

平成 29 年度 事業報告書
公益財団法人 微生物化学研究会

目次

平成 29 年度 事業報告書	1
事業報告書の附属明細書.....	8
1. 薬剤の開発研究.....	8
2. 薬剤開発に向けた基礎研究.....	9
2.1 抗感染症薬.....	9
2.2 抗がん剤.....	10
2.3 医薬品の全世界的供給を目指した合成.....	11
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.....	12
2.5 オートファジーの構造生物学的研究.....	12
2.6 昆虫プロジェクト.....	13
2.7 難治性神経筋疾患治療薬.....	13
2.8 機能的オリゴ糖類縁体化合物.....	13
3. 生物資源供給、生理活性物質のライブラリー化.....	13
3.1 生物資源の供給.....	13
3.2 ケミカルライブラリーの構築.....	14
3.3 菌ライブラリーの構築.....	14
4. 環境関連.....	14
4.1 環境問題に対する微生物の利用.....	15
5. 知的財産、広報事業.....	15
5.1 知的財産.....	15
5.2 広報事業.....	15
6. 学術振興.....	15
6.1 教育および研究指導.....	15
6.2 研究所講義.....	16
7. 研究助成.....	17
8. 梅澤濱夫記念館の利用促進.....	17
9. 主要機器の使用状況.....	17
10. 微生物化学研究等に関する国際交流.....	19
10.1 国際学会などへの出席（詳細は別紙に添付した）.....	19
10.2 海外よりの来訪者.....	19
11. 対外的な研究発表（一部詳細は別紙に添付した）.....	19
別紙.....	20
(1) 学会雑誌などへの発表論文.....	20
(2) 著書・編集・監修等.....	24

(3)	招待講演	24
(4)	学会発表	28
(5)	ニュースリリース	40
(6)	新聞報道等	41
(7)	受賞	41

平成 29 年度 事業報告書

自 平成 29 年 4 月 1 日

至 平成 30 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、アクリラルビシン、また農薬としてはカスガマイシンなど 14 種あり、既に世の中で幅広く使われてきたという成果と実績を持っている。

平成 27 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。平成 29 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せられるとともに、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事が出来た。

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非営利の企業および米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。さらに平成 27 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。引き続き世界各国への市場拡大および適用拡大が展開されている。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共に、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。

- (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、外国企業の参画も含め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開発研究が順調に進展したこと。
- (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た。さらに平成 27 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。本年度も各国への市場拡大および適応拡大に向け開発研究を実施したこと。
- (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いだされたこと。
- (5) アミドのエノラートの触媒的発生法をより一般化し、アミドの 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) カルボン酸とアミンの直接脱水縮合を促進する新規触媒を同定し、汎用性の高いアミド形成反応を確立したこと。
 - (7) 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。
 - (8) 以下の公的研究費を獲得したこと。
 - 1) 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
 - 2) 日本学術振興会 特別研究員奨励費
海洋産マクロライド leptolyngbyolide C の触媒的不斉全合成
柴崎正勝、Jin Cui
 - 3) 日本学術振興会 特別研究員奨励費
β2-アミノ酸の触媒的不斉合成
柴崎正勝、Yu Jin-Sheng
 - 4) 日本学術振興会 特別研究員奨励費
完全原子効率のハロゲン移動型触媒的不斉 C-C 結合形成反応の開拓
柴崎正勝、Pluta Roman Krzysztof
 - 5) 日本学術振興会 基盤研究 (C)
間質細胞に作用して抗がん活性を発揮する低分子化合物の開発とその作用機構の解明
川田学
 - 6) 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
 - 7) 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 (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)
 - 8) 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)
 - 9) 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 感染症実用化研究事業
超多剤耐性グラム陰性菌に有効な新規抗菌化合物の探索と創製
五十嵐雅之・高橋良昭 (分担者)
 - 10) 日本学術振興会 基盤研究 (C)

中分子天然物ロイシノスタチン A の触媒的不斉合成を基盤とした抗がん剤リード
の創製

渡辺匠

- 11) 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)
- 12) 日本学術振興会 基盤研究 (C)
がん特異的代謝機構に基づいた抗腫瘍薬の開発と応用
百瀬功
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 日本学術振興会 新学術領域研究
オートファジー研究の国際活動支援
野田展生 (分担者)
- 16) 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
抗生物質の標準品の分析・評価手法の標準化の検討に関する研究
澤 竜一 (分担者)
- 17) 日本学術振興会 新学術領域研究
アルキルニトリルの汎用炭素求核剤としての利用を可能にする新規触媒系の開拓
熊谷直哉
- 18) 日本学術振興会 基盤研究 (B)
協奏機能型触媒が拓くサステイナブルな直截型反応群の開発
熊谷直哉
- 19) 日本学術振興会 基盤研究 (C)
小細胞肺癌の遠隔転移形成機構の解析
坂本修一
- 20) 日本学術振興会 基盤研究 (C)
mRNA 前駆体制御機構を基盤とした脊髄性筋萎縮症の病態解明
荒川正行
- 21) 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業
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
験の実施研究

