

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、2011 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、2012 年に米国とカナダで 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た。最近では、日本、中国、パラグアイで発売され、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た。(知的財産情報部) (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が見いだされた。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が明らかとなった。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が見いだされた。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。現在優良な導出先をグローバルに探索中である。(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。特に多剤耐性化が問題となっている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実施している。昨年度からはさらに研究対象を難治性感染症の起因菌である非結核性抗酸菌に対象を広げ、既存の抗結核菌活性化化合物の誘導体化および微生物由来の2化合物の解析等の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被検菌とし、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) 放線菌等の有用物質生産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。これまでに2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い、いくつかの化合物については作用機序解析を開始している。(第2生物活性研究部、創薬化学研究部、国立感染症研究所、東北大学、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、創薬化学研究部）。（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、細菌の生育、病原性発現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) 抗ウイルス薬の探索研究

1) 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、化合物が阻害する宿主側シグナル経路の一つを同定した。また、化合物の種々のRNAウイルスに対する増殖阻害活性の評価を進めている。（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、長崎大学）（公1）

2) 抗B型肝炎ウイルス剤の探索研究

レポーターウイルスを用いたスクリーニングから見出した化合物について、既存薬や Cyclosporine A とは異なる様式でウイルスの吸着-侵入過程を阻害することを見出した。またマウス薬効評価に向けて溶解条件を設定し、ADME評価と投与ルートの検討を進めている。一方、持続感染の本体である核内cccDNAについて、レポーター活性により簡便に評価するアッセイ系の開発を進めている。（第2生物活性研究部、第3生物活性研究部、動物施設、分子構造解析部、国立国際医療研究センター国府台病院）（公1）

3) 抗SARS-CoV-2薬の探索研究

SARS-CoV-2の複製に必須の2種のプロテアーゼについて、見出した阻害作用を有する微生物培養液から活性本体の同定を進めている。阻害作用の選択性や培養細胞での効果を同時に評価し、活性本体の有望性を判定している。（第2生物活性研究部、第3生物活性研究部、構造生物学研究部）（公1）

2.2 抗がん剤

(1) 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。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、高活性体の創製を継続している。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。さらに、新たな探索系として間質細胞によるがん細胞の足場非依存増殖の促進を利用し、新規化合物

を見出した。一方、がん転移およびがん幹細胞を制御する分泌因子として肝臓間質細胞から同定した 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、PAI-1 ノックアウトマウスを製作した。PAI-1 ノックアウトマウスは、野生型に比べて大腸がんの肝転移が顕著に減少した。これらの結果から、PAI-1 は大腸がんの肝転移を正に制御することが示唆された。さらに、PAI-1 はがん細胞の増殖性のみならず、細胞運動・浸潤能の亢進といったがん細胞の悪性化に寄与していることが示された。(第 1 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、京都薬科大学、東北大学) (公 1)

- (2) 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
沼津支所で樹立したヒト小細胞肺癌細胞の高転移性亜株において発現が増加し、遠隔転移形成を促進する膜タンパク質について機能解析を進め、本タンパク質が膜型プロテアーゼを活性化してがん細胞の浸潤能を亢進させることを見出した。(沼津支所) (公 1)
- (3) がんの代謝を標的とした抗がん剤の探索研究
がん細胞で亢進している代謝経路を標的とした阻害剤を探索するために、本年度は外部企業より導入した糸状菌培養液ライブラリーよりスクリーニングを実施した。目的活性を示す培養液を発見し、活性物質の単離・精製をしている。(沼津支所、第 2 生物活性研究部) (公 1)
- (4) 糖タンパク質糖鎖を水解する酵素を標的とした抗がん、抗炎症剤の探索
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る。当研究所で開発されたヘパラーナーゼ阻害剤を生化学試薬販売用として合成した。また合成過程で類縁構造を持つ阻害剤を得た。(沼津支所) (公 1)
- (5) アミノ酸および核酸代謝の制御による抗腫瘍免疫誘導剤の探索研究
一部の核酸代謝物は腫瘍免疫に抑制的に作用することから、これまでに放線菌培養液より核酸代謝を阻害する 4 種類のペプチドを発見し、そのうちの 1 つのペプチドの化学構造を明らかにした。本年度は残り 3 種類のペプチドの構造を明らかとし、さらに大腸菌発現系での組み換えペプチドの生産に成功することができた。現在、組み換えペプチドの核酸代謝阻害活性について解析を進めている。(分子構造解析部、沼津支所) (公 1)
- (6) 合成致死を利用した新規抗がん剤の探索研究
これまでに、がん遺伝子と合成致死を示す低分子化合物を得ているが、本年度はその化合物の作用機序を解明し、がん遺伝子プロモーターの特徴的な立体構造に作用するリガンドとしての可能性が示唆された。(沼津支所、慶應義塾大学) (公 1)

- (7) 脂質生合成酵素を標的とした新規抗がん剤の探索研究
がんの増殖に関わる脂質生合成酵素の阻害剤を探索し、微生物代謝産物から 5 つの低分子化合物を、ケミカルライブラリーから 7 つの低分子化合物を同定した。また、がん細胞株を用いた新たな脂質生合成酵素の阻害剤系を構築した。(沼津支所) (公 1)
- (8) がん治療に対する薬剤耐性化の克服を目指した研究
PARP 阻害剤または、白金製剤に対する薬剤耐性を獲得した卵巣がん細胞株ならびに、乳がん細胞株を樹立しこれらの薬剤に対する耐性獲得機構の解明を試みた。結果、薬剤耐性株において転写共役因子 X の液-液相分離形成が観察され、分子 X の液滴形成を阻害することにより薬剤耐性化が解消された。さらに、薬剤耐性化分子機構の一端として、分子 X が液滴形成依存的に DNA 二本鎖切断修復を担う遺伝子群の発現量を増加させ、DNA 修復機構を活性化させることが重要であることを明らかにした。(第 3 生物活性研究部) (公 1)
- (9) 骨肉腫を標的とした新規抗がん剤の探索研究
これまでにヒト骨肉腫細胞を移植したマウスモデルにおいて抗腫瘍活性を示す化合物を得ているが、本年度は特異性を調べるために数種類のヒト骨肉腫移植モデルマウスを作成した。また類縁体の全合成を開始した。(沼津支所、動物施設) (公 1)
- (10) 抗がん核酸医薬を志向した核酸修飾技術の開発
siRNA の細胞内への移行を促進する化学修飾の組合せを同定した。また、担がんマウスにおける siRNA の体内動態を評価する系を構築し、腫瘍組織への分布を向上させる糖鎖修飾を見出した。(沼津支所、動物施設、岐阜大学、滋賀医科大学) (公 1)
- (11) 増殖シグナルと免疫チェックポイントを標的とした抗がん剤研究
がん細胞の増殖ならびに PD-1 シグナル等の免疫チェックポイントに関与するチロシンホスファターゼ SHP2 に着目し阻害剤の開発を進めている。本年度は、ライブラリーより得たヒットに基づいて合成展開した阻害剤候補化合物が新規の作用機序で SHP2 を阻害することを見出した。(第 3 生物活性研究部、有機合成研究部) (公 1)
- (12) BRCAness と PARP 阻害による合成致死誘導に基づく新規がん治療法研究
PAR1b キナーゼが BRCA1 の機能発現に重要な核内移行を司ることから、PAR1b の分子標的阻害剤の開発を目指した。膜透過型性を付与した PAR1b 阻害ペプチドを開発し、また、化合物ライブラリーを用いて低分子の PAR1b 阻害剤探索を実施し複数ヒットを得た。PAR1b 阻害と PARP 阻害による合成致死誘導においてがん細胞特異性発揮に関わる重要因子 X を見出した。(第 3 生物活性研究部) (公 1)

