

平成 23 年度 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

平成 17 年（2005 年）に開始したマクロライド抗生物質 Tildipirosin（P-MT、商品名 ZUPREVO）の外国製薬企業との共同開発研究は当初の計画通りに本年度で終了した。9 月からヨーロッパにおいてウシの呼吸器病の予防および治療薬、ブタの呼吸器病の治療薬として販売が開始された。（日吉支所）

(2) スパニジン

ノルディックグループ（本社・オランダ）により平成 23 年末よりヨーロッパ 30 施設でウエゲナー肉腫に対する臨床試験が開始された。次年度も継続される。

(3) 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、その作用機序の解明を行い、遺伝学等の手法により、枯草菌における本化合物の標的酵素をほぼ特定するに至った。現在、結核菌においても本化合物が同様の機構で作用するかについて検討中である。

（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）

(4) TS-2705

アミノ配糖体抗生物質アルベカシン（Arbekacin ABK）の類似体 TS-2705 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。すでに臨床試験に必要な試料を得るための大量合成法を確立しているが、さらに製造コスト削減を目的とした新合成ルートの開拓を進め、その工業的合成法に発展する可能性を検討中である。（日吉支所、国内外企業）

(5) 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、国内企業一社との共同研究を行っている。本化合物は既存薬と異なる基質を標的にしていることが判った。また、並行して物理学的、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。現在、in vivo 評価で効果のある物質を得ている。（生物活性研究部、日吉支所、動物施設、国内企業）

(6) 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

部分の構造決定後さらに本化合物の絶対構造を解明した。また、本化合物の水溶性向上を目指し、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、東工大及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。(生物活性研究部、分子構造解析部、日吉支所、東工大、理研)

2. 薬剤開発へ向けた基盤研究

2.1 抗感染症薬

(1) 抗菌スクリーニング

感染症として重症感染症 (MRSA, VRE)、グラム陰性菌による院内感染症 (Pseudomonas)、市中感染症 (肺炎: BLNAR, PRSP) を標的に抗菌スクリーニングおよび評価を行った。本年度より、抗真菌物質の探索のため新たなCapping Enzyme阻害剤探索系を導入した。(生物活性研究部)

(2) 抗菌物質の単離同定および評価

- MRSA/VISAに特徴ある優れた抗菌活性を有する抗菌物質の構造を決定し、作用機序解析の結果をもとに、開発研究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、順天堂大、国内企業)
- Capping Enzyme阻害剤探索系において新たな探索系を構築した。(生物活性研究部、基盤生物研究部)
- シグナマイシンの評価研究
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った。(生物活性研究部、研究成果最適展開支援事業、国内企業)

(3) 新型β-ラクタマーゼNDM-1の伝播機構に関する研究

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。これまでに本生産菌の保持する2つのプラスミド(約200kbp及び100kbp)の全塩基配列決定を終了している。(生物活性研究部、独協医科大学)

(4) 昆虫寄生・共生菌に関する研究

新しい生理活性物質のソースとして冬虫夏草菌の分離・培養を行った。昆虫の生体、脂肪体由来細胞を用いた自然免疫活性評価系を構築した。(生物活性研究部)

(5) 新たに MRSA に対するマウス感染治療実験系を確立した。(動物施設)

2.2 生活習慣病関連治療薬

(1) 抗疼痛、抗炎症

各種プロスタグランジンの産生を抑制する新規化合物としてヒット微生物培養液より単離した Sacchathridine A、Pronqodine A の大量調製及び作用機序解析を行った。また Sacchathridine A については特許申請を行った。(生物活性研究部)

(2) VEGFR-1 シグナル伝達系機能解析

VEGFR1 遺伝子を組み込んだベクターを作成した。単球系株化細胞において VEGFR1 安定発現細胞を構築するため形質導入の検討を行った。(生物活性研究部)

2.3 抗がん剤

(1) チロペプチンに関する研究

ボロン酸型プロテアソーム阻害剤の誘導体の生物活性評価を行い、in vitro および in vivo でプロテアソーム阻害活性を確認した。(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い、目的の活性を有する微生物培養液を得た。(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を行い、目的の活性を有する新規化合物を得た。(生物活性研究部、沼津支所、動物施設、国内企業)

(4) 前立腺がんの有効な化合物の探索

新規化合物の誘導体合成および生物活性の評価を行い、毒性の低い化合物を得た。(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、新たな癌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。(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。著効を示す抗体を見出し、特許出願に向けて準備した。(沼津支所、国内ベンチャー企業)

(7) 悪性脳腫瘍、神経膠芽腫抑制物質単離を目指した EGFRvIII 阻害物質の探索研究

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系の構築を行った。(生物活性研究部)

3. 新規基礎研究

3.1 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

- ・チオアミドを用いる触媒的不斉ダイレクトアルドール反応を利用し、抗うつ薬 Duloxetine の短工程触媒的不斉合成を達成した。本反応を利用する改良型の第 2 世代 Lipitol 合成法も引き続き検討中である。(有機合成研究部)
- ・anti 選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応を利用し、Relenza の純化学合成を世界で初めて達成した。(有機合成研究部)

- ・ α -スルファニルラク トンの触媒的不斉ダイレクトアルドール反応を利用し、serine palmitoyl transferase 阻害剤 Viridifungin、NA 808 の短工程触媒的不斉合成を達成した。(有機合成研究部)
 - ・ アルコールを求核剤としたメソグルタル酸無水物の触媒的不斉非対称化反応を開発し、Caprazamycin の全合成研究への利用を検討している。(有機合成研究部)
- (2) ニトロアルカンの α , β -不飽和チオアミドへの触媒的不斉付加反応の開発に成功した。(有機合成研究部)

3.2 疾病の発症機構の解明

(1) ポリオウイルス研究

- ・ 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、研究を行ってきた。これまでに、PVのBBB透過には、感染に必須の役割を演じるPV受容体は不必要であることを証明している。ここでは、PV受容体を保持していないマウス血管内皮細胞MBEC4を使用して、PVと結合する細胞表面分子を、質量分析法を使用して探索した。その結果、PVは細胞表面に存在するトランスフェリン (Tf) 受容体と結合することを示唆する結果を得た。実際に、精製したPV粒子がin vitroでTf受容体分子と結合することを、明らかにした。さらに、PVが結合するTf受容体上のペプチドも同定した。トランスウェルのフィルター上にMBEC4細胞を培養して作製したin vitro BBBモデルにおいても、PVは効率よく透過すること、その透過はTf添加により阻害されることを示した。多くの神経性ウイルスがBBBを透過すると考えられているが、これまでにそのメカニズムが解明された例は無い。(基盤生物研究部)
- ・ 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こととした。PV粒子が結合するTf分子上のペプチドを同定したので、今度はそのペプチドに結合するPV粒子上のペプチドを、免疫沈降法を使用して探索した。同定した13アミノ酸からなるPV粒子上のペプチドをタグとして持つ分子は、実際にMBEC4細胞内に取り込まれること、in vitro BBBモデルを透過することを示した。今後、共同研究先が現れれば、新しいDDS開発を行いたいと考えている。(基盤生物研究部)
- ・ PV感染に対し神経細胞は抵抗性を示す。このメカニズムを明らかにして、中枢神経系の運動神経細胞を標的にした、PV由来ベクターの安全性を確保したいと考えている。(基盤生物研究部)

(2) 翻訳制御機構の解明

- ・ RNA結合タンパク質により制御される翻訳マシナリーの研究
分化・発生等の高次な細胞機能においては、細胞内で時間的にも、空間的にも制御さ

れてタンパク質が合成されることすなわち、局所翻訳が、各細胞の運命決定・特異的な機能発現に重要であり、mRNA上の制御信号、microRNA (miRNA) とともにRNA結合タンパク質の働きが鍵を握る。これまでに、様々なRNA結合タンパク質がこのような局所翻訳に関与することが報告されているが、翻訳マシナリーと直接相互作用してタンパク質合成を制御する例は少ない。そこで、神経細胞の分化や機能発現を、翻訳調節ネットワークという視点から解明することを目的として、神経特異的なRNA結合タンパク質HuDの働きがmiRNAマシナリーとどのように協調あるいは拮抗して働くかを研究した。具体的には、miRNA存在、非存在下における翻訳開始複合体形成およびPABP枯渇状態でのpolysome形成状態をショ糖密度勾配遠心により解析を行った。その結果、miRNAによる標的 mRNA の抑制には脱アデニル化・mRNA 分解および PABP に依存しない「直接的な翻訳抑制」が関与することを明らかにし、PNAS 誌上で発表した。また、HuDがどのように局所翻訳に寄与しているかを、微小管との結合を足掛かりに解析した。これまでの神経特異的Huタンパク質がどのように微小管上に結合しているのかは不明であった。そして、HuDは微小管結合タンパク質であるLC1を介して微小管に結合し、標的mRNAの神経突起内における輸送などに関与する可能性が示唆された。さらに、RNA結合タンパク質HuDがシグナル伝達因子Aktの活性化型と特異的に結合すること、さらにAkt1 との結合が HuD の分化誘導能に必須であることを証明し、NAR 誌上で発表した。また、これまで機能未知であったeIF5 mimic proteinの機能解析をカンサス州立大学・浅野桂博士との共同研究で行い、翻訳抑制機能を持つことを明らかにした。(基盤生物研究部、カンサス州大学)

