

事業報告書の附属明細書

1. 薬剤の開発研究

(1) チルジピロシン (P-MT、製品名：Zuprevo)

本薬剤を有効成分とする製剤 Zuprevo は、平成 23 年に欧州でウシ呼吸器 (BRD) の予防・治療薬およびブタ呼吸器病 (SRD) の治療薬として、平成 24 年に米国とカナダでウシ呼吸器病 (BRD) の予防・治療薬として販売が開始された。平成 27 年 1 月には、欧州において SRD の予防薬および 4 週令未満への投与が追加承認された。(日吉支所)

(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、結核菌を用いて作用機序の解明を進め、本化合物がこれまでの抗結核薬とは異なる標的酵素を阻害することで、結核菌の細胞壁の新規合成が妨げられることを明らかにした。さらに引き続き、本化合物の大量供給法の確立に向けた検討を行っている。(生物活性研究部、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)

(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合成法をすでに確立した。さらに、工業的合成法の開発に向けて製造コスト削減に注力した複数の新規合成ルートの開拓を外国企業と進めた。(日吉支所、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、海外の大学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、さらにベータラクタム剤 (ペナム、セフェム、カルバペネム) と併用することで相乗的に強い抗菌活性を示すことを見いだした。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、日吉支所、動物施設、海外大学）

(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ない、有効性を確認した。（生物活性研究部、分子構造解析部、日吉支所、東工大、理研）

(6) スパニジン

ノルディックグループにより欧州で実施されていたウェゲナー肉腫に対する第 III 相臨床試験は中止となった。

2. 薬剤開発に向けた基礎研究

2.1 抗感染症薬

(1) 抗菌薬の探索研究

- 1) MRSA-VRE 評価系、アミノグリコシド耐性菌評価系、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。（生物活性研究部）
- 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探索及び新規誘導体の合成とその評価研究を行なった。（生物活性研究部、日吉支所、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なっている。（生物活性研究部、分子構造解析部、日吉支所、順天堂大）

- 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。動物実験の結果から今後の展開について検討している。(生物活性研究部、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。(生物活性研究部、独協医科大学)
 - 6) ピロリ菌および MRSA に対するマウスの感染治療実験系の構築を行っている。(動物施設、生物活性研究部)
- (2) 抗ウイルス薬の探索研究
- インフルエンザウイルスの 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は、宿主細胞には認められない特異な反応である。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。阻害活性を示す微生物培養物より新規化合物を同定した。(生物活性研究部、基盤生物研究部、北里大学)
- (3) 抗真菌薬の探索研究
- 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* で測定するアッセイ系を構築し、この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、基盤生物研究部、北里大学)
- (4) 抗 B 型肝炎ウイルス剤の探索研究
- B 型肝炎ウイルスのゲノム複製機構を阻害する化合物を探索するために、アデノウイルスベクターを用いたゲノム複製評価系を構築した。構築したアッセイ系を用いて、微生物培養液及び化合物ライブラリーのスクリーニングを行っている。(基盤生物研究部、東京大学・医科学研究所)
- (5) アミノ配糖体抗生物質の阻害機構に関する基礎研究
- アミノ配糖体抗生物質が引き起こす翻訳校正阻害の作用機序について詳細な知見を得るために、新生タンパク質への誤ったアミノ酸取り込みを定量的に評価出来

る実験系の構築を開始した。質量分析による直接検出と、レポータータンパク質の活性から見た間接的な検出の2つの系の構築を進めている。(基盤生物研究部、生物活性研究部)

2.2 抗がん剤

(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行い、有効な化合物を得た。(沼津支所、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なった。(生物活性研究部、沼津支所、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構造決定を行なっている。(生物活性研究部、沼津支所、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

前立腺がんに対して有効な新規化合物の作用機序を解析している。また誘導體合成を行い、構造活性相関を明らかにした。(生物活性研究部、沼津支所、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として **IL-6** を抑制する因子としてハウスキーピングタンパクの **GAPDH** をそれぞれ同定した。**GAPDH** については、抗がん活性を発揮する最小単位の同定を行っている。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、微生物代謝産物からマウスのゼノグラフトモデルで抗がん活性を示す新規化合物インターベノリンを発見した。インターベノリンの作用機構の解析を行っている。(生物活性研究部、沼津支所、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。ヒトキメラ化の検討を開始した。(沼津支所、国内企業、東北大学)

- (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。本活性物質については26年度特許申請を行った。今後、本活性物質の標的を明らかにし、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)

2.3 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連続的に利用し、天然物メンブレノン A, B (Membrenone A, B) の触媒的不斉合成を達成した。(有機合成研究部)
 - 2) 触媒的不斉シアノシリル化を利用し、抗真菌薬ラブコナゾール (Ravuconazole)、エフィナコナゾール (Efinaconazole) の迅速不斉合成を達成した。(有機合成研究部)
 - 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、カラム精製不要の Corey 中間体 (既知合成ルートにおけるタミフル前駆体) 調製プロトコルを確立した。一方で、プロセス移行には各工程の条件精査による一層のコスト削減が必要である。(有機合成研究部、国内企業、科学技術振興機構)
 - 4) 構造活性相関研究に応用可能なカプラザマイシン、およびカプラゾールの化学合成法を確立した。(有機合成研究部)
 - 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天然物 NBRI16716B 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、上記生物活性発現に必要な部分構造を明らかにした。(有機合成研究部、沼津支所)
- (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、前年度に多層カーボンナノチューブ固定型触媒を創製した。本固相触媒をカラムに充填し連続フロー合成での触媒的不斉ニトロアルドール反応の実施に成功した。(有機合成研究部)

- (3) α -チオメチル、 α -アジド官能基を有する 7-アザインドリンアミドを求核種前駆体とする触媒的不斉ダイレクトアルドール反応の開発に成功した。特に後者は光学活性 α -アミノ- β -ヒドロキシカルボン酸の合成に直結し、医薬品の不斉合成への応用が期待される。(有機合成研究部)
- (4) 7-アザインドリンアミドを利用して、 α - CF_3 エノラートの触媒的系中発生に初めて成功した。Boc イミンに対する触媒的不斉マンニッヒ型反応に適用し、 α - CF_3 - β -アミノカルボン酸誘導体の不斉合成法を確立した。(有機合成研究部)
- (5) 配位子デザインにより不斉触媒のナノチューブ固定化法を一般化し、ナノチューブ固定型 Er 触媒を用いたシアノケトンと Boc イミンのマンニッヒ型反応を開発した。本反応は連続フロー合成にも適用可能で 200 を越える TON を観測した。(有機合成研究部)

2.4 ウイルス疾患の発症機構解明の基礎研究およびその応用

(1) 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、研究を進めてきた。本年度までに細胞内移行性を有する新規の2つのPV外殻ペプチドを同定した。(基盤生物研究部)

- 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。(基盤生物研究部)

(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ことから、ウイルス出芽とゲノム分節の集合の関係について解析を行った。この結果、細胞膜上脂質ラフト画分において、従来の仮説と異なる分子機構でゲ

