

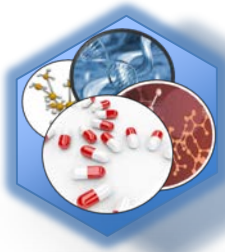
公益財団法人 微生物化学研究会

ガバナンスヒアリング資料



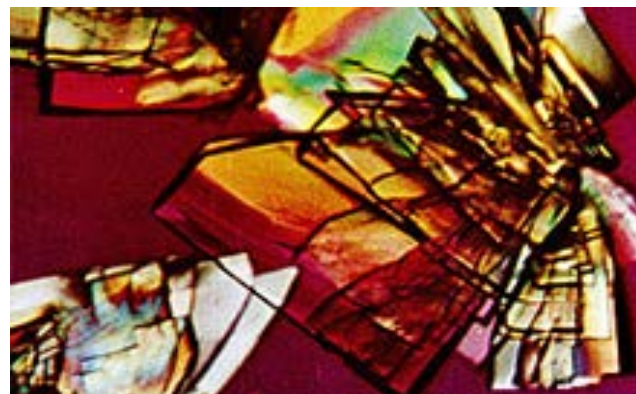
公益財団法人 微生物化学研究会

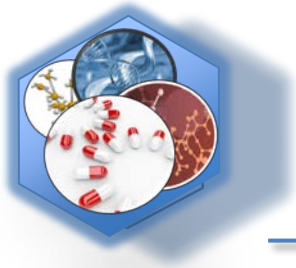




当財団の目的

微生物、微生物生産物及びその関連物質に関する研究を行い、広く有益な物質を発見し、開発利用を図ることにより、人類の健康増進と福祉の向上に寄与するとともに、科学・技術の振興を目的とする。





当財団の沿革

- 1957年 梅澤濱夫らが新規抗生物質カナマイシンを発見
- 1958年 財団法人微生物化学研究会設立（理事長：梅澤濱夫）
- 1962年 東京都品川区上大崎に微生物化学研究所を設立
- 1985年 静岡県沼津市に沼津支所（当時は化学療法研究所設立）
- 1988年 梅沢濱夫記念館設置
- 2011年 公益財団法人化

微生物化学研究所



〒141-0021

東京都品川区上大崎3-14-23

Tel: 03-3441-4173

Fax: 03-3441-7589

office@bikaken.or.jp

交通手段

- JR山手線、東急目黒線、東京メトロ南北線、都営地下鉄三田線
各線 目黒駅より徒歩15分
- JR山手線、東急池上線、都営地下鉄浅草線
各線 五反田駅より徒歩10分

微生物化学研究所沼津支所



〒410-0301

静岡県沼津市宮本18-24

Tel: 055-924-0601

Fax: 055-922-6888

numazu@bikaken.or.jp

交通手段

- JR沼津駅南口 富士急バス2番乗場 富士行き
(約30分)ニューウェルサンピア沼津下車 徒歩5分
- JR沼津駅より、タクシー20分
- JR三島駅より、タクシー30分

梅澤濱夫記念館



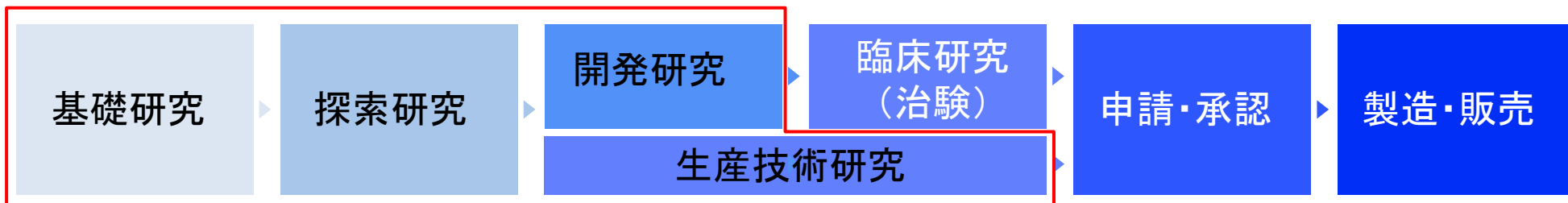
東京都世田谷区玉川



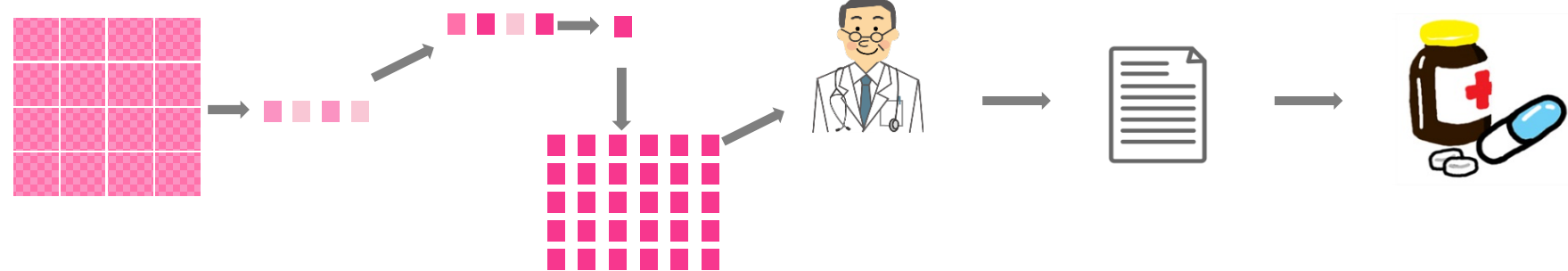
理事長柴崎正勝



創薬プロセス(薬ができるまでの流れ)



微生物化学研究所で行っている研究



創薬ターゲットの探索

創薬シーズ(種)の探索・蓄積

創薬シーズの絞り込み (スクリーニング)

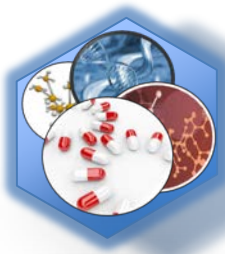
化合物の特性決定

化合物の改良

安価で大量の薬剤合成

革新的な新薬は、最新の研究成果をもとに開発されます。基礎研究から承認・発売までには、9~17年の年月と多額の研究開発費が必要です。しかも、くすりの候補として研究を始めた化合物が新薬として世に出る成功確率は3万591分の1という難しさです。

出典: 製薬協DATA BOOK 2012



公益財団法人である意義

耐性菌猛威 世界に警告 (2017年4月17日 日経新聞27面)

結核やマラリア、エボラ出血熱に加え、多くの抗生物質が効かなくなった耐性菌の蔓延が国際社会の脅威となっている。

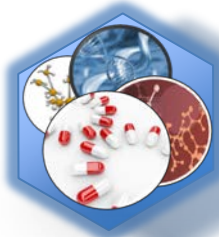
2050年までに全世界で多剤耐性菌による死者数は年間1000万人に上る。
by英国研究チームレポート