・多目的バイオセンサーとしての人工核酸の創製

RNAは単に一次配列や配列相補性に依存して働くだけでなく、タンパク質同様個性ある立体構造を形成して機能するという特性を持つ。そして、この特性は高分子マテリアルとしてのRNA のポテンシャルを強く裏打ちしている。そこで、明確な「もの作り」プロジェクトとし、標的分子に区分して研究項目を定め実施した。

a) 細胞表面受容体に対するRNAセンサーおよび治療薬の開発: CHO-K1 細胞膜表面に組換え型ヒト・ソマトスタチン受容体2を恒常的かつ機能的に発現する細胞株を樹立し、非発現細胞を併用したdifferentialな“細胞丸ごとSELEX”を継続的に実施している。(基盤生物研究部)

b) 酵母キャッピング酵素に対するRNAアダプターの開発: 酵母キャッピング酵素は2種類のサブユニット、Cet1およびCeg1で構成される。そこで、His標識Cet1およびGST標識Ceg1の組換えタンパク質を大量調製し、これらを標的としてSELEX を行った。その結果、Cet1を特異的に認識するRNAアダプターを単離することに成功した。得られたアダプターについてin vitroにて酵素阻害活性を確認した。(基盤生物研究部)

・Mode of Action (MOA) 検証系の構築

一般的に真核生物のタンパク質の設計図mRNAの先端にはキャップ構造が付加される。このキャップ付加システムは真菌とヒトとは異なるため、その素過程を標的とすることは新規抗真菌剤開発に繋がると考えられる。

a) 抗真菌剤の探索研究：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、Cet1 (RNA5'-トリホスファターゼ) の酵素活性を*in vitro*で検証するアッセイ系を構築した。構築した系を用いて、化合物ライブラリーのスクリーニングを開始した。(生物活性研究部、基盤生物研究部)

b) 真核生物において核内でmRNAの5'末端に付加されるキャップ構造は翻訳等に必須であり、キャッピング酵素の欠損は致死となる。哺乳動物のキャップ構造は一つのタンパク質で合成されるが、真菌のキャッピング酵素はCet1、Ceg1の二つのサブユニットから構成されている。哺乳動物と真菌でキャッピングの機構が異なることから、この反応は抗真菌薬の有望なターゲットである。今回、Cet1は単独で核内に移行するが、Ceg1は単独では核内に移行せず、Cet1との結合が核内移行に必須である事を明らかとした。この結果より、キャッピング酵素サブユニット間の結合阻害物質探索が有効な抗真菌薬候補の発見につながると考えられる。(基盤生物研究部)

(3) インフルエンザウイルス研究

・抗インフルエンザウイルス剤の探索研究

インフルエンザウイルスのウイルス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有の機構である。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のスクリーニングを開始した。(基盤生物研究部)

・インフルエンザウイルスゲノム集合機構の解析

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取り込まれる事は粒子が感染性を持つことに必須である。このことから、分節化したゲノム集合段階は有望な薬剤ターゲットとなりうる。しかし、分節化したRNAゲノムが選別され粒子に取り込まれるメカニズムは明らかとなっていない。現在、この分子機構を明らかとすることを目的として生化学的、遺伝学的手法を用いて解析を行なっている。(基盤生物研究部)

4. 生物資源の供給、生理活性物質のライブラリー化

(1) 生物資源の供給

放線菌と細菌を合わせて1,076株について液体培養および固体培養を行った。この培養液もしくは培養抽出液4,051を所内および所外の共同研究先の各アッセイ系へ提供(慶大、長崎大、京都大学、東北大、大阪市大、順天堂大、国内企業)

カビ由来培養液6,713サンプルを国内企業2社より導入し所内の各アッセイ系へ提供した。(国内企業(2))

放線菌培養物のLC/MSデータ解析について、精密質量を用いた既知物質の同定は検証できているが、膨大なデータを処理するためのソフトウェアを現在構築中である。

(2)ケミカルライブラリーの構築

これまで当研究所で単離同定された天然物および周辺化合物を中心にライブラリー化を行い、所内外へ提供した。新規に148化合物がライブラリーに登録された。

化合物の供給を下記の通り行った。

所内 179化合物(沼津支所、生物活性研究部)

所外 25化合物(崇城大学、九州大学、慶應大学、東京大学、近畿中央病院)

5. 環境関連

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)を進めてきた。同じ技術を用いて、現在国内で特定外来生物として繁殖が問題になっているカワヒバリガイの廃棄処理に使えるか、外部公的機関から問い合わせがあり、処理の適用可能性を検討している。(生物活性研究部)

6. 知的財産、広報事業

(1)知的財産

本年度の特許出願件数は10件であった。詳細は別紙。

(2)広報

研究所の年報を作成し配布した。ホームページのリニューアルを行い各研究部の成果等を公表した。パンフレットを一新し、財団、研究所の概要をわかり易く紹介するとともに、財団ホームページからもダウンロード出来るようにしアクセシビリティの向上を目指した。

7. 学術振興

国内外の博士研究員、大学院生、卒業研究生を受け入れ、教育および研究指導を行った。本年度の受け入れ状況を下記に記す。

博士研究員 10名 4名は海外からの受入

大学院生 13名

卒業研究生 8名

8. 研究助成

公益法人として、以下の通り助成を行った。

- | | |
|---------------------------------|----------|
| (1) 国際化学療法学会 | |
| 梅澤濱夫記念賞 (2011) | 930 千円 |
| (2) 国際観光振興機構交付金事業 | |
| 第 8 回国際 AFMC 国際医薬化学シンポジウム | 500 千円 |
| (3) 独立行政法人日本学術振興会 | |
| 国際微生物連合 2011 会議 | 2,000 千円 |
| (4) 東京医科歯科大学・分子腫瘍医学分野 | |
| 医学研究 | 500 千円 |
| (5) 北里大学薬学部 | |
| 生化学研究 | 500 千円 |
| (6) 慶應義塾大学理工学部応用化学科 | |
| 微生物生産物の科学的研究 | 3,000 千円 |
| (7) 公益財団法人日本感染症医薬品協会 | |
| The Journal of Antibiotics 出版援助 | 600 千円 |

9. 梅澤濱夫記念館の利用促進

利用促進のために財団ホームページにアクセス情報を記載するとともに、パンフレット作成のための情報収集・整理を行った。また、財団の理事会、評議員会等を記念館にて開催した。

10. 研究会講義

研究業務を促進するため、水曜日にセミナー 3 回、特別講義 8 回の研究会を開催するとともに、それぞれ専門分野についての講義を依頼し、新知見の習得と教養の向上に努めた。

11. 主要機器の使用状況

(1) 核磁気共鳴 (NMR) スペクトルの測定

- 平成 16 年導入の日本電子製 ECA600 核磁気共鳴装置の平成 23 年度の測定数は、3,133 で、平成 22 年導入の日本電子製 ECS400 核磁気共鳴装置の平成 23 年度の測定数は、14,026 であった。
- 日吉支所に設置されているブルカー社製 AVANCE500 型 NMR 装置 (平成 13 年 11 月に導入) を 11 月に AVANCE III500 型 (クライオプローブ付属) に更新した。両機器により、本年度中に 1 次元プロトン NMR スペクトルを 616 件、1 次元炭素 13NMR スペクトルを 123 件、2 次元 NMR スペクトルを 311 件測定した。