2.3 医薬品の全世界的供給を目指した合成

- (1) 新規協奏機能型不斉触媒の開発により、生理活性天然物に頻出する多環状骨格の選択性・原子効率に優れた供給手法を実現した。(有機合成研究部) (公1)
- (2) 新規金属錯体の設計により、医薬品に頻出する含窒素ヘテロ環の高選択的な供給手法を開発した。(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、分節パッケージ機構の解析を進めている。インフルエンザウイルスゲノムRNAの網羅的二次構造解析の結果から、RNA二次構造領域を同定した。同定したRNA二次構造の変異はウイルス増殖を抑制し、一部のRNA二次構造は分節パッケージに関わることを示した。(第3生物活性研究部) (公1)

(2) B型肝炎ウイルス研究

レポーターウイルスを用いたアッセイにより阻害作用を見出した化合物について、作用機序の詳細を解析している。また持続感染の本体である核内cccDNAを減少させる新たな創薬ターゲットの同定を目的として、cccDNAの消長を長時間追跡できるアッセイ系の効率化を進めている。さらに、新生されるcccDNAに由来するイベントをより鋭敏に追跡するために、pgRNAを直接導入する評価系の基盤を構築した。(第3生物活性研究部、第2生物活性研究部、国立国際医療研究センター国府台病院) (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。液-液相分離を形成するオートファジー関連タンパク質について高速原子間力顕微鏡、蛍光顕微鏡、クライオ電子顕微鏡などの解析を行っている。(構造生物学研究部) (公1)
- (2) マイトファジーは、不良なミトコンドリアをオートファジーにて選択的に分解することで細胞の健康維持に寄与する。マイトファジー関連タンパク質の構造および機能について、X線結晶構造解析、電子顕微鏡、蛍光顕微鏡、核磁気共鳴法などの解析を行っている。(構造生物学研究部) (公1)
- (3) オートファジー制御薬剤の開発を目指して、微生物培養液から化合物の探索を行っている。(構造生物学研究部、第2生物活性研究部) (公1)

2.6 微生物感染を基盤とした発がん機構の研究

- (1) ピロリ菌感染を基盤とした胃癌発症機構の解明を目指している。本年度はピロリ菌が産生するがんタンパク質 CagA の作用に着目した新規の胃癌マウスモデルを開発した。(第3生物活性研究部、沼津支所) (公1)

2.7 冬虫夏草菌類を含む昆虫病原糸状菌代謝産物ライブラリーの供給

冬虫夏草菌類を含む昆虫病原糸状菌代謝産物からの生理活性物質の探索研究

- (1) 生理活性物質の探索源となる冬虫夏草類の採取、菌の分離、培養を行い、代謝産物をライブラリー化し供給した。本年度は新しい培養抽出物 80 サンプルをライブラリーに追加し所内へ配布した。また再培養 10 サンプルを提供し、7 件のヒット化合物の単離・精製の支援を行った。分離株については、5.8S rDNA ITS 領域の配列から分離菌株の同定を行い、菌ライブラリーの構築を行った。

LC/MS/MS を用いて培養産物や冬虫夏草個体抽出物のメタボロミクスを行った。(沼津支所、分子構造解析部) (公1)

2.8 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 (AChR) 凝集活性を向上させる化合物スクリーニングから得られた有望なヒットブロス 1 株について、これまで生産菌の培養検討、活性物質の精製と分析を行ってきたが活性物質の構造は明らかにできていなかった。本年度、高度精製物の候補物質 3 分子に対し、解析を進め、中分子様の構造が示唆された。この情報を基にさらなる精密構造解析および、細胞、動物モデルを用いた活性を確認した。(第3生物活性研究部、第2生物活性研究部、構造生物学研究部、分子構造解析部、東京大学医科学研究所) (公1)

2.9 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、脳卒中や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、分子構造解析部、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 720 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 2,532 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、エス・ディー・エス バイオテック、国立病院機構 東京病院) (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 1,546 サンプル、うち 50 サンプルは再培養サンプル。
- ・所外 24 サンプル、うち 18 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、エーザイ、エス・ディー・エス バイオテック) (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。(分子構造解析部、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とサンプル提供

(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、今年度新たに 2,059 サンプルを登録した。(第 2 生物活性研究部) (公 1)

(2) 所内の抗菌・抗がん・抗ウイルス薬のスクリーナーに 117 の粉体サンプル、および 1,760 の溶液サンプルを提供した。(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) (公 1)

(3) 大学等の外部研究機関との共同研究を積極的に行い、20 の粉体サンプル、および 970 の溶液サンプルを提供した。(慶応大学、感染研、東京病院) (公 1)

(4) 登録化合物の品質を確認するため、LC/MS を用いた純度の算出を行っている。また、より簡便な化合物管理を目的に、新しいデータベースの構築を順次進めている。(第 2 生物活性研究部) (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に加えて植物、土壌からの分離を行っている。土壌については新規分離法を用いて従来株との差別化を図っている。

る。本年度は913株（土壌: 538、落葉: 92、植物: 224、アリ: 59）取得した。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 遺伝子配列の取得およ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5,041株の処理・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。ブロスサンプル・菌株・生産物のデータベースの改良を継続している。（第2生物活性研究部）（公1）

4. 環境関連

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

海洋微生物が産生する廃棄物分解酵素および新たに開発した塩分含有廃水処理技術を、火力・原子力発電所で陸揚げしたクラゲ類・貝類の分解処理・廃水処理に適用する検討を進めている。電力関連会社には特許の実施許諾を行い、当該技術の利用および技術移転を行った。これまでに大手電力会社で実証試験を進めてきた。（沼津支所、国内企業）（公1）

4.2 微生物を利用したバイオフィルムの生成抑制

逆浸透膜やスクラバー（排ガス洗浄装置）上に生成するバイオフィルムを微生物酵素によって除去する技術の開発を行っている。数社工場（電機、医薬品製造業など）から提供を受けた使用済み廃棄膜や充てん剤からバイオフィルムを構成する微生物を分離し、これらを除去する酵素産生微生物を探索した。化学工業会社と共同で酵素生産、処理条件の最適化を行って実証試験に進めた。（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3件（国内特許1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) 国内試薬メーカーと共同での微生物由来重要生理活性物質の補填事業を継続している。(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