ノム分節が集合している事が明らかとなった。現在、脂質ラフト形成過程が抗インフルエンザ薬の標的となる可能性について検討を行っている。(基盤生物研究部)

(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 陽性者の血液中の感染細胞内における ST 検出法の開発とその解析を進めてきた。そしてこの評価系を用いて、残存感染細胞の挙動と病態の関係を示す以下の 3 つの事象を見出した。

1. 抗 HIV 療法の開始後に血漿中の HIV RNA 量が検出限界未満となり治療経過が順調と思われる患者のうち、56.3 %の患者で ST が検出された。
2. ST の発現量は、免疫力の指標である CD4+細胞数の少ない患者ほど多かった。また ST の検出が治療後も高いレベルで続く患者では、CD4+細胞数の回復が鈍いことが観察された。
3. ST の発現量は、免疫の活性化マーカーである CD8+T 細胞の HLA-DR+と強く相関することが観察された。

上記の成果については HIV 患者の新たな免疫状態の把握法として国内特許出願を行った。(基盤生物研究部)

(4) B 型肝炎ウイルス研究

B 型肝炎ウイルスのゲノム複製を駆動するウイルス因子や宿主因子の中から、新たな創薬標的分子を同定することを目的として、ゲノム複製に特化した培養細胞評価系を構築した。現在、構築した系を用いて化合物ライブラリーをスクリーニングし、ウイルスゲノム複製の分子基盤に迫るための化合物の取得を行っている。(基盤生物研究部、東京大学・医科学研究所)

2.5 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。Atg13 が二ヶ所で Atg17 に結合することで Atg1 複合体の高次多量体形成を促進することを見出した。この現象はオートファゴソーム形成の場である Pre-autophagosomal structure の中核形成を担うと考えられる。
- (2) アミノペプチダーゼ I (Ape1) はプロペプチド領域を用いて高次多量体を形成し、さらに受容体蛋白質 Atg19 によりプロペプチド領域が認識されることで、オートファゴソーム内に選択的に隔離される。プロペプチド領域の結晶構造を決定し、Ape1 の自己会合のメカニズムを明らかにした。さらにプロペプチド領域と Atg19

との複合体の結晶構造を決定し、Atg19が特異的にApe1を認識するメカニズムを明らかにした。

- (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複合体の結晶構造情報を用いて哺乳類細胞を用いた機能解析を行い、Atg101が哺乳類オートファジーで担う2つの新規機能を明らかにした。(分子構造研究部)

2.6 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) 昆虫の脱皮阻害評価系を構築し阻害剤のスクリーニングを行った。(生物活性研究部)
- (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。(生物活性研究部)

2.7 難治性神経筋疾患治療薬

難治性神経筋疾患に対する治療薬を目指した基盤研究

神経筋疾患に共通する病態の一つとして神経筋接合部の脆弱がある。本研究では、神経筋接合部の足場となるアセチルコリンレセプターの凝集活性を向上させる化合物を探索するセルベーススクリーニング系を構築し、微生物培養物を用いてスクリーニングを行っている。また、難治性神経筋疾患である脊髄性筋萎縮症原因遺伝子産物である SMN 蛋白質の新規測定法を開発し、その機能解析を基に薬剤探索スクリーニング系の構築を進めている。(基盤生物研究部、東京大学・医科学研究所、東京女子医科大学)

3. 生物資源供給、生理活性物質のライブラリー化

3.1 生物資源の供給

(1) 菌培養抽出液の提供

- 1) 放線菌と細菌を合わせて 1,289 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 10,928 サンプルを所内および所外の共同研究先へ提供した。(生物活性研究部、慶大、大阪市大、国内企業)
- 2) カビ由来培養液2,880サンプルを国内企業1社より導入し所内の各アッセイ系へ提供した。(生物活性研究部、国内企業)

- (2) 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、生物活性研究部)

3.2 ケミカルライブラリーの構築

- (1) これまで当研究所で単離同定された天然化合物および周辺化合物、新規合成物を中心にライブラリー化を行い、新たに1353物質を登録した。
- (2) 所内外へ化合物の供給を以下の通り行った。(同一物質の複数提供含む)
- ・ 所内 11サンプル(紛体)、53プレート(9865サンプル)
 - ・ 所外 0サンプル(紛体)、22プレート(1760サンプル)
- (3) 化合物の周辺情報を一括管理するため、データベースソフトを導入し、再登録作業を進めると同時に、化学構造不明のものは、適宜NMR、MSを測定する等情報の精査を実施中である。

3.3 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。

4. 環境関連

4.1 環境問題に対する微生物の利用

発電所等で陸揚げされたクラゲ類の処理の検討(分解と排水処理)を進めている。本事業の工業化に向けて、排水処理生物の安定的大量生産を達成した。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商品化した(生物活性研究部、国内企業)。本事業に関連した特許はすべて成立した(国内、国外は一部審査中)。

4.2 セシウム、ストロンチウムの防除剤の探索

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Norbadiione Aを著量単離し、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を示した。Norbadiione A生産菌を単離し、分子遺伝学的同定から*Pisolithus orientalis*であることを確認した。またこの担子菌の培養によりNorbadiione Aの発酵生産が可能であるというデータを得た。(知的財産情報部、国内大学)

5. 知的財産、広報事業

5.1 知的財産

本年度の特許出願数 8 件（国内特許 6 件、国外特許 2 件）であった。

5.2 広報事業

下記の媒体にて研究所の概要、研究内容、研究成果を発信した。本年度のニュースリリースおよび当研究所が取り上げられた新聞発表の詳細は別紙。

- ・年報
- ・パンフレット
- ・ホームページ
- ・ニュースリリース

6. 学術振興

6.1 教育および研究指導

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

(1) 教育

- ・ 校外学習の実施（研究職キャリアコア教育および所内見学）。東京都立葛飾総合高校 2 年生。（2014.4.18）
- ・ 早期体験学習の実施（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。（2014.6.19）
- ・ JST「中高生の科学部活動振興プログラム」を実施。春日部女子高等学校生。（2014.7.29）
- ・ 平成 26 年度目黒区第十中学校職場体験学習（2014.11.26～28）
- ・ 総合的な学習時間における訪問の実施「ミクロの世界と多方面のつながりについて」。秋田大学教育文化学部附属中学校生。（2014.12.3）

(2) 研究員の受け入れ

研究指導の本年度受け入れ状況を下記に記す。（うち海外からの受入数）

- | | | |
|--------------|--------|---|
| ・ 博士研究員 | 16 (8) | 名 |
| ・ 大学院生 | 4 | 名 |
| ・ 修士研究員 | 3 (2) | 名 |
| ・ 卒業研究生 | 6 | 名 |
| ・ JSPS 特別研究員 | 4(3) | 名 |

