

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。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、現在では世界 50 か国以上で販売されている。さらに、8 カ国へ承認申請が提出されており、現在、日本を含むアジアおよびラテンアメリカの規制当局によって審査中である。(知的財産情報室) (公 1)

(2) CPZEN-45

カプラザマイシン (Caprazamycin) 類の共通母核であるカプラゼンの誘導化により創製された 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。本化合物は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を妨げることを明らかにした。その安全性試験において、現在までに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、本化合物の抗結核薬としての実用化に向けて前臨床試験を継続した。さらに臨床試験の実施を見据えて、工業的な大量供給法の開発を外国企業と進めた。併せて、非結核性抗酸菌症に対する治療薬としての開発研究も継続して実施した。(第 2 生物活性研究部、創薬化学研究部、外国企業、米国国立衛生研究所、米国コロラド州立大学) (公 1)

(3) 新規アミノグリコシド誘導体

多くの耐性遺伝子を保有し既存の抗菌薬が無効であることからスーパー耐性菌と呼ばれるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) に有効な物質を目標とした合成的探索研究から新規アミノグリコシド誘導体を創製した。高次評価を進めた結果、誘導体の中でも特に、TS3112 は NDM-1 産生の CRE のみならずアミノグリコシド系抗生物質に高度耐性を示す 16S rRNA メチラーゼ産生菌を含む多くの多剤耐性グラム陰性菌に対して優れた活性を示すことを見出した。多剤耐性グラム陰性菌による難治性感染症の新しい治療薬としての開発を目指して、国内企業と TS3112 の共同開発研究を実施した。(創薬化学研究部、第 2 生物活性研究部、国内企業) (公 1)

(4) 多剤耐性菌に有効な抗菌薬

近年、多くの抗菌薬に耐性を示す多剤耐性菌による感染症が世界の公衆衛生

上の大きな問題となっており、抗菌薬の適正使用とともに多剤耐性菌に有効な抗菌薬の開発が強く望まれている。本年度より、特に多剤耐性化が問題となっている淋菌と腸内細菌科細菌などのグラム陰性耐性菌に焦点を当てた創薬研究プログラムを国内企業と共同で開始した。本年度は淋菌に対して優れた抗菌活性を示す二つの新規天然物の発見があり、その誘導体化を含めた創薬研究を実施した。(第2生物活性研究部、創薬化学研究部、国内企業)(公1)

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、多剤耐性淋菌評価系、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探索および評価を行った。(第2生物活性研究部)(公1)
- 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、天然からの新規アミノグリコシド系抗生物質の探索および新規誘導体の合成とその評価研究を行った。(第2生物活性研究部、創薬化学研究部、国立国際医療研究センター、国立感染症研究所)(公1)
- 3) 植物病に対して防除効果を示す細菌二成分制御系(**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。動物実験の結果などをもとに今後の展開について検討している。(第2生物活性研究部、岡山大学、近畿大学)(公1)
- 4) 放線菌の分子育種による抗生物質の生産性向上ならびに新規抗生物質の創生を進めている。うち1株について、遺伝子操作により抗生物質の産生量を高めることに成功している。(第2生物活性研究部)(公1)
- 5) 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を微化研ケミカルライブラリーおよび微生物ライブラリーより行った。また、多剤耐性グラム陰性菌に有効な新規抗菌化合物の精密重合による創製研究を国内企業と共同で実施した。(第2生物活性研究部、創薬化学研究部、国立感染症研究所、国内企業)(公1)
- 6) 果樹等に対する新規農薬の創製を目指し、アミノグリコシド系抗生物質を用いた合成的創薬研究を行った。(創薬化学研究部、第2生物活性研究部)(公1)
- 7) 抗酸菌に有効な薬剤の合成的探索研究
微化研所有のライブラリーから得られた天然物を母体とした構造活性相関研究により新たな抗酸菌症薬の探索を行っている(沼津支所、第2生物活性研

究部)。(公1)

- 8) 多剤耐性グラム陽性細菌に対する新規薬剤開発を目指して、最近の生育、病原性発言に重要な因子であり、かつヒトにホモログのない酵素群を網羅的にスクリーニングする探索系の構築を進めている。(第2生物活性研究部)
(公1)

- (2) 抗インフルエンザウイルス薬の探索研究

微化研所有ライブラリーからのスクリーニングにより得られたインフルエンザウイルスの増殖を阻害する化合物について誘導体展開および *in vivo*、*in vitro* におけるウイルス増殖阻害活性の評価を行った。(創薬化学研究部、第2生物活性研究部、第3生物活性研究部、沼津支所、動物施設、有機合成研究部、構造生物学研究部)(公1)

- (3) 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標的とする阻害剤を探索するために、アデノウイルスベクターによる複製評価系を用いて、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。阻害活性を示す化合物については作用機序を明らかにするとともに、ヒットした培養液については活性成分の精製・同定・作用機序解析を進めている。(第2生物活性研究部、第3生物活性研究部)(公1)

2.2 抗がん剤

- (1) 前立腺がんにも有効な化合物の探索

これまでに前立腺がんのアンドロゲン依存増殖に対する特異的な阻害物質を探索し、放線菌由来の新規化合物を得た。今回、本化合物はAR転写活性を阻害せずアントゴニストとして機能しないことを明らかにした。さらにマウスを用いた治療実験において抗腫瘍活性を示したが、体重減少が認められ腎毒性を示す可能性が示唆された。また誘導体の合成研究から活性と毒性の関連性を検討した。(沼津支所、動物施設、有機合成研究部)(公1)

- (2) 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。がん細胞の増殖を抑制する活性を見出したGAPDHについては、活性を発揮するペプチドの創製を行っている。胃がん細胞と間質細胞の共培養スクリーニング系から発見した新規化合物インターベノリンについては、抗がん活性の作用機構を明らかにし、高活性体の創製を行っている。また、顕著な抗ピロリ菌活性を示した誘導体については導出活動を行っている。一方、新たな展開として、がん転移およびがん幹細胞を制御する間

質細胞の分泌因子の同定を行っている。その中で、肝臓間質細胞が分泌する PAI-1(plasminogen activator inhibitor-1)が、大腸がんの増殖性の亢進に寄与することを見出した。(第1生物活性研究部、沼津支所、動物施設、有機合成研究部、東京薬科大学) (公1)

- (3) 独自の担がんモデルマウスを活用したがん分子標的治療シーズの探索
独自に開発した遠隔転移を頻発する小細胞肺がんの同所移植モデル等、複数の担がんモデルマウスを活用して新たながん分子標的治療シーズの探索を行った。具体的には、複数の遺伝子の転移への寄与について、少数のマウスを用いて *in vivo* でスクリーニングする手法を開発し、転移促進遺伝子候補を新たに同定した。(沼津支所) (公1)
- (4) 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。ヒトキメラ化抗体を大量調整し、動物モデルでの抗腫瘍活性を確認した。(第1生物活性研究部、沼津支所、国内企業、東北大学) (公1)
- (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がん原性 *EGFRvIII* 阻害物質スクリーニングを行い、低分子化合物を得た。活性物質の作用機構の解析を行っている。(第1生物活性研究部、有機合成研究部) (公1)
- (6) 変異型酵素を標的としたがん分子標的薬の探索
変異型酵素を発現したがん細胞に対して特異的に増殖阻害を有する化合物を見出した。本化合物は上記細胞を移植したマウスモデルにて明らかな抗腫瘍活性を示した。(沼津支所、分子構造解析室、第2生物活性研究部、東京大学医科学研究所) (公1)
- (7) がん特異的代謝機構を標的とした抗がん剤リード化合物の探索
がん細胞で発現が亢進している代謝経路を標的とした阻害剤を開発する目的で、ヒト組換えタンパク質を用いた酵素阻害剤の探索系を用いて、天然物由来の阻害剤のスクリーニングを実施した。(沼津支所) (公1)
- (8) がんの糖鎖を標的にした抗がん剤の探索研究
がん細胞表面や細胞外マトリックスのヘパラン硫酸糖鎖を水解するヘパラーナーゼは、がんの増殖・転移を抑制する標的として重要でありその阻害剤の探索系の構築を行い、阻害剤のスクリーニングを行った。(沼津支所) (公1)

