
新規作用機序で抗がん活性を示すインターベノリン関連化合物の大量合成法開発
阿部 光
- 56) 公益財団法人エリザベス・アーノルド富士財団

- 難分解性トレハロース類縁体化合物によるでんぷんの老化抑制作用の検討
和田俊一
- 57) 公益財団法人武田科学振興財団
オートファジー関連膜の脂質輸送機構の解明
的場一晃
- 58) 公益財団法人武田科学振興財団
液-液相分離が関与する生命現象の解析技術の開発とその応用
野田展生
- 59) 公益財団法人武田科学振興財団
液滴選択的なオートファジーのメカニズムの解明
能代大輔
- 60) 公益財団法人金原一郎記念医学医療振興財団
肝臓間質細胞由来因子を標的とした大腸がん肝転移の治療戦略
大石智一
- 61) 公益財団法人内藤記念科学振興財団
高反応性活性種の触媒制御による重要医薬骨格構築法の開発
野田秀俊