6.2 研究所講義

- 1) Exploiting the Reactivity of Hypervalent Bonds and Strained Rings for Reaction Discovery
Prof. Dr. Jérôme Waser (Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne)
於 微化研 (2014.7.1)
- 2) ゲノム対称構造からのゲノムデザイン
河野暢明 博士 (大阪大学・医学系研究科)
於 微化研 (2014.8.1)
- 3) 生命科学研究におけるリン酸化プロテオミクスー基礎と実際ー
小川覚之 博士 (東京大学大学院医学系研究科・細胞生物学)
於 微化研沼津支所 (2014.8.21)
- 4) アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法について
落合秀宣 博士 (産業医 あいクリニック)
於 微化研 (2014.9. 5)
- 5) Enzymes in Organic Synthesis: From Efficient Syntheses towards Chemoenzymatic One-Pot Processes
Prof. Harald Gröger (Bielefeld University, Germany)
於 微化研 (2014.10.24)
- 6) Improving Efficiency in Synthesis Through Multicatalyst Reactions.
Prof. Mark Lautens (University of Toronto, Canada)
於 微化研 (2014.10.30)
- 7) Fluorine Containing C-linked Gangliosides GM3 Analogues.
Go Hirai, Ph.D (Riken, Sodeoka Group)
於 微化研 (2014.11.14)

7. 研究助成

公益法人として、以下の助成を行った。

- ・ 慶應義塾大学工学部応用化学科
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
JA Medal 寄付金 100 千円

8. 梅澤濱夫記念館の利用促進

利用促進のため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
- ・ 展示物の拡充
- ・ 職場体験中学生の見学

9. 主要機器の使用状況

(1) 核磁気共鳴 (NMR) スペクトルの測定

微生物化学研究所 (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、2,303 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、16,715 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 1,121 件、1 次元炭素 13NMR スペクトルを 256 件、2 次元 NMR スペクトルを 395 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 1,390 件、1 次元炭素 13NMR スペクトルを 180 件、1 次元フッ素 19NMR スペクトルを 6 件、2 次元 NMR スペクトルを 530 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ュ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 6,043 件、プロテオミクスが 571 件であった。

日吉支所に設置されているサーモフィッシュ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 2,611 検体、LC/MS を 112 検体測定した。

(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、9,587 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、1,779 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 113 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 14 回、MPF-U3200L 型が 1 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。部品等製造中止後年数も経っており廃棄予定である。
- (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、18 回、3240 サンプル測定を行った。
- (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 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、26 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 12 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。

(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。

(13) 液体クロマトグラフィー/質量分析スペクトル (LC/MS/MS) の測定

沼津支所に平成 24 年 12 月導入のサーモフィッシャーサイエンティフィック社製 Q Exactive 質量分析計の本年度の測定数は 3,760 件であった。

10. 微生物化学研究等に関する国際交流

10.1 国際学会などに出席し、研究成果の発表および研究連絡・情報交換などを行った。

10.2 海外よりの来訪者

1) Prof. Dr. Jérôme Waser

Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, Switzerland

於 微化研 (2014.07.01)

2) Dr. 貫井.

於 微化研 (2014.07.11)

3) Dr. Nami Iwamoto

National Institutes of Health, Bethesda/USA

於 微化研 (2014.07.14)

4) Prof. Dr. Katsura Asano

Kansas State University, College of Arts and Sciences Division of Biology

於 微化研 (2014.07.15)

5) Dr. Satoko Yoshizawa

CNRS : フランス国立科学研究センター

於 微化研 (2014.07.30)

6) Dr. Daijie Chen

China State Institute of Pharmaceutical Industry, Vice President

於 微化研 (2014.09.04)

- 7) Prof. Harald Gröger
Bielefeld University, Germany
於 微化研 (2014.10.24)
- 8) Prof. Mark Lautens
University of Toronto, Canada
於 微化研 (2014.10.30)
- 9) Ph.D.,PMP Meng Liping
China State Institute of Pharmaceutical Industry
於 微化研 (2014.11.26)
- 10) Ph.D. Associate Professor Xunting Zeng
Shanghai Clinical Research Organization for Medicines
於 微化研 (2014.11.26)
- 11) Prof. Ph.D. Xiao Xuhua
China State Institute of Pharmaceutical Industr
於 微化研 (2014.11.26)
- 12) Liu Quanhai
Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
於 微化研 (2014.11.26)
- 13) Joanne Xia Jiang
INNOSTAR
於 微化研 (2014.11.26)
- 14) Associate Prof. Sophie
National Pharmaceutical Engineering Research Center
於 微化研 (2014.11.26)
- 15) Ph.D. Steven Reed
IDRI
於 微化研 (2015.01.23)

11. 対外的な研究発表 (論文、学会発表、新聞報道、受賞等の詳細は別紙に添付した。)

11.1	学会雑誌などの発表論文	34 報
11.2	招待講演	28 件
11.3	学会発表	65 件
11.4	特許出願 国内特許	6 件
	特許出願 国外特許	2 件
11.5	受賞	4 件

別紙

(1) 学会雑誌などの発表論文

- 1) A designed amide as aldol donor in the direct catalytic asymmetric aldol reaction.
K. Weidner, N. Kumagai, M. Shibasaki
Angew. Chem., Int., Ed. 53, 6150-6154, 2014
- 2) Inhibition of protein SUMOylation by davidiin, an ellagitannin from *Davidia involucrate*.
M. Takemoto, Y. Kawamura, M. Hirohama, Y. Yamaguchi, H. Handa, H. Saitoh, Y. Nakao, M. Kawada, K. Khalid, H. Koshino, K. Kimura, A. Ito, M. Yoshida
J. Antibiot., 67, 335-338, 2014
- 3) Proteomic Profiling of Autophagosome Cargo in *Saccharomyces cerevisiae*.
K. Suzuki, S. Nakamura, M. Morimoto, K. Fujii, N.N. Noda, F. Inagaki, Y. Ohsumi
PLOS ONE, 9, e91651, 2014
- 4) Structural basis of starvation-induced assembly of the autophagy initiation complex.
Y. Fujioka, S.W. Suzuki, H. Yamamoto, C. Kondo-Kakuta, Y. Kimura, H. Hirano, R. Akada, F. Inagaki, Y. Ohsumi, N.N. Noda
Nat. Struct. Mol. Biol., 21, 513-521, 2014
- 5) Regiodivergent kinetic resolution of terminal and internal rac-aziridines with malonates under dinuclear Schiff base catalysis.
X. Yingjie, K. Kaneko, M. Kanai, M. Shibasaki, S. Matsunaga
J. Am. Chem. Soc., 136, 9190-9194, 2014
- 6) オートファジーの作動機構
野田展生、稲垣冬彦
実験医学, 32, 1612-1616, 2014
- 7) “CH- π hydrogen bonds in biological macromolecules” (“- π ”は π です。)
M. Nishio, Y. Umezawa, J. Fantini, M. S. Weiss, P. Chakrabarti
Phys.Chem.Chem.Phys., 16, 12648, 2014