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

がん-間質相互作用にはたらく天然物・ロイシノスタチン A の構造活性相関研究を行った。(有機合成研究部) (公 1)

- (2) 安価な $\text{NdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 、 NaO^tBu を触媒原料とする実用的な *anti* 選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応を用いて $\text{TON} > 1600$ を発現するフロー合成系を構築し、抗 COPD 薬 AZD5423 の実用的合成法を確立した。(有機合成研究部) (公 1)
- (3) アセトニトリルを直接求核種前駆体に用いる高難度反応の開発に挑み、ケチミンへの触媒的不斉 Mannich 型反応を達成した。生成物は合成化学的に有用な光学活性 α, α -2 置換アミノ酸誘導体に変換可能であった。(有機合成研究部) (公 1)
- (4) アミドのエノラートの触媒的発生法を応用展開し、 α -ハロゲン型アミドを適用する反応系を構築した。(有機合成研究部) (公 1)
- (5) カルボン酸とアミンからの脱水による触媒的なアミド形成反応に有効な新規ホウ素触媒骨格を見出し、条件最適化により広範な基質群に対して実用的な環境調和型アミド合成法を提供する事を確認した。(有機合成研究部) (公 1)

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) 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 ゲノムを持つことから、新たな創薬ターゲットとして、ウイルスゲノム RNA の 2 次構造解析および高次構造解析を行った。(第 3 生物活性研究部) (公 1)
- (2) 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、既存薬とは異なる治療戦略を提案することを目的として、阻害剤スクリーニングにて同定した化合物について、作用機序解析を行った。(第 3 生物活性研究部、第 2 生物活性研究部) (公 1)

2.5 オートファジーの構造生物学的研究

- (1) 液-液相分離を介した非膜型オルガネラの形成は、近年、生命科学・医薬学において注目を集めている。オートファゴソーム形成の場である PAS の性状解析を行い、PAS が液-液相分離で形成された液滴状の非膜型オルガネラの一つであることを証明した。さらにリン酸化による相分離の制御機構を明らかにし、それがオートファジーの始動を制御していることを示した。(構造生物学研究部) (公 1)
- (2) オートファジーがどのような状態のタンパク質を効率的に分解しているの

かこれまでわかっていなかった。モデルタンパク質に関する *in vitro* 再構成系を用いた解析により、選択的オートファジーは液-液相分離したタンパク質液滴を効率的な基質とすること、一方で変異などにより凝集化したタンパク質の分解は不得手であることを明らかにした。(構造生物学研究部) (公1)

- (3) Atg9はオートファゴソーム形成を担う主要Atgタンパク質のうち唯一の膜貫通型タンパク質であるが、構造と機能がわかっていなかった。クライオ電子顕微鏡を用いてAtg9の立体構造を決定することに成功し、2種類の特徴的なポアを有する新規フォールドを取ることを明らかにした。(構造生物学研究部) (公1)
- (4) ヒトAtg5を標的として開発されたステーブルペプチドとAtg5との親和性をITCを用いて決定した。さらにステーブルペプチド-Atg5複合体の共結晶化に成功し、その立体構造を決定した。(構造生物学研究部、有機合成研究部) (公1)

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

冬虫夏草などの昆虫病原糸状菌代謝産物からの生理活性物質の探索

- (1) 生理活性物質の探索源となる冬虫夏草を含む昆虫病原糸状菌の採取、分離、培養を行い、代謝産物をライブラリー化し供給している。培養抽出物 400 サンプルを所内の共同研究先へ提供し、適宜再培養サンプルも提供した。LC-MS をもちいたメタボロミクス解析により代謝産物のデータベース化を行った。また代謝産物の多様化の検討を行い、活性物質の合成、類縁体合成を行った。(沼津支所) (公1)

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

- (1) 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の探索スクリーニングを行い、有望な化合物であるかを検討している。また昨年度から引き続き微生物培養物から得られた有望なヒットブロス1株について、生産菌の培養、活性評価及び活性物質の精製と分析を行った。(第3生物活性研究部、構造生物学研究部、分子構造解析室、第2生物活性研究部、東京大学医科学研究所) (公1)
- (2) 難治性神経筋疾患である脊髄性筋萎縮症(SMA)の新しい治療法開発を目指した多施設共同医師主導治験の実施研究(日本医療研究開発機構・難治性実用化研究事業)に参画し、先行研究にてSMA原因遺伝子産物であるSMN蛋白質

の新規測定法を開発した。この測定法に基づいて、国内企業と医薬品診断薬を目指した共同開発を継続している。さらに、これらの研究を発展させた SMA 治療薬探索スクリーニング系の構築を進めている。(第 3 生物活性研究部、東京女子医科大学、国内企業) (公 1)

2.8 機能性オリゴ糖類縁体化合物

機能性オリゴ糖類縁体化合物の実用化に向けた検討

- (1) 酵素難分解性の trehalose 類縁体化合物の研究室レベルでの大量生産法を確立し、各種の誘導体化合物を合成した。これらについて、アルツハイマー病を中心とした神経変性疾患治療薬としての適性評価や、試薬や各種材料としての実用化に向けた検討を行っている。(第 1 生物活性研究部、第 2 生物活性研究部、動物施設、分子構造解析室、有機合成研究部) (公 1)

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

放線菌と細菌を合わせて 576 株について液体培養および固体培養、糸状菌 144 株について固体培養を行った。本培養液および培養抽出液 6,480 サンプルを所内および所外の共同研究先へ提供した。(第 1 生物研究活性部、第 2 生物活性研究部、第 3 生物活性研究部、沼津支所、慶応大学) (公 1)

- (2) 所内外へサンプルの再提供を以下の通り行った。(延べ数)

- ・ 所内 1,513 サンプル、うち 29 サンプルは再培養サンプル。
- ・ 所外 4 サンプル、うち 3 サンプルは再培養サンプル。

(第 1 生物研究活性部、第 2 生物活性研究部、第 3 生物活性研究部、沼津支所、帝京大、熊本大) (公 1)

- (3) 精密質量を用いた微生物培養物の LC/MS/MS データ解析について、精密質量・保持時間データベースの更新とともに MS/MS データベースの構築も行うことで培養液のメタボローム解析を行っている。(分子構造解析室、第 2 生物活性研究部) (公 1)

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 210 物質を登録した。(知的財産情報室) (公 1)
- (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 65 サンプル (粉体)、577 サンプル (DMSO 溶液)

- ・ 所外 51サンプル（粉体）、29サンプル（DMSO溶液）
（知的財産情報室）（公1）
- (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。（知的財産情報室）（公1）

3.3 菌ライブラリーの構築

新規分離株の収集として落葉およびアリからの分離の取り組みを継続しており、本年度は落葉から 228 株を取得した。落葉からの分離については運動性放線菌に加え、密度勾配遠心法による非運動性放線菌の分離を行った。分離株については 16S rDNA 部分配列取得を行い、それにより培養株の選別を行っている。

保存株の活用については、16S rRNA 遺伝子配列の大量取得法の検討を行うと同時に、保存株の復元、従来法による 16S rRNA 遺伝子配列の取得及びバーコード付きチューブへの再凍結保存を行っており、本年度は 2,438 株を処理し、2,253 株の配列決定を行った。さらに、配列情報から希少株と判断された株については順次、菌培養抽出液作製を行っている。（第 2 生物活性研究部）（公1）

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（分解と廃水処理）を進めている。微化研と電力会社の事業を仲介する環境関連会社には、特許を実施許諾し当該技術の利用、技術移転を行った。本事業に関連した特許はすべて成立した。