- ・日吉支所に設置されているブルカー社製 DPX400 型 NMR 装置（平成 15 年 12 月導入）により、1 次元プロトン NMR スペクトルを 762 件、1 次元炭素 13NMR スペクトルを 145 件、1 次元フッ素 19NMR スペクトルを 30 件、2 次元 NMR スペクトルを 248 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
 - ・日吉支所に設置されている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）により、MS を 3,181 検体、LC/MS を 518 検体測定した。
 - ・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 質量分析計の昨年度の測定数は、低分子が 2,667、プロテオミクスが 378 であった。
- (3) 質量分析スペクトル (MS) の測定

平成 14 年度導入の日本電子製 T100LC 質量分析装置の昨年度の測定数は 5,762 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 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 78 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事を確認している。
- (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、および MPF-U3 200L 型ジャーファーマンター（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 15 回、MPF-U3200L 型が 5 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が、機械が正常に作動する事を確認している。
- (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）

平成 17 年 10 月に微生物化学研究センターに新規設置されたパーキンエルマー 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、100 回程度使用された。
- (9) 原子吸光装置

平成 21 年 3 月に導入、カワヒバリガイの分解物中に含まれる重金属（特にカドミム）の分析を行った。
- (10) X 線構造解析装置

X 線構造解析装置（リガク VariMax with RAPID）
平成 23 年 7 月に導入、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取

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 10 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 3 種類について回折データ収集および構造決定に成功した。また低分子化合物については 17 種類の結晶について回折データ収集を行い、そのうち 12 種類について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 月に導入、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 6 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 15 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

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及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。

12. 微生物化学研究等に関する国際交流

(1) 海外での国際会議などに参加し、研究成果の発表および研究連絡・情報交換などを行った。

(2) 海外よりの来訪者

Dr. Thomas W. Campi (Elanco Animal Health: USA)

Dr. Robin S. Readnour (Elanco Animal Health: USA)

Dr. Curtis Malloy (Infectious Disease Research Institute: USA)

Dr. Gail Cassell (Infectious Disease Research Institute: USA)

Dr. Patrick Brennan (Colorado State University: USA)

Dr. Harald Groeger (Bielfeld University: Germany)

Dr. Seth B. Herzon (Yale University: USA)

13. 23 年度において対外的な研究発表、特許申請、獲得した研究費等は別紙に添付した。

(1) 学会雑誌などの発表論文 40 件

(2) 講演及び学会発表 95 件

(3) 外部資金獲得研究 35 件

(4) 特許申請件数 10 件 (外国特許申請 4 件を含む)

(5) 研究会開催件数 15 件 (外部公開研究会を含む)

(1) 学会雑誌などの発表論文

- 1) Stereodivergent direct catalytic asymmetric Mannich-type reaction of α -isothiocyanato ester with ketimines.
G. Lu, T. Yoshino, H. Morimoto, S. Matsunaga & M. Shibasaki
Angew. Chem. Int. Ed. 50, 4382-4385, 2011
- 2) Recent advances in direct catalytic asymmetric transformations under proton transfer conditions.
N. Kumagai & M. Shibasaki
Angew. Chem. Int. Ed. 50, 4760-4772, 2011
- 3) La/Ag heterobimetallic cooperative catalysis: Catalytic asymmetric Conia-ene reaction.
A. Matsuzawa, T. Mashiko, N. Kumagai & M. Shibasaki
Angew. Chem. Int. Ed. 50, 7616-7619, 2011
- 4) Asymmetric synthesis of isothiazoles through Cu catalysis: Direct catalytic asymmetric conjugate addition of allyl cyanide to α,β -unsaturated thioamides.
Y. Yanagida, R. Yazaki, N. Kumagai & M. Shibasaki
Angew. Chem. Int. Ed. 50, 7910-7914, 2011
- 5) Development of an antivirulence drug against *Streptococcus mutans*: Repression of biofilm formation, acid tolerance, and competence by a histidine kinase inhibitor, walkmycin C.
Y. Eguchi, N. Kubo, H. Matsunaga, M. Igarashi & R. Utsumi
Antimicrob. Agents & Chemoth. 55, 1475-1484, 2011
- 6) Tripropeptin C blocks the lipid cycle of cell wall biosynthesis by complex formation with undecaprenyl pyrophosphate.
H. Hashizume, R. Sawa, S. Harada, M. Igarashi, H. Adachi, Y. Nishimura & A. Nomoto
Antimicrob. Agents & Chemoth. 55, 3821-3828, 2011
- 7) Cooperative activation of alkyne and thioamide functionalities: Direct catalytic asymmetric conjugate addition of terminal alkynes to α,β -unsaturated thioamides.
R. Yazaki, N. Kumagai & M. Shibasaki
Chem. Asian J. 6, 1778-1790, 2011
- 8) Direct catalytic asymmetric intramolecular conjugate addition of thioamide to α,β -unsaturated esters.
Y. Suzuki, R. Yazaki, N. Kumagai & M. Shibasaki
Chem. Eur. J. 17, 11998-12001, 2011

- 9) Resveratrol derivatives from *Vatica albiramis*.
N. Abe, T. Ito, M. Oyama, R. Sawa, Y. Takahashi & M. Iinuma
Chem. Pharm. Bull. 59, 452-457, 2011
- 10) Recent development in synthetic strategies for oseltamivir phosphate.
M. Shibasaki, M. Kanai & K. Yamatsugu
Isr. J. Chem. 51, 316-328, 2011
- 11) Direct catalytic enantio- and diastereoselective aldol reaction of thioamides.
M. Iwata, R. Yazaki, J-Hon Chen, D. Sureshkumar, N. Kumagai & M. Shibasaki
J. Am. Chem. Soc. 133, 5554-5560, 2011
- 12) Catalytic asymmetric ring-opening of *meso*-aziridines with malonates under heterodinuclear rare earth metal Schiff base catalysis.
Y. Xu, L. Lin, M. Kanai, S. Matsunaga & M. Shibasaki
J. Am. Chem. Soc. 133, 5791-5793, 2011
- 13) Structural basis of Atg8 activation by a homodimeric E1, Atg7.
N.N. Noda, K. Satoo, Y. Fujioka, H. Kumeta, K. Ogura, H. Nakatogawa, Y. Ohsumi & F. Inagaki
Molecular Cell 44, 462-475, 2011
- 14) Mechanisms of translational regulation by a human eIF5-mimic protein.
C. R. Singh, R. Watanabe, D. Zhou, M. D. Jennings, A. Fukao, B. Lee, Y. Ikeda, J. A. Chiorini, S. G. Campbell, M. P. Ashe, T. Fujiwara, R. C. Wek, G. D. Pavitt & K. Asano
Nucleic Acids Res. 39, 9814-9828, 2011
- 15) Autoinhibition and phosphorylation-induced activation mechanisms of human cancer and autoimmune disease-related E3 protein Cbl-b.
Y. Kobashigawa, A. Tomitaka, H. Kumeta, N.N. Noda, M. Yamaguchi & F. Inagaki
PRONAS 108, 20579-20584, 2011
- 16) A simplified catalytic system for direct catalytic asymmetric aldol reaction of thioamides: Application to an enantioselective synthesis of atorvastatin.
Y. Kawato, M. Iwata, R. Yazaki, N. Kumagai & M. Shibasaki
Tetrahedron 67, 6539-6546, 2011
- 17) Catalytic asymmetric hydroxylation of α -alkoxycarbonyl amides with a Pr(O^{*i*}Pr)₃/amide-based ligand catalyst.
S. Takechi, N. Kumagai & M. Shibasaki
Tetrahedron Lett. 52, 2140-2143, 2011