- 8) Suppression of hepatitis C virus replication by cyclin-dependent Kinase inhibitors.
T. Munakata, M. Inada, Y. Tokunaga, T. Wakita, M. Kohara, A. Nomoto
Antivir. Res., 108, 79-87, 2014
- 9) Self-assembled asymmetric catalyst engaged in a continuous-flow platform: an *anti*-selective catalytic asymmetric nitroaldol reaction.
K. Hashimoto, N. Kumagai, M. Shibasaki
Org. Lett., 16, 3496-3499, 2014
- 10) A new cell line from the fat body of *Spodoptera litura* (Lepidoptera, Noctuidae) and detection of lysozyme activity release upon immune stimulation.
K. Tateishi, Y. Kasahara, K. Watanabe, N. Hosokawa, H. Doi, K. Nakajima, H. Adachi, A. Nomoto
In Vitro Cell Dev-An., 51, 15-18, 2014
- 11) 7SK small nuclear ribonucleoprotein complex is recruited to the HIV-1 promoter via short viral transcripts.
T. Mizutani, A. Ishizaka, Y. Suzuki, H. Iba
FBES Lett. 588, 1630-1636, 2014
- 12) Catalytic asymmetric total synthesis of (+)-Caprazol.
P. Gopinath, L. Wang, H. Abe, G. Ravi, T. Masuda, T. Watanabe, M. Shibasaki
Org. Lett., 16, 3364-3367, 2014
- 13) All-atom molecular dynamics calculation study of entire poliovirus empty capsids in solution.
Y. Andoh, N. Yoshii, A. Yamada, K. Fujimoto, H. Kojima, K. Mizutani, A. Nakagawa, A. Nomoto, S. Okazaki
J. Chem. Phys., 141, 165101, 2014
- 14) Direct catalytic addition of alkylnitriles to aldehydes by transition Metal/NHC complexes.
D. Sureshkumar, V. Ganesh, N. Kumagai, M. Shibasaki
Chem-Eur. J. 20, 15723-15726, 2014
- 15) Androprostamines A and B, the new anti-prostate cancer agents produced by *Streptomyces* sp. MK932-CF8.
Y. Yamazaki, T. Someno, M. Igarashi, N. Kinoshita, M. Hatano, M. Kawada, I. Momose, A. Nomoto
J. Antibiot., 68, 279-285, 2014

- 16) Antitumor effects of tyropeptin-boronic acid derivatives: New proteasome inhibitors.
I. Momose, H. Abe, T. Watanabe, SI. Ohba, K. Yamazaki, D. Dan, T. Yamori, T. Masuda, A. Nomoto
Cancer Sci., 105, 1609-1615, 2014
- 17) Synthesis of 17-membered azalides from a 16-membered macrolide utilizing amide-selective silane reduction
A. Seki, T. Mori, K. Sasaki, Y. Takahashi, T. Miyake, Y. Akamatsu
Med. Chem. Commun., 6, 581-585, 2015
- 18) Design and synthesis of a bis(hydroxyphenyl)diamide bearing a pendant thiazolium unit: application to the catalytic asymmetric intramolecular Stetter reaction.
Y. Bao, N. Kumagai M. Shibasaki
Tetrahedron: Asymmetry., 25, 1401-1408, 2014
- 19) Iterative direct aldol strategy for polypropionates: enantioselective total synthesis of (-)-membrenone A and B.
K. Alagiri, N. Kumagai, M. Shibasaki
Org. Lett., 16, 5301-5303, 2014
- 20) Iterative direct aldol strategy for polypropionates: enantioselective total synthesis of (-)-membrenone A and B.
K. Alagiri, N. Kumagai, M. Shibasaki
Org. Lett., 16, 5301-5303, 2014
- 21) Chromatography-free synthesis of Corey's intermediate for tamiflu.
M. Furutachi, N. Kumagai, T. Watanabe, M. Shibasaki
Tetrahedron., 70, 9113-9117, 2014
- 22) A novel evaluation method of survival motor neuron protein as a biomarker of spinal muscular atrophy by imaging flow cytometry.
M. Arakawa, R. Arakawa, S. Tatsumi, R. Aoki, K. Saito and A. Nomoto
Biochem. Biophys. Res. Commun., 453, 368-374, 2014
- 23) オートファゴソームの形成にかかわるタンパク質の構造と分子機能
野田展生、稲垣冬彦
領域融合レビュー, 3, e012, 2014
- 24) Catalytic generation of α -CF₃ enolate: direct catalytic asymmetric mannich-type reaction of α -CF₃ amide.
L. Yin, L. Brewitz, N. Kumagai and M. Shibasaki
J. Am. Chem. Soc., 136, 17958-17961, 2014

- 25) Complete stereochemistry and preliminary structure-activity relationship of rakicidin A, a hypoxia-selective cytotoxin from micromonospora sp.
N. Oku, S. Matoba, Y.M. Yamazaki, R. Shimasaki, S. Miyanaga, Y. Igarashi.
J. Nat. Prod., 77, 2561-2565, 2014
- 26) Recent advances in catalytic asymmetric C–C bond-forming reactions to ketimines promoted by metal-based catalysts.
N. Kumagai, M. Shibasaki
Bull. Chem. Soc. Jpn., 88, 503–517, 2015
- 27) Natural lipopeptide antibiotic tripropeptin C revitalizes and synergistically potentiates the activity of beta-lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.
H. Hashizume, Y. Takahashi, S. Harada and A. Nomoto
J. Antibiot., 2015, in press.
- 28) A carbon nanotube confinement strategy to implement homogeneous asymmetric catalysis in the solid phase.
K. Hashimoto, N. Kumagai and M. Shibasaki
Chem. Eur. J., 21,4262-4266, 2015
- 29) Catalytic asymmetric Mannich-type reaction of *N*-alkylidene α -aminoacetonitrile to ketimines.
S. Lin, Y. Kawato, N. Kumagai, M. Shibasaki.
Angew. Chem., Int. Ed., 54, 5183-5186, 2015
- 30) Quinofuracins A-E, produced by the fungus *staphylotrichum boninense* PF1444, show p53-dependent growth suppression.
D. Tatsuda, I. Momose, T. Someno, R. Sawa, Y. Kubota, M. Iijima,
T. Kunisada, T. Watanabe, M. Shibasaki, A. Nomoto
J Nat Prod., 2015, in press.
- 31) Direct catalytic asymmetric aldol reaction of α -N₃ amide.
K. Weidner, Z. Sun, N. Kumagai and M. Shibasaki.
Angew. Chem. Int. Ed., 2015, in press.
- 32) Mechanisms of autophagy.
N.N. Noda and F. Inagaki.
Annu. Rev. Biophys., 2015, in press.
- 33) New metastatic model of human small-cell lung cancer by orthotopic transplantation in mice.
S. Sakamoto, H. Inoue, S. Ohba, Y. Kohda, I. Usami, T. Masuda, M. Kawada,
A. Nomoto

Cancer Sci., 2015, in press.

- 34) Direct catalytic asymmetric mannich-type reaction of benzylisocyanide:
stereoselective synthesis of 1,2-diarylethylenediamines.