（国外は一部審査中）地方電力会社で大規模実証試験を行い、本事業の実用化の可能性が見出されたため、実用化に向けて検討を進めているところである。

（沼津支所、国内企業）（公1）

5. 知的財産、広報事業

5.1 知的財産

本年度の特許出願数 4 件（国内特許 2 件、国外特許 2 件）であった。（公1）

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等の詳細は別紙。

- ・パンフレット

- ・ホームページ
- ・ニュースリリース (公1)

5.3 試薬販売

保有する酵素阻害剤等の微生物由来生理活性物質について、国内外試薬メーカーを通じ販売を行っている。(収1) 本年度より国内試薬メーカーと共同での重要微生物由来生理活性物質の補填事業を開始した。(公1)

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。(公1)

(1) 教育

早期体験学習(研究職実地キャリア教育および所内見学等)

研究所見学: 慶応義塾大学薬学部1年生 微化研 37名 (2019.5.14)

研究所見学: 岡山県立津山高等学校2年生 微化研 30名 (2019.6.19)

研究所見学: 昭和薬科大学1年生 微化研 42名 (2019.10.23)

研究所見学: 沼津市第三中学校2年生 沼津支所 1名 (2019.10.24-25)

(公1)

(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 12(5)名
- ・ 大学院生 6名
- ・ 修士研究員 2(1)名
- ・ 卒業研究生 2名
- ・ JSPS 特別研究員 1(1)名 (公1)

6.2 研究所講義

(1) スフィンゴシン 1-リン酸 (S1P) 受容体を標的とした多発性硬化症経 治療薬- -フィンゴリモドの創製-

千葉健治 (田辺三菱製薬株式会社 創薬本部 フェロー)

於 微化研 (2019.4.16)

(2) Medicinal Chemistry Approach

-Strategies to solve issues and discover candidate drugs-

貫井齊治 (フナコシ株式会社)

於 微化研 (2019.5.31)

- (3) **Development of Molecular Transformations Based on Strong Reduction**
 野木馨介先生（京都大学大学院理学研究科化学専攻 有機化学研究室（依光 研究室） 助教）
 於 微化研（2019.6.17）
- (4) 骨格筋の幹細胞・前駆細胞システムに立脚したサルコペニアの予防・治療法開発
 上住聡芳先生（東京都健康長寿医療センター研究所、老年病態研究チーム 筋老化再生医学・副部長）
 於 微化研（2019.6.25）
- (5) 病気と仕事の両立支援について
 産業医 落合秀宣先生
 於 微化研（2019.7.4）
- (6) 海綿由来の抗がん活性物質や PI3K 阻害剤について
 孔徳新先生（天津医科大学 薬学部教授）
 於 微化研（2019.7.18）
- (7) ウイルス性・非ウイルス性肝疾患の病態解明と治療への貢献を目指して
 考藤達哉先生（国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター 研究センター長/肝炎情報センター長）
 於 微化研（2019.10.8）
- (8) エピジェネティクスの制御に基づく新たな NF- κ B 阻害剤の開発
 伊庭英夫先生（千葉大学真菌医学研究センター特任教授）
 於 微化研（2019.11.5）
- (9) 新しい創薬を目指して一がん幹細胞性を担う PRDM14 分子を標的とした抗がん医薬品開発
 谷口博昭先生（慶應義塾大学医学部臨床研究推進センター）
 於 微化研（2019.11.26）
- (10) アルツハイマー病モデルマウスに及ぼす共役リノール酸 cis-9,trans-11-CLA 摂取効果の解析
 駒野宏人先生（岩手医科大学 薬学部 神経科学分野教授）、名取俊二先生（東京大学名誉教授、当財団評議員）
 於 微化研（2019.12.17）

7. 寄附金支払い

以下寄附金を支給した。

- ・ 国際抗菌化学療法学会 1,139 千円
 （Umezawa hamao 記念賞）

- ・ 慶應義塾大学 3,000 千円
理工学部応用化学科研究賞
 - ・ 公益財団法人日本感染症医薬品協会 500 千円
住木・梅澤記念賞基金預金
- (管 1)

8. 梅澤濱夫記念館の利用促進

梅澤濱夫記念館目黒 (HUM) の設立

新研究棟隣接地に、わが国における抗生物質研究のパイオニアである当会設立者の梅澤濱夫博士を紹介するとともに、現在の微生物化学研究会をご理解頂くために梅澤濱夫記念館目黒を開設した。(平成 29 年 8 月)

世田谷区玉川の梅澤濱夫記念館とともに両館において梅澤博士の足跡を辿ることが可能となった。

本年度の来場者数は両館で 225 名であった。(公 1)

9. 外部評価委員の設置

公益法人として医薬品の開発研究およびその関連事業を効率的に実施するために、昨年度、外部評価委員会を設置した。評価委員は 11 名で構成され、当財団の生物系研究部の研究水準の向上および組織の活性化に資する提言が行われた。本年度はこの提言に対し、各研究部及び研究所全体で対応を検討し、改善を行った。

また本年度は、年 1 回開催される研究検討会へ小田委員 (副委員長) が参加し、研究所の研究内容の全容を把握され、助言を受けた。

10. 主要機器の使用状況

(1) 核磁気共鳴 (NMR) スペクトルの測定

微生物化学研究所に設置されている平成 28 年導入の日本電子製 ECZ600R 型 NMR 装置の本年度の測定数は、1,010 件であった。

平成 29 年 10 月導入のブルカー社製 AVANCEIII 600 型 NMR 装置の本年度の測定数は、1,262 件であった。平成 24 年 10 月導入ブルカー社製 AVANCE III HD 400 型 NMR 装置の本年度の測定数は、10,715 件であった。

沼津支所に設置されている平成 22 年導入の日本電子製 ECS400 核磁気共鳴装置の測定数は、457 件であった。

(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 1,179 件、プロテオミクスが 208 件であった。

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) の本年度の測定数は、4,779 件であった。

(3) 質量分析スペクトル (MS) 測定

微生物化学研究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、9,436 件であった。

微生物化学研究所に平成 25 年 9 月導入の島津製作所製 AXIMA TOF2 質量分析装置は、修理不能となったため平成 31 年 4 月に廃棄し、同社製 MALDI-8020 質量分析計を導入した。本年度の測定数は 101 件であった。

(4) 走査型電子顕微鏡の撮影

微生物化学研究所に設置されている日立 SU1510 型を用いて、放線菌等の撮影を 18 回行った。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) を用いた撮影は行わなかった。機械は順調に運転されている。

(6) 大型微生物培養装置

微生物化学研究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、MPF-U3 200L 型 (平成 4 年度日本自転車振興会補助金) および MPF-U 600L 型ジャーファーメンターは、順調に稼働している。本年度に運転された回数は、MSJ-U3 30L 型が 43 回、MPF-U3 200L 型が 12 回、MPF-U 600L 型が 4 回である。

(7) 液体シンチレーションカウンター

微生物化学研究所に設置されている液体シンチレーションカウンター Tri-Carb2800TR (パーキンエルマー社) は順調に稼働している。本年度は 2,728 サンプルの測定を行った。

沼津支所に設置されている液体シンチレーションカウンター LSC-6100 (アロカ社) は順調に稼働しており、12回、400サンプルの測定を行った。

(8) 原子吸光装置

平成 21 年 3 月に微生物化学研究所に設置。平成 27 年 7 月に管理者異動に伴い、装置を沼津支所へ移設した。電力会社との共同開発に関連した廃水処理の検討に用いている。

(9) X線構造解析装置

微生物化学研究所に設置されている平成 30 年 7 月に導入のリガク XtaLab Synergy custom は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、構造解析に利用している。本年度、

71 種類の低分子化合物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。また新装置では、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、そのうち 1 種類は本装置で、残り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、40 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。

(10) 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 10 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 8 種類の結晶析出に成功した。