- 18) Development of recombinant hepatitis C virus with NS5A from strains of genotypes 1 and 2.
Y. Okamoto, T. Masaki, A. Murayama, T. Munakata, A. Nomoto, S. Nakamoto, O. Yokosuka, H. Watanabe, T. Wakita, & T. Kato
Biochem Biophys Res Commun. 410, 404-409, 2011
- 19) ポリオ感染の分子機構から根絶まで
野本明男
感染・炎症・免疫 41, 42-53, 2011
- 20) 新しい抗結核薬の開発状況
五十嵐雅之、高橋良昭
日本臨牀特集：結核とその類縁疾患 69, 1482-1488, 2011
- 21) 発生・分化と翻訳制御—RNA 結合蛋白質がつかさどる高次生命現象
深尾亜喜良、藤原俊伸
医学のあゆみ「RNA 医学・医療」238, 418-425, 2011
- 22) Small subunit processome、核小体タンパク質フィブリラリン
千里、藤原俊伸
生体の科学「細胞核・構造と機能」62, 418-421, 2011
- 23) Catalytic asymmetric *anti*-selective nitroaldol reaction en route to zanamivir.
T. Nitabaru, N. Kumagai & M. Shibasaki
Angew. Chem. Int. Ed. 51, 1644-1647, 2012
- 24) Reversible heterochiral aggregation/dissociation of bis(2-hydroxyphenyl)diamides driven by UV/Vis irradiation.
A. Nojiri, N. Kumagai & M. Shibasaki
Angew. Chem. Int. Ed. 51, 2137-2141, 2012
- 25) Direct catalytic asymmetric aldol reaction of α -sulfanyl lactones: Efficient synthesis of SPT inhibitors.
S. Takechi, S. Yasuda, N. Kumagai & M. Shibasaki
Angew. Chem. Int. Ed. 51, 4218-4222, 2012
- 26) Inhibitors of human 2,3-oxidosqualene cyclase (OSC) discovered by virtual screening.
T. Watanabe, I. Kurata, Y. Umezawa, Y. Takahashi & Y. Akamatsu
Bioorg. Med. Chem. Lett. 22, 231-234, 2012
- 27) Human first-trimester chorionic villi have a myogenic potential.
R. Arakawa, R. Aoki, M. Arakawa & K. Saito
Cell Tissue Res. 348, 189-197, 2012

- 28) Catalytic asymmetric amination of oxindoles under dinuclear Ni₂-Schiff base catalysis.
S. Mouri, Z. Chen, S. Matsunaga & M. Shibasaki
Heterocycles 84, 879-892, 2012
- 29) Double PHD finger proteins DPF3a and 3b are required as transcriptional coactivators in the SWI/SNF complex-dependent activation of the NF-κB RelA/p50 heterodimer.
A. Ishizaka, T. Mizutani, K. Kobayashi, T. Tando, K. Sakurai, T. Fujiwara & H. Iba
J. Biol. Chem. 287, 11924-11933, 2012
- 30) Functional and direct interaction between the RNA binding protein HuD and active Akt1.
T. Fujiwara, A. Fukao, Y. Sasano, H. Matsuzaki, U. Kikkawa, H. Imataka, K. Inoue, S. Endo, N. Sonenberg, C. Thoma & H. Sakamoto
Nucleic Acids Res. 40, 1944-1953, 2012
- 31) Intermediate as catalyst: Catalytic asymmetric conjugate addition of nitroalkanes to α,β-unsaturated thioamides.
T. Ogawa, S. Mouri, R. Yazaki, N. Kumagai & M. Shibasaki
Organic Letters 14, 110-113, 2012
- 32) Catalytic enantioselective desymmetrization of *meso*-glutaric anhydrides using a stable Ni₂-Schiff base catalyst.
P. Gopinath, T. Watanabe & M. Shibasaki
Organic Letters 14, 1358-1361, 2012
- 33) Translational inhibition by deadenylation-independent mechanisms is central to microRNA-mediated silencing in zebrafish.
Y. Mishima, A. Fukao, T. Kishimoto, H. Sakamoto, T. Fujiwara & K. Inoue
PRONAS 109, 1104-1109, 2012
- 34) 病原細菌に対する新しい薬剤標的 ―二成分情報伝達システム
内海龍太郎、五十嵐雅之
薬学雑誌 132, 51-58, 2012
- 35) 抗メチシリン耐性黄色ブドウ球菌薬の開発研究
橋爪秀樹
薬学雑誌 132, 59-67, 2012
- 36) Structure of the novel C-terminal domain of vacuolar protein sorting 30/autophagy-related protein 6 and its specific role in autophagy.
N. N. Noda, T. Kobayashi, W. Adachi, Y. Fujioka, Y. Ohsumi & F. Inagaki
J. Biol. Chem. 287, 16256-16266, 2012

- 37) Autophagy-related protein 32 acts as autophagic degron and directly initiates mitophagy.
N. Kondo-Okamoto, N. N. Noda, S. W. Suzuki, H. Nakatogawa, I. Takahashi, M. Matsunami, A. Hashimoto, F. Inagaki, Y. Ohsumi & K. Okamoto
J. Biol. Chem. 287, 10631-10638, 2012
- 38) Asymmetric synthesis of dihydropyranones from ynones by sequential copper(I)-catalyzed direct aldol and silver(I)-catalyzed oxy-Michael reactions.
S. L. Shi, M. Kanai & M. Shibasaki
Angew. Chem. Int. Ed. 51, 3932-3935, 2012
- 39) The FAP motif within human ATG7, an autophagy-related E1-like enzyme, is essential for the E2-substrate reaction of LC3 lipidation.
I. Tanida, M. Yamasaki, M. Komatsu & T. Ueno
Autophagy 8, 88-97, 2012
- 40) RNA 結合タンパク質による翻訳制御
藤原俊伸
細胞工学「神経形の翻訳制御メカニズム」 in press

(2) 講演及び学会発表など

- 1) 不斉希土類触媒—医薬候補化合物の工業的合成法への挑戦
柴崎正勝
第 28 回希土類討論会特別講演
5 月 12 日, 2011 (東京)
- 2) Structural basis of Atg8 activation and transfer to Atg3 by Atg7.
Nobuo N. Noda, Kenji Satoo, Yuko Fujioka, Hiroyuki Kumeta, Yoshinori Ohsumi,
Fuyuhiko Inagaki
Cold Spring Harbor Laboratory Meeting On The Ubiquitin Family
5 月 17–21 日, 2011 (Cold Spring Harbor, USA)
- 3) ポリオウイルスの体内伝播機構
野本明男
第 15 回日本神経ウイルス研究会特別講演
5 月 19 日, 2011 (金沢)
- 4) チオアミドダイレクトアルドール反応を利用するアトルバスタチンの触媒的不斉合成研究
川戸勇士、岩田光貴、矢崎 亮、熊谷直哉、柴崎正勝
有機合成化学協会関東支部シンポジウム
5 月 22 日, 2011 (千葉)
- 5) Rh 触媒によるヒドロシリル化反応を利用した 16 員環マクロライドの 17 員環アザライド
への変換
関 淳、森 利裕、高橋良昭、三宅俊昭
有機合成化学協会関東支部シンポジウム
5 月 22 日, 2011 (千葉)
- 6) 新規天然化合物 Decalpenic acid はレチノイン酸受容体 Rar- γ を介して間葉系幹
細胞における早期骨芽細胞分化マーカーの発現を誘導する
坂本修一、小島露子、五十嵐雅之、梅北まや、澤 竜一、久保田由美子、百瀬 功、
中栄功一、安達勇光、西村吉雄、赤松 穰
日本ケミカルバイオロジー学会第 6 回年会
5 月 24 日, 2011 (東京)
- 7) Dissemination mechanisms of poliovirus.
Akio Nomoto
Symposium “Viruses Forever”
5 月 27 日, 2011 (New York/USA)
- 8) α , β -不飽和チオアミドを求電子剤とするプロトン移動型触媒的不斉 C-C 結合形成反応
矢崎 亮、柳田祐佳、熊谷直哉、柴崎正勝

第9回次世代を担う有機化学シンポジウム

5月28日, 2011 (東京)

- 9) バチルス属微生物 104-1-3-1 株が産生する血栓溶解酵素によるクラゲ類の分解

土井宏育、笠原優一、高橋裕子、大澤育子、馬渡貴子、山崎 学

第14回マリンバイオテクノロジー学会大会

5月28-29日, 2011 (静岡)

- 10) Practical catalytic asymmetric synthesis of promising drug candidates.

Masakatsu Shibasaki

生体制御分子科学—化学と生物学の融合—

(The Uehara Memorial Foundation Symposium-2011)

6月6日, 2011 (東京)

- 11) 陸揚げしたクラゲ類の酵素分解処理と廃水処理

土井宏育

日本海水学会 60周年記念 2011年度第62年会

6月9日, 2011 (赤穂)

- 12) 優占化した繊毛虫による塩分含有廃液の高速処理

土井宏育、笠原優一、高橋裕子、大澤育子、馬渡貴子、津野田雄大

日本海水学会 60周年記念 2011年度第62年会

6月9-10日, 2011 (赤穂)

- 13) La/Ag/アミド配位子による触媒的不斉 Conia-ene 反応

益子智之、松澤彰信、熊谷直哉、柴崎正勝

第99回有機合成シンポジウム

6月16日, 2011 (東京)

- 14) Molecular mechanisms of MiRNA-mediated repression during zebrafish embryogenesis.