K. Tamura, N. Kumagai and M. Shibasaki

Eur. J. Org. Chem., 2015, in press

(2) 著書・編集・監修等

- 1) ウォーレン有機化学 上 (第2版)
柴崎正勝 監訳
東京化学同人(2014)
- 2) 微生物図鑑 培養・同定と汚染制御 Vol. 1 真菌
野本明男
サイエンス&テクノロジー株式会社 (2014)
- 3) 歴代日本薬局方収載 生薬大辞典 (推薦文執筆)
柴崎正勝
株式会社 ガイアブックス (2015)
- 4) 化学構造と薬理作用—医薬品を化学的に読む— (第2版)
柴崎正勝
廣川書店 (2015)

(3) 招待講演

- 1) 慶応義塾大学理工学部 生物化学研究室 25周年記念シンポジウム
「新しいコンセプトに基づく抗がん剤を目指して」
川田学
2014年4月26日 (慶應義塾大学矢上キャンパス/横浜)
- 2) 第84回実験結核研究会
「ポリオウイルスの病原性と地球上からの根絶計画」
野本明男
2014年5月8日 (長良川国際会議場/岐阜)
- 3) The 4th Asia Pacific Protein Association Conference
Structural basis of autophagy initiation by starvation.
Yuko Fujioka, Sho W. Suzuki, Hayashi Yamamoto, Chika Kondo-Kakuta,
Yayoi Kimura, Hisashi Hirano, Rinji Akada, Fuyuhiko Inagaki, Yoshinori
Ohsumi, Nobuo N. Noda

- 2014年5月18日(濟州島/韓国)
- 4) 第14回日本蛋白質科学会年会
「PAS (pre-autophagosomal structure) 形成機構の解明」
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
2014年6月25日(横浜)
 - 5) TSRC The Future of Asymmetric Catalysis 2014
Recent progress in catalyzed by chiral N,N'-dioxide-metal complexes.
Masakatsu Shibasaki
2014年6月27日(Denver/Colorado)
 - 6) 日本放線菌学会浜田賞受賞講演
「放線菌をはじめとする土壌細菌由来の有用抗菌抗生物質の探索と作用機序解析」
橋爪秀樹
2014年6月19日(つくばカピオ/つくば)
 - 7) University of Toronto 講演会
Exploration of Cooperative Asymmetric Catalysis Toward Efficient Synthesis of Therapeutics.
Naoya Kumagai
2014年7月4日(Toronto/Canada)
 - 8) Montreal University 講演会
Exploration of Cooperative Asymmetric Catalysis Toward Efficient Synthesis of Therapeutics.
Naoya Kumagai
2014年7月14日(Montreal/Canada)
 - 9) McGill University 講演会
Exploration of Cooperative Asymmetric Catalysis Toward Efficient Synthesis of Therapeutic.
Naoya Kumagai
2014年7月15日(Montreal/Canada)
 - 10) 23rd Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography
Structural insights into ubiquitin-like modifications essential for autophagy.
Nobuo N. Noda
2014年8月7日(Montreal/Canada)
 - 11) KTH Royal Institute of Technology 講演会
Exploration of Cooperative Asymmetric Catalysis Toward the Efficient

Synthesis of Therapeutics.

Naoya Kumagai

2014年9月5日 (Stockholm/Sweden)

12) ESPCI ParisTech 講演会

Exploration of Cooperative Asymmetric Catalysis Toward the Efficient Synthesis of Therapeutics.

Naoya Kumagai

2014年9月12日 (Paris/France)

13) Max Planck Institute 講演会

Exploration of Cooperative Asymmetric Catalysis Toward the Efficient Synthesis of Therapeutics.

Naoya Kumagai

2014年9月16日 (Düsseldorf/Germany)

14) ドイツ薬学会基調講演 シンポジウム

Recent Progress in Cooperative Asymmetric Catalysis.

柴崎正勝

2014年9月25日 (Frankfurt/Germany)

15) CRC International Symposium Chicago

Recent Progress in Cooperative Asymmetric Catalysis.

柴崎正勝

2014年10月4日 (Chicago/USA)

16) 三井化学特別企画 触媒科学フォーラム 触媒科学最前線触媒科学奨励受賞講演

Development of Cooperative Asymmetric Catalysts and their Application to the Streamlined Enantioselective Synthesis of Pharmaceuticals.

熊谷直哉

2014年10月14日 (タワーホール船堀/東京)

17) 第9回有機化学系教科担当教員会議特別講演

「薬剤師としての基本知識は有機化学」

柴崎正勝

2014年11月9日 (東北薬科大学/仙台)

18) 第8回オートファジー研究会

「Atg1複合体の構造基盤」

野田展生

2014年11月10日 (札幌)

19) 13th Symposium on Chemical Approaches to Chirality

Recent Progress in Cooperative Asymmetric Catalysis.

- 柴崎正勝
2014年11月12日(東京理科大)
- 20) JSPS 中国同窓会 2014 シンポジウム
Discovery of antitumor natural compounds modulating the tumor-stromal cell interactions.
川田学
2014年11月30日(天津/中国)
- 21) 日本薬学会九州支部特別講演
「原子効率と医薬品合成」
柴崎 正勝
2014年12月6日(福岡)
- 22) The 13th Eurasia Conference on Chemical Science
Recent Progress in Cooperative Asymmetric Catalysis.
柴崎正勝
2014年12月16日(Bangalore/India)
- 23) 2014 Northeastern Asian Symposium on Autophagy
Structure and regulation of the autophagy initiation complex.
Nobuo N. Noda
2014年12月19日(釜山/韓国)
- 24) ファインケミカルズ研究会第88回例会
Recent Progress in Cooperative Asymmetric Catalysis.
柴崎正勝
2015年2月26日(大阪国際交流センター)
- 25) 第20回有機元素化学セミナー
「協奏機能型不斉触媒の開発と医薬品合成への応用」
中央大学理工学部 第20回有機元素化学セミナー
熊谷直哉
2015年3月7日(中央大学理工学部/東京)
- 26) 日本薬学会第135年会
International Symposium for Medicinal Sciences
CPZEN-45, As a Promising Drug Candidate for Treating Extremely Drug-Resistant Tuberculosis (XDR-TB): Synthesis, Activity and Mode of Action.
Kazushige Sasaki, Yoshimasa Ishizaki, Yoshiaki Takahashi, Masayuki Igarashi, Toshiaki Miyake, Masaji Okada, Norio Doi, Patrick J. Brennan, Yuzuru Akamatsu, Akio Nomoto
2015年3月27日(神戸)

- 27) 日本薬学会第 135 年会
International Symposium for Medicinal Science
Intervenolin, a new antitumor compound with anti-*Helicobacter pylori*
activity, from *Nocardia* sp. ML96-86F2.
Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Shunichi Ohba, Masaki Hatano, Masahide
Amemiya, Chigusa Hayashi, Ihomi Usami, Junya Yoshida, Takumi
Watanabe, Masayuki Igarashi, Tohru Masuda, Masakatsu Shibasaki, Akio
Nomoto.
2015 年 3 月 27 日 (神戸)
- 28) 日本化学会第 95 春期年会
特別企画 分子空間科学に基づいた精密有機合成と機能性材料の創製
「医薬品の効率的な不斉合成を志向した協奏機能型不斉触媒の開発」
熊谷直哉
2015 年 3 月 29 日 (日本大学/千葉)