慶應義塾大学薬学部一年生早期体験プログラム講義(2023.5.9) (公1) 昭和薬科大学薬学部1年次「早期体験学習」講義(2023.11.22) (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)

研究員の受入れ

- ・博士研究員 3名 (2)
- ・大学院生 3名
- ・学部生 7名
- ・JSPS 特別研究員 1名 (1)

(公1)

6.2 研究所講義

(1) 関節リウマチに伴う肺病変

古川 宏 先生(独立行政法人国立病院機構東京病院臨床研究部長)
於 微化研(Web 講演)(2023.5.26)

(2) 希少放線菌の探索とその未利用資源としての可能性

松本厚子(特任研究員 第2生物活性研究部)
於 微化研(Web ハイブリッド形式)(2023.6.30)

(3) NK細胞の抗腫瘍エフェクター機構の制御メカニズムと治療への応用

早川芳弘 先生(富山大学 和漢医薬学総合研究所)
於 微化研(Web ハイブリッド形式)(2023.8.4)

(4) 吸入NTM薬の開発について

野堀 潔 先生(インスメッド合同会社臨床開発部長)
於 微化研(Web ハイブリッド形式)(2023.9.29)

(5) 新規抗爪白癬治療薬E1224の開発及び「顧みられない熱帯病」への応用研究

畑 桂 先生 (エーザイ株式会社 Microbes & Host Defense ドメイン ディスカバリーリード)

於 微化研 (Web ハイブリッド形式) (2023.10.13)

- (6) 保護基フリー法によるオリゴ糖および糖鎖高分子の水中合成

田中知成 先生 (京都工芸繊維大学)

於 微化研 (Web ハイブリッド形式) (2023.11.24)

- (7) 新しい醗酵天然物創薬

中島秀典 先生 (小野薬品工業株式会社)

於 微化研 (Web ハイブリッド形式) (2023.12.20)

- (8) ゼブラフィッシュの表現型を指標にした Wnt/ β -catenin 経路阻害剤の探索

西谷直之 先生 (岩手医科大学)

於 微化研 (Web ハイブリッド形式) (2024.1.12)

- (9) マルチキナーゼ阻害剤レンバチニブの創薬研究と新薬開発物語: VEGF および FGF 受容体キナーゼの 2 重阻害による新規血管新生阻害剤の発見と腫瘍免疫微小環境調節作用の解明

船橋泰博 先生 (エーザイ株式会社 DHBL)

於 微化研 (Web ハイブリッド形式) (2024.3.1)

6.3 所内研究開発費の公募開始および SR 制度の実施

- (1) 2022 年より微化研研究開発費 (外部資金獲得を目指した萌芽的研究支援、および重点領域を加速発展させる研究支援) の公募を開始し、それぞれ 6 件、3 件を採択した。(公 1)
- (2) 研究所に受け入れた大学院生のために、Student researcher (SR) システムを設置し、3 名に経済的支援を実施した。(公 1)

7. 寄附金支払い

以下寄附金を支給した。

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

(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。(2017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110名であった。(公1)

9. 外部評価委員会の設置

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、2018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、微生物化学研究所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。本年度も、年1回開催される研究検討会へ理化学研究所環境資源科学研究センターユニットリーダー長田裕之博士が参加し、研究所の研究内容の全容を把握し、助言を受けた。(公1)

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2016年導入の日本電子製 ECZ600R 型 NMR 装置の本年度の測定数は、1,204 件であった。

2017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、2,586 件であった。2012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、7,479 件であった。

沼津支所に設置されている2010年導入の日本電子製 ECS400 核磁気共鳴装置の測定数は、67 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2022年5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 Plus 質量分析計の本年度の測定数は、4,491 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) (2007年9月導入) の本年度の測定数は、1,863 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2002年度導入の日本電子製 T100LC 質量分析装置は、老朽化のため本年11月に廃棄し、同月島津製作所製 LCMS-2050 質量分析計を導入した。本年度の測定数は、それぞれ4,060 および81 件であった。

微生物化学研究所に設置されている2019年4月導入の島津製作所製 MALDI-

8020 質量分析計の本年度の測定数は 81 件であった。

2022 年 3 月導入の島津製作所製 LCMS-8060NX 質量分析計の本年度の測定数は、348 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 型を用いて合計 1,497 枚の写真撮影を行った。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
日本電子 JEM-1400Flash 型 (2019 年 11 月導入) は順調に稼働している。人工脂質膜、精製タンパク質、MicroED 等の撮影を合計 774 枚測定した。
- (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 (1992 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 15 回、MPF-U3 200L 型が 1 回、MPF-U 600L 型が 3 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 265 サンプルの測定を行った。
- (8) 原子吸光装置
2009 年 3 月に微生物化学研究所に設置。2015 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 2018 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、78 サンプルの低分子化合物の結晶について構造決定に成功した。またタンパク質結晶のスクリーニング、Native 体および、重原子体結晶の回折データ収集に利用した。
- (10) ナノリッター分注システム (TTP LabTech mosquito)
2011 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 3,500 条件の結晶化条件検討に使用した。
- (11) *In vivo* イメージングシステム・オリンパス OV110
2007 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

細胞株を免疫不全マウスの皮下および同所に移植した系を用いて、がん転移実験や医薬シードによる抗がん実験の評価に利用している。

(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 2012 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 5,401 件であった。

(13) *In vivo* 発光・蛍光イメージングシステム・IVIS Lumina LT
2023 年 8 月、沼津支所に設置。発光酵素を安定導入したヒトがん細胞株を免疫不全マウスに移植した系を用いて、造腫瘍性実験やがん転移実験、または医薬シードによる抗がん実験の評価に利用している。

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。（公1）

11.2 海外からの来訪者

(1) Serena Yang, Ph.D.

Co-Founder & CEO of AI AND LIFE SCIENCES INSTITUTE (HONG KONG) LIMITED

於 微化研 (2024.3.15)

(2) Prem Samtani

Advisor of AI AND LIFE SCIENCES INSTITUTE (HONG KONG) LIMITED

Founder & Director of Merton Global Ventures

於 微化研 (2024.3.15)

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	50 報
・ 招待講演	19 件
・ 学会発表	35 件
・ 特許出願 国内特許	1 件
・ 特許出願 国外特許	2 件
・ 受賞	0 件