Yuichiro Mishima, Akira Fukao, Tomoyoshi Kishimoto, Hiroshi Sakamoto,

Toshinobu Fujiwara, Kunio Inoue

RNA2011 (Sixteenth Annual Meeting of the RNA Society)

6月17日, 2011 (京都)

- 15) Mechanisms of translational regulation by a human eIF5-mimic protein.

Chingakham Singh, Ryosuke Watanabe, Donghui Zhou, Martin Jennings, Akira

Fukao, Bumjun Lee, Yuka Ikeda, John Chiorini, Susan Campbell, Mark

Ashe,

Toshinobu Fujiwara, Ronald Wek, Graham Pavitt, Katsura Asano

RNA 2011 (Sixteenth Annual Meeting of the RNA Society)

6月17日, 2011 (京都)

- 16) **Functional interaction between the neuronal RNA-binding protein HuD and Akt1.**
Akira Fukao, Yumi Sasano, Hiroaki Imataka, Kunio Inoue, Hiroshi Sakamoto,
Nahum Sonenberg, Christian Thoma, Toshinobu Fujiwara
RNA 2011 (Sixteenth Annual Meeting of the RNA Society)
6月17日, 2011 (京都)
- 17) **Direct catalytic asymmetric intramolecular conjugate addition of thioamides.**
Yuta Suzuki, Ryo Yazaki, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki
12th Tetrahedron Symposium
6月22日, 2011 (Spain)
- 18) **Synthetic study on zanamivir using anti-selective catalytic asymmetric nitroaldol
(Henry) reaction.**
Tatsuya Nitabaru, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki
12th Tetrahedron Symposium
6月22日, 2011 (Spain)
- 19) **Recent progress in cooperative asymmetric catalysis.**
Masakatsu Shibasaki
France-Japan Forum
6月23日, 2011 (Strasbourg/France)
- 20) **Geraniin は p53-Mdm2 の結合を阻害する**
立田大輔、飯島正富、百瀬 功、野本明男
第15回日本がん分子標的治療学会学術集会
6月23日, 2011 (東京)
- 21) **IL-6 による胃癌-間質相互作用の制御**
川田 学、井上裕幸、宇佐美伊保美、雨宮昌秀、坂本修一、大庭俊一、増田 徹、
野本明男
第15回日本がん分子標的治療学会学術集会
6月23日, 2011 (東京)
- 22) **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、大庭俊一、宇佐美伊保美、野本明男
第20回日本がん転移学会学術集会
6月30日, 2011 (浜松)
- 23) **間質細胞による IL-6 を介した胃がん細胞増殖の制御**
川田 学、井上裕幸、宇佐美伊保美、雨宮昌秀、坂本修一、大庭俊一、増田 徹、
野本明男
第20回日本がん転移学会学術集会
6月30日, 2011 (浜松)

- 24) Soft lewis acid/hard Bronsted base cooperative catalysis \square, \square -Unsaturated thioamide as viable electrophiles —
Naoya Kumagai, Ryo Yazaki, Yuka Yanagida, Masakatsu Shibasaki
Gordon Research Conference on Natural Products
7月26日, 2011 (USA)
- 25) Soft lewis acid/hard Bronsted base cooperative catalysis.
Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki
Massachusetts Institute of Technology 講演会
8月1日, 2011 (USA)
- 26) Soft lewis acid/hard Bronsted base cooperative catalysis.
Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki
Boston College 講演会
8月2日, 2011 (USA)
- 27) Soft lewis acid/hard Bronsted base cooperative catalysis.
Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki
The Scripps Institute 講演会
8月5日, 2011 (USA)
- 28) Practical catalytic asymmetric synthesis of drug candidates.
Masakatsu Shibasaki
The 2nd International Symposium on Process Chemistry (ISPC2011)
8月11日, 2011 (京都)
- 29) Organic synthesis for sustainable world.
Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki
EPS Montreal International Renewable Energy Forum 2011
8月16日, 2011 (Canada)
- 30) ゲノムワイドな mRNA 半減期測定により見出された遺伝子群特異的な mRNA 分解制御
滝沢直己、野本明男、Karsten Weis
RNA フロンティアミーティング 2011
8月30日, 2011 (愛知)
- 31) Tripropeptin C inhibits peptidoglycan biosynthesis by distinct mode of action from available drugs.
Hideki Hashizume, Yoshimasa Ishizaki, Shigeko Harada, Akio Nomoto
International Union of Microbiological Societies 2011 Congress (IUMS)
9月7日, 2011 (札幌)
- 32) Small molecule modulators of host-tumor interactions: New candidates for antitumor drugs.

- Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Ihomi Usami, Shuichi Sakamoto, Masahide Amemiya, Akio Nomoto
International Union of Microbiological Societies 2011 Congress (IUMS)
9月7日, 2011 (札幌)
- 33) Identification of quorum quenching strain MM336-mF1.
Masaki Hatano, Naoko Kinoshita, Masayuki Igarashi, Akio Nomoto
International Union of Microbiological Societies 2011 Congress (IUMS)
9月8日, 2011 (札幌)
- 34) Taxonomic classification of new antibiotic producer, MK575-ff5.
Masayuki Igarashi, Naoko Kinoshita, Masaki Hatano, Akio Nomoto
International Union of Microbiological Societies 2011 Congress (IUMS)
9月8日, 2011 (札幌)
- 35) Direct and functional interaction between the neuronal RNA-binding protein HuD and phosphorylated Akt1.
Akira Fukao, Hiroaki Imataka, Nahum Sonenberg, Christian Thoma, Toshinobu Fujiwara
Protein Synthesis and Translational Control Meeting
9月8-10日, 2011 (Heidelberg, Germany)
- 36) DNA sequence of the large plasmid encoding *bla*NDM-1 from NDM-1 producing strain *Escherichia coli* NDM-1dok01, first isolate in Japan.
Shigehiro Tohyama, Lisa Nonaka, Kunio Inoue, Masayuki Igarashi, Akira Hishinuma, Michiaki Masuda, Akio Nomoto
International Union of Microbiological Societies 2011 Congress (IUMS)
9月9日, 2011 (札幌)
- 37) 海洋微生物による陸揚げクラゲの処理その1 微生物酵素によるクラゲ類の分解 (1)
土井宏育、笠原優一、高橋裕子、大澤育子、馬渡貴子、山崎 学
2011年電気化学秋季大会
9月10日, 2011 (新潟)
- 38) 海洋微生物による陸揚げクラゲの処理その2 微生物酵素によるクラゲ類の分解 (2)
土井宏育、笠原優一、高橋裕子、大澤育子、馬渡貴子、山崎 学
2011年電気化学秋季大会
9月10日, 2011 (新潟)
- 39) 海洋微生物による陸揚げクラゲの処理その3 塩分含有廃液の生物処理 (1)
土井宏育、笠原優一、高橋裕子、大澤育子、馬渡貴子、山崎 学
2011年電気化学秋季大会
9月10日, 2011 (新潟)

- 40) 海洋微生物による陸揚げクラゲの処理その4 塩分含有廃液の生物処理 (2)
土井宏育、笠原優一、高橋裕子、大澤育子、馬渡貴子、山崎 学
2011 年電気化学秋季大会
9 月 10 日, 2011 (新潟)
- 41) Characterization of a receptor for poliovirus BBB-permeation.
Coh-ichi Nihei, Manabu Yamasaki, Akio Nomoto
International Union of Microbiological Societies 2011 Congress (IUMS)
9 月 13 日, 2011 (札幌)
- 42) 神経特異的 RNA 結合タンパク質 HuD による翻訳制御機構
深尾亜喜良、藤原俊伸
第 84 回日本生化学会大会
9 月 22 日, 2011 (京都)
- 43) Recent progress in asymmetric cooperative catalysis.
Masakatsu Shibasaki
Purdue Nobel Celebration Symposium
10 月 3 日, 2011 (West Lafayette, USA)
- 44) Antitumor effect of boronic acid derivatives of tyropeptin.
Isao Momose, Masatomi Iijima, Tohru Masuda, Akio Nomoto
第 70 回日本癌学会学術総会
10 月 3 日, 2011 (名古屋)
- 45) Gastric stromal cells upregulate gastric tumor cell growth through IL-6.
Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Ihome Usami, Shuichi Sakamoto, Masahide
Amemiya, Shun-ichi Ohba, Tohru Masuda, Akio Nomoto
第 70 回日本癌学会学術総会
10 月 5 日, 2011 (名古屋)
- 46) Inhibition of the Mdm2-p53 interaction by geraniin.
Daisuke Tatsuda, Isao Momose, Masatomi Iijima, Akio Nomoto
第 70 回日本癌学会学術総会
10 月 5 日, 2011 (名古屋)
- 47) Structural basis of Atg8 activation by Atg7.
Nobuo N. Noda
2nd Japan-Sino Autophagy Symposium
10 月 5-8 日, 2011 (湘南)
- 48) プロトン移動型触媒的不斉反応の追求
熊谷直哉 研究者のためのセミナー
10 月 22 日, 2011 (東京)

