

平成 25 年度事業計画

公益財団法人微生物化学研究会

公益財団法人微生物化学研究会は、当研究会創設者の故梅澤濱夫博士によって発見された抗結核抗生物質カナマイシンの研究成果により、当時の厚生省、次いで文部省を監督官庁として創立された研究開発型の公益法人である。抗生物質など生理活性物質の発見、創製を最終目標とする。

従って、微生物化学研究会の基本業務である研究開発の基本理念は、微生物の多面的な有効利用、更には疾病の発症機構に関する基礎研究を行い、その分野での最新の科学の進歩に貢献するばかりでなく、それらの成果に立脚して応用研究も行ない、現代社会で人類が健康で幸せな人生を送るために資する化合物を創製し、実用化することである。

先ず科学的基礎研究としては、当研究会の得意分野であり実績もある、微生物及び微生物の構成成分、及びそれらの機能、更にはその代謝産物（抗生物質を含む）などに関する研究を行なうと共に、がんや感染症などの疾病の発症機構を解明する。それらの成果も含めて、広く学会、及び専門誌上で公開することにより、科学の進歩に貢献する。

引き続き応用研究として新規な生理活性物質を発見し、必要に応じて更に構造を改変することにより、最終的にはこれらの化合物から、社会の要請に応えられるヒトの医薬

品（特に企業が開発困難な希少疾病用医薬品、難病、新興再興感染症などに関する医薬品を含む）、畜産動物の疾病予防・治療薬、農薬（共に世界の食料枯渇を防ぐため）、更には環境汚染物質浄化剤などの（地球環境の改善に資する）開発を行う。つまり、当研究会で発見し、創製した化合物を、多面的に現代社会に役立つ化合物へと展開することにより、これらの化合物が、現代社会で人類が健康で幸せな人生を送るために資する開発研究を行う。

この基本理念の下でこれまでに当研究会が創製した医薬品としては、抗菌剤のジベカシン、アルベカシン、抗がん剤のブレオマイシン、また農薬としてはカスガマイシンなど 14 種あり、既に世の中で幅広く使われてきたという成果と実績を持っている。当研究会が 14 番目に創製した、畜産動物の感染症に対する新しい予防・治療薬チルジピロシンは平成 23 年度に欧州で平成 24 年度には米国でも販売が開始された。更に平成 25 年度にはオーストラリア、ロシア、ブラジルなどでも販売が計画されている。

平成 25 年度もその基本理念に立脚して、以下の研究開発事業を引き続き展開する。

1. 薬剤の開発研究

① スパニジン

当研究所と国内企業 2 社と共同で開発したスパニジン（グスペリムス塩酸塩製剤）は国内で腎移植後の拒絶反応の治療剤として使用されている。本剤の外国企業へのライセンス契約により第 II 相臨床試験を実施したウェゲナー肉芽腫症をはじめとする自己免疫疾患の治療薬として、欧州で臨床試験が開始され本年も引き続き継続される。

② CPZEN-45

当研究所で発見されたカプラザマイシン (CPZ) 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。昨年度はその作用機序の解明および全合成研究に新たな進展がみられた。引き続き、米国企業、その関連ベンチャー、及び米国国立衛生研究所と共同で本化合物の開発に向けて前臨床試験を継続する。

③ TS2705

アミノ配糖体抗生物質アルベカシン (ABK) の類似体 TS2705 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。引き続き、国内企業と共同で製造コスト削減を目的とした新たな合成ルートの開拓を継続する。

④ トリプロペプチン

抗グラム陽性菌活性を示すトリプロペプチン類の開発に向け、国内企業と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、*in vivo* 評価で効果のある物質を得ているので、開発すべき物質を決定すべく研究を継続する。

⑤ アミコラマイシン

医療・畜産の現場で問題となっている種々の薬剤耐性菌を含む多種の細菌に対し優れた抗菌活性を示すアミコラマイシンの作用機序解析を行い、DNA gyrase に特徴ある阻害を示すことが判明した。アミコラマイシンの絶対立体構造に立脚した構造変換が行われている。前年度に引き続き米国の企業と共同開発研究を実施する。

2. 薬剤開発へ向けた基礎研究

① 抗感染症薬

イ) 真菌の mRNA キャッピングシステムを再現する *in vitro* および *in vivo* 系を構築してスクリーニングを行い、有意な抗真菌活性を有する化合物を探索する。

ロ) MRSA (VISA), XDR-TB, *Clostridium difficile* および *Hericobacter pylori* を中心とした抗菌スクリーニングを継続する。XDR-TB, *Clostridium difficile* および *Hericobacter pylori* については、狭域スペクトラムであることに焦点をあて探索する。