別紙

(1) 学会雑誌などへの発表論文

- (1) Aprosamine derivatives active against multidrug-resistant gram-negative bacteria.
Y. Otsuka, E. Umemura, Y. Takamiya, T. Ishibashi, C. Hayashi, K. Yamada, M. Igarashi, M. Shibasaki, and Y. Takahashi
ACS Infectious Diseases 9, 886-898 (2023)
- (2) Brønsted base-catalyzed direct 1,6-conjugate addition of butenolide to p-quinone methides.
J. Cui, S. Samanta, T. Watanabe, and M. Shibasaki
Asian Journal of Organic Chemistry,
<https://doi.org/10.1002/ajoc.202300176> (2023)
- (3) Diet-mediated constitutive induction of novel IL-4+ ILC2 cells maintains intestinal homeostasis in mice.
W. Cui, Y. Nagano, S. Morita, T. Tanoue, H. Yamane, K. Ishikawa, T. Sato, M. Kubo, S. Hori, T. Taniguchi, M. Hatakeyama, K. Atarashi, and K. Honda
J. Exp. Med., 220, <https://doi.org/10.1084/jem.20221773> (2023)
- (4) Pancreatic stromal cell-derived oncostatin M confers drug resistance to a multi-tyrosine kinase inhibitor in pancreatic cancer cells.
D. Tatsuda, J. Yoshida, T. Ohishi and M. Kawada
Anticancer Res., 43, 2477-2489. doi:10.21873/anticancer.16415 (2023)
- (5) Non-Helicobacter pylori gastric microbiome modulates prooncogenic responses and is associated with gastric cancer risk.
R. Niikura, Y. Hayakawa, N. Nagata, T. Miyoshi-Akiyama, K. Miyabayashi, M. Tsuboi, N. Suzuki, M. Hata, J. Arai, K. Kurokawa, S. Abe, C. Uekura, K. Miyoshi, S. Ihara, Y. Hirata, A. Yamada, H. Fujiwara, T. Ushiku, S. L. Woods, D. L. Worthley, M. Hatakeyama, Y. W. Han, T. C. Wang, T. Kawai, and M. Fujishiro
Gastro Hep Advances, 2, 684-700.
[https://www.ghadvances.org/article/S2772-5723\(23\)00045-6/fulltext](https://www.ghadvances.org/article/S2772-5723(23)00045-6/fulltext)
(2023)
- (6) Synthesis of novobiocin derivatives and evaluation of their antigonococcal activity and pharmacokinetics.
K. Sasaki, H. Takada, C. Hayashi, K. Ohya, Y. Yamaguchi, Y. Takahashi, M. Igarashi, and M. Shibasaki

- Bioorg. Med. Chem. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2023.117381> (2023)
- (7) Anti-inflammatory effects of dietary polyphenols through inhibitory activity against metalloproteinases.
T. Suzuki, T. Ohishi, H. Tanabe, N. Miyoshi, and Y. Nakamura
Molecules 28, 5426. <https://doi.org/10.3390/molecules28145426> (2023)
- (8) Exploring Allosteric inhibitors of protein tyrosine phosphatases through high-throughput screening.
T. Hayashi and M. Hatakeyama
Methods Mol. Biol. 2691, 235-245. doi: 10.1007/978-1-0716-3331-1_18.
(2023)
- (9) The *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein disrupts Wnt/PCP signaling and promotes hyperproliferation of *pyroli* gland base cells.
A. Takahashi-Kanemitsu, M. Lu, C. T. Knight, T. Yamamoto, T. Hayashi, Y. Mii, T. Ooki, I. Kikuchi, A. Kikuchi, N. Barker, E. A. Susaki, M. Taira, and M. Hatakeyama
Sci. Signal, 16. <https://doi.org/10.1126/scisignal.abp9020> (2023)
- (10) Coevolution of the ileum with Brk/Ptk6 family kinases confers robustness to ileal homeostasis.
I. Kikuchi, Y. Iwashita, A. Takahashi-Kanemitsu, M. Koebis, A. Aiba, and M. Hatakeyama.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 676, 190-197.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2023.07.051> (2023)
- (11) The mitochondrial intermembrane space protein mitofissin drives mitochondrial fission required for mitophagy.
T. Fukuda, K. Furukawa, T. Maruyama, S. Yamashita, D. Noshiro, C. Song, Y. Ogasawara, K. Okuyama, J. Md. Alam, M. Hayatsu, T. Saigusa, K. Inoue, K. Ikeda, A. Takai, L. Chen, V. Lahiri, Y. Okada, S. Shibata, K. Murata, D. J. Klionsky, N. N. Noda, and T. Kanki
Molecular Cell, 83, 2045-2058. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2023.04.022> (2023)
- (12) Mitofissin: a novel mitochondrial fission protein that facilitates mitophagy.
T. Fukuda, K. Furukawa, T. Maruyama, N. N. Noda, and T. Kanki
Autophagy, <https://doi.org/10.1080/15548627.2023.2237343> (2023)
- (13) Constitutively active GPR43 is crucial for proper leukocyte differentiation.

- S. Miyasato, K. Iwata, R. Mura, S. Nakamura., K. Yanagida, H. Shindou, Y. Nagata, M. Kawahara, S. Yamaguchi, J. Aoki, A. Inoue, T. Nagamune, T. Shimizu, and M. Nakamura
FASEB J., e22676. doi: 10.1096/fj.202201591R. (2023)
- (14) Dietary omega-3 fatty acid does not improve male infertility caused by lysophospholipid acyltransferase 3 (LPLAT3/AGPAT3) deficiency.
K. Nagata, Y. Kakizaki, K. Yanagida, T. Arai, K. Nakano, F. Hamano, M. Goto, T. Okamura, T. Shimizu, and H. Shindou
Biochem. Biophys. Res. Commun., 663,179-185.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2023.04.043> (2023)
- (15) LPGAT1/LPLAT7 regulates acyl chain profiles at the sn-1 position of phospholipids in murine skeletal muscles.
T. Sato, S. Umebayashi, N. Senoo, T. Akahori, H. Ichida, N. Miyoshi, T. Yoshida, Y. Sugiura, N. Goto-Inoue, H. Kawana, H. Shindou, T. Baba, Y. Maemoto, Y. Kamei, T. Shimizu, J. Aoki, and S. Miura
J. Biol. Chem., 299. 104848. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2023.104848> (2023)
- (16) Inverse agonism of lysophospholipids with cationic head groups at Gi-coupled receptor GPR82.
D. Yasuda, F. Hamano, K. Masuda, M. Dahlstrom, D. Kobayashi, N. Sato, T. Hamakubo, T. Shimizu, and S. Ishii
Eur. J. Pharmacol., 954, 175893. doi: 10.1016/j.ejphar.2023.175893. (2023)
- (17) The leukotriene B4 receptors BLT1 and BLT2 as potential therapeutic targets.
T. Yokomizo, and T. Shimizu
Immunol. Rev., <https://doi.org/10.1111/imr.13196> (2023)
- (18) Lysophosphatidic acid, a simple phospholipid with myriad functions.
K. Yanagida, and T. Shimizu
Pharmacology & Therapeutics., 246, 108421.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108421> (2023)
- (19) Therapeutic target of leukotriene B4 receptors, BLT1 and BLT2: insights from basic research.
M. Nakamura, and T. Shimizu
Biochimie., 214. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2023.06.014> (2023)
- (20) Pseudomonas aeruginosa theft biofilm require host lipids of cutaneous wound.