(11) *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抗がん活性を評価している。

(12) 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 3,559 件であった。

11. 微生物化学研究等に関する国際交流

11.1 国際学会などへの出席 (詳細は別紙に添付した)

国際学会などに参加し、研究成果の発表および研究連絡・情報交換などを行った。

11.2 海外からの来訪者

(1) 孔 徳新教授 (天津医科大学・薬学部)

於 微化研 (2019.7.13~8.11)

(2) Ms. Anna Vatsurina (Pharmnis, Russia)

於 梅沢浜夫記念館目黒 (HUM) (2019.2.6)

12. 対外的な研究発表 (一部詳細は別紙に添付した)

- ・ 学会雑誌などの発表論文 29 報
- ・ 招待講演 29 件
- ・ 学会発表 58 件
- ・ 特許出願 国内特許 2 件
- ・ 特許出願 国外特許 2 件
- ・ 受賞 2 件

別紙

(1) 学会雑誌などへの発表論文

- (1) Leucinostatin Y: A Peptaibiotic Produced by the Entomoparasitic Fungus *Purpureocillium lilacinum* 40-H-28.
I. Momose, T. Onodera, H. Doi, H. Adachi, M. Iijima, Y. Yamazaki, R. Sawa
Y. Kubota, M. Igarashi, M. Kawada
J. Nat. Prod., 82,1120-1127, 2019
- (2) Solvent-dependent enantiodivergence in anti-selective catalytic asymmetric nitroaldol reactions.
T. Karasawa, A. Saito, N. Kumagai, M. Shibasaki
Org. Lett., 21, 3581-3583, 2019
- (3) Anti-CD133 Monoclonal Antibody CMAb-43 Exerts Antitumor Activity in a Mouse Xenograft Model of Colon Cancer.
Y. Kato, T. Ohishi, S. Yamada, S. Itai, Y. Furusawa, M. Sano, T. Nakamura,
M. Kawada, M.K. Kaneko
Monoclon Antib Immunodiagn Immunother., 2019
doi: 10.1089/mab.2019.0002
- (4) Evolution from covalent conjugation to non-covalent interaction in a ubiquitin-like system.
Y. Pang, H. Yamamoto, H. Sakamoto, M. Oku, J. K. Mutungi, M. H. Sahani,
Y. Kurikawa, K. Kita, N. N. Noda, Y. Sakai, H. Jia and N. Mizushima
Nat. Struct. Mol. Biol., 26, 289-296, 2019
- (5) Atg2 mediates direct lipid transfer between membranes for autophagosome formation.
T. Osawa, T. Kotani, T. Kawaoka, E. Hirata, K. Suzuki, H. Nakatogawa, Y.
Ohsumi and N. N. Noda
Nat. Struct. Mol. Biol., 26, 281-288, 2019
- (6) Description of *Gelidibacter japonicus* sp. nov., isolated from the Inland Sea (Setonaikai) in Japan.
H. Doi, I. Osawa
Archives of Microbiology, 2019
doi: <https://doi.org/10.1007/s00203-019-01668-2>
- (7) 天然物からの次世代新規抗生物質の探索
五十嵐雅之、高橋良昭
日本化学療法学会雑誌, 67 (3) 308-323, 2019
- (8) Atg2: a novel phospholipid transfer protein that mediates de novo

- autophagosome biogenesis.
T. Osawa and N. N. Noda
Protein Sci. 28, 1005-1012, 2019
- (9) Traceless electrophilic amination for the synthesis of unprotected cyclic β amino acids.
J.-S. Yu, M. Espinosa, H. Noda, M. Shibasaki
J. Am. Chem. Soc., 141, 10530-10537, 2019
- (10) Anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Monoclonal Antibody H2Mab-41 Exerts Antitumor Activity in a Mouse Xenograft Model of Colon Cancer.
Y. Kato, T. Ohishi, S. Yamada, S. Itai, J. Takei, M. Sano, T. Nakamura, H Harada, M. Kawada and MK. Kaneko
Monoclon. Antib. Immunodiagn. Immunother., 38, 157-161, 2019
- (11) Lewis base assisted lithium Brønsted base catalysis: a new entry for catalytic asymmetric synthesis of $\beta^{2,2}$ -amino acids.
F. Amemiya, H. Noda, M. Shibasaki
Chem. Pharm. Bull., 67, 1046-1049, 2019
- (12) Apical trafficking pathways of influenza A virus HA and NA via Rab17- and Rab23-positive compartments.
R. Sato, T. Okura, M. Kawahara, N. Takizawa, F. Momose and Y. Morikawa
Front. Microbiol., 2019
- (13) Direct catalytic asymmetric addition of acetonitrile to aldimines.
A. Saito, N. Kumagai, M. Shibasaki
Org. Lett., 21, 8187-8190, 2019
- (14) On the nitrogen inversion of isoxazolidin-5-ones.
H. Noda, M. Shibasaki
Chem. Pharm. Bull., 67, 1248-1249, 2019
- (15) A thirst for enantioselectivity in catalytic addition of alkyl nitriles.
N. Kumagai, M. Shibasaki
Chem. Lett., 48, 1322-1327, 2019
- (16) TriQuinoline.
S. Adachi, M. Shibasaki, N. Kumagai
Nat. Commun., 10, Article number: 3820, 2019
- (17) 優占化した海洋性繊毛虫を利用した塩分含有廃水の処理技術
土井宏育
Bull. Soc. Sea Water Sci., Jpn., 73, 271-272, 2019

- (18) Generation and evaluation of a chimeric antibody against coxsackievirus and adenovirus receptor for cancer therapy.
S. Sakamoto, H. Inoue, M. K. Kaneko, S. Ogasawara, M. Kajikawa, S. Urano, S. Ohba, Y. Kato and M. Kawada
Cancer Sci., 110, 3595-3602, 2019
- (19) Synthesis of unprotected spinocyclic β -prolines and β -homoproline by Rh catalyzed C-H insertion.
M. Espinosa, H. Noda, M. Shibasaki
Org. Lett., 21, 9286-9290, 2019
- (20) Identification of a small compound targeting PKM2-regulated signaling using 2D gel electrophoresis-based proteome-wide CETSA.
I. Nagasawa, M. Muroi, M. Kawatani, T. Ohishi, S. Ohba, M. Kawada, H. Osada
Cell Chem. Biol., 2019
- (21) Z-enolate geometry in thioamide aldol reaction illuminated by 7-azaindoline auxiliary.
R. Pluta, Z. Li, N. Kumagai, M. Shibasaki
Org. Lett., 2019
- (22) A novel anti-EGFR monoclonal antibody (EMab-17) exerts antitumor activity against oral squamous cell carcinomas via antibody-dependent cellular cytotoxicity and complement-dependent cytotoxicity.
J. Takei, M. Kaneko, T. Ohishi, M. Kawada, H. Harada and Y. Kato
Oncol. Lett., 19, 2809-2816, 2020
- (23) A new indole glycoside from Kitasatospora sp. MG372-hF19 carrying a 6-deoxy- α -L-talopyranose moiety.
Y. Kohda, S. Sakamoto, Y. Otsuka, R. Sawa, Y. Kubota, M. Igarashi, H. Muramatsu, M. Iijima, M. Kawada
J. Antibiot., 73, 167-170, 2020
- (24) Potent Antibiotics Active against Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria.
Y. Otsuka
Chem. Pharm. Bull., 68, 182-190, 2020
- (25) Catalytic asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition of α,β -unsaturated amide and azomethine imine.
Z. Li, N. Kumagai, M. Shibasaki
Chem. Pharm. Bull., 2020, Accepted