抗生物質の研究は、耐性菌との競争で疲弊気味、新規物質の創出も手法がやりつくされ成功確率は低い、市場は過当競争により儲からない。

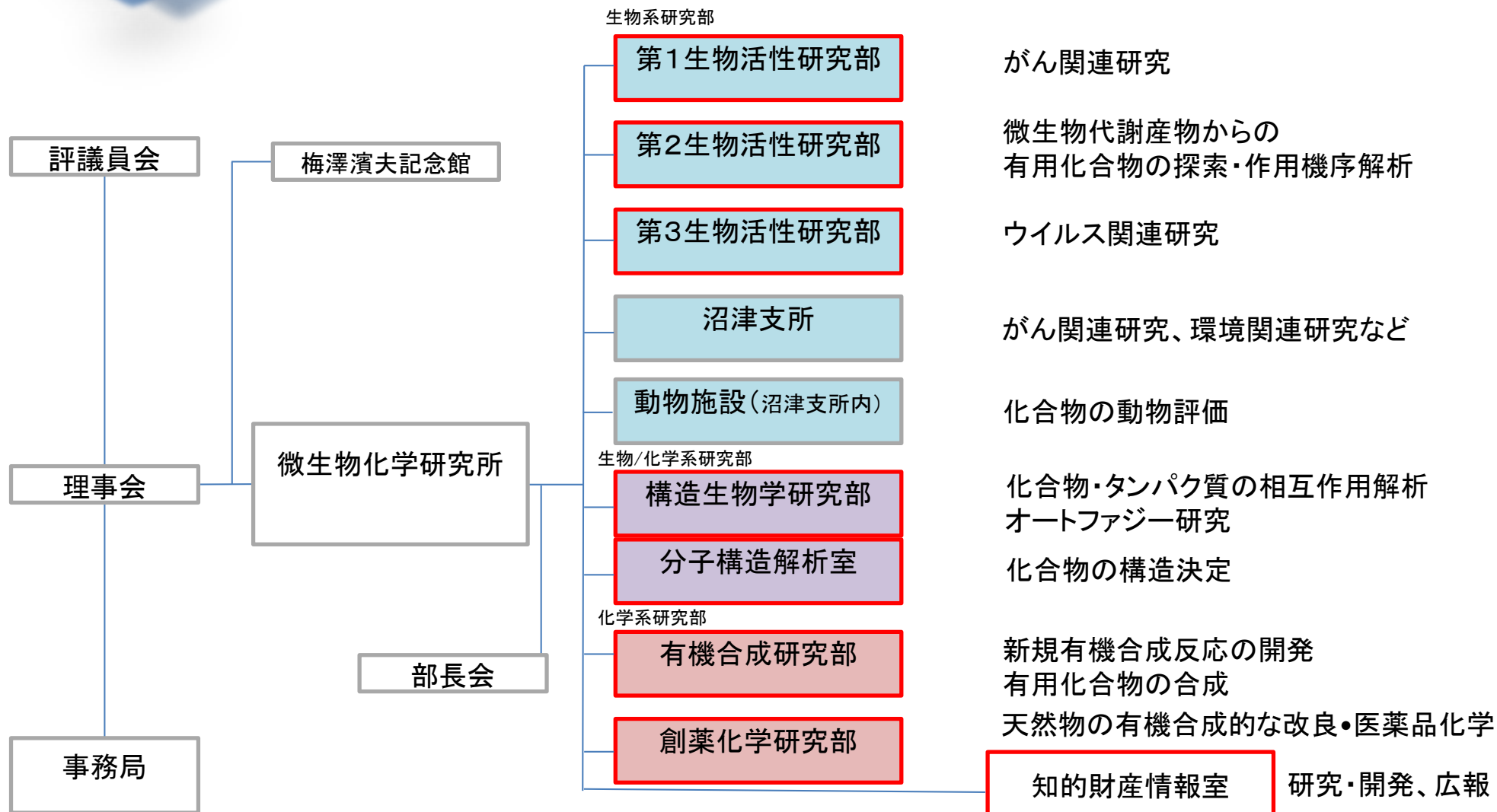


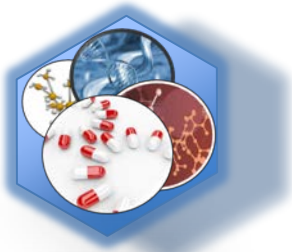
取り扱う企業が減少

社会貢献の為に存在する意義



当財団の組織概要

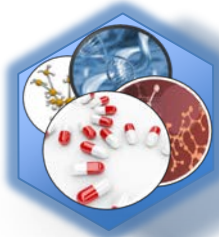




当財団で発見され、上市された医薬品

	物質	用途	発見	発売	生産菌、製法
1.	カナマイシン	抗菌化学療法剤	1957	1958	<i>Streptomyces kanamyceticus</i>
2.	ベカナマイシン	抗菌化学療法剤	1957	1969	<i>Streptomyces kanamyceticus</i>
3.	ブレオマイシン	制がん化学療法剤	1965	1969	<i>Streptomyces verticillus</i>
4.	カスガマイシン	抗いもち病農薬	1965	1970	<i>Streptomyces kasugaensis</i> M-338
5.	ジョサマイシン	抗菌化学療法剤	1967	1970	<i>Streptomyces narbonensis</i> var. <i>josamyceticus</i> A204-P/2
6.	ジベカシン	抗菌化学療法剤	1971	1975	Bekanamycinより化学合成
7.	ペプレオマイシン	制がん化学療法剤	1978	1981	前駆体添加により <i>Streptomyces verticillus</i> が生産
8.	アクラシノマイシン	制がん化学療法剤	1975	1982	<i>Streptomyces galilaeus</i>
9.	ウベニミクス	制がん化学療法剤	1976	1987	<i>Streptomyces oliboreticuli</i> MD976-C7
10.	ピラルピシン	制がん化学療法剤	1979	1988	Daunorubicinより化学合成
11.	アイブロシン	抗菌化学療法剤	1979	1988	Tylosinより化学合成
12.	アルベカシン	抗菌化学療法剤	1973	1990	Bekanamycinより化学合成
13.	グスペリムス	免疫抑制剤	1982	1990	<i>Bacillus laterosporus</i>
14.	チルジピロシン	抗菌動物薬	2005	2011	Tylosinより化学合成





当財団の概要

nature INDEX



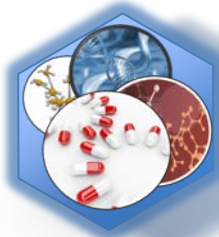
Institute of Microbial Chemistry
nature
INDEX 2018
JAPAN

natureindex.com

Natureの特別企画誌において
2012-2017年の6年間で、
自然科学分野のうち高品質な
科学論文を高い割合で発表
した我が国研究機関の第1位
として、表彰されました。

2018年3月

*この事実は東京新聞にも
掲載されました。



当財団の概要

総人員数： 121名（内博士号保持者66名、外国人20余名）

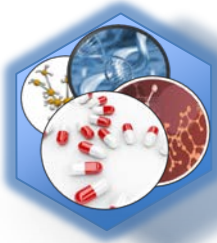
財務関係H30年度実績：単位億円

貸借対照表

流動資産	10	流動負債	4
基本財産	44	固定負債	19
特定資産	307		
その他固定資産	24	正味財産	362
資産合計	385	負債&正味財産合計	385