- M. Sinha, N. Ghosh, D. S. Wijesinghe, S. S. Mathew-Steiner, A. Das, K. Singh, M. El Masry, S. Khanna, H. Inoue, K. Yamazaki, M. Kawada, G. M. Gordillo, S. Roy, and C. K. Sen
Annals of Surgery, 277, e634-e647 (2023)
- (21) Defucosylated monoclonal antibody (H2Mab-139-mG2a-f) exerted antitumor activities in mouse xenograft models of breast cancers against human epidermal growth factor receptor 2.
 H. Suzuki, T. Ohishi, R. Nanamiya, M. Kawada, M. K. Kaneko, and Y. Kato
Curr. Issues Mol. Biol. 45, 7734-7748. <https://doi.org/10.3390/cimb45100488> (2023)
- (22) Locking the conformation of a paddlewheel rhodium complex: design, synthesis, and applications in catalytic nitrene transfers.
 X. Tang, H. Noda, and M. Shibasaki
Angewandte Chemie International Edition, e202311027, <https://doi.org/10.1002/anie.202311027> (2023)
- (23) Identification of a dihydroorotate dehydrogenase inhibitor that inhibits cancer cell growth by proteomic profiling.
 M. Kawatani, H. Aono, S. Hiranuma, T. Shimizu, M. Muroi, T. Nogawa, T. Ohishi, S. I. Ohba, M. Kawada, K. Yamazaki, S. Dan, N. Dohmae, and H. Osada
Oncology Research, 31, 833-844, Doi: 10.32604/or.2023.030241 (2023)
- (24) Deoxynortryptoquivaline: A unique antiprostata cancer agent.
 Y. Yamazaki, M. Kawada, and I. Momose
Oncology Research, 31, 845-853, Doi: 10.32604/or.2023.030266 (2023)
- (25) Protocol for real-time imaging of membrane fission by mitofissin.
 T. Maruyama, and N. N. Noda
STAR Protocols, 4, 102590, <https://doi.org/10.1016/j.xpro.2023.102590> (2023)
- (26) A humanized and defucosylated antibody against podoplanin (humLpMab-23-f) exerts antitumor activities in human lung cancer and glioblastoma xenograft models.
 H. Suzuki, T. Ohishi, M. K. Kaneko, and Y. Kato
Cancers, 15, 5080. <https://doi.org/10.3390/cancers15205080> (2023)
- (27) Comprehensive in virio structure probing analysis of the influenza A virus identifies functional RNA structures involved in viral genome replication.
 N. Takizawa, and R.K. Kawaguchi

- Computational and Structural Biotechnology Journal, 21, 5259-5272, <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2023.10.036> (2023)
- (28) Examining the effects of additives and precursors on the reactivity of rhodium alkyl nitrenes generated from substituted hydroxylamines.
H. Noda, Y. Asada, and M. Shibasaki
Front. Chem., 2023, 11, 1271896. DOI: 10.3389/fchem.2023.1271896 (2023)
- (29) Anti-selective synthesis of substituted β -homoprolines by rhodium alkyl nitrene C–H Insertion.
X. Tang, H. Noda, and M. Shibasaki
Synlett, 2023, DOI: 10.1055/a-2201-7267 (2023)
- (30) Antitumor activities against breast cancers by an afucosylated anti-HER2 monoclonal antibody H2Mab-77-mG2a-f.
T. Tanaka, H. Suzuki, T. Ohishi, M. K. Kaneko, and Y. Kato
Cancer Science, 00:1-12. DOI: 10.1111/cas.16008 (2023)
- (31) Catalytic asymmetric vinylogous conjugate addition of butenolide to 2-ester-substituted chromones: access to chiral chromanone lactones via trapping of a copper (I) enolate by trimethyl borate.
J. Cui, R. Oriez, S. Samanta, H. Noda, T. Watanabe, and M. Shibasaki
Organic Letters, <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.3c03503> (2023)
- (32) Cycloimidamicins, Novel natural lead compounds for translation inhibition in *Pseudomonas aeruginosa*.
Y. Ishizaki, M. Umekita, R. Arisaka, M. Hatano, T. Kimura, Y. Kubota, Y. Shibuya, C. Hayashi, R. Sawa, and M. Igarashi
J. Antibiot., 76, 691-698, <https://doi.org/10.1038/s41429-023-00656-5> (2023)
- (33) Antiplasmodial activity evaluation of a bestatin-related aminopeptidase inhibitor, phebestin.
N. R. Ariefta, B. Pagmadulam, M. Hatano, N. Ikeda, K. Isshiki, K. Matoba, M. Igarashi, C. Nihei, and Y. Nishikawa
Antimicrob Agents Chemother., 67: e0160622. doi: 10.1128/aac.01606-22 (2023)
- (34) Two new adeno-peptins B and C inhibit sphere formation of pancreatic cancer cells.
D. Tatsuda, M. Amemiya, C. Nosaka, R. Sawa, H. Muramatsu, M. Igarashi, J. Yoshida, T. Ohishi, and M. Kawada

- <https://doi.org/10.1038/s41429-023-00679-y> (2023)
- (35) Complete set of the Atg8–E1–E2–E3 conjugation machinery forms an interaction web that mediates membrane shaping.
J. Md. Alam, T. Maruyama, D. Noshiro, C. Kakuta, T. Kotani, H. Nakatogawa, and N. N. Noda
Nat. Struct. Mol. Biol., <https://doi.org/10.1038/s41594-023-01132-2> (2023)
- (36) Mechanisms of mitochondrial reorganization.
T. Maruyama, Y. Hama, and N. N. Noda
J. Biochem., doi: 10.1093/jb/mvad098 (2023)
- (37) LPCAT3/LPLAT12 deficiency in the liver ameliorates acetaminophen-induced acute liver injury.
N. Inagaki, H. Nakanishi, T. Ohto, H. Shindou, and T. Shimizu
FASEB J., 38, e23328, <https://doi.org/10.1096/fj.202301744R> (2023)
- (38) A cancer-specific monoclonal antibody against podocalyxin exerted antitumor activities in pancreatic cancer xenografts.
H. Suzuki, T. Ohishi, T. Tanaka, M. K. Kaneko, and Y. Kato
Int J. Mol. Sci., 25,161. <https://doi.org/10.3390/ijms25010161> (2023)
- (39) Pancreatic stromal cell-derived oncostatin M confers drug resistance to a multi-tyrosine kinase Inhibitor in pancreatic cancer cells.
D. Tatsuda, J. Yoshida, T. Ohishi, and M. Kawada
Anticancer Res., 43, 2477-2489. doi:10.21873/anticancer.16415 (2023)
- (40) Catenulopyrizomicins, new anti-Hepatitis B virus compounds, from the rare actinomycete *Catenuloplanes* sp. MM782L-181F7.
M. Yamasaki, R. Sawa, H. Muramatsu, Y. Yamamoto, M. Umekita, Y. Kubota, Y. Kanegae, and M. Igarashi
J. Antibiot.,77, 85-92. doi: 10.1038/s41429-023-00681-4 (2024)
- (41) Impact of the *Helicobacter pylori* oncoprotein CagA in gastric carcinogenesis.
M. Hatakeyama
Curr. Top. Microbiol. Immunol., 444, 239-257, DOI: 10.1007/978-3-031-47331-9_9 (2023)
- (42) Lysophospholipid acyltransferase orchestrate the compositional diversity of phospholipids.
W. J. Valentine, T. Shimizu, and H. Shindou
Biochimie, 215, 24-33, doi: 10.1016/j.biochi.2023.08.0012 (2023)
- (43) A cancer-specific monoclonal antibody against HER2 exerts antitumor