- 49) Practical catalytic asymmetric synthesis of drug candidates.
Masakatsu Shibasaki
2011 Fall Annual Convention of Pharmaceutical Society of Korea
(日中韓共同シンポジウム)
11月7日, 2011 (Incheon, Korea)
- 50) Fostriecin の効率的な不斉合成を志向したアリルシアニドの触媒的不斉付加反応
大塚安成、矢崎 亮、熊谷直哉、柴崎正勝
第37回反応と合成の進歩シンポジウム
11月8日, 2011 (徳島)
- 51) ニトロアルカンの α , β -不飽和チオアミドへの触媒的不斉共役付加反応
小川貴徳、矢崎 亮、熊谷直哉、柴崎正勝
第37回反応と合成の進歩シンポジウム
11月8日, 2011 (徳島)
- 52) チオアミドのジアステレオ選択的触媒的不斉ダイレクトアルドール反応の開発
毛利伸介、岩田光貴、矢崎 亮、熊谷直哉、柴崎正勝
第37回反応と合成の進歩シンポジウム
11月8日, 2011 (徳島)
- 53) Antitumor activity of a new compound NBRI17671 produced by *Acremonium* sp. CR17671.
Manabu Kawada, Ihomi Usami, Tetsuya Someno, Takumi Watanabe, Hikaru Abe, Hiroyuki Inoue, Shun-ichi Ohba, Tohru Masuda, Akio Nomoto
2011 AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics
11月14日, 2011 (San Francisco, USA)
- 54) Inhibition of the Mdm2-p53 interaction by geraniin.
Daisuke Tatsuda, Masatomi Iijima, Takashi Kitayama, Isao Momose, Akio Nomoto
2011 AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics
11月14日, 2011 (San Francisco, USA)
- 55) Synthesis and antibacterial activity of water-soluble tripropeptin C analogs.
Hideki Hashizume, Sehei Hirose, Ryo Watabe, Kunio Inoue, Tohru Masuda, Yoshiaki Takahashi, Toshiaki Miyake
8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS11)
11月30日, 2011 (東京)

- 56) Small molecule modulators of tumor-stromal cell interactions: New candidates for antitumor drugs.
Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Ihomi Usami, Shuichi Sakamoto, Masahide Amemiya, Akio Nomoto
8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS11)
11月30日, 2011 (東京)
- 57) Antitumor effects of tyropeptin-boronic acid derivatives: New proteasome inhibitors.
Isao Momose, Hikaru Abe, Takumi Watanabe, Shun-ichi Ohba, Masatomi Iijima, Tohru Masuda, Akio Nomoto
8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS11)
11月30日, 2011 (東京)
- 58) Tryptoquivalins: The antitumor agents for androgen-dependent prostate cancer.
Yohko Yamazaki, Tohru Masuda, Manabu Kawada, Isao Momose, Akio Nomoto
8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS11)
11月30日, 2011 (東京)
- 59) Decalpenic acid, a novel small molecule from *Penicillium verruculosum* CR37010, induces early osteoblastic markers in pluripotent mesenchymal cells through activation of retinoic acid receptor signaling pathway.
Shuichi Sakamoto, Fukiko Kojima, Masayuki Igarashi, Ryuichi Sawa, Maya Umekita, Yumiko Kubota, Isao Momose, Koichi Nakae, Hayamitsu Adachi, Yoshio Nishimura, Yuzuru Akamatsu
8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS11)
11月30日, 2011 (東京)
- 60) Catalytic asymmetric total synthesis of chimonanthine.
H. Mitsunuma, Shigeki Matsunaga, Masakatsu Shibasaki, Motomu Kanai
8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS11)
11月30日, 2011 (東京)
- 61) Direct catalytic asymmetric vinylogous Mannich-type reaction using an α, β -unsaturated γ -butyrolactam.
Y. Xu, Shigeki Matsunaga, Momomu Kanai, Masakatsu Shibasaki
8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS11)
11月30日, 2011 (東京)
- 62) Structure-activity relationship of tyropeptin-boronic acid derivatives: New proteasome inhibitors.
Hikaru Abe, Takumi Watanabe, Isao Momose, Yoshikazu Takahashi, Daishiro

- Ikeda, Yuzuru Akamatsu
8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS11)
11月30日, 2011 (東京)
- 63) Virtual screening of 2,3-oxidosqualene cyclase inhibitors.
Takumi Watanabe, Ikuko Kurata, Yoshikazu Takahashi, Yoji Umezawa,
Yuzuru Akamatsu
8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS11)
11月30日, 2011 (東京)
- 64) Doubly activated cyclopropanes – A versatile tool for the synthesis of various interesting 1,3-bifunctionalized compounds.
Purushothaman Gopinath, S. Chandrasekaran
8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS11)
11月30日, 2011 (東京)
- 65) Conversion of 16-membered macrolide into 17-membered azalide utilizing rhodium-catalysed hydrosilylation.
Atsushi Seki, Toshihiro Mori, Yoshiaki Takahashi, Toshiaki Miyake
8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS11)
11月30日, 2011 (東京)
- 66) Synthesis of 6''-*N*-alkanoyl derivatives of 6''-amino-6''-deoxyarabekacin.
Kazushige Sasaki, Yoshihiko Kobayashi, T. Kurihara, Y. Yamashita,
Toshiaki Miyake, Yoshiaki Takahashi
8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS11)
11月30日, 2011 (東京)
- 67) Isolation and structure-activity relationships of vegfrecine, a novel natural quinone-type inhibitor of VEGF receptor tyrosine kinase.
Hayamitsu Adachi, Chisato Nosaka, Sonoko Atsumi, Ryuichi Sawa, Koichi Nakae,
Masayuki Igarashi, Naoko Kinoshita, Yumiko Kubota, Yoji Umezawa, Yoshihisa Sei,
Kentaro Yamaguchi, Masabumi Shibuya, Yoshio Nishimura, Yuzuru Akamatsu,
Akio Nomoto
8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS11)
11月30日, 2011 (東京)
- 68) 線虫 *Caenorhabditis elegans* の Atg8 ホモログ LGG-1 の構造生物学的研究
渡邊康紀, 野田展生
第34回日本分子生物学会
12月13–16日, 2011 (横浜)

- 69) Crystal structure of Atg7-Atg10 complex reveals a unique E1-E2 interaction and its significance
山口雅也, 野田展生, 山本林, 志摩喬之, 赤田倫治, 大隅良典, 稲垣冬彦
第 34 回日本分子生物学会
12 月 13-16 日, 2011 (横浜)
- 70) Rapid degradation of ribosomal protein mRNAs during nutrient stress in *Saccharomyces cerevisiae*.
Naoki Takizawa, Sarah Munchel, Ryan Shultzaberger, Karsten Weis
第 34 回日本分子生物学会年会
12 月 16 日, 2011 (横浜)
- 71) Bis(hydroxyphenyl) diamide の分子特性と触媒機能
熊谷直哉
千葉大学大学院薬学研究院第 2 回若手研究者講演会
1 月 27 日, 2012 (千葉)
- 72) IL-6 を介した胃がん-間質相互作用の制御
川田 学
第 2 回 Cancer Cell Informatics による創薬研究会
2 月 9 日, 2012 (東京)
- 73) 環境調和型有機合成
柴崎正勝
(株)ケミクレア講演会
2 月 21 日, 2012 (いわき)
- 74) 創薬基礎研究のツール: 化療支援活動の化合物ライブラリー
川田 学
文科省がん支援化学療法基盤支援活動第 2 回シンポジウム
2 月 22 日, 2012 (東京)
- 75) 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, 井上裕幸, 大庭俊一, 宇佐美伊保美, 川田 学, 野本明男
第 2 回先端がん転移研究討論会
2 月 25 日, 2012 (金沢)
- 76) RNA 翻訳制御
藤原俊伸
長野カンファレンス生命のインテリジェントデザインをめざして
(第 6 回研究会)
2 月 29 日, 2012 (長野)
- 77) Neural specific RNA-binding proteins grasp the translation regulatory networks.