(4) 学会発表

- 1) 化学療法基盤支援活動第 3 回シンポジウム
「化学療法基盤支援活動が無償配布する化合物ライブラリー」
川田学
2014 年 5 月 12 日 (万国津梁館/名護市、沖縄)
- 2) 23rd French-Japan Symposium on Medicinal and Fine Chemistry
Self-assembling Nd/Na heterobimetallic asymmetric catalyst confined in carbon
nanotube network.
Naoya Kumagai, Takanori Ogawa, Masakatsu Shibasaki
2013 年 5 月 13 日 (長崎)
- 3) 2013 KSBMB Annual Meeting
Structural insights into ubiquitin-like modifications essential for autophagy.
野田展生
2013 年 5 月 15 日 (ソウル)
- 4) 第 105 回有機合成シンポジウム
A newly designed amide as aldol donor in the direct catalytic asymmetric aldol
reaction.
Karin Weidner, 熊谷直哉, 柴崎正勝
2014 年 6 月 10 日 (東工大大岡山キャンパス/東京)
- 5) 第 18 回日本がん分子標的治療学会学術集会
「新規抗 CXADR 抗体による制がん作用の検討」

川田 学、井上裕幸、梶川益紀、杉浦雅仁、坂本修一、浦野咲子、増田 徹、
野本明男

2014年6月26日(仙台)

6) 第18回日本がん分子標的治療学会学術集会

「p53-Mdm2 結合阻害剤 geraniin の *in vivo* 抗腫瘍効果と転移抑制の解析」

立田大輔、大庭俊一、飯島正富、百瀬功、野本明男

2014年6月26日(仙台)

7) 第18回日本がん分子標的治療学会学術集会

「新規化合物 intervenolin は間質細胞に作用することでがん細胞の増殖を阻害する」

吉田潤次郎、井上裕幸、大庭俊一、雨宮昌秀、増田徹、川田学、野本明男

2014年6月26日(仙台)

8) 19th International Symposium on Homogeneous Catalysis

Nd/Na heterobimetallic catalyst confined in carbon nanotube network for
anti-selective catalytic asymmetric nitroaldol reaction.

Naoya Kumagai, Kazuki Hashimoto, Masakatsu Shibasaki

2014年7月10日(Ottawa Convention Center/Canada)

9) 19th International Symposium on Homogeneous Catalysis

Catalytic asymmetric aldol reactions for the enantioselective total synthesis of
Thuggacin B.

Akinobu Matsuzawa, Christopher Opie, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki

2014年7月10日(Ottawa Convention Center/Canada)

10) 第23回日本がん転移学会学術集会

「ヒト小細胞肺癌由来の高転移性細胞に対する新規抗 CXADR 抗体の制がん活性の
検討」

坂本修一、井上裕幸、梶川益紀、杉浦雅仁、浦野咲子、大庭俊一、宇佐美伊保美、
川田学、野本明男

2014年7月10日(金沢)

11) 第41回 BMS コンファレンス

「深海底泥棲 Micromonospora 属放線菌と陸棲 Micromonospora 属放線菌の多様
性」

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

2014年7月8日(石川)

12) 第16回日本 RNA 学会

「インフルエンザウイルス分節化ゲノム RNA 集合および子孫ウイルス出芽における
ウイルス膜タンパク質の機能解析」

滝沢 直己、野本 明男

2014年7月23日(名古屋)

- 13) 23rd Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography Structure basis for E2-E3 interaction in the plant Atg conjugation system.
Kazuaki Matoba, Yuko Fujioka, Machiko Sakoh-Nakatogawa, Hitoshi Nakatogawa, Yoshinori Ohsumi, Nobuo N. Noda
2014年8月6-8日(Montreal/Canada)
- 14) ISACS 2014
Efficient construction of tetrasubstituted stereogenic centers via cooperative asymmetric catalysis under proton-transfer conditions.
Liang Yin, Yasunari Otsuka, Hisashi Takada, Youmei Bao, Ryo Yazaki, Shinsuke Mouri, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki
2014年8月8日(Shanghai/China)
- 15) ISACS 2014
Efficient construction of tetrasubstituted stereogenic centers via cooperative asymmetric catalysis under proton-transfer conditions.
Liang Yin, Yasunari Otsuka, Hisashi Takada, Youmei Bao, Ryo Yazaki, Shinsuke Mouri, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki
2014年8月8日(Shanghai/China)
- 16) 5th EuCheMS Chemistry Congress
Catalytic Asymmetric Total Synthesis of (+)-Caprazol.
Takumi Watanabe, Purushothaman Gopinath, Lu Wang, Hikaru Abe, Takashi Masuda, Gandamala Ravi and Masakatsu Shibasaki
2014年9月2日(Istanbul/Turkey)
- 17) International Meeting of Molecular Biology of Hepatitis B Viruses.
Development of new methods to detect the replication HBV genome in the cells infected with adenovirus vectors expressing pregenome RNA.
Mariko Suzuki, Saki Kondo, Manabu Yamasaki, Yumi Kanegae, Akio Nomoto, Izumi Saito
2014年9月3-6日(San Francisco/USA)
- 18) 平成26年度 文科省科研費 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』 がん若手研究者ワークショップ
「新規化合物 intervenolin は間質細胞に作用することでがん細胞の増殖を阻害する」
吉田潤次郎、井上裕幸、大庭俊一、雨宮昌秀、増田徹、川田学、野本明男
2014年9月4日(蓼科/長野)
- 19) 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy

- (ICAAC 2014)
Combination Effect of Natural Lipopeptide Tripropeptin C and Clinically Important Drugs against MRSA and VRE.
Hideki Hashizume, Yoshiaki Takahashi, Shigeko Harada & Akio Nomoto
2014年9月6日 (Walter E. Washington Convention Center/ Washigton, DC)
- 20) 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC 2014)
In vitro and in vivo evaluation of amycolamicin against clostridium difficile.
Masayuki Igarashi, Chigusa Hayashi, Maya Umekita, Tohru Masuda, Ryuichi Sawa, Akio Nomoto
2014年9月6日 (Walter E. Washington Convention Center/ Washigton, DC)
- 21) 23th EFMC International Symposium on Medicinal Chemistry
Synthesis and Antitumor Activity of Intervenolin and its Derivatives.
Hikaru Abe, Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Shun-ichi Ohba, Tohru Masuda, Akio Nomoto, Takumi Watanabe and Masakatsu Shibasaki
2014年9月8日 (Lisboa/República Portuguesa)
- 22) 8th Asian European Symposium on Metal-Mediated Efficient Organic Synthesis
Enantioselective Syntheses of Anti-Fungal Agents.
Keiji Tamura, Makoto Furutachi, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki
2014年9月8日 (Izmir/Turkey)
- 23) 8th Asian European Symposium on Metal-Mediated Efficient Organic Synthesis
anti-Selective Catalytic Asymmetric Nitroaldol Reaction in a Continuous-Flow Platform
Naoya Kumagai, Kazuki Hashimoto, Masakatsu Shibasaki
2014年9月8日 (Izmir/Turkey)
- 24) 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC 2014)
A Semisynthetic Antitubercular Agent CPZEN-45 Inhibits the GlcNAc-1-phosphate Transferase WecA, Involved in Mycobacterial Arabinogalactan Biosynthesis.
Yoshimasa Ishizaki, Venugopal Pujari, Chigusa Hayashi, Kunio Inoue, Masayuki Igarashi, Yoshiaki Takahashi, Dean C. Crick, Patrick J. Brennan, Akio Nomoto
2014年9月9日 (Walter E. Washington Convention Center/ Washigton, DC)
- 25) 4th international influenza meeting
Influenza A virus HA and M2 proteins are required for normal budding and

genome packaging but not for normal segmented genome assembly.