- activities in human breast cancer xenograft models.
M. K. Kaneko, H. Suzuki, T. Ohishi, T. Nakamura, T. Tanaka, and Y. Kato
Int. J. Mol. Sci., **25**, 1941. doi: 10.3390/ijms25031941 (2024)
- (44) Analysis of the valgamycin biosynthetic pathway reveals a general mechanism for cyclopropanol formation across diverse natural product scaffolds.
R. F. Little, F. Trottmann, H. Hashizume, M. Preissler, S. Unger, R. Sawa, H. Kries, S. Pidot, M. Igarashi, and C. Hertweck
ACS Chem., Biol. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.3c00648> (2024)
- (45) Precursor-directed biosynthesis and biological activity of tripropeptin Cpip, a new tripropeptin C analog containing pipercolic acid.
H. Hashizume, R. Sawa, Y. Kubota, S. Adachi, S. Harada, and M. Igarashi
J. Antibiot., <https://doi.org/10.1038/s41429-024-00703-9> (2024)
- (46) Impact of perinatal maternal docosahexaenoic acid-containing phospholipid synthesis on offspring growth and neurological symptoms.
A. Kanatani, D. Hishikawa, K. Nagata, F. Hamano, K. Nakano, T. Okamura, T. Shimizu, H. Shindou, T. Nagamatsu, K. Yanagida
bioRxiv, <https://doi.org/10.1101/2024.01.06.574487> (2024)
- (47) Lysophospholipid acyltransferase 9 promotes emphysema formation via platelet-activating factor.
H. Murano, S. Inoue, T. H. Yoshida, H. Shindou, T. Shimizu, Y. Otaki, Y. Minegishi, T. Kitaoka, M. Futakuchi, A. Igarashi, M. Nishiwaki, T. Nemoto, M. Sato, M. Kobayashi, K. Sato, T. Hanawa, O. Miyazaki, and M. Watanabe
Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.,
<https://doi.org/10.1165/rcmb.2023-0253OC> (2024)
- (48) Direct catalytic enantioselective conjugate addition of α -substituted benzyl nitriles to alkyl acrylates.
S. Samanta, J. Cui, Y. Otsuka, T. Watanabe, and M. Shibasaki
Org. Lett., <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.4c00427> (2024)
- (49) Locally misfolded HER2 expressed on cancer cells is a promising target for development of cancer-specific antibodies.
T. Arimori, E. Mihara, H. Suzuki, T. Ohishi, T. Tanaka, M. K. Kaneko, J. Takagi, and Y. Kato
Structure, <https://doi.org/10.1016/j.str.2024.02.007> (2024)
- (50) Synthesis of heteroaromatic-fused cyclic β -amino acids by rhodium-

catalyzed electrophilic amination.

R. Manoharan, Y. Asada, H. Noda, and M. Shibasaki

Synthesis, DOI: 10.1055/a-2282-7450 (2024)

(2) 著書・編集・監修等

- (1) マクマリー 有機化学 – 生体反応へのアプローチ
監訳 柴崎正勝
東京化学同人

(3) 招待講演

- (1) がん微小環境を標的とした抗がん剤の天然物創薬
川田 学
2023年6月16日 (昭和薬科大学/町田市)
- (2) ピロリ菌と胃がん
畠山昌則
2023年6月16日 (北海道大学医学部/札幌市)
- (3) NPO 法人 中国茶文化協会主催
今こそ正しく知りたい!!お茶の成分と健康機能
大石智一
2023年6月24日 (オープンセミナーWEB 講座)
- (4) 第29回日本ヘリコバクター学会学術集会
ピロリ CagA による BRCAness 誘導とゲノム不安定性
畠山昌則
2023年7月1日 (日本教育会館/千代田区)
- (5) 天然物創薬って? – 大人のガチ宝探しは面白い –
川田 学
2023年7月7日 (慶應義塾大学理工学部/横浜市)
- (6) 日本大学生物資源科学部 生命化学科 「生命化学フィールド実習」
抗生物質開発の歴史
和田俊一
2023年7月10日 (日本大学生物資源科学部/藤沢市)
- (7) 金沢大学がん進展制御研究所セミナー
Inhibition of the BRCA1 tumor suppressor by the Helicobacter pylori
oncoprotein CagA
畠山昌則

- 2023年7月14日（金沢大学がん進展制御研究所／金沢市）
- (8) 第32回日本がん転移学会学術集会 シンポジウム4
大腸がん肝転移におけるがん間質相互作用の役割とその制御
大石智一、川田 学
2023年7月21日（仙台国際センター／仙台市）
- (9) MNova ユーザーズミーティング
微化研で発見された生理活性物質の構造研究
澤 竜一
2023年10月10日（京都／オンライン）
2023年10月12日（TKP 横浜駅西口カンファレンスセンター／横浜市）
- (10) がん代謝～腫瘍微小環境を標的とした創薬研究～
小野寺威文
2023年10月25日（東洋大学生命科学部／群馬県邑楽郡）
- (11) 冬虫夏草類培養液を用いた制がん剤 *in vivo* スクリーニング系の構築と探索研究
大石智一
2023年11月22日（公益財団法人岩手生物工学研究センター／北上市）
- (12) がんとは何か？～冬虫夏草菌類を用いた“がんを狙い撃つ”天然物創薬研究～
大石智一
2023年11月30日（鳥取大学医学部／米子市）
- (13) Cosmic Truth を用いた天然物、抗生物質の定性・定量解析
澤 竜一
2023年11月30日（LiSE 川崎生命科学・環境研究センター／川崎市）
- (14) 天然物創薬研究会（SNAP2023）
天然物創薬を進める上で微生物化学研究所にて私が直面している課題
川田 学
2023年12月12日（AMED 日本ライフサイエンスビル／中央区）
- (15) Inhibition of protein-protein interaction related to autophagy by stapled peptides
Takumi Watanabe
2024年1月17日（Bielefeld University /Germany）
- (16) Bode 50th birthday mini-symposium
Lessons from JWB: A case study of traceless nitrene formation
Hidetoshi Noda
2024年1月26日（ETH Zürich /オンライン）
- (17) 2023年度 先端モデル動物支援プラットフォーム 成果発表会