Toshinobu Fujiwara

Furano Conference on “Advanced Bioregulation and RNA”

3月5日, 2012 (富良野)

- 78) NBRI16716A inhibits tumor growth through modulating tumor-stromal cell interactions.

Manabu Kawada, Hiroyuki Inoue, Ihomi Usami, Shuichi Sakamoto, Masahide Amemiya, Shun-ichi Ohba, Tohru Masuda, Akio Nomoto

RIKEN-Max Planck Joint Research Center Kick Off Symposium

3月6日, 2012 (Germany)

- 79) The genome-wide regulation of mRNA turnover during stress response in *Saccharomyces cerevisiae*.

Naoki Takizawa, Sarah E. Munchel, Ryan K. Shultzaberger, Toshinobu Fujiwara, Karsten Weis

Keystone Symposia, Protein-RNA Interactions in Biology and Disease

3月7日, 2012 (USA)

- 80) 放線菌代謝産物から得られた新規プロスタグランジン放出阻害物質 sacchathridine A に関する研究

中栄功一、倉田育子、小島露子、五十嵐雅之、波多野和樹、澤 竜一、久保田由美子、安達勇光、野本明男

日本農芸化学会 2012 年度大会

3月23日, 2012 (京都)

- 81) ニトロアルカンの α , β -不飽和チオアミドへの触媒的不斉共役付加反応

小川貴徳、毛利伸介、矢崎 亮、熊谷直哉、柴崎正勝

第132回日本薬学会

3月29日, 2012 (札幌)

- 82) シャペロン分子による立体制御を利用した不斉触媒反応

松澤彰信、熊谷直哉、柴崎正勝

第132回日本薬学会

3月29日, 2012 (札幌)

- 83) 同時活性化機構によるケトイミンへの触媒的不斉アルキニル化反応の開発

毛利伸介、矢崎 亮、熊谷直哉、柴崎正勝

第132回日本薬学会

3月29日, 2012 (札幌)

- 84) Progress towards the catalytic enantioselective total synthesis of caprazamycin B: Synthesis of the western zone.

Gopinath Purushothaman、渡辺 匠、柴崎正勝

- 第 132 回日本薬学会
3 月 29 日, 2012 (札幌)
- 85) *anti* 選択的触媒的ニトロアルドール反応を用いた zanamivir の合成
二田原達也、熊谷直哉、柴崎正勝
第 132 回日本薬学会
3 月 29 日, 2012 (札幌)
- 86) Fostriecin の効率的な不斉合成を志向したアリルシアニドの触媒的不斉付加反応
大塚安成、矢崎 亮、熊谷直哉、柴崎正勝
第 132 回日本薬学会
3 月 30 日, 2012 (札幌)
- 87) Caprazamycin B の触媒的不斉合成研究 : 1, 2-syn-アミノアルコール部位の立体選択的構築
渡辺 匠、プルショタマン ゴピナス、柴崎正勝
第 132 回日本薬学会
3 月 30 日, 2012 (札幌)
- 88) α -チオラク톤を求核剤とするジアステレオ選択的触媒的不斉ダイレクトアルドール反応の開発
武智 翔、安田茂雄、熊谷直哉、柴崎正勝
第 132 回日本薬学会
3 月 31 日, 2012 (札幌)
- 89) チオアミドの触媒的不斉ダイレクトアルドール反応を利用した短工程アトルバスタチン合成法
川戸勇士、岩田光貴、矢崎 亮、熊谷直哉、柴崎正勝
第 132 回日本薬学会
3 月 31 日, 2012 (札幌)
- 90) Direct catalytic enantio- and diastereoselective *anti*-aldol reaction of thiolactams.
Devarujulu Sureshkumar, Yuji Kawato, Mitsutaka Iwata, Ryo Yazaki, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki
第 132 回日本薬学会
3 月 31 日, 2012 (札幌)
- 91) 触媒的不斉ダイレクトアルドール反応を鍵とする抗鬱薬 (*S*)-duloxetine の大規模合成研究
古舘 信、鈴木優太、熊谷直哉、柴崎正勝
第 132 回日本薬学会
3 月 31 日, 2012 (札幌)

- 92) チオアミドを求核種前駆体とする直接的触媒的分子内不斉共役付加反応
鈴木優太、矢崎 亮、熊谷直哉、柴崎正勝
第 132 回日本薬学会
3 月 31 日, 2012 (札幌)
- 93) 光制御によるジアミドの可逆的ヘテロキラル凝集と触媒反応への応用
野尻明宏、熊谷直哉、柴崎正勝
第 132 回日本薬学会
3 月 31 日, 2012 (札幌)
- 94) 協奏機能触媒を用いるアリルアルコールによるケトンの α 位の不斉アリル化反応
安田茂雄、熊谷直哉、柴崎正勝
第 132 回日本薬学会
3 月 31 日, 2012 (札幌)
- 95) プロテアソーム阻害剤チロペプチンボロン酸誘導体の抗腫瘍活性
百瀬 功、阿部 光、渡辺 匠、大庭俊一、増田 徹、池田大四郎、赤松 穰
第 132 回日本薬学会
3 月 31 日, 2012 (札幌)

(3) 獲得した外部資金

- 1) 文部科学省 特定領域研究総括班
感染現象のマトリックス
野本 明男
- 2) 日本学術振興会 基盤研究 (B)
ポリオウイルスへの血液脳関門透過機構と運動神経細胞への特異的感染機構の解析
野本 明男
- 3) 厚生労働省 難治性疾患克服研究事業
脊髄性筋萎縮症の臨床実態の分析、遺伝子解析、治療法開発の研究
野本 明男 (分担者)
- 4) 日本学術振興会 基盤研究 (S)
多核金属触媒の創成を基盤とする医薬合成の革新
柴崎 正勝(分担者 熊谷直哉)
- 5) 日本学術振興会 特別研究員奨励費
実用的な触媒的不斉ニトロアルドール反応によるリレンザの触媒的不斉全合成
柴崎 正勝・Chaudhary Sandeep
- 6) 日本学術振興会 特別研究員奨励費
酸塩基協奏触媒による環境調和型新規不斉反応の開発
柴崎 正勝・Devarajulu Sureshkumar
- 7) 日本学術振興会 挑戦的萌芽
 π 結合不斉転写型多機能触媒を基盤とした不斉四置換アミノ酸の汎用不斉合成法の開発
柴崎 正勝 (分担者 熊谷直哉)
- 8) 文部科学省 新学術領域研究
がん微小環境を制御する低分子プローブの開発
川田 学
- 9) 日本学術振興会 基盤研究 (C)
癌-間質相互作用を標的とした抗癌剤の創薬基礎研究
川田 学
- 10) 文部科学省 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
川田 学 (分担者)
- 11) 日本学術振興会 基盤研究 (C)
インビボイメージングを用いた経口投与可能なプロテアソーム阻害剤の開発
百瀬 功

- 12) 日本学術振興会 基盤研究 (C)
核酸系抗生物質Caprazamycinの触媒的不斉全合成
渡辺 匠(分担者 柴崎正勝)
- 13) 文部科学省 新学術領域研究
神経特異的RNA結合蛋白質とmicroRNAによる翻訳制御機構の解明
藤原 俊伸
- 14) 厚生労働省 医療機器開発推進研究事業
ヒトソマトスタチン受容体を標的とする RNA アプタマーの創製とその応用による新規
腫瘍診断薬および抗腫瘍薬の開発
藤原 俊伸
- 15) 日本学術振興会 若手研究 (A)
オートファジー特異的 E1 酵素 Atg7 の構造的基盤
野田 展生
- 16) 日本学術振興会 基盤研究 (C)
チオアミドを活用するダイレクト型触媒的不斉 C-C 結合形成反応と医薬品合成への応
用
熊谷 直哉
- 17) 日本学術振興会 挑戦的萌芽
神経性ウイルス粒子の脳移行における分子機構の解析
二瓶 浩一
- 18) 日本学術振興会 挑戦的萌芽
人工多能性幹細胞由来神経細胞を用いたウイルスベクターによる脊髄性筋萎縮症の治
療
荒川 正行
- 19) 日本学術振興会 若手研究 B
p53 依存的、非依存的細胞死を誘導する化合物の探索及び開発
立田 大輔
- 20) 日本学術振興会 若手研究 B
光反応性アミノ酸を利用した生理活性低分子化合物の標的タンパク質同定法の開発
中栄 功一
- 21) 日本学術振興会 若手研究 B
水圏多細胞生物共生、寄生微生物からの抗腫瘍物質の探索
和田 俊一
- 22) 日本学術振興会 若手研究 B
小細胞肺癌の新規骨転移モデルの開発とそれを活用した転移機構の解析
坂本 修一