正味財産増減計算書（）参考：H29年度実績

経常収益	13	(14)
経常費用	19	(18)
経常損益	△6	(△4)



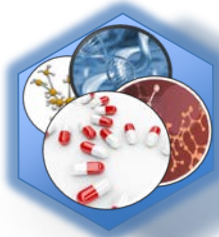
組織説明まとめ・概要補足

永続的に存続することを前提としている。

- ・医薬、農薬、動物薬の新規物質創成と化学の発展の為に設立された。
- ・構成員のほとんどが研究者及び補助者で外国人博士研究員も多い。
- ・既存民間財団から公益法人化した財団法人である。
- ・現在毎年2億円前後の科研費を獲得している。
- ・資産額は約385億円でうち金融資産320億円、借入金は9億円。

活動費用のほとんどを320億円の金融資産収益で賄っている。

- ・経常費用は平成30年度実績で16億円、収入12.5億円。収入内訳は収入利息と配当金(10.5億円)、特許料(1.5億円)。
- ・金融資産は満期保有を前提とした債券でインカムゲインを得ている。
- ・中国経済の減速や先進国金利低下によりインカムゲインの大幅減額が続いてきている。



ガバナンス遂行体制

評議員会：18名（15-20名）

毎年6月開催。決算承認、役員、監査人改選等を決議。

理事会：11名（10-15名）

年3回開催。現在11名中5名が内部理事。

公益業務報告チェックやその他運営上必要な事項の決議。

監事：2名（2名まで）

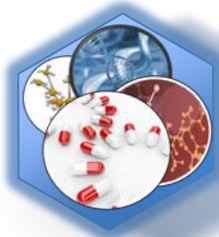
非常勤監事として評議員会、理事会に出席し、また会議内容を事前にチェックする。

監査会社：監査法人として会計および内部統制の監査を行う。

日常運営：部長会

理事長、常務理事、部長職6名の合計8名で構成される。

研究会の業務執行における最高決定機関として機能する。

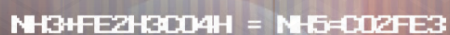
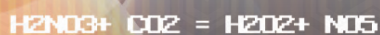


ガバナンス上の課題

- ・職務権限表他規程面のハードは整備されている。
- ・監査法人がガバナンス面のチェックを実施している。(費用数百万円/年)
- ・財団職員のコンプライアンス意識は高いが、研究所特有の自由さゆえに研究面での利便性・効率性を重視する風土がある。
- ・監査法人のガバナンス面チェックは年に数回と少なく、経常的なチェックの必要性を認める。

終わり

財団について



理事長挨拶

財団法人微生物化学研究会は、平成 23 年 3 月 22 日に公益法人認定を受けました。同年 4 月 1 日には公益財団法人微生物化学研究会となりました。

財団法人微生物化学研究会は、故梅澤濱夫博士（国立予防衛生研究所抗生物質部部长、東京大学応用微生物研究所教授）が発見した新しい抗生物質カナマイシンの特許料を基に昭和 33 年 12 月に設立されました（会長吉野信次、理事長梅澤濱夫）。目的は、「微生物に関する研究を行い、広く有益な物質を発見するとともに、その開発利用を図ることによって、特に、疾病の予防及び治療の促進に資し、もって国民の健康と福祉の増進に寄与する」ことです。

当財団は、昭和 37 年に現在の地に微生物化学研究所（微化研）を建設し、梅澤濱夫博士を所長として研究活動を開始しました。以来、稲いもち病に著効を示すカスガマイシン、世界で初めて標的となる腫瘍が限定された抗がん剤ブレオマイシンをはじめ数々の有益な薬剤を世に送り出してきました。さらに、ストレプトマイシンやカナマイシンなどのアミノグリコシド抗生物質に対する耐性菌の耐性機構の研究を世界に先駆けて行い、耐性菌に広く有効なカナマイシン誘導體（ジベカシン、アルベカシン）の合成に成功しました。最も新しい成果といたしましては、動物薬・Zuprevo が挙げられます。このように、本研究所では、微生物学、医学と並ぶ有機合成化学が大変重要な研究分野となっています。

平成 22 年度、前理事長野本明男博士のもと、基礎研究を充実させる方向に舵を切ることになりました。この方針は、新執行部となりましても、変わることなく堅持していきます。数々の研究成果を上げてきました建物は老朽化が急激に進んでおりました。平成 27 年 5 月に日吉支所を統合した新研究棟が完成し、新棟での研究が開始されました。

また、平成 29 年 8 月には、当財団の創設者梅澤濱夫博士の業績を顕彰し、現在の微生物化学研究会を紹介するために、梅澤濱夫記念館目黒(HUM)を開設しました。これからも私どもは、梅澤濱夫博士の遺志に従って微生物生産物および関連物質などに関する研究に精励し、人類の福祉に寄与するとともに、学術の振興を図る所存でございます。

理事長 柴崎正勝

Chairman's Message

Certified as a public interest corporation on March 22, 2011, the Microbial Chemistry Research Foundation (MCRF) was reincorporated as such on April 1 of the same year.

The MCRF was established in December 1958 using funds raised from patent fees for the new antibiotic kanamycin, which was discovered by the late Dr. Hamao Umezawa (Director of the Department of Antibiotics at the National Institute of Health and Professor at the Research Institute of Applied Microbiology at the University of Tokyo). The MCRF's inaugural President was Shinji Yoshino, while Dr. Umezawa served as Chairman. The objectives of the MCRF are to conduct microbiological research to discover widely beneficial substances and to develop and utilize these substances with the particular aim of advancing disease prevention and treatment, thereby contributing to improvements in public health and welfare.

In 1962, the MCRF established the Institute of Microbial Chemistry at its present location and commenced research activities under the directorship of Dr. Umezawa. The institute has since given rise to numerous beneficial pharmaceuticals, including kasugamycin, which is highly effective against rice blast, and bleomycin, which was the world's first target-specific anticancer agent. Furthermore, the institute pioneered research into the mechanism of resistance in strains resistant to aminoglycoside antibiotics such as streptomycin and kanamycin. This research initiative resulted in the successful synthesis of the kanamycin derivatives dibekacin and arbekacin, which are effective against a broad spectrum of resistant bacteria. The institute's most recent successes include the veterinary drug Zuprevo. This background has led to microbiology, medicine, and organic synthetic chemistry becoming the main pillars of the institute's research activities.

In 2010, the MCRF adopted a policy of further strengthening its basic research under former Chairman, Dr. Akio Nomoto. Despite new leadership, the MCRF will remain true to its path. The building that has thus far yielded numerous research successes is rapidly beginning to show their age. Accordingly, a new research building incorporating the Hiyoshi Branch was constructed, and research was scheduled to get underway at the new location in May 2015.

Hamao Umezawa Memorial Museum Meguro (HUM) was completed adjacent to the new research building in August 2017. We honor Dr. Umezawa's legacy by continuing to develop new antimicrobial agents, anti-cancer drugs, etc. Through these efforts, our institute continues to promote scientific achievement and human welfare.