- (26) Inhibition of mitochondria ATP synthase suppresses prostate cancer growth through reduced insulin-like growth factor-1 secretion by prostate stromal cells.
T. Ohishi, H. Abe, C. Sakashita, U. Saqib, MS. Baig, SI. Ohba, H. Inoue, T. Watanabe, M. Shibasaki, M. Kawada
Int J Cancer. 2020 Mar 6. doi: 10.1002/ijc.32959
- (27) Tumor-derived exosomes in the regulation of macrophage polarization.
MS. Baig, A. Roy, S. Rajpoot, D. Liu, R. Savai, S. Banerjee, M. Kawada, SM. Faisal, R. Saluja, U. Saqib, T. Ohishi, KK. Wary
Inflamm Res. 2020 Mar 11. doi: 10.1007/s00011-020-01318-0
- (28) Antibody-drug conjugates using mouse-canine chimeric anti-dog podoplanin antibody exerts antitumor activity in a mouse xenograft model.
Y. Kato, Y. Ito, T. Ohishi, M. Kawada, T. Nakamura, Y. Sayama, M. Sano, T. Asano, M. Yanaka, S. Okamoto, S. Handa, Y. Komatsu, J. Takei, MK. Kaneko
Monoclon Antib Immunodiagn Immunother. 2020 Mar 17.
doi: 10.1089/mab.2020.0001
- (29) 1 α -25 (OH) 2D3 regulates agrin-induced acetylcholine receptor clustering through upregulation of rapsyn expression in C2C12 myotubes.
M. Arakawa, A. Wagatsuma
Biochem. Biophys. Res. Commun., 2020, In press,
doi: 10.1016/j.bbrc.2020.02.027
- (30) オートファゴソームをつくるための脂質を供給する仕組み
野田展生
FRAGRANCE JOURNAL, 47, No. 8, 26-29, 2019.
- (31) オートファジーと液-液相分離
藤岡優子
医学のあゆみ, 272, 763-768, 2020
- (32) オートファゴソーム膜の供給③：蛋白質依存的な隔離膜への脂質供給機構
大澤拓生
医学のあゆみ, 272, 730-736, 2020.
- (33) 選択的オートファジーの構造生物学的基盤
野田展生
医学のあゆみ, 272, 769-775, 2020.
- (34) 柔らかい構造の可視化①LLPS と膜動態を例に
能代大輔、野田展生
実験医学, 38, 84-89, 2020.

- (35) Human ATG2B possesses a lipid transfer activity which is accelerated by negatively charged lipids and WIPI4.
T. Osawa, Y. Ishii, N. N. Noda
Genes Cells., 25, 65-70, 2020.
- (36) Phase separation organizes the site of autophagosome formation.
Y. Fujioka, J. M. Alam, D. Noshiro, K. Mouri, T. Ando, Y. Okada, A.I. May, R. L. Knorr, K. Suzuki, Y. Ohsumi, N. N. Noda
Nature., 578, 301-305, 2020.
- (37) Liquidity is a critical determinant for selective autophagy of protein condensates.
Yamasaki, J. M. Alam, D. Noshiro, E. Hirata, Y. Fujioka, K. Suzuki, Y. Ohsumi, N. N. Noda
Mol. Cell., 77, 1163-1175, 2020

(2) 著書・編集・監修等

- (1) 大学院講義有機化学 第2版
I. 分子構造と反応・有機金属化学
野依良治、中筋一弘、玉尾皓平、奈良坂紘一、柴崎正勝、橋本俊一、鈴木啓介、山本陽介、村田道雄 編集 東京化学同人 2019
- (2) ファルマシア Vol.55, No.4, 2019
紹介 功労賞受賞 横山祐作氏の業績
柴崎正勝

(3) 招待講演

- (1) The 8th Asia Partnership Conference of Pharmaceutical Associations (APAC)
Modulators of the Tumor-Stromal Cell Interactions: New Candidates for Anti-tumor Drugs
Manabu Kawada
2019年4月09日 (Keidanren Kaikan/Tokyo)
- (2) 東北大学
肝臓間質細胞分泌因子を創薬標的とした大腸がん肝転移の抑制
大石智一
2019年4月22日 (東北大学/仙台)
- (3) 第29回光学活性シンポジウム
Chemistry Empowered by Unique Heterocycles.

- Naoya Kumagai
2019年6月1日 (東京大学大学院薬学系研究科講堂/東京)
- (4) University College London
Chemistry Empowered by Unique Heterocycles
Naoya Kumagai
2019年7月4日 (University College London/England)
- (5) 第十七届全国中西医结合肿瘤学术大会
Intervenolin, a natural compound from microbial cultures, exerts anti-tumor and anti-Helicobacter pylori activities.
Manabu Kawada
2019年7月6日 (上海虹桥郁锦香宾馆一楼、上海/中国)
- (6) オートファジーの分子機構と創薬ターゲットとしての可能性
野田展生
2019年7月11日 (公益財団法人野口研究所/東京)
- (7) (公財)微生物化学研究会 微生物化学研究所の概要および微生物化学研究所における天然物ライブラリーと天然物創薬について
五十嵐雅之
2019年7月11日 (公益財団法人野口研究所/東京)
- (8) ICPAC Yangon 2019
Leucinostatin A, a Modulator of Tumor–Stroma Interaction: Catalytic Asymmetric Synthesis, Stereochemical Revision, and Structure–Activity Relationship Study
Takumi Watanabe
2019年8月9日 (Rose Garden Hotel, Yangon/Myanmar)
- (9) 27th International Society of Heterocyclic Chemistry (ISHC)
Catalytic Asymmetric Synthesis of Heterocyclic Compounds through Cooperation Asymmetric Catalysis
Masakatsu Shibasaki
2019年9月6日 (ROHM Theatre Kyoto/京都市)
- (10) 化学最前線 2019
協奏機能型不斉触媒が拓く医薬合成：微化研での最後の挑戦
柴崎正勝
2019年9月7日 (神奈川大学湘南ひらつかキャンパス/平塚市)
- (11) 第三回 LLPS 研究会/大阪大学蛋白質研究所セミナー
液–液相分離とオートファジー
野田展生

- 2019年9月12日（大阪大学蛋白質研究所/大阪府）
- (12) 日本薬学会関東支部シンポジウム
がん微小環境に作用する天然物由来抗がん剤の開発基礎研究
川田学
2019年9月14日（北里大学薬学部/東京都）
- (13) 京都大学大学院理学研究科セミナー
オートファゴソーム形成の分子機構
野田展生
2019年9月25日（京都大学理学部/京都）
- (14) JST ERATO 水島細胞内分解ダイナミクスプロジェクト第1回リトリート
マクロオートファジーの作動原理
野田展生
2019年10月5日（大磯プリンスホテル/神奈川）
- (15) 静岡県立大学
特殊ヘテロ環の化学
熊谷直哉
2019年10月11日（静岡県立大学/静岡市）
- (16) Otsu Conference
Chemistry Empowered by Unique Heterocycles
Naoya Kumagai
2019年10月15日（大津プリンスホテル/滋賀県）
- (17) 9th International Symposium on Autophagy
Mechanisms of autophagosomal membrane expansion and shaping
Nobuo N. Noda
2019年11月4日（Taipei/Taiwan）
- (18) 鳥取大学医学部
がんとは何か？～がんを支持する周囲の環境を狙い撃つ新たな挑戦～
大石智一
2019年11月15日（鳥取大学/米子市）
- (19) 日本細菌学会関東支部インターラボセミナー
ー薬剤耐性菌の現状とアカデミアにおける新規抗菌薬の開発ー
超多剤耐性グラム陰性菌に有効な新規抗菌薬の開発
鈴木仁人（国立感染症研究所 薬剤耐性研究センター） 横山武司、五十嵐雅之、
高橋良昭
2019年11月26日（国立感染症研究所戸山庁舎/東京都）
- (20) 日本細菌学会関東支部インターラボセミナー

—薬剤耐性菌の現状とアカデミアにおける新規抗菌薬の開発—
新規抗結核薬 CPZEN-45 の創製と開発

高橋良昭

2019年11月26日(国立感染症研究所戸山庁舎/東京都)