Naoki Takizawa, Fumitaka Momose, Hiyori Haraguchi, Yuko Morikawa,
Akio Nomoto

2014年9月22-23日 (Münster/Germany)

26) TECHINNOVATION 2014 (アジア技術展覧会)

A Novel Method for Monitoring Residual HIV Burden in HAART Patients.

Tadashi Shimooka (JST), Aya Ishizaka, Akio Nomoto, Taketoshi Mizutani

27) 第73回日本癌学会学術総会

「新規抗癌剤 androprostamine の抗腫瘍効果」

山崎洋子、増田徹、川田学、百瀬功、野本明男

2014年9月26日(横浜)

28) 第73回日本癌学会学術総会

「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、梶川益紀、杉浦雅仁、浦野咲子、幸田泰子、
宇佐美伊保美、増田徹、野本明男

2014年9月26日(横浜)

29) 第73回日本癌学会学術総会

「骨肉腫に対する geraniin の腫瘍抑制効果」

立田大輔、大庭俊一、梅沢洋二、百瀬功、飯島正富、野本明男

2014年9月26日(横浜)

30) 第73回日本癌学会学術総会

「抗癌活性を有する新規 CXADR 抗体の開発」

川田学、井上裕幸、梶川益紀、杉浦雅仁、坂本修一、浦野咲子、増田徹、野本明男

2014年9月27日(横浜)

31) 第73回日本癌学会学術総会

「新規化合物 intervenolin は間質細胞を介してがん細胞の増殖を阻害する」

吉田潤次郎、井上裕幸、大庭俊一、雨宮昌秀、増田徹、阿部光、渡辺匠、柴崎正勝、
川田学、野本明男

2014年9月27日(横浜)

32) 第56回天然有機化合物討論会

「*Staphylotrichum boninense* PF1444 株の生産する新規化合物キノフラシンの
単離構造決定」

百瀬功、立田大輔、染野哲也、澤竜一、久保田由美子、山崎洋子、飯島正富、
渡辺匠、國定孝夫、柴崎正勝、野本明男

2014年10月15日(高知)

33) 第56回天然有機化合物討論会

- 「カプラザマイシン類の合成研究：(+)-カプラゾールの触媒的不斉全合成」
渡辺匠、Gopinath Purushothaman、Lu Wang、阿部光、Ravi Gandamala、
舩田岳史、柴崎正勝
- 34) 第8回オートファジー研究会
「オートファジー始動複合体の形成の構造基盤」
藤岡優子、山本林、鈴木翔、能代大輔、安藤敏夫、大隅良典、野田展生
2014年11月10日(札幌)
- 35) 第8回オートファジー研究会
「Atg12結合モチーフを介したAtg3-Atg12間相互作用の構造基盤」
的場一晃、藤岡優子、中戸川万智子、中戸川仁、大隅良典、稲垣冬彦、野田展生
2014年11月10日(札幌)
- 36) 第8回オートファジー研究会
「分裂酵母Atg101-Atg13複合体の構造解析」
鈴木浩典、貝塚剛志、水島昇、野田展生
2014年11月9-10日(札幌)
- 37) 第62回日本ウイルス学会学術集会
「インフルエンザウイルスのキャップ依存エンドヌクレアーゼを阻害する微生物由来天然化合物の探索」
山崎 学、五十嵐 雅之、澤 竜一、野坂 千里、梅北 まや、滝沢 直己、加藤 平、
水本 清久、野本 明男
2014年11月11日(横浜)
- 38) 第62回日本ウイルス学会学術集会
「HIV-1 残存感染細胞の活性と免疫活性化との相関」
石坂彩、佐藤秀憲、立川(川名)愛、中村仁美、古賀道子、細谷紀彰、鯉淵智彦、
野本明男、岩本愛吉、水谷壮利
2014年11月12日(横浜)
- 39) 26th EORTC-NCI-AACR Symposium on “Molecular Targets and Cancer Therapeutics”
“Development of a novel anti-tumor antibody targeting CXADR”
Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Masanori Kajikawa, Masahito Sugiura,
Shuichi Sakamoto, Sakiko Urano, Tohru Masuda, Akio Nomoto
2014年11月21日(バルセロナ/スペイン)
- 40) 第37回日本分子生物学会年会
「アデノウイルスベクターを用いた定量的HBV複製ccc及びrcゲノム検出法の開発」
近藤小貴、鈴木まりこ、山崎学、鐘ヶ江裕美、野本明男、斎藤泉

2014年11月26日(横浜)

- 41) 第28回日本エイズ学会学術集会

「HIV-1 残存感染細胞の活性を測ることの意義」

石坂彩、佐藤秀憲、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

2014年12月3日(大阪)

- 42) The 19th Japanese foundation for Cancer Research International Symposium on Cancer Chemotherapy.

Anti-tumor effect of a novel antibody against a human membrane protein CXADR.

Shuichi Sakamoto, Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Masunori Kajikawa, Masahito Sugiura, Sakiko Urano, Shunichi Ohba, Ihomi Usami, Tohru Masuda, Akio Nomoto

2014年12月10日(東京)

- 43) 7th International Symposium on Autophagy

Structural basis of the autophagy-initiating Atg1 complex.

Nobuo N. Noda,

2015年3月22日(Huangshan/China)

- 44) 日本薬学会第135年会

「ベンジルイソシアニドを求核剤とした触媒的不斉 Mannich 型反応の開発」

田村圭司、熊谷直哉、柴崎正勝

2015年3月26日(神戸)

- 45) 日本薬学会第135年会

Stereodivergent Synthesis of α -Azido- β -Hydroxy Amides by Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reaction.

Karin Weidner, 孫仲冬, 熊谷直哉, 柴崎正勝

2015年3月26日(神戸)

- 46) 日本薬学会第135年会

Catalytic Generation of α -CF₃ Enolate: Direct Catalytic Asymmetric Mannich-type Reaction of α -CF₃ Amide.

Lennart Brewitz, 殷亮, 熊谷直哉, 柴崎正勝

2015年3月26日(神戸)

- 47) 日本薬学会第135年会

Enantioselective Cyanoalkylation of Aldehydes using Rh(I)/NHC Catalyzed Activation of Alkyl nitriles.

Sureshkumar Devarajulu, Venkataraman Ganesh, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki

2015年3月26日(神戸)

48) 日本薬学会第135年会

Development of an on-off dynamic catalyst via photoisomeriation, incorporating a novel intramolecular hydrogen bond array.