*Masakatsu Shibasaki,
Chairman of the Board of Directors*

目 的

微生物、微生物生産物及びその関連物質に関する研究を行い、
広く有益な物質を発見し、開発利用を図ることにより、
人類の健康増進と福祉の向上に寄与するとともに、
科学・技術の振興を目的とする。

Purpose

The Microbial Chemistry Research Foundation (MCRF) conducts biological and chemical research on microbial products and related types of substances to discover new beneficial substances for the prevention and treatment of diseases. MCRF strives to contribute to public health and welfare by promoting the development and utilization of these beneficial substances and by supporting advanced academic research.

事業について

この法人は、前項の目的を達成するため、次の事業を行う。

- (1) 人類等の疾病の予防及び治療に関する生物的・化学的研究開発事業
- (2) 食料資源の維持・確保に関する生物的・化学的研究開発事業
- (3) 地球環境の改善に関する生物的・化学的研究開発事業
- (4) 研究・開発の過程で得られた科学的成果、知見の公開と普及
- (5) 当該研究を通し大学生、大学院生及び博士研究員等の人材育成事業
- (6) 企業と共同研究を行い、微生物から抽出した微生物生産物を作成する事業
- (7) その他この法人の目的を達成するために必要な事業

Our activities

- (1) Research and development in biology and chemistry for the prevention and cure of human diseases
- (2) Research and development in biology and chemistry for sustainable food resources
- (3) Research and development in biology and chemistry for improving the global environment
- (4) Disclosure and spread of the scientific results and knowledge gained through research and development
- (5) Human resource development of undergraduate students, graduate students, and postdoctoral fellows through research
- (6) Collaborative research with companies to create substances originating from microorganisms
- (7) Other activities to accomplish these objectives and purposes

沿革

- 1957 梅澤瀆夫博士（国立予防衛生研究所抗生物質部部長、東京大学応用微生物研究所教授）らが新しい抗生物質カナマイシンを発見。カナマイシンは当時の耐性菌によって引き起こされる重篤な感染症の治療に著効を示した。
- 1958 カナマイシンがわが国で感染症に対する化学療法剤として発売された。カナマイシンが米国で発売され、ヨーロッパその他の国々でも広く使用され始めた。厚生大臣の認可により財団法人微生物化学研究会（会長吉野信次、理事長梅澤瀆夫）が設立された。当時の橋本龍伍厚生大臣の計らいにより、カナマイシンの特許料を当財団の基金に充てることにした。
- 1962 東京都品川区上大崎に微生物化学研究所（微化研）が設立された。梅澤瀆夫博士を所長として研究活動を開始した。
- 1965 イネいもち病に著効を示すカスガマイシンを発見。カスガマイシンは毒性の低い安全な農薬であることが確かめられた。
- 1966 研究の拡充を図るため、微生物化学研究所に新館が増設された。プレオマイシンが扁平上皮がんに対し臨床治療効果をしめすことが確かめられた。
- 1968 耐性菌および耐性に関与するプラスミド（核外遺伝子）の分布を調査研究するため、群馬県多郡富士見村に支所エピソード研究所が設立された。
- 1969 第6回国際化学療法学会を開催した。抗菌抗生物質ベカナマイシンが発売された。制がん抗生物質プレオマイシンが発売された。
- 1970 イネいもち病の特効薬としてカスガマイシンが発売された。抗菌抗生物質ジョサマイシンが発売された。
- 1971 本会会長に市川篤二博士が選任された。緑膿菌を含む耐性菌に広く有効なカナマイシンの誘導体（ジベカシン）が合成された。
- 1974 有機合成研究を充実するため、神奈川県川崎市中原区井田に生物有機化学研究所が設立された。梅澤純夫博士を所長として研究活動を開始した。
- 1975 抗菌抗生物質ジベカシンが発売された。
- 1977 微生物化学研究所 15 周年記念シンポジウムを開催した。Proceedings: Jap. J. Antibiotics, 30, supplement (1977).
- 1979 生物有機化学研究所 5 周年記念シンポジウムを開催した。Proceedings: Jap. J. Antibiotics, 32, supplement (1979).
- 1981 制がん抗生物質ペプロマイシンが発売された。
- 1982 当財団の学術振興への大きな寄与が認められ、寄付行為の一部変更により、厚生・文部両大臣認可の財団法人となった。シンポジウム "Trends in Antibiotic Research" を開催した。Proceedings: "Trends in Antibiotic Research", Ed. by H. Umezawa et al., 1982, Japan Antibiotic Research Association. 制がん抗生物質アクリルピシジンが発売された。
- 1985 化学療法や免疫療法の研究のため、静岡県沼津市宮本に実験動物施設ならびに放射能実験設備を有する化学療法研究所が設立された。
- 1986 創立者梅澤瀆夫博士が 72 才の生涯を閉じた。梅澤博士はその生涯で、カナマイシン、プレオマイシン、カスガマイシンなど有用な抗生物質を数多く発見し、人類の健康と福祉の発展に寄与するとともに、医学、生物学、薬学、有機化学など広い学識を駆使して世界の学界をリードし、種々新しい研究領域を開拓した。
- 1987 本会理事長に竹内富雄博士（常務理事）が選任された。制がん抗生物質ウベニメクス（ベスタチン）が発売された。微生物化学研究所 25 周年記念シンポジウムを開催した。Proceedings: "Horizons on Antibiotic Research", Ed. by B. D. Davis et al., 1988, Japan Antibiotic Research Association.
- 1988 故梅澤瀆夫博士の業績を物語る品々を保存・展示し、当該知識の普及をはかるため、東京都世田谷区玉川に梅澤瀆夫記念館が設立された。制がん抗生物質ピラルピシジンが発売された。
- 1989 抗菌動物薬アイプロシジンが発売された。
- 1990 抗菌抗生物質アルベカシンが発売された。
- 1993 本会会長に梅澤純夫博士が選任された。
- 1994 研究環境の向上を図るため、会議室および図書室を拡充した微生物化学研究所別館が新館に隣接して設立された。免疫抑制剤グスペリムス（デオキシスバガリン）が発売された。
- 1996 梅澤瀆夫記念祭を開催した。
- 2000 本会会長に森岡茂夫氏が選任された。
- 2002 本会会長に山川民夫博士、理事長に野々村禎昭博士が選出された。
- 2003 本会の組織の効率化を図る目的で、研究所の機構改革と名称の変更を行った。微生物化学研究所から微生物化学研究センターに、生物有機化学研究所から日吉創薬化学研究所に、化学療法研究所から沼津創薬医学研究所に、それぞれ改称された。エピソード研究所を閉鎖した。微生物化学研究センター長に赤松穰博士が選出された。
- 2004 梅澤瀆夫博士生誕 90 周年記念学術講演会を開催した。
- 2008 財団法人微生物化学研究会設立 50 周年記念シンポジウムを開催した。
- 2010 微生物化学研究センターから微生物化学研究所に改称した。日吉創薬化学研究所を微生物化学研究所日吉支所に、沼津創薬医学研究所を微生物化学研究所沼津支所に改称した。理事長、微生物化学研究所・所長（生物系）に野本明男博士が選出された。常務理事、微生物化学研究所・所長（化学系）に柴崎正勝博士が選出された。新たに、ウイルス研究部、有機合成研究部を立ち上げるのに伴い組織改編を行った。生物活性研究部、ウイルス研究部、沼津支所、動物施設、分子構造解析部、有機合成研究部、日吉支所、知的財産情報部が設置された。
- 2011 4月1日に公益財団法人微生物化学研究会となった。ウイルス研究部を廃止し、基盤生物研究部を新設した。知的財産情報部に資源管理室を新設した。抗菌動物薬 Zuprevo（チルジピロシジン）が発売された。
- 2015 5月に新研究棟が完成した。これにともない日吉支所を閉鎖し、組織再編を行った。
- 2017 8月に梅澤瀆夫記念館目黒（HUM）が新研究棟に隣接して設立された。
- 2018 3月に微生物化学研究所が Nature Index 2018 JAPAN において、自然科学分野の論文のうち高品質な科学論文を高い割合で発表したわが国の研究機関中第1位となった。