- (21) 特定非営利活動法人 バイオ計測技術コンソーシアム 第126回定例会
がん転移を標的とする抗がん剤の開発

坂本修一

2019年11月29日(麴町セントラルビル/東京都千代田区)

- (22) 第14回プロセス化学ラウンジ
特殊ヘテロ環を駆使する触媒反応

熊谷直哉

2019年11月29日(富士フィルム和光純薬湯河原研修所/静岡県)

- (23) Umetrics 日本ユーザー会 2019

MALDI-TOF MS スペクトルからの放線菌の株間識別

澤竜一

2019年12月3日(東京国際フォーラム/東京都千代田区)

- (24) 第42回日本分子生物学会年会

オートファジー関連液滴と脂質膜の相互作用基盤

野田展生

2019年12月4日(福岡国際会議場/福岡県)

- (25) 4th International Symposium on Precisely Designed Catalysts with
Customized Scaffolding Catalytic Function Dictated by the B3NO₂ Ring
System

Naoya Kumagai

2019年12月4日(Kinsho Hall in Todaiji Culture Center/奈良県)

- (26) 順天堂大学オートファジー研究会

オートファジーの作動原理

野田展生

2019年12月12日(順天堂大学医学部/東京都)

- (27) 国立がん研究センターセミナー

次世代ゲノム編集治療へ: 8ガイドRNA発現アデノベクターの基礎・応用
と特許

斎藤泉

2019年12月19日(国立がん研究センター/東京都)

- (28) 高砂香料株式会社 平塚研究所

特殊ヘテロ環の化学

熊谷直哉

2020年1月17日（高砂香料株式会社 平塚研究所/平塚市）

- (29) 学校法人 北里研究所 2019年度 第29回 学会賞受賞者特別講演会
多剤耐性菌に有効な放線菌の代謝物に関する探索研究—耐性菌時代における
微生物代謝産物に期待される役割—

五十嵐雅之

2020年1月29日（北里大学 白金キャンパス/東京都）

(4) 学会発表

- (1) 第67回日本化学療法学会総会
シンポジウム「日本発の新規抗菌薬の現状」
天然物創薬の魅力—新規抗結核薬 CPZEN-45 の創製と開発—
五十嵐雅之、高橋良昭
2019年5月11日（東京ドームホテル/東京）
- (2) 第2回薬剤耐性（AMR）シンポジウム
既知の耐性機構を回避する新規アミノ配糖体系抗菌薬の開発
鈴木仁人(感染研)、高橋良昭、五十嵐雅之
2019年5月27日（日本医療研究開発機構日本橋ライフサイエンスハブ/東京）
- (3) 第17回次世代を担う有機化学シンポジウム
Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reaction of α -Alkoxyamides to α -Fluorinated Ketones.
Roman Pluta, 熊谷直哉、柴崎正勝
2019年5月31日（長井記念会館/東京）
- (4) 第115回有機合成シンポジウム
環状ヒドロキシルアミン（イソキサゾリジン-5-オン）を β -アミノ酸等価体
とする触媒反応の開発
野田秀俊、Jin-Sheng Yu, Miguel Espinosa, 雨宮冬樹、柴崎正勝
2019年6月3日（東北大学青葉山コモンズ/宮城県）
- (5) 新規素材探索研究会 第18回セミナー
マンノシルエリスリトールリピッド（MEL）類の系統的全合成と構造活性相関
研究
高橋良昭、林千草、五十嵐雅之
西 信哉、船越桃子、梨子田淳希、伴野太祐、朝倉浩一、高橋大介、戸嶋一敦（慶
應義塾大学理工学部応用化学科）
2019年6月7日（新横浜フジビューホテル/横浜市）

- (6) 第 23 回日本がん分子標的治療学会学術集会
 がん-間質相互作用を標的とした抗がん剤の開発研究
 川田学
 2019 年 6 月 13 日 (大阪国際交流センター/大阪市)
- (7) 第 23 回日本がん分子標的治療学会学術集会
 EGFRvIII 発現がん細胞の 3D-スフェロイド形成抑制物質 Ertredin は細胞内
 特定タンパクのユビキチン化を制御する
 渥美園子、野坂千里、川田学、高橋裕子、澤竜一、澁谷正史、内藤幹彦
 2019 年 6 月 13 日 (大阪国際交流センター/大阪市)
- (8) 第 23 回日本がん分子標的治療学会学術集会
 新規ミトコンドリア complex I 阻害剤によるがん微小環境の調節を介した抗がん剤の創薬研究
 吉田潤次郎、雨宮昌秀、立田大輔、大石智一、大庭俊一、井上裕幸、阿部光、渡辺匠、柴崎正勝、川田学
 2019 年 6 月 13 日 (大阪国際交流センター/大阪市)
- (9) 第 23 回がん分子標的治療学会学術集会
 大腸がん肝転移を支持する肝臓間質細胞由来因子の同定とその制御
 大石智一、大庭俊一、井上裕幸、原川晃子、川田学
 2019 年 6 月 13 日 (大阪国際交流センター/大阪市)
- (10) 第 23 回がん分子標的治療学会学術集会
 レドックス制御システムの阻害による栄養欠乏選択的細胞毒性
 百瀬功、小野寺威文、山崎洋子、大庭俊一、安達勇光、川田学
 2019 年 6 月 13 日 (大阪国際交流センター/大阪市)
- (11) 第 19 回日本蛋白質科学会年会
 第 71 回細胞生物学会大会 合同年次大会
 Intracellular localization of surface antigen of a trypanosome mutant.
 Coh-ichi NIHEI, Masayuki NAKANISHI
 2019 年 6 月 24 日 (神戸国際会議場/兵庫県)
- (12) 第 19 回日本蛋白質科学会年会 第 71 回日本細胞生物学会大会 合同年次大会
 相分離したタンパク質の選択的オートファジーの試験管内再構成
 山崎章徳, Jahangir Md. Alam, 能代大輔, 野田展生
 2019 年 6 月 26 日 (神戸国際会議場/兵庫県)
- (13) JSPS A3 Foresight Program, The 5th Joint Symposium on Autophagy
 Molecular role of lipidated Atg8 in autophagosome shaping
 Jahangir Md. Alam, Tatsuro Maruyama, Hitoshi Nakatogawa, Nobuo N.

Noda

2019年6月26日 (Sapporo/北海道)

(14) 第35回創薬セミナー

直接的 Mannich 型反応による β 2,2-アミノ酸の触媒的不斉合成

雨宮冬樹、野田秀俊、柴崎正勝

2019年7月11日 (Royal Hotel 八ヶ岳/山梨県)

(15) 21st European Symposium on Organic Chemistry

SYNTHESIS OF UNPROTECTED, BICYCLIC AND SPIROCYCLIC α -AMINO ACIDS

Hidetoshi Noda, Jin-Sheng Yu, Miguel Espinosa, Masakatsu Shibasaki

2019年7月16日 (Reed Messe Wien GmbH Congress Center/Austria)

(16) 第21回日本RNA学会年会

インフルエンザウイルスゲノム RNA 二次構造の網羅的同定と機能解析

滝沢直己

2019年7月17日 (東京大学/東京)

(17) 第25回日本遺伝子細胞治療学会学術集会

All-in-one adenovirus vectors expressing both highly multiplex double-nicking guide RNAs and Cas9 nickase for genome editing therapy

Tomoko Nakanishi, Hirotaka Tabata, Mariko Nakamura, Ryoko Fuse, Izumu Saito

2019年7月22日 (東京大学/東京)

(18) 第28回日本がん転移学会学術集会・総会

膜タンパク質 IFITM1 は小細胞肺がんの転移モデルにおいて遠隔転移形成を促進する

坂本修一、井上裕幸、大庭俊一、宇佐美伊保美、幸田泰子、川田学

2019年7月26日 (城山ホテル鹿児島/鹿児島県)