ハ) 病原菌の病原性発現メカニズムを標的とした、阻害剤および拮抗剤を微生物産物およびケミカルライブラリー中に探索する。

二) C型肝炎ウイルスに起因するC型肝炎の治療薬を開発する。

ホ) 抗ウイルス・抗菌物質に対する変異による耐性獲得のメカニズムを解析し、変異病原体にも有効な薬剤を生物系・化学系の研究者が協力して開発する。

へ) IRES (Internal Ribosome Entry Site) の阻害物質を探索し、IRESを持つRNAウイルスによる疾患に対する治療薬開発を目指す。

② 抗がん剤

イ) プロテアソーム阻害剤チロペプチンの誘導体合成研究

チロペプチン誘導体 TP-110 物質の活性増強、抗腫瘍効果発現を目指した誘導体を合成し、それらの生物活性を詳細に調べている。

ロ) 栄養飢餓選択的細胞毒性物質の探索研究

新たな視点の栄養飢餓状態で強い選択毒性を示す化合物を得たので、引き続き、国立がん研究センターおよび順天堂大と共同で探索する。

ハ) 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にスクリーニング系を構築し探索を行う。

ニ) 前立腺がんにも有効な化合物の探索

新規化合物の誘導体合成を行う。

ホ) がん—間質相互作用を利用した抗がん剤の探索研究

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。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。

ヘ) 癌転移を阻害する化合物の探索研究

ト) 細胞を用いた増殖阻害物質の探索研究

多種類の細胞を用い新たな抗がん剤の探索を開始する。

③ 医薬品の全世界的供給を目指した合成

反応基質の同時活性化を可能にする協奏機能型不斉触媒の概念に立脚した新規不斉触媒創製を展開している。従来の触媒と異なり、同時活性化による特異な基質活性化能を発現する本触媒群は、余剰の活性化試薬に頼らない有機合成を可能にし、廃棄物を副生

しない環境調和型有機合成を推進する上で鍵となる根幹技術である。本触媒開発は、触媒化学的基礎研究として重要な位置を占めると同時に、既存医薬の革新的製造法へ直結し、実践的応用性も極めて高い。上記触媒群を重要医薬品、生物活性物質の短工程不斉合成研究に応用していくと同時に、柔軟な合成経路構築により構造活性相関研究を展開し、医薬リードの合成的探索研究を推進していく。本研究は科学技術振興機構の先導的物質変換 (ACT-C) の採択課題である。

イ) リピトール

リピトールは 2011 年冬に特許が失効した高脂血症治療薬で、その高い安全性と広く処方されてきた実績から、安価なジェネリック薬の創出が期待されている。昨年度末に、協奏機能型不斉触媒を用いる触媒的不斉ダイレクトアルドール反応を用いるリピトールの改良型第二世代合成法を確立した。本年度は、本合成法の工業的実施の可能性を模索すると同時に新規不斉反応開発も推進し、より安価・簡便な合成法の確立を目指す。

ロ) SPT 阻害剤

Serine palmitoyl transferase (SPT) はスフィンゴ脂質合成の律速酵素であり、本酵素阻害により細胞内脂質ラフトの形成阻害が進行する。SPT を阻害することで脂質ラフトを足場に増殖する C 型肝炎ウイルス (HCV) の増殖抑制が観測されており、SPT 阻害剤が宿主因子を標的とした HCV 増殖抑制剤となることが期待されている。多くの SPT 阻害剤は極性官能基が密に不斉集約した部位を有し、触媒的不斉合成がこれらの迅速合成の最良の方法論となる。昨年度に□-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用いる SPT 阻害剤の短工程触媒的不斉合成を達成した。今年度は、所内の SPT 阻害剤のアッセイ系により構造活性相関研究を展開して、新規 SPT 阻害剤を基盤とする HCV 増殖抑制剤の開発を目指す。

ハ) アナセトラピブ

アナセトラピブは米国メルク社により臨床開発研究中 (Phase III) のアテローム性動脈硬化抑制剤である。前年度に、独自の協奏機能型不斉触媒による *anti* 選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応を用いてアナセトラピブの不斉 *anti* ビシナルアミノアルコール部位を構築し、短工程不斉合成を達成した。本触媒はカーボンナノチューブ中への封じ込めにより回収再利用可能な不斉触媒として機能する。今年度は、本触媒をフロー反応システムで実施し、より実用的な反応プロセスとして確立させると共に、本反応を種々の重要医薬品の不斉合成に応用していく。

ニ) タミフル

2006 年以来、タミフルの全世界的安定供給を実現する目的で、実用的な触媒的不斉合成法を報告し続けてきた。前年度は安価なグルタミン酸の誘導体を出発原料とし、事実上不要な鏡像体を全く含まないタミフルの製造に結びつく短工程ルートを Meiji Seika ファルマとの共同研究により開発し、特許出願を果たした。今年度は Meiji Seika ファルマとの共同研究体制を維持し、工業規模での技術移転を目指しスケールアップの検討を開始する。本研究は科学技術振興事業団の研究成果最適展開支援プログラム (A-STEP) の採択課題であり、財政面でのサポートを受けている。