History

- 1957 Dr. Hamao Umezawa (Director of Department of Antibiotics, National Institutes of Health and Professor of Research Institute of Applied Microbiology, University of Tokyo) and co-workers discovered kanamycin, a new antibiotic that proved to be highly effective in treating infections caused by antibiotic-resistant strains.
- 1958 Kanamycin was marketed in Japan as a chemotherapeutic agent for the treatment of infections. Furthermore, it was marketed in the U.S. and other countries around the world. The patent fee from kanamycin was used to establish the Microbial Chemistry Research Foundation: MCRF (President, Shinji Yoshino; Chairman of the Board, Hamao Umezawa; approved by the Minister of Health and Welfare).
- 1962 The Institute of Microbial Chemistry (IMC) was established in Kamiosaki, Shinagawa-ku, Tokyo (Director, Hamao Umezawa).
- 1965 Discovery that kasugamycin exhibited a strong activity against rice blast disease. The compound was shown to have low toxicity; therefore, it was safe as an agricultural chemical.
- 1966 A new research building was constructed next to IMC to extend the research program. The clinical effects of bleomycin for the treatment of squamous cell carcinoma were confirmed.
- 1968 Institute of Episome was established as an affiliated research institute in Fujimi-mura, Seta-gun, Gunma to study the resistant strains and distribution of plasmids (extranuclear genes) involved in resistance.
- 1969 MCRF hosted the 6th International Congress of Chemotherapy (ICC) Kanamycin was marketed as an antimicrobial antibiotic, while bleomycin was marketed as an anticancer antibiotic.
- 1970 Kasugamycin was marketed as an antirice blast pesticide, and josamycin was marketed as an antimicrobial antibiotic.
- 1971 Dr. Tokuji Ichikawa was elected as MCRF President. Dibekacin, a derivative of kanamycin B, was synthesized and shown to be widely effective against several strains, including *Pseudomonas aeruginosa*.
- 1974 Institute of Bioorganic Chemistry was established in Ida, Nakahara-ku, Kawasaki-shi, Kanagawa to study organic synthesis.
- 1975 Dibekacin was marketed as an antimicrobial antibiotic.
- 1977 MCRF hosted a symposium marking the institute's 15th anniversary. Proceedings: *Jap. J. Antibiotics*, 30, supplement (1977).
- 1979 MCRF hosted a symposium marking the 5th anniversary of the Institute of Bioorganic Chemistry. Proceedings: *Jap. J. Antibiotics*, 32, supplement (1979).
- 1981 Peplomycin was marketed as an anticancer antibiotic.
- 1982 MCRF's contributions to academic research were officially praised. MCRF was then approved by the Ministry of Health and Welfare and the Ministry of Education, Science, Sports and Culture. MCRF hosted the "Trends in Antibiotic Research" symposium. Proceedings: "Trends in Antibiotic Research," Ed. by H. Umezawa et al., 1982, Japan Antibiotic Research Association. Aclarubicin was marketed as an anticancer antibiotic.
- 1985 Institute of Chemotherapy was established in Miyamoto, Numazu-shi, Shizuoka to promote chemotherapeutic and immunotherapeutic research. The institute was equipped with modern animal experimentation and radiological facilities.
- 1986 Dr. Hamao Umezawa, the MCRF founder, passed away at the age of 72 years. He was an internationally respected researcher in the fields of medicine, biology, pharmacology, and organic chemistry. His major achievements include the discovery of kanamycin, bleomycin, and kasugamycin used to promote human health and welfare.
- 1987 Dr. Tomio Takeuchi (Representative Director) was elected as MCRF Chairman. Ubenimex (Bestatin ®) was marketed as an anticancer antibiotic. MCRF hosted a symposium marking the 25th anniversary of Institute of Microbial Chemistry. Proceedings: "Horizons on Antibiotic Research," Ed. by B. D. Davis et al., 1988, Japan Antibiotic Research Association.
- 1988 The Hamao Umezawa Memorial Museum was established in Tamagawa, Setagaya-ku, Tokyo to honor the achievements of the MCRF founder the late Dr. Hamao Umezawa. Pirarubicin was marketed as an anticancer antibiotic.
- 1989 Aivlosin was marketed as an antimicrobial veterinary medicine.
- 1990 Arbekacin was marketed as an antimicrobial antibiotic.
- 1993 Prof. Sumio Umezawa was elected as MCRF President.
- 1994 The New Research Institute annex with library and conference rooms was constructed adjacent to IMC to improve the research environment. Gusperimus (deoxyspergualin) was marketed as an immunosuppressive agent.
- 1996 The commemorative ceremony was held.
- 2000 Shigeo Morioka was elected as MCRF President.
- 2002 Dr. Tamio Yamakawa was elected as MCRF President. Dr. Yoshiaki Nonomura was elected as MCRF Chairman of the Board of Directors.
- 2003 To promote efficiency, MCRF was reorganized into three institutes with IMC, Institute of Bioorganic Chemistry, and Institute of Chemotherapy changing their names to Microbial Chemistry Research Center (MCRC), Hiyoshi Medicinal Chemistry Research Institute, and Numazu Bio-Medical Research Institute, respectively. Institute of Episome was closed. Dr. Yuzuru Akamatsu (Representative Director of MCRF) was elected as MCRC Director.
- 2004 A memorial lecture meeting was held marking the 90th birthday of the late Dr. Hamao Umezawa.
- 2008 The MCRF 50th anniversary symposium was held.
- 2010 MCRC, Hiyoshi Medicinal Chemistry Research Institute, and Numazu Bio-Medical Research Institute changed their names to IMC, IMC Hiyoshi, and IMC Numazu, respectively. Dr. Akio Nomoto was elected as MCRF Chairman of the Board of Directors and Director of IMC (Biology). Dr. Masakatsu Shibasaki was elected as MCRF Representative Director and Director of IMC (Chemistry). The research organization in IMC was reorganized as follows: Laboratory of Disease Biology, Laboratory of Virology, IMC Numazu, Section of Animal Resources, Laboratory of Synthetic Organic Chemistry, IMC Hiyoshi, Laboratory of Molecular Structure, and Department of Intellectual Property and Public Relations.
- 2011 On April 1, 2011, MCRF was reincorporated as a public interest foundation. The Laboratory of Virology was reorganized as the Laboratory of Basic Biology. Resources in the Management Section were established. Zuprevo (Tildipirosin) was marketed as antimicrobial veterinary medicine.
- 2015 A new research building incorporating the Hiyoshi Branch was completed. The organization was reorganized, and research got underway at the new location in May.
- 2017 Hamao Umezawa Memorial Museum Meguro (HUM) was completed adjacent to the new research building in August.
- 2018 In the Nature Index 2018 Japan that IMC was determined to be the No. 1 research institution in Japan regarding high quality publications in natural sciences in March.