(19) 第28回日本がん転移学会学術集会・総会

肝臓間質細胞由来因子を標的とした大腸がん肝転移の抑制

大石智一、大庭俊一、井上裕幸、原川晃子、川田学

2019年7月26日 (城山ホテル鹿児島/鹿児島県)

(20) 第7回がんと代謝研究会 in 仙台

ATP 枯渇活性を有する 36 員環ポリオール系マクロライド deplelide A 及び B の単離・同定

竹内論文、波多野和樹、梅北まや、林千草、和田俊一、永吉美穂、澤竜一、久保田由美子、川田学、五十嵐雅之、柴崎正勝

2019年8月1日 (東北大学医学部 星陵会館 星陵オーディトリウム/仙台)

- 市)
- (21) 日本筋学会第5回学術集会
活性型ビタミンDのアセチルコリンレセプター凝集に対する役割
荒川正行、我妻玲
2019年8月2日(東京大学・伊藤国際学術研究センター, 本郷/東京)
- (22) 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress
Enantioselective Photocatalysis with Unique 7-Azaindoline Auxiliaries —
Opportunities and Challenges
Santosh K. Pagire, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki
2019年9月2日(Rohm Theater Kyoto/京都市)
- (23) 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress
Systematic Examination of Catalytic Amide Bond Formation by the Readily
Accessible B3NO2 Heterocycle-Containing Molecule Pym-DATB
Christopher R. Opie, Hidetoshi Noda, Masakatsu Shibasaki, Naoya
Kumagai
2019年9月3日(Rohm Theater Kyoto/京都市)
- (24) The 8th International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal
Chemistry (EFMC-ASMC 2019)
Intervenolin, a novel anti-tumor drug, suppresses cancer cell growth
through modulation of tumor microenvironment.
Manabu Kawada, Junjiro Yoshida, Masahide Amemiya, Hikaru Abe,
Takumi Watanabe, Shun-ichi Ohba, Hiroyuki Inoue, Tomokazu Ohishi,
Masakatsu Shibasaki
2019年9月3日(Zappeion Conference & Exhibition Center/Athens, Greece)
- (25) The 8th International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal
Chemistry (EFMC-ASMC 2019)
Chemistry and biology of intervenolin analogs: antiproliferative and anti-
Helicobacter pylori activities
Takumi Watanabe, Hikaru, Abe, Manabu Kawada, Chiharu Sakashita,
Shun-ichi Ohba, Hiroyuki Inoue, Tomokazu Ohishi, Tohru Masuda, Chigusa
Hayashi, Masayuki Igarashi, Masakatsu Shibasaki
2019年9月4日(Zappeion Conference & Exhibition Center/Athens,
Greece)
- (26) 日本化学会新領域研究グループ「分子空間化学」第4回研究集会
TriQuinoline
熊谷直哉

- 2019年9月14日（京都薬科大学/京都市）
- (27) 第92回日本生化学会大会
液-液相分離によるオートファジーの始動制御
野田展生
2019年9月20日（パシフィコ横浜/横浜市）
- (28) 日本油化学会第58回年会
「マンノシルエリスリトールリピッド及びその類縁体の効率的全合成と抗菌活性」
Efficient Total Synthesis and Evaluation of Antibacterial Activity of Mannosylerythritol Lipids and Their Derivatives.
西信哉、宮嶋壱京、梨子田 淳希、高橋良昭、林千草、澁谷優子、五十嵐雅之、高橋大介、戸嶋一敦
2019年9月24日（東京海洋大学品川キャンパス/東京）
- (29) 第34回日本放線菌学会大会
落葉分解過程における運動性放線菌群集の遷移に関する研究
絵面美穂、村松秀行、五十嵐雅之
2019年9月24日（北海道大学 学術交流会館/北海道）
- (30) 第34回日本放線菌学会大会
新たな抗生物質探索源としてのアリ由来放線菌二次代謝産物
竹花康弘、村松秀行、澤 竜一、梅北まや、林千草、澁谷優子、五十嵐雅之
2019年9月24日（北海道大学 学術交流会館/北海道）
- (31) 第30回基礎有機化学討論会
一原子欠損グラフェンモデルトリキノリンの合成・物性解析
足立慎弥、柴崎正勝、熊谷直哉
2019年9月26日（大阪国際交流センター/大阪）
- (32) 第78回日本癌学会学術総会
Analysis of pancreatic tumor-stromal cell interactions in 3D culture condition.
Daisuke Tatsuda, Junjiro Yoshida, Tomokazu Ohishi, Manabu Kawada
2019年9月26日（国立京都国際会館/京都）
- (33) 第78回日本癌学会学術総会
Ertredin, that suppresses 3D-spheroid formation induced by EGFRvIII, regulates ubiquitination of specific proteins.
Atsumi S., Nosaka T., Kawada M., Takahashi Y., Sawa R., Shibuya M., Naito M.
2019年9月27日（国立京都国際会館/京都）

- (34) 第 78 回日本癌学会学術総会
A novel OXPPOS inhibitor suppresses the growth of cancer cells through the modulation of tumor microenvironment.
Junjiro Yoshida, Masahide Amemiya, Daisuke Tatsuda, Tomokazu Ohishi, Shun-ichi Ohba, Hiroyuki Inoue, Hikaru Abe, Takumi Watanabe, Masakatsu Shibasaki, Manabu Kawada
2019 年 9 月 27 日 (国立京都国際会館/京都)
- (35) 第 78 回日本癌学会学術総会
All-in-one type adenovirus vectors simultaneously expressing eight multiplex double-nicking guide RNAs and Cas9-nickase
Tomoko Nakanishi, Tomomi Nakahara, Tohru Kiyono, Tsuneo Ikenoue, Youichi Furukawa, Izumu Saito
2019 年 9 月 27 日 (国立京都国際会館/京都)
- (36) 第 78 回日本癌学会学術集会
低栄養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
Elucidation of the mechanism of cancer-specific metabolic reprogramming in nutrient-deprived conditions
百瀬功、小野寺威文、坂本修一、川田学
2019 年 9 月 27 日 (京都国際会議場/京都)
- (37) 第 78 回日本癌学会学術集会
IFITM1 は小細胞肺癌異種移植モデルの遠隔転移形成を促進する
IFITM1 increases distant metastasis formation in murine xenograft models of human SCLC
坂本修一、井上裕幸、大庭俊一、宇佐美伊保美、幸田泰子、川田学
2019 年 9 月 27 日 (京都国際会議場/京都)
- (38) 第 78 回日本癌学会学術集会
がん-間質細胞相互作用を標的とした大腸がん肝転移治療戦略
Targeting tumor-stromal cell interactions for treatment strategy of colorectal cancer liver metastasis
大石智一、大庭俊一、井上裕幸、原川晃子、川田学
2019 年 9 月 27 日 (京都国際会議場/京都)
- (39) 第 78 回日本癌学会学術集会
レドックス制御システムの阻害は栄養欠乏環境のがん細胞に選択的な細胞毒性を示す
Inhibition of the redox system shows preferential cytotoxicity to human cancer cells under nutrient-deprived conditions