ホ) カプラザマイシンおよび関連化合物

日吉支所で展開している半合成的手法とは相補的に、全合成的アプローチから優れた抗結核薬の創製を目指し研究を行っている。既に当研究部で開発された触媒的不斉チオアミドアルドール反応、*anti* 選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応、並びに新たに開発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利用し、カプラザマイシンの主要な部分構造の立体制御に成功している。今年度は残り数工程を残すのみとなった全

合成の完成を達成した上で、半合成的手法では入手し得ない類縁体について構造活性相関研究を展開する。

へ) その他抗腫瘍化合物

不斉反応の応用例ではないが、沼津支所で見出された興味深い抗がん活性を示す化合物の効率的合成法の開拓と、それに基づく医薬化学的研究を行っている。これまで、数種の化合物の合成法を確立した。今年度はこの合成ルートを利用した広範な構造活性相関研究を行う。このほかにもプロテアソーム阻害剤チロペプチンの医薬化学的研究も継続する。

④ ウイルス疾患の発症機構の解明

ウイルス疾患の発症機構解明を目指した分子レベルでの研究に始まり、その成果を基盤とした医薬品の開発を継続する。また、病原ウイルスの体内伝播の分子メカニズム等の解明を踏まえ、薬物の体内での新しい輸送方法（DDS）の開発なども行う。

⑤ オートファジーの構造生物学的研究

オートファジーは真核生物に普遍的に保存された細胞内分解システムであり、その異常は神経変性疾患やがんなど重篤な疾病をもたらす。オートファジーを担う因子として 30 種類以上の Atg 蛋白質が同定されているが、それぞれの因子の詳細な機能は不明である。Atg 蛋白質群の構造生物学的研究を進め、それぞれの因子が担う機能を明らかにする。また得られた構造機能情報に基づき Atg 蛋白質を標的としたオートファジー制御薬剤の開発も行う。

⑥ 昆虫プロジェクト

昆虫感染メカニズムを利用した自然免疫制御物質の探索を目指し、自然免疫活性評価系の構築を行った。また、自然免疫制御物質の探索源となる冬虫夏草をはじめとする昆虫病原糸状菌の分離・育種を行った。本年度は新規物質取得を目標に展開する。

3. 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

放線菌と細菌について液体培養および固体培養を行い、培養液もしくは培養抽出液を研究所内および研究所外の大学、企業などの共同研究先の各アッセイ系へ提供する。

② ケミカルライブラリーの構築

これまでに当研究所で単離同定された生理活性物質およびその周辺化合物のライブラリー化を行う。

③ 菌ライブラリーの構築

これまでに当研究所で単離同定された菌株のライブラリー化を行う。

4. 環境関連

① 微生物酵素によるクラゲの分解処理

これまでに、微生物酵素による陸揚げされた廃棄クラゲの分解、生じた塩分含有廃液の生物処理に取り組んできた。本技術が発電所などにおいて定期検査の際、配管系から除去された大量の貝類の処理、また近年、日本各地で分布を急速に拡大している特定外来生物カワヒバリガイの廃棄処理にも利用できることがわかった。

今後、本システムのさらなるコストダウン、改良を進める。

② セシウム、ストロンチウムの防除剤の探索

微生物産物中にはNa、Kを初めとするアルカリ金属をキレートする物質、例えばポリエーテル群が多数存在する。これらの物質を足掛かりとしてセシウム、ストロンチウムに選択的に結合する物質を国内大学と共同で探索する。

5. 知的財産、広報事業

知的財産の保護のための特許取得、既存特許の管理、共同出願契約書等を作成、管理する。知的財産の利用としては、医薬品として開発できなかった生理活性物質について試薬としての販売を促進する。

年報、パンフレットの作成、ホームページの更新、プレスリリース等の広報活動を継続する。

6. 学術振興

国内外の博士研究員、大学院生、卒研究生を受け入れ、教育および研究指導を継続する。内外の関連した分野の識者を招き講演していただき、広くその分野の方々の研究に役立ててもらふことを趣旨としたオープンセミナー開催を継続する。

7. 研究助成

公益法人として、微化研に関連する研究開発に対して研究の助成を行う。

イ) 微生物生産物の化学的研究

ロ) 新規抗生物質の探索・研究評価

- ハ) The Journal of Antibiotics の出版援助
- ニ) 国際化学療法学会、梅澤濱夫賞
- ホ) その他

8. 梅澤濱夫記念館の利用促進

引き続き梅澤濱夫記念館の利用を促進していく。