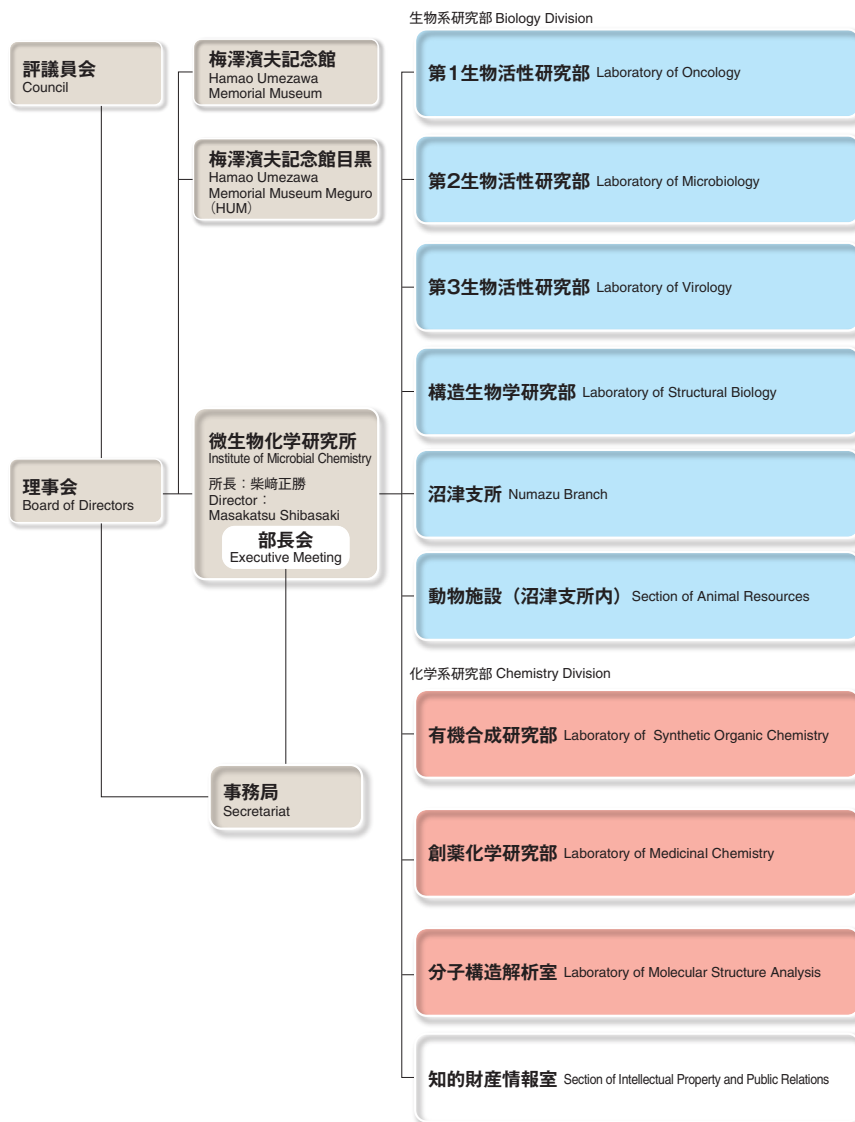
歴代役員 Successive Directors

就任年月日 Inauguration Day	会長 President	副会長 Vice President	理事長 Chairman of the Board	常務理事 Representative Director	所長（センター長） Director
1958年12月10日 December 10, 1958	吉野信次 Shinji Yoshino	小島三郎 Saburo Kojima	梅澤濱夫 Hamao Umezawa	清水正雄 Masao Shimizu	梅澤濱夫 Hamao Umezawa
1962年3月27日 March 27, 1962	吉野信次 Shinji Yoshino	小島三郎 Saburo Kojima	梅澤濱夫 Hamao Umezawa	清水正雄 Masao Shimizu	梅澤濱夫 Hamao Umezawa
1964年12月14日 December 14, 1964	吉野信次 Shinji Yoshino	市川篤二 Tokuji Ichikawa	梅澤濱夫 Hamao Umezawa	竹内富雄 Tomio Takeuchi	梅澤濱夫 Hamao Umezawa
1971年6月7日 June 7, 1971	市川篤二 Tokuji Ichikawa	梅澤純夫 Sumio Umezawa	梅澤濱夫 Hamao Umezawa	竹内富雄 Tomio Takeuchi	梅澤濱夫 Hamao Umezawa
1987年2月3日 February 3, 1987	市川篤二 Tokuji Ichikawa	梅澤純夫 Sumio Umezawa	竹内富雄 Tomio Takeuchi	前田謙二 Kenji Maeda	竹内富雄 Tomio Takeuchi
1994年1月17日 January 17, 1994	梅澤純夫 Sumio Umezawa	水野傳一 Den-ichi Mizuno	竹内富雄 Tomio Takeuchi	前田謙二 Kenji Maeda	竹内富雄 Tomio Takeuchi
2000年7月5日 July 5, 2000	森岡茂夫 Shigeo Morioka	水野傳一 Den-ichi Mizuno	竹内富雄 Tomio Takeuchi	前田謙二 Kenji Maeda	竹内富雄 Tomio Takeuchi
2002年7月8日 July 8, 2000	山川民夫 Tamio Yamakawa	別府輝彦 Teruhiko Beppu	野々村禎昭 Yoshiaki Nonomura	赤松穰 Yuzuru Akamatsu	赤松穰（センター長） Yuzuru Akamatsu
2010年4月1日 April 1, 2010	山川民夫 Tamio Yamakawa	別府輝彦 Teruhiko Beppu	野本明男 Akio Nomoto	柴崎正勝 Masakatsu Shibasaki	野本明男・柴崎正勝 Akio Nomoto, Masakatsu Shibasaki

●公益法人化以降 After reincorporation as a public-interest foundation

就任年月日 Inauguration Day	理事長 Chairman of the Board	常務理事 Representative Director	所長 Director
2011年4月1日 April 1, 2011	野本明男 Akio Nomoto	柴崎正勝 Masakatsu Shibasaki	野本明男・柴崎正勝 Akio Nomoto, Masakatsu Shibasaki
2014年11月7日 November 7, 2014	柴崎正勝 Masakatsu Shibasaki	梅沢洋二 Yoji Umezawa	柴崎正勝 Masakatsu Shibasaki
2017年4月1日 April 1, 2017	柴崎正勝 Masakatsu Shibasaki	清水孝雄 Takao Shimizu	柴崎正勝 Masakatsu Shibasaki