ミトコンドリア complex I 阻害剤による細胞内外の酸性化を介した新規抗がんメカニズム

吉田潤次郎

2024年2月9日（琵琶湖ホテル／大津市）

- (18) 帯広畜産大学原虫病研究センター
共同研究成果報告会・創薬シンポジウム

Druggable molecular target of anti-protozoal BIKAKEN compounds

二瓶浩一

2024年2月16日（帯広畜産大学／帯広市）

- (19) メンブレントラフィックと原虫創薬における分子標的
二瓶浩一

2024年3月28日（東北大学理学部・青葉山キャンパス／仙台市）

(4) 学会発表

- (1) 7th Gratama Workshop

Locking the Conformation of a Paddlewheel Rhodium Complex: Design, Synthesis, and Applications in Catalytic Nitrene Transfers

Hidetoshi Noda, Xinxin Tang, Masakatsu Shibasaki

2023年5月10日（長崎ブリックホール／長崎市）

- (2) 第21回次世代を担う有機化学シンポジウム

Design, Synthesis and Application of New Paddlewheel Rhodium Complexes with Confined Conformation

Xinxin Tang, Hidetoshi Noda, Masakatsu Shibasaki

2023年5月26日（愛知学院大学楠元キャンパス／名古屋市）

- (3) 日本ケミカルバイオロジー学会 第17回年会

CAF内 complex I を標的とした天然物インターベノリンおよび関連化合物のケミカルバイオロジー研究

阿部 光、川田 学、坂下千春、吉田潤次郎、大石智一、大庭俊一、井上裕幸、雨宮昌秀、Raphaël ORIEZ、渡辺 匠、清水孝雄、柴崎正勝

2023年5月29日（大阪大学豊中キャンパス／豊中市）

- (4) 第27回日本がん分子標的治療学会学術集会

がん細胞のスフェロイド形成に対する collagen VI の効果と阻害剤の探索

立田大輔、野坂千里、雨宮昌秀、吉田潤次郎、大石智一、川田 学

2023年6月22日（佐賀市文化会館／佐賀市）

- (5) 第27回日本がん分子標的治療学会学術集会

栄養ストレス環境で高発現するがん特異的代謝遺伝子の発現メカニズムの解

明

小野寺威文、大庭俊一、百瀬 功、川田 学、畠山昌則

2023年6月22日（佐賀市文化会館／佐賀市）

- (6) 第27回日本がん分子標的治療学会学術集会

Ertredin 類縁体による EGFR の非定型的な作用誘導と ADC 活性増強効果

渥美園子、川田 学、澁谷正史、内藤幹彦、櫻井宏明

2023年6月22日（佐賀市文化会館／佐賀市）

- (7) 第27回日本がん分子標的治療学会学術集会

CAF によって誘導される膵がん細胞の SUSD2 はがん細胞の浸潤能の増強に寄与する

吉田潤次郎、百瀬 功、大石智一、大庭俊一、立田大輔、川田 学

2023年6月23日（佐賀市文化会館／佐賀市）

- (8) 第55回有機金属若手の会

Design, Synthesis, and Application of New Paddlewheel Rhodium Complexes with Confined Conformation

Xinxin Tang, Hidetoshi Noda, Masakatsu Shibasaki

2023年7月4日（ホテル&リゾート佐賀唐津／唐津市）

- (9) 第55回有機金属若手の会

Asymmetric syn-Selective Vinylogous Addition of Butenolides to Chromones via ALB Catalysis

Sadhanendu Samanta, Jin Cui, Hidetoshi Noda, Takumi Watanabe, Masakatsu Shibasaki

2023年7月4日（ホテル&リゾート佐賀唐津／唐津市）

- (10) 第75回日本細胞生物学会大会シンポジウム

「寄生性原虫における細胞生物学から発信する新しい細胞機能研究」

メントラと原虫創薬における分子標的の解析

二瓶浩一、梅田剛佑、飯島正富、土井宏育、五十嵐雅之、西川義文

2023年6月30日（奈良県コンベンションセンター／奈良市）

- (11) 第32回日本がん転移学会学術集会

CAF によって誘導される膵がん細胞の SUSD2 は integrin-FAK 経路を制御して浸潤能を増強する

吉田潤次郎、百瀬 功、大石智一、大庭俊一、立田大輔、川田 学

2023年7月20日（仙台国際センター／仙台市）

- (12) 第32回日本がん転移学会学術集会

小細胞肺がんの自然転移モデルにおいて遠隔転移形成を促進するクロロゲインの機能解析

- 坂本修一、井上裕幸、滝野隆久、幸田泰子、大庭俊一、宇佐美伊保美、川田 学、
畠山昌則
2023年7月21日（仙台国際センター／仙台市）
- (13) 2023年度（第37回）日本放線菌学会大会
放線菌二次代謝産物 fluostatin に関する研究
遠山茂広、波多野和樹、林 千草、百瀬 功、村松秀行、五十嵐雅之
2023年9月8日（東広島芸術文化ホール／東広島市）
- (14) 2023年度（第37回）日本放線菌学会大会
Structure-Activity Relationship of Novel Antibiotic Cycloimidamicin
Compounds
Makiko Komagata, Hikaru Abe, Maya Umekita, Atsushi Tsugita, Yoshimasa
Ishizaki, Rie Arisaka, Masaki Hatano, Tomoyuki Kimura, Ryuichi Sawa,
Yoshikazu Tanaka, Takeshi Yokoyama, Takumi Watanabe, Masayuki
Igarashi
2023年9月8日（東広島芸術文化ホール／東広島市）
- (15) 第82回日本癌学会学術集会
Anti-tumor activity of SC-042, a highly potent synthetic analogue of
intervenolin, targeting tumor microenvironment
Manabu Kawada, Hikaru Abe, Chisato Sakashita, Raphaël Oriez, Junjiro
Yoshida, Shun-ichi Ohba, Hiroyuki Inoue, Tomokazu Ohishi, Masahide
Amemiya, Takumi Watanabe, Takao Shimizu, Masakatsu Shibasaki
2023年9月21日（パシフィコ横浜／横浜市）
- (16) 第82回日本癌学会学術総会
Adaptation mechanism to tumor microenvironment by cancer metabolism
genes highly expressed in human pancreatic cancer.
Takefumi Onodera, Shuichi Sakamoto, Manabu Kawada, Isao Momose,
Masanori Hatakeyama
2023年9月21日（パシフィコ横浜／横浜市）
- (17) Ertredin analogues induce EGFR endocytosis via a non-canonical route and
may improve an EGFR-ADC potency.
Sonoko Atsumi, Chisato Nosaka, Manabu Kawada, Masafumi Shibuya,
Mikihiko Naito, Hiroaki Sakurai
2023年9月21日（パシフィコ横浜／横浜市）
- (18) 第82回日本癌学会学術総会
The impact of collagen VI on sphere formation of cancer cells and screening
for its inhibitors