- 23) 独立行政法人科学技術振興機構 本格研究開発企業挑戦タイプ
多剤耐性細菌 (MRSA, VRE) に有効な新規抗生物質の開発
五十嵐 雅之(分担者)
- 24) 武田科学振興財団 薬学系研究奨励
先進的協奏不斉触媒を駆使する Fostriecin 類の効率的な不斉合成
熊谷 直哉
- 25) 日本学術振興会 基盤研究 (B)
MAP キナーゼシグナル制御機構の解明とケミカルゲノミクスへの展開
藤原 俊伸
- 26) 長瀬産業
多目的バイオセンサーとしての人工核酸創製
藤原 俊伸
- 27) 内藤記念科学奨励金 若手ステップアップ研究助成
細胞の運命を決める、RNA 結合蛋白質とシグナル因子が制御する翻訳ネットワーク
の解明
藤原 俊伸
- 28) 住友財団研究助成金 基礎科学研究助成
オートファゴソーム膜形成の鍵を握る 6 回膜貫通型蛋白質 Atg9 の構造解析
野田 展生
- 29) アステラス病態代謝研究会 平成 23 年度研究助成金
選択的オートファジーの構造的基盤
野田 展生
- 30) 国際科学技術財団 環境・エネルギー・社会基盤研究助成金
環境調和型触媒的不斉合成 技術による有用化合物群の低環境負荷生産
熊谷 直哉
- 31) 独立行政法人科学技術振興機構 研究成果展開事業
タミフルの全世界安定供給に向けた新規工業的合成法の開発
柴崎 正勝
- 32) 日本学術振興会 特別研究員奨励費
Caprazamycin の触媒的不斉全合成
柴崎 正勝・Gopinath Purushothaman
- 33) 独立行政法人科学技術振興機構 次世代がん研究戦略推進プロジェクト
がんエピゲノム異常を標的とした治療・診断法の開発(シード化合物の毒性試験及び
体内動態の解析)
川田 学(分担者)

- 34) 独立行政法人科学技術振興機構 次世代がん研究戦略推進プロジェクト
がん微小環境を標的とした革新的治療法の実現（微生物二次代謝産物からの候補化合物の精製）
百瀬 功（分担者）
- 35) 公益財団法人上原記念生命科学財団 研究助成金
C. difficile 感染症に有効な天然物の探索と開発
五十嵐 雅之

(4) 出願特許

(国内出願特許)

- 1) 発明の名称： トリプロペプチン誘導体又はその薬理学上許容される塩、及び抗菌剤
出願番号： 特願 2011-141093
出願日： 2011年6月24日
出願人： (公財)微生物化学研究会
発明者： 廣沢世平、高橋良昭、橋爪秀樹
- 2) 発明の名称： 病原性細菌用抗菌剤、及びその用途
出願番号： 特願 2011-182657
出願日： 2011年8月24日
出願人： (公財)微生物化学研究会、(学)順天堂
発明者： 五十嵐雅之、平松啓一
- 3) 発明の名称： 新規化合物、その製造方法、及びその用途
出願番号： 特願 2011-238848
出願日： 2011年10月31日
出願人： (公財)微生物化学研究会
発明者： 中栄功一、小島露子
- 4) 発明の名称： 化合物、及び不斉合成反応
出願番号： 特願 2011-271563
出願日： 2011年12月12日
出願人： (公財)微生物化学研究会
発明者： 柴崎正勝、熊谷直哉
- 5) 発明の名称： 新規キャッピング酵素、並びに、キャップ化RNAの製造方法及びその用途
出願番号： 特願 2011-289732
出願日： 2011年12月28日
出願人： (公財)微生物化学研究会
発明者： 水本清久、山崎学、服部成介、生田尚子、井口幸子、柴垣芳夫
- 6) 発明の名称： 新規微生物及びカプザールの製造方法
出願番号： 特願 2012-013149
出願日： 2012年1月25日
出願人： (公財)微生物化学研究会
発明者： 葛山智久、五十嵐雅之

(外国出願特許)

- 1) 発明の名称： バチルス属微生物及び血栓溶解酵素、並びに、廃棄物の処理方法
出願番号： PCT/JP2011/071724
出願日： 2011年9月22日
出願人： (公財)微生物化学研究会
発明者 土井宏育
- 2) 発明の名称： 塩分含有有機廃液処理剤、並びに、塩分濃度低下剤、塩分含有有機廃液の処理方法、及び包括固定担体
出願番号： PCT/JP2012/050711
出願日： 2012年1月16日
出願人： (公財)微生物化学研究会
発明者 土井宏育
- 3) 発明の名称： 血液脳関門を透過する薬物輸送体、ペプチド及びその用途
出願番号： PCT/JP2012/052225
出願日： 2012年2月1日
出願人： (公財)微生物化学研究会、(株)イムノフューチャー
発明者 野本明男、二瓶浩一
- 4) 発明の名称： 化合物、及びその製造方法、並びにリン酸オセルタミビルの製造方法
出願番号： PCT/JP2012/055085
出願日： 2012年2月29日
出願人： (公財)微生物化学研究会
発明者 柴崎正勝、山次健三

(5)研究会講義

- 1) IDHの変異と Oncometabolite 2-hydroxyglutarate について
百瀬 功 博士 (沼津支所)
於 微化研・沼津(23. 4. 6)
- 2) オートファジー関連因子の構造生物学的研究
野田展生 博士 (分子構造解析部)
於 微化研 (23. 4. 22)
- 3) RNA 結合タンパク質による遺伝子発現調節機構
高分子マテリアルとしての RNA
藤原俊伸 博士 (生物活性研究部)
於 微化研(23. 4. 22)
- 4) 特別講演：自然免疫の構造生物学
稲垣冬彦 教授 (北海道大学大学院先端生命科学研究院)
於 微化研(23. 4. 25)
- 5) Telomyelisin (OBP301) & TelomeScan (OBP401)
山崎洋子 博士 (沼津支所)
於 微化研・沼津(23. 5. 11)
- 6) 特別講演：メタボロミクスの高解像度表現型解析への応用
福崎英一郎 博士 (大阪大学工学研究科生命先端工学専攻)
於 微化研(23. 6. 6)
- 7) 特別講演：単純ヘルペスウイルスを用いたがん治療法の開発
—基礎研究から臨床応用へ—
西山幸廣 教授 (名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学教室)
於 微化研(23. 7. 8)
- 8) 特別講演：RNA 分解調節による炎症制御メカニズム
竹内 理 准教授 (大阪大学免疫学フロンティア研究センター)
於 微化研(23. 8. 24)
- 9) ハダカデバネズミの話
和田俊一 博士 (沼津支所)
於 微化研・沼津 (23. 9. 7)
- 10) 特別講演：Asymmetric synthesis using enzymes as catalysts.
Prof. Harald Groeger (Dept. Chem., Bielfeld University, Germany)
於 微化研(23. 9. 16)
- 11) 特別講演：酵母から見えて来たオートファジーの世界 —細胞内リサイクル機構—
大隅良典 教授 (東京工業大学統合研究院フロンティア研究機構特認教授)
於 微化研(23. 10. 20)

- 12) 特別講演 : Target-driven total synthesis.
Prof. Seth B. Herzon (Yale University)
於 微化研 (23. 11. 18)
- 13) がん転移標的分子 Aggurs とその抗体開発
川田 学 博士 (沼津支所)
於 微化研・沼津 (23. 12. 14)
- 14) Survivin を標的とした癌治療
飯島正富 博士 (沼津支所)
於 微化研・沼津 (24. 2. 1)
- 15) LncRNA (long non-coding RNA 長鎖非コード RNA) について
坂本修一 博士 (沼津支所)
於 微化研・沼津 (24. 3. 14)