組織図 Organization Chart



職員 & 学生数 Staff and Student

理事長 Chairman of the Board		常務理事 Representative Director		所長 Director		支所長 Branch Head		部長 Department Head	
1名 ☆		1名		1名 ☆		1名 ☆		1名	
1名		2名 ☆		4名		5名		41名	
上席室長 Laboratory Head	室長 Chief	首席研究員 Chief Researcher	主任研究員 Senior Researcher	研究員 Researcher	客員研究員 Visiting Fellow	博士研究員 Postdoctoral Fellow	修士研究員 PhD Candidate	研究補助 Technical Assistant	
1名	2名 ☆	4名	5名	41名	8名	9名	2名	20名	
大学院生 Graduate Student	学部生 Undergraduate Student	事務職員 Office Staff	チームリーダー Team Leader	秘書 Secretary	館長 Director of Museum	総人数 Total			
6名	2名	10名	1名	2名	2名 ☆	121名			

☆兼任を含む (☆ Additional post is included)
2019年4月現在

微生物化学研究会で発見し、上市された物質

Substances discovered by the MCRF and launched

物質 Substance	用途 Use	発見 Discovered	発売 Marketed
1 Kanamycin	抗菌化学療法剤	1957	1958
2 Bekanamycin (Kanamycin B)	抗菌化学療法剤	1957	1969
3 Bleomycin	制がん化学療法剤	1965	1969
4 Kasugamycin	抗もち病農薬	1965	1970
5 Josamycin	抗菌化学療法剤	1967	1970
6 Panimycin (Dibekacin)	抗菌化学療法剤	1971	1975
7 Peplomycin	制がん化学療法剤	1978	1981
8 Aclarubicin	制がん化学療法剤	1975	1982
9 Ubenimex (Bestatin)	制がん化学療法剤	1976	1987
10 Pirarubicin	制がん化学療法剤	1979	1988
11 Aivlosin	抗菌動物薬	1979	1989
12 Habekacin (Arbekacin)	抗菌化学療法剤	1973	1990
13 Gusperimus (15-Deoxyspergualin)	免疫抑制剤	1982	1994
14 Zuprevo (Tildipirosin)	抗菌動物薬	2000	2011

アクセス & 問い合わせ Access



微生物化学研究所 (微化研)

〒141-0021
東京都品川区上大崎 3-14-23
Tel: 03-3441-4173
Fax: 03-3441-7589
office@bikaken.or.jp

JR 山手線、東急目黒線、東京メトロ南北線、都営地下鉄三田線
各線 目黒駅より徒歩 15 分
JR 山手線、東急池上線、都営地下鉄浅草線
各線 五反田駅より徒歩 10 分

Institute of Microbial Chemistry

3-14-23 Kamiosaki, Shinagawa-ku, Tokyo 141-0021
Tel: +81-3-3441-4173 / Fax: +81-3-3441-7589
office@bikaken.or.jp

Access

15min walk from Meguro Station on the following lines: JR Yamanote Line, Tokyu Meguro Line, Subway Namboku Line and Subway Mita Line.
10min walk from Gotanda Station on the following lines: JR Yamanote Line, Tokyu Ikegami Line and Subway Asakusa Line.



梅澤濱夫記念館

〒158-0094
東京都世田谷区玉川 1-3-28
Tel: 03-3441-4173 (微生物化学研究所)
office@bikaken.or.jp

交通手段
東急田園都市線 二子玉川駅より徒歩 8 分

Hamao Umezawa Memorial Museum

1-3-28 Tamagawa, Setagaya-ku Tokyo 158-0094
Tel: +81-3-3441-4173

office@bikaken.or.jp (Institute of Microbial Chemistry)

Access

8 min walk from Futako-tamagawa Station on the Tokyu Den-en-toshi Line.



微生物化学研究所沼津支所

〒410-0301
静岡県沼津市宮本 18-24
Tel: 055-924-0601
Fax: 055-922-6888
numazu@bikaken.or.jp

JR 沼津駅南口 富士急バス 2 番乗場 富士行き (約 30 分) ニューウェルサンピア沼津下車 徒歩 5 分

JR 沼津駅より、タクシー 20 分、J R 三島駅より、タクシー 30 分

Institute of Microbial Chemistry, Numazu

18-24 Miyamoto, Numazu-shi, Shizuoka 410-0301
Tel: +81-55-924-0601 / Fax: +81-55-922-6888

numazu@bikaken.or.jp

Access

Take a taxi from JR Numazu Station (20min ride) or JR Mishima Station (30min ride).

Take Fujikyū Bus for Fujitsu at JR Numazu Station (30min ride) and get off at New-Wel-Sunpia-Numazu Bus Stop. 5min walk from the Bus Stop.



梅澤濱夫記念館目黒 (HUM)

〒141-0021
東京都品川区上大崎 3-14-24
Tel: 03-3441-4173 (微生物化学研究所)
Fax: 03-3441-7589
office@bikaken.or.jp

交通手段
東急目黒線、東京メトロ南北線、都営地下鉄三田線
各線 目黒駅より徒歩 15 分

JR 山手線、東急池上線、都営地下鉄浅草線
各線 五反田駅より徒歩 10 分

Hamao Umezawa Memorial Museum Meguro (HUM)

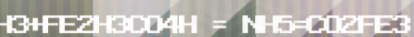
3-14-24 Kamiosaki, Shinagawa-ku Tokyo 141-0021
Tel: +81-3-3441-4173 / Fax: +81-3-3441-7589

office@bikaken.or.jp (Institute of Microbial Chemistry)

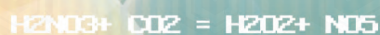
Access

15 min walk from Meguro Station on the following lines: JR Yamanote Line, Tokyu Meguro Line, Subway Namboku Line and Subway Mita Line.

10 min walk from Gotanda Station on the following lines: JR Yamanote Line, Tokyu Ikegami Line and Subway Asakusa Line.



微生物化学研究所



微生物化学研究会の目的

微生物、微生物生産物及びその関連物質に関する研究を行い、
広く有益な物質を発見し、開発利用を図ることにより、
人類の健康増進と福祉の向上に寄与するとともに、
科学・技術の振興を目的とする。

Purpose

The Microbial Chemistry Research Foundation (MCRF) conducts biological and chemical research on microbial products and related types of substances to discover new beneficial substances for the prevention and treatment of diseases. MCRF strives to contribute to public health and welfare by promoting the development and utilization of these beneficial substances and by supporting advanced academic research.