- Daisuke Tatsuda, Chisato Nosaka, Masahide Amemiya, Junjiro Yoshida,
Tomokazu Ohishi, Manabu Kawada
2023年9月21日 (パシフィコ横浜/横浜市)
- (19) 第82回日本癌学会学術総会
A claudin that enhances invasion and metastatic abilities through MT1-
MMP activation in human SCLC DMS273 cells
Shuichi Sakamoto, Hiroyuki Inoue, Takahisa Takino, Yasuko Kohda,
Shunichi Ohba, Ihomi Usami, Manabu Kawada, Masanori Hatakeyama
2023年9月22日 (パシフィコ横浜/横浜市)
- (20) 第82回日本癌学会学術総会
Construction of an in vivo screening system for anticancer agents using
cordyceps and its related species culture broth.
Tomokazu Ohishi, Hayamitsu Adachi, Shunichi Ohba, Hiroyuki Inoue,
Akiko Harakawa, Nana Hashimoto, Junjiro Yoshida, Daisuke Tatsuda,
Ryuichi Sawa, Manabu Kawada, Masanori Hatakeyama
2023年9月22日 (パシフィコ横浜/横浜市)
- (21) 第70回 日本ウイルス学会学術集会
分泌性発光遺伝子をコードする HBV pgRNA 導入細胞からのウイルス産生
山崎 学、西辻裕紀、滝沢直己、村田貴之、月本あつ子、杉山真也、溝上雅史、
下遠野邦忠
2023年9月27日 (仙台国際センター/仙台市)
- (22) 第52回複素環化学討論会
抗腫瘍性キノロン天然物インターベノリンのケミカルバイオロジー
阿部 光、川田 学、坂下千春、吉田潤次郎、大石智一、大庭俊一、井上裕幸、
雨宮昌秀、Raphaël ORIEZ、渡辺 匠、清水孝雄、柴崎正勝
2023年10月13日 (東北大学百周年記念会館川内萩ホール/仙台市)
- (23) Copper(I)-Catalyzed Direct Asymmetric Conjugate Addition of α -Alkyl- α -
Arylnitriles to α , β -Unsaturated Esters for the Construction of a Quaternary
Stereocenter
Sadhanendu Samanta, Jin Cui, Yasunari Otsuka, Takumi Watanabe,
Masakatsu Shibasaki
2023年11月6日 (じゅうろくプラザ/岐阜市)
- (24) 第123回有機合成シンポジウム
外輪型二核ロジウム錯体の配座制御：設計、合成、および触媒的ナイトレン移
動反応への応用
野田秀俊、Xinxin Tang、柴崎正勝

- 2023年11月7日（早稲田大学国際会議場／新宿区）
- (25) 第40回メディシナルケミストリーシンポジウム
多剤耐性淋菌に有効なノボビオシン誘導体の探索研究
佐々木和重、高田久嗣、林 千草、大箭考平、山口優子、高橋良昭、五十嵐雅之、柴崎正勝
2023年11月13日（名古屋大学豊田講堂／名古屋市）
- (26) International Joint Symposium 2023 on Synthetic Organic Chemistry
Locking the Conformation of a Paddlewheel Rhodium Complex: Design, Synthesis, and Applications in Catalytic Nitrene Transfers
Xinxin Tang, Hidetoshi Noda, Masakatsu Shibasaki
2023年12月6日（淡路夢舞台／淡路市）
- (27) LOC Mini-Symposium “Modern Organic Synthesis”
Inhibition of protein-protein interaction related to autophagy by stapled peptides
Jin Cui, Yuta Ogasawara, Ikuko Kurata, Kazuaki Matoba, Yuko Fujioka, Nobuo N. Noda, Masa-katsu Shibasaki, Takumi Watanabe
2024年1月19日（ETH, Zurich／Switzerland）
- (28) デジタル化による高度精密有機合成の新展開 第5回成果報告会
配座制御型外輪型ヘテロ二核金属錯体の合成及び触媒応用
野田秀俊
2024年2月9日（京都大学薬学研究科／京都市）
- (29) 第93回日本寄生虫学会大会
トリパノソーマのUPRおよびオルガネラ形成における選別レセプターの機能
二瓶浩一、中西雅之、飯島正富、五十嵐雅之、清水孝雄
2024年3月10日（順天堂大学／文京区）
- (30) 日本薬学会第144年会
外輪型二核ロジウム錯体の配座制御：設計，合成，および触媒的ナイトレン移動反応への応用
野田秀俊、Tang Xinxin、柴崎正勝
2024年3月29日（パシフィコ横浜／横浜市）
- (31) 日本薬学会第144年会
新規抗菌性天然物 cycroimidamicin A の触媒的不斉全合成研究
阿部 光、坂下千春、石崎仁將、五十嵐雅之、渡辺 匠、柴崎正勝
2024年3月30日（パシフィコ横浜／横浜市）
- (32) 日本薬学会第144年会
クロロアセトニトリルの直接的不斉 Mannich 型付加反応の開発

齊藤 誠、柴崎正勝

2024年3月31日 (パシフィコ横浜/横浜市)

(33) 日本薬学会第144年会

Direct Catalytic Enantioselective Conjugate Addition of α -Substituted Benzyl Nitriles to Alkyl Acrylates

Sadhanendu Samanta, Jin Cui, Yasunari Otsuka, Takumi Watanabe, Masakatsu Shibasaki

2024年3月31日 (パシフィコ横浜/横浜市)

(34) 日本薬学会第144年会

A Rh(II)-Catalysed Electrophilic Amination Strategy for the Synthesis of Heterocycle-Fused Cyclic- β -Amino Acid Derivatives

Ramasamy Manoharan, Asada Yasuko, Noda Hidetoshi, Shibasaki Masakatsu

2024年3月31日 (パシフィコ横浜/横浜市)

(35) 日本薬学会第144年会

インドール-2-カルボキサミド誘導体の抗非結核性抗酸菌活性向上と水溶性改善

関 淳、百瀬 功、林 千草、五十嵐雅之、柴崎正勝

2024年3月29日 (パシフィコ横浜/横浜市)

(5) ニュースリリース

(1) 新規ミトコンドリア分裂因子を発見

—マイトファジーの過程におけるミトコンドリア分裂のメカニズムを解明—

2023年5月16日

(2) 株式会社ティムスと化合物探索に関する共同研究開始

2023年6月29日

(3) ピロリ菌が胃がんを促進する新たな仕組みを解明

—カエル受精卵を用いてピロリ菌がんタンパク質 CagA の新規標的を発見—

2023年7月19日

(4) オートファゴソームを柔軟な網で覆うように形作る仕組み

—オートファジーを特異的に制御する薬剤開発に道—

2023年12月7日

(5) 当財団 梅澤濱夫記念館名誉館長 梅澤一夫博士 (慶應義塾大学名誉教授、愛知医科大学教授) が、令和6年1月12日に永眠。(享年77歳)

2024年1月19日

(6) 新聞報道等

(1) 新規ミトコンドリア分裂因子を発見

～マイトファジーの過程におけるミトコンドリア分裂のメカニズムを解明～

科学新聞

構造生物学研究部 上級研究員 丸山達朗、特別研究員 野田展生

2023年5月26日

(7) 受賞

今年度は無し。