荒川正行（分担者）

- 22) 日本学術振興会 新学術領域研究
オートファジー始動複合体の作動状態の活写
藤岡優子
- 23) 日本学術振興会 基盤研究（C）
選択的オートファジーを制御する液胞膜因子の構造機能解析
藤岡優子
- 24) 日本学術振興会 基盤研究（C）
レンツトレハロースによるオートファジー誘導機構の解明と神経変性疾患治療薬
の開発
和田俊一
- 25) 日本学術振興会 基盤研究（C）
化学生物学に基づく B 型肝炎ウイルスゲノム複製機構における新規創薬標的分子
の探索
山崎学
- 26) 日本学術振興会 基盤研究（C）
新規低分子化合物 APA の前立腺癌におけるアンドロゲン依存増殖阻害機構の解
明
山崎洋子
- 27) 日本学術振興会 基盤研究（C）
βラクタム剤の抗 MRSA 活性を復活させるトリプロペプチン C の機序解明
橋爪秀樹
- 28) 日本学術振興会 基盤研究（C）
p53 依存的細胞死を誘導するがん治療薬の開発と薬効評価
立田大輔
- 29) 日本学術振興会 挑戦的萌芽
不活性メチレン炭素-水素結合活性化による環状化合物合成とその立体制御
関 淳
- 30) 日本学術振興会 若手研究（B）
上皮成長因子受容体変異体 vIII 発現細胞の分子標的薬リード創製と作用機序解明
木村智之
- 31) 日本学術振興会 若手研究（B）
オートファジーに必須な 6 回膜貫通型タンパク質 Atg9 の構造機能解析
的場一晃
- 32) 日本学術振興会 若手研究（B）
含フッ素 62-アミノ酸の触媒的不斉合成と機能評価

- 野田秀俊
- 33) 日本学術振興会 若手研究 (B)
バイメタリックな触媒による同時活性化を鍵とするアミドの不斉炭素-炭素結合形成反応
齊藤誠
- 34) 日本学術振興会 若手研究 (B)
哺乳類オートファジーに必須な巨大蛋白質 FIP200 の構造生物学的研究
鈴木浩典
- 35) 日本学術振興会 若手研究 (B)
がんエネルギー代謝を標的とする抗腫瘍化合物の探索および化学生物学的な作用機序解明
竹内倫文
- 36) 日本学術振興会 若手研究 (B)
栄養飢餓環境におけるがん特異的代謝リプログラミング機構の解明
小野寺威文
- 37) 日本学術振興会 若手研究 (B)
オートファゴソーム形成中間体の隔離膜凹面によるカーゴ集積機構についての解析
山崎章徳
- 38) 日本学術振興会 特別研究員奨励費
インフルエンザウイルスにおける複製忠実度を基盤としたウイルス集団の生存戦略の解明
森幸太郎
- 39) 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 感染症実用化研究事業
HBV ゲノムを多数同時切断し破壊する多重ガイド RNA 発現アデノベクター及びモニター用蛍光誘導 HBV ゲノムの開発
斎藤泉
- 40) 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 感染症実用化研究事業
迅速、確実な宿主ゲノム編集法の確立とそれを応用した HBV 宿主/制限因子の解明
斎藤泉
- 41) 日本学術振興会 基盤研究 (C)
CRISPR/Cas9 を用いたヒト生体免疫モデル動物の開発と麻疹ウイルス感染研究
中西友子
- 42) 日本学術振興会 基盤研究 (C)
ウイルス感染病態の進行におけるヘパラン硫酸とヘパラーナーゼ

- 安達勇光（分担者）
- 43) 公益財団法人 内藤記念科学振興財団
オートファジー始動キナーゼ Atg1 の分子基盤の解明
藤岡優子
 - 44) 公益財団法人 東京生化学研究会
オートファジーによるタンパク質の選択的分解機構の解明
野田展生
 - 45) 公益財団法人 国際科学技術財団
細胞の恒常性維持に関わる選択的オートファジーの構造基盤
鈴木浩典
 - 46) 公益財団法人 日本応用酵素協会
ピリミジン生合成系酵素を標的としたピロリ菌治療薬の開発
大石智一
 - 47) 公益財団法人 小林がん学術振興会
新規抗がん抗体抗 CXADR 抗体の開発基礎研究
川田学
 - 48) 公益財団法人 武田科学振興財団
Atg タンパク質群を標的としたオートファジー特異的制御剤の開発
野田展生
 - 49) 公益財団法人 持田記念医学薬学振興財団
オートファジー特異的結合システムの作動機構の解明と阻害剤開発
野田展生
 - 50) 公益財団法人 内藤記念科学振興財団
オートファジーの初期過程の生化学的解析
野田展生
 - 51) 公益財団法人 上原記念生命科学財団
オートファジーによるミトコンドリア分解の構造基盤
鈴木浩典
 - 52) 公益信託医用薬物研究奨励富岳基金
抗酸菌感染症薬の開発を志向した、抗酸菌に必須の酵素アラビノガラクトンリガ
ーゼ CpsA および Clp プロテアーゼの活性評価系の構築
石崎仁將

詳細内容は附属明細書に記載した。