

平成 27 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、研究開発型の公益法人であり、抗生物質など生理活性物質の発見、創製を最終目標としている。

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。平成 27 年度には米国での適用拡大が計画されている。

平成 27 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 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である 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。本物質は抗酸菌の細胞壁生合成に関与する酵素を特異的に阻害する新規作用機序を有することを明らかにした。大量供給に向けて国内企業と共同で原料の CPZ 類の発酵生産法の改良と、これを用いた CPZEN-45 の工業的化学合成法の開発を実施する。さらに、国内企業、米国企業、その関連ベンチャー、米国コロラド州立大学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。

② 2-OH-ABK (TS2705)

アミノ配糖体抗生物質アルベカシン (ABK) の類似体 2-OH-ABK (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。製造コスト削減を目的とした新規合成法の開拓を継続する。さらに開発に向けて新たに外国企業との共同研究を開始する。

③ トリプロペチン

薬剤耐性菌を含むグラム陽性菌に優れた抗菌活性ならびに治療効果を示すトリプロペチン類の開発に向けて、海外の大学と共同研究を継続して進めている。また、本化合物は既存薬とは異なる基質を標的としており、その生物物理学的相互作用について国内の研究機関と共同研究を進めている。さらに、構造活性相関研究ならびにより治療効果の高い化合物の創製を展開している。

④ 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。また、*Clostridium difficile* に対し優れた抗菌力を示すことより *C. difficile* 感染症に対する治療薬についての可能性を検討する。

2. 薬剤開発へ向けた基礎研究

① 抗感染症薬

- イ) 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。
- ロ) 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。
- ニ) 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。
- ホ) アミノゴリコシド高度耐性グラム陰性細菌に対する新規抗菌薬の開発を目標に、新規天然物並びに既知薬剤の化学修飾の両面から有望物質を探索する。
- へ) キノロン耐性 MRSA に有効な物質として発見した nybomycin の構造上の特徴ならびに X 線結晶解析の結果を 2-キノロン構造に反映させた新規抗菌剤を創製する。

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、東京理科大学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。

へ) 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。

チ) がん特異的酵素阻害剤の探索研究

がん特異的な酵素阻害剤を東大医科研と共同で探索する。

リ) 抗がん抗体薬の開発研究

抗がん活性を有する抗 CXADR 抗体を開発し、導出を目指す。

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) リレンザ

近年開発した多層カーボンナノチューブ (MWNT) 固定型 Nd/Na 異種 2 核金属触媒を用いる *anti*-選択的不斉ニトロアルドール反応は、連続フロー合成に適用可能となった。本反応を鍵反応として不斉合成可能な抗インフルエンザ薬リレンザの安価・大量供給に繋がる進展であり、付随して合成ルートの刷新も継続して行っている。また、化学合成の技術を生かして誘導体創出も行っており、リレンザ耐性ウイルスへの有効性を評価している。

ロ) 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、既に前年度、カプラザマイシン B およびそのコア構造でもあるカプラゾールについて、当研究室において開発されてきた触媒的不斉反応を鍵工程に用いた合成に成功している。今年度はこの全合成ルートを利用し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。

ハ) 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。昨年度も1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。

④ 創薬ターゲット探索を目指した基盤研究

アミノ配糖体抗生物質のターゲットである翻訳段階の分子メカニズム解析やウイルス疾患、難治性神経筋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。

イ) アミノ配糖体抗生物質の阻害機構に関する基礎研究

アミノ配糖体抗生物質は翻訳段階を標的とし、タンパク質の合成を阻害する。この阻害作用について、新規な試験管内評価系の開発を行い、分子機構の解明を目指した研究を進める。また、既存の試験管内評価系も利用し、抗生物質の候補化合物等の活性評価を行う。

ロ) ウイルス疾患の発症機構の解明

インフルエンザウイルス、及びB型肝炎ウイルスについて解析を行う。

インフルエンザウイルス増殖に必要な宿主因子の探索、機能解析を行い、新たな薬剤ターゲットの発見につなげる。

B型肝炎ウイルスについては、東京大学医科学研究所との共同研究で、ウイルスゲノムの複製機構を解析するとともに、これを標的とした抗ウイルス剤の探索を行う。

ハ) ウイルス核酸検出技術による病態把握診断法の開発

HIV 感染症は治療薬が存在するが根治には至らず、残存する感染細胞により依然免疫の疲弊状態が続き、種々の病態発症をきたすことから、患者の予後は完全に改善したわけではない。そこで独自に開発した残存感染細胞の検出システムを用い、残存ウイルスによる免疫疲弊状態の分子メカニズムを解明し、根治へ向けた新たな治療標的の開発を進める。また HTLV-1 感染症は一部のキャリアで予後不良の白血病 (ATL) を発症するが、これの予防法、および治療法はいまだ確立されていない。そこで日本赤十字社との共同研究により、キャリア血液内に存在するウイルス側予測因子の探索を進め、予防医学的貢献を目指した ATL 発症の予測診断技術の開発を進める。

ニ) 難治性神経筋疾患に対する治療薬開発のための基盤研究

東京大学医科学研究所との共同研究で、骨格筋の運動神経支配に必須のシナプスである神経筋接合部の形成・維持における細胞内外シグナルを制御する化合物の探索を目指し、微生物培養物を用いたスクリーニングを行う。また、東京女子医科大学との共同研究で脊髄性筋萎縮症の原因タンパク質である SMN 蛋白質の測定法開発とその機能解析を行い、これらの研究成果に基づいた新しい治療薬を開発する。

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

昆虫の寄生・共生菌の代謝産物、感染昆虫個体から農薬、創薬に有用な生理活性をもつ新規物質を見出す。生理活性物質の探索源となる冬虫夏草を中心とした昆虫病原糸状菌の採取、分離、培養を継続して行い、代謝産物ライブラリーを拡充する。昆虫の脱皮ホルモン生合成酵素阻害剤探索系を用いて、新規昆虫制御剤の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とともに、③の菌ライブラリーと連携したデータベースを構築する。

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および廃水処理

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。発電所での実証試験にすでに成功している。環境関連企業に特許実施許諾を行い、本事業を商品化することができた。工業化の目途がたち、現在電力会社数社、食品会社などに対して提案を進めている。

② セシウム、ストロンチウムの防除剤の探索

セシウム汚染環境修復のための技術として、セシウム選択的イオノフォア化合物 Norbadiene A の発酵生産法を確立するとともに、その誘導体によるセシウム回収法を国内大学と共同で開発する。

5. 知的財産、広報事業

知的財産の保護・活用のため、特許取得・既存特許の管理・ライセンス活動を行う。また、産官学連携のため共同出願契約書等を作成・管理する。知的財産の活用の一つとしては、保有する微生物由来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

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と共に中高生の職業体験等にも協力する。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う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、医薬品の開発研究およびその関連事業に対して助成を行う。

- 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) 公益財団法人日本感染症医薬品協会、JA Medal
- ニ) 公益社団法人国際化学療法学会、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。