Christopher Roderick Opie, 熊谷直哉, 柴崎正勝

2015年3月27日(神戸)

49) 日本薬学会第135年会

「 α -CF₃基を有するアミドの触媒的不斉ダイレクトアルドール反応」

松澤彰信、熊谷直哉、柴崎正勝

2015年3月27日(神戸)

50) 日本薬学会第135年会

Synthesis of a Novel N-Heterocyclic Carbene and Application to the Catalytic Asymmetric Intramolecular Stetter Reaction.

包友美, 熊谷直哉, 柴崎正勝

2015年3月27日(神戸)

51) 日本薬学会第135年会

「硝酸ネオジムを用いた Nd/Na 異種 2 核金属錯体調製の検討および活性評価」

齊藤誠、熊谷直哉、柴崎正勝

2015年3月27日(神戸)

52) 日本薬学会第135年会

Development of a conformationally flexible catalyst promoting mechanistically distinct reactions in a single medium.

Raphael Oriez, 熊谷直哉, 柴崎正勝

2015年3月27日(神戸)

53) 日本薬学会第135年会

「プロセス移行を目指したタミフルの合成研究: グルタミン酸ルートの最適化」

古舘信、熊谷直哉、渡辺匠、柴崎正勝

2015年3月27日(神戸)

54) 日本薬学会第135年会

「絶対配置の決定を目指した lentztrehalose の合成研究」

張明、和田俊一、渡辺匠、柴崎正勝

2015年3月27日(神戸)

55) 日本薬学会第135年会

「カプラザマイシン類の合成研究: (+)-カプラゾールの触媒的不斉全合成」

Gopinath Purushothaman, 阿部光, Lu Wang, Ravi Gandamala, 舛田岳史, 渡辺匠、柴崎正勝

2015年3月27日(神戸)

- 56) 日本薬学会第135年会
「カーボンナノチューブ固定型不斉固相触媒の開発と連続フロー合成への応用」
橋本和樹、熊谷直哉、柴崎正勝
2015年3月28日(神戸)
- 57) 日本薬学会第135年会
Direct Catalytic Asymmetric Mannich-type Reactions of Aliphatic Ketimines with α -Aminoacetonitrile.
林紹全、川戸勇士、熊谷直哉、柴崎正勝
2015年3月28日(神戸)
- 58) 日本薬学会第135年会
Enantioselective Total Synthesis of (-)-Membrenone A and B by Iterative Direct Aldol Reaction.
Alagiri Kaliyamoorthy, 林紹全, 熊谷直哉, 柴崎正勝
2015年3月28日(神戸)
- 59) 日本薬学会第135年会
「触媒的不斉アルキニル化反応を利用した NITD609 の不斉合成研究」
高田久嗣、熊谷直哉、柴崎正勝
2015年3月28日(神戸)
- 60) 日本薬学会第135年会
「Pd(II)触媒によるメチレン sp^3 炭素-水素結合活性化を利用したシクロアルキルアミンの cis-3-アリール化」
関淳、高橋良昭、三宅俊昭
- 61) 日本薬学会第135年会
「がん-間質相互作用に働く天然物 Leucinostatin A の触媒的不斉全合成研究」
阿部光、川田学、渡辺匠、柴崎正勝
2015年3月28日(神戸)
- 62) 日本薬学会第135年会
「海洋産マクロライド Spirastrellolide A の触媒的不斉全合成研究：C1-C15 ユニットの合成」
高田唯、古舘信、陳静波、渡辺匠、柴崎正勝
2015年3月28日(神戸)
- 63) 日本農芸化学会 2015年度大会
「イネ苗立枯細菌病菌 Burkholderia plantarii における三成分制御系 TroK, TroR1, TroR2 によるトロポロン合成制御システム」
三輪瞬平、吉岡誠訓、紀平絵梨、仲宗根薫、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

2015年3月28日(岡山)

64) 日本農芸化学会 2015年度大会

「細菌のヒスチジンキナーゼの Hbox を標的とする新規抗生物質 waldiomycin」

犬飼洋一、江口陽子、清水莉子、岡島俊英、梅北まや、五十嵐雅之、内海龍太郎

2015年3月29日(岡山)

65) 日本農芸化学会 2015年度大会

「Waldiomycin ヒスチジンキナーゼ EnvZ の DHp ドメイン間の相互作用」

清水莉子、江口陽子、犬飼洋一、栃尾尚哉、木川隆則、岡島俊英、梅北まや、

新家粧子、深溝慶、五十嵐雅之、内海龍太郎

2015年3月29日(岡山)

(5) ニュースリリース

1) 飢餓でオートファジーが誘導されるメカニズムを解明

分子構造解析部

2015年5月2日

(6) 新聞報道

1) 科学する人 植物使わずタミフル合成・柴崎正勝さん(2)

—大学で有機化学に興味—

静岡新聞 朝刊

2014年4月7日

2) 科学する人 植物使わずタミフル合成・柴崎正勝さん(3)

—廃棄物出ない触媒「遭遇」—

静岡新聞 朝刊

2014年4月14日

3) 桜満開の熊本で33年ぶり薬学祭典・柴崎正勝会頭

—「創薬・育薬」両輪を育成—

薬粧流通タイムズ

2014年4月15日

4) 柴崎正勝会頭が院生の研究奨励事業制度発表・柴崎正勝会頭

四年生卒も薬剤師受験

—六年生薬学科に学士入学で解決—

薬粧流通タイムズ

2014年4月15日

- 5) 科学する人 植物使わずタミフル合成・柴崎正勝さん (4)
－「グリーン化学」目指す－
静岡新聞 朝刊
2014年4月21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
2014年4月24日
- 7) 細胞の不要たんぱく質 分解の仕組み解明 微化研など
微生物化学研究所 野田展生 分子構造研究部
日本経済新聞 朝刊 (東京)
2014年5月27日
- 8) 「地域と世界に貢献」富山大薬学部創立120周年 発展へ決意新た
日本薬学会会頭 柴崎正勝
北日本新聞 朝刊 (富山)
2014年5月31日
- 9) 「くすりの富山と飛躍を」富大薬学部120周年祝う
日本薬学会会頭 柴崎正勝
富山新聞 朝刊 (富山)
2014年5月31日
- 10) 薬や治療法の開発に道 (コメント)
微生物化学研究会理事長 野本明男
西日本新聞 朝刊 (福岡)
2014年7月11日
- 11) 有機合成「もっと自在に」
微生物化学研究所長 柴崎正勝
毎日新聞
2014年12月4日

(7) 受賞

- 1) 2014年三井化学触媒科学奨励賞
協奏機能型不斉触媒の開発と医薬品の高効率不斉合成への応用
熊谷直哉
有機合成研究部
- 2) 日本放線菌学会 浜田賞
放線菌をはじめとする土壌細菌由来の有用抗菌抗生物質の探索と作用機序解析

橋爪秀樹

生物活性研究部

- 3) 第 18 回日本がん分子標的治療学会学術集会（仙台）優秀演題賞

新規抗 CXADR 抗体にがん作用の検討

川田学、井上裕幸、梶川益紀、杉浦雅仁、坂本修一、浦野咲子、増田徹、野本明男
沼津支所

- 4) Challenges in Organic Chemistry (ISACS14)

Organic Chemistry Frontiers Poster Prize

Liang Yin

有機合成研究部