- 小野寺威文、百瀬功、山崎洋子、安達勇光、川田学
2019年9月28日（京都国際会議場/京都）
- (40) The Joint Symposium of "10th Korea-Japan Chemical Biology Symposium" and "30th Meeting for New Drug Discovery" in Kanazawa on October 3-5, 2019
Screening of Cancer Metabolism Inhibitor
Toshifumi Takeuchi
2019年10月4日（Matsusaki, Tatsunokuchi hot spring in Kanazawa/金沢）
- (41) 第27回北海道談話会・研究会
MALDI マススペクトルデータの主成分分析による放線菌の株間識別に寄与する特異的ピークの探索
高橋裕子、波多野和樹、五十嵐雅之、澤竜一
2019年10月15日（北海道大学/北海道）
- (42) 第67回日本ウイルス学会学術集会
インフルエンザウイルス RNA ゲノムの粒子内配置解明による分節識別機構の解明
滝沢直己
2019年10月29日（タワーホール船堀/東京）
- (43) 第12回オートファジー研究会
隔離膜の伸長と成形の分子機構
野田展生
2019年10月25日（つま恋リゾート彩の郷/静岡県）
- (44) 第12回オートファジー研究会
高速 AFM を用いた選択的オートファジー関連タンパク質 Atg11 の観察
能代大輔、鈴木浩典、藤岡優子、野田展生
2019年10月25-26日（つま恋リゾート彩の郷/静岡県）
- (45) 第12回オートファジー研究会
クライオ電子顕微鏡による Atg9 の単粒子構造解析
的場一晃、包明久、吉川雅英、小谷哲也、中戸川仁、渡邊力也、森貴浩、杉田有治、野田展生
2019年10月25-26日（つま恋リゾート彩の郷/静岡県）
- (46) 第12回オートファジー研究会
Atg8-PE の膜挿入はオートファゴソーム形成に寄与する
丸山達朗、Jahangir Md Alam、中戸川仁、野田展生
2019年10月25-26日（つま恋リゾート彩の郷/静岡県）

- (47) AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics
Development of a mouse-human chimeric antibody against human CXADR having a potent anti-tumor activity in animal models
Manabu Kawada, Shuichi Sakamoto, Hiroyuki Inoue, Mika K. Kaneko, Satoshi Ogasawara, Masunori Kajikawa, Sakiko Urano, Shun-ichi Ohba, Yukinari Kato
2019年10月28日 (Hynes Convention Center, Boston/USA)
- (48) 第45回反応と合成の進歩シンポジウム
Featuring New 7-Azaindolines Auxiliaries for the Enantioselective Photocatalytic Synthesis of GABA Derivatives
Santosh K. Pagire, 熊谷直哉, 柴崎正勝
2019年10月28日 (倉敷市芸文館/岡山県)
- (49) 第45回反応と合成の進歩シンポジウム
アセトニトリルのダイレクト型触媒的不斉付加反応
齊藤誠、熊谷直哉、柴崎正勝
2019年10月28日 (倉敷市芸文館/岡山県)
- (50) 19th Tateshina Conference
TriQuinoline
Shinya Adachi, Masakatsu Shibasaki, Naoya Kumagai
2019年11月8-9日 (Skypark Hotel Kurumayama Kogen, Chino/長野県)
- (51) 第48回薬剤耐性菌研究会
既知の耐性機構を回避する新規アミノ配糖体系抗菌薬の探索と創製
鈴木仁人、横山武司、五十嵐雅之、高橋良昭
2019年11月16日 (黒部市宇奈月国際会館 セレネ/富山県)
- (52) 生理研研究会「クライオ電子顕微鏡によるタンパク質の高分解能単粒子構造解析」
クライオ電顕を用いた大腸菌リボソームへの新規アミノ配糖体結合様式の解明
堀達平、橋本翼、横山武司、田中良和、白水美香子、鈴木仁人、五十嵐雅之、高橋良昭
2019年11月26日 (岡崎コンファレンスセンター/愛知県)
- (53) 第3回オルガネラ・ゾーン研究会
原虫の初期分泌経路における選別ゾーンの解析
二瓶浩一

- 2019年11月26日（東京大学弥生講堂一条ホール/東京都）
- (54) 第37回 メディシナルケミストリーシンポジウム
多剤耐性グラム陰性菌に有効なアプラマイシン誘導体の創薬研究
梅村英二郎、高橋良昭、五十嵐雅之、林千草、柴崎正勝
2019年11月28日（八王子市芸術文化会館 いちょうホール/東京都）
- (55) 第42回日本分子生物学会年会
インフルエンザウイルス RNA ゲノムの網羅的構造解析と機能
滝沢直己
2019年12月3日（福岡国際会議場/福岡県）
- (56) 4th International Symposium on Precisely Designed Catalysts with
Customized Scaffolding
TriQuinoline and Its O-Embedded Congeners
Yuya Ota, Shinya Adachi, Masakatsu Shibasaki, Naoya Kumagai
2019年12月4日（Kinsho Hall in Todaiji Culture Center/奈良県）
- (57) 第40回日本臨床薬理学会学術総会
大腸がんの肝転移を支持する「がん-間質相互作用」の検討とその制御
大石智一、大庭俊一、井上裕幸、原川晃子、川田学
2019年12月5日（京王プラザホテル/東京都新宿区）
- (58) 第20回関東ホルモンと癌研究会
前立腺間質細胞のミトコンドリア ATP 合成酵素の阻害はインスリン様成長因子 (IGF-1) の分泌を低下させ周囲の前立腺がんの増殖抑制につながる
大石智一、阿部光、坂下千春、Uzma Saqib, Mirza S. Baig、大庭俊一、井上裕幸、渡辺匠、柴崎正勝、川田学
2020年1月25日（がん研有明病院 吉田富三記念講堂/東京都）

(5) ニュースリリース

微化研天然物ライブラリーからトキソプラズマ症を治療する新規の薬剤候補化合物を発見

2019年10月7日

オートファジーは凝集体ではなく液滴状態のたんぱく質を分解する
～細胞内の「ゴミ」は溜まる前の処理が大事～

2020年1月29日

液-液相分離がオートファジーを制御する仕組みを発見
～オートファジー研究は次のフェーズへ

2020年2月3日

(6) 新聞報道等

- (1) 「オートファジー仕組みの一端解明」
読売新聞 夕刊
構造生物学研究部部長 野田展生
2019年4月18日
- (2) かがくアゴラ 「細胞の老化機構に迫る」
日本経済新聞 朝刊
構造生物学研究部部長 野田展生
2019年5月31日
- (3) 先端技術 「ゲノム編集 切る場所誤らず 微化研、目印を複数個所指定」
日経産業新聞 朝刊
第3生物活性博士研究員 中西友子
2019年8月14日
- (4) 挑む 「膨大な分析と柔軟な発想 オートファジーに迫る」
日経サイエンス 2019年11月号
構造生物学研究部部長 野田展生
2019年9月24日
- (5) 液体状たんぱくが分解しやすい オートファジーで発見 微化研
YAHOO JAPAN ニュース
構造生物学研究部部長 野田展生
2020年1月29日
- (6) 東大・微化研・東工大など、液滴状態のたんぱく質を効率的に分解する
選択的オートファジーの仕組みを解明
日本経済新聞 電子版
構造生物学研究部部長 野田展生
2020年1月29日
- (7) 微化研・東大など、液—液相分離がオートファジーを制御する仕組みを
発見
日本経済新聞 電子版
構造生物学研究部部長 野田展生
2020年2月6日
- (8) 「液—液相分離」が担うたんぱく質の品質管理、日本勢が論文2報を
Nature で発表
微化研はオートファジー、都医学研はプロテアソーム
日経バイオテク ONLINE

構造生物学研究部部長 野田展生

2020年2月6日

- (9) 「ごみ袋」は液滴から形成 酵母のオートファジー—微化研
時事ドットコムニュース

構造生物学研究部部長 野田展生

2020年2月6日

- (10) 微化研、「液—液相分離」とオートファジーの論文相次ぎ発表
オートファジーを進める構造体 PAS は Nature 誌、選択的分解対象は
Molecular Cell 誌

日経バイオテク ONLINE

構造生物学研究部部長 野田展生

2020年2月18日

(7) 受賞

- (1) 大村賞（日本放線菌学会賞）

「多剤耐性菌に有効な放線菌の代謝物に関する探索研究」

五十嵐雅之 第2生物活性研究部部長

- (2) ポスター賞(第27回 International Society of Heterocyclic Chemistry (ISHC)
Congress)

「Systematic Examination of Catalytic Amide Bond Formation by the
Readily Accessible B3NO2 Heterocycle-Containing Molecule Pym-
DATB」

Christopher R. Opie 有機合成研究部研究員