平成27年5月完成した新研究棟

New research building finished in May 2015

所長挨拶 Message



微生物化学研究所
所長

Director
Institute of Microbial Chemistry

柴崎 正勝

Masakatsu Shibasaki

微生物化学研究所（微化研）は、創立以来、微生物が生産する抗生物質などの二次代謝産物ならびに微生物細胞の構成成分などから、新規生理活性物質を発見、創製することを業務の主目的としている。

創立当時の精神を踏襲した当研究所の基本理念は、微生物の多面的な有効利用に関する基盤研究を行い、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、その成果に立脚した応用研究を行うことにより、最終的には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。

当研究所は、生物学と化学の融合を最大の特徴としている。

基盤研究として、当研究所の得意分野であり実績もある、微生物および微生物の構成成分、代謝産物などに関する応用面を見据えた研究を行う。また今後は、微生物等による病原性発現機構の解明、さらには有用物質の環境調和型生産を可能とする触媒開発などの基盤研究も加える。また、上記基盤研究に立脚した応用研究として、新規生理活性物質を発見し、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よう、ヒトの医薬品および動物の予防・治療薬、農薬さらには環境汚染物質浄化剤などの開発研究を行う。

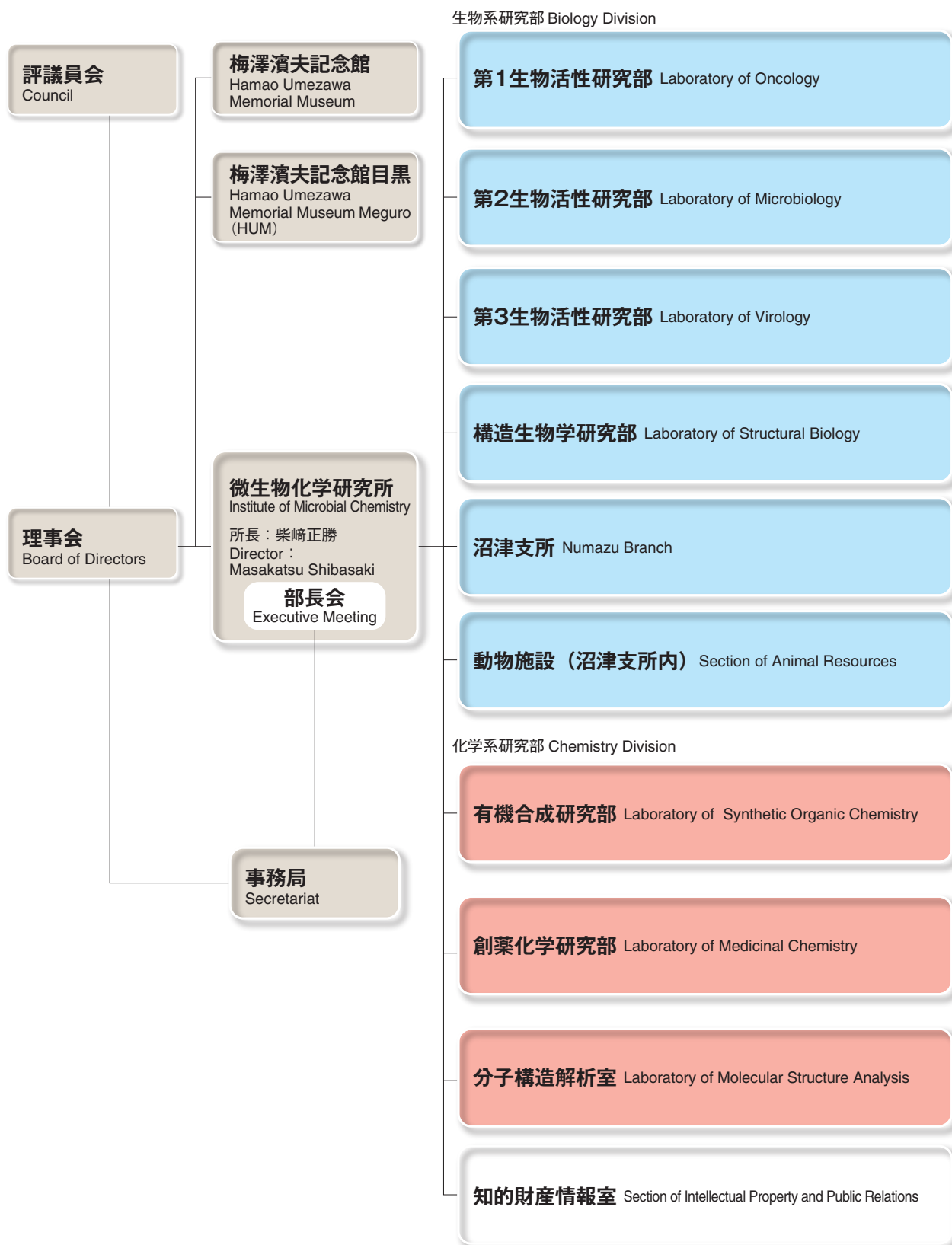
IMC was established with the aim of focusing intense expertise on the comprehensive investigation of microorganisms and their secondary metabolites.

Our central objective is to identify and develop novel biologically active and therapeutically relevant substances that originate from microorganisms. The strong stewardship and commitment of our scientists has contributed to the global advancement of basic science and human health through comprehensive and collaborative research.

The unique cross-disciplinary culture of biology and chemistry is a particularly valuable feature of IMC.

By harnessing our world-class expertise on microorganisms, the Biology Division leads projects to determine the molecular basis of the pathogenesis and production of biologically active metabolites. These investigations are coupled closely and reinforced with the Chemistry Division, which provides cutting-edge technologies to produce the required chemical entities through state-of-the-art asymmetric catalysis and organic synthesis. IMC is empowered by collaborative research across scientific disciplines and is committed to the development of novel therapeutics, agrichemicals, and specific antipollution chemicals to enhance the future of human society.

組織図 Organization Chart



第1生物活性研究部

Laboratory of Oncology

メンバー / Member

部長：川田 学
メンバー総数：10名

Laboratory Head : Manabu Kawada
Number of Members : 10

第1生物活性研究部は、「がん」を主な研究の対象として、がんの特性を利用した治療標的および治療法の開発を目指している。また、それらの研究成果から実験系を構築し、放線菌やカビなどの培養液から生物活性物質を探索することで新しい抗がん剤の創薬基礎研究を行っている。

Our research mainly focuses on “cancer.” We are studying cancer biology at the molecular level in order to identify new therapeutic targets and strategies for cancer. Furthermore, based on our findings, we are developing new candidates for anticancer drugs by screening for bioactive natural compounds in microbial cultures using our original experimental systems.

テーマ / Theme

- 1) がん-間質相互作用をターゲットとしたがん研究
 - a) がん-間質相互作用の制御
 - b) 慢性炎症とがんの発症
 - c) 自然免疫（がん免疫）の制御
 - d) 動物実験モデルの開発
 - e) がん研究者の支援活動
 - 2) EGFRvIII に依存した3Dスフェア形成抑制物質の探索
 - 3) 細胞ベースの各種スクリーニングによる抗腫瘍剤を中心とした非感染性疾患治療薬の探索と開発
- 1) Cancer research targeting tumor-stroma interactions
 - a) Regulation of tumor-stromal cell interactions
 - b) Relationship between chronic inflammation and tumors
 - c) Augmentation of innate immunity
 - d) Development of experimental animal models
 - e) Supporting the activity of cancer researchers
 - 2) Screening for 3D-sphere formation inhibitors of transformed EGFRvIII-dependent cells
 - 3) Search and development of drugs for non-communicable diseases with emphasis on cancer, employing cell-based screening systems

テーマ概要 / Theme Outline

1) がん-間質相互作用をターゲットとしたがん研究

固形がんのほとんどは上皮細胞層から発生し、そのがん組織はがん細胞のみでなく周辺の間質と混在する形で成り立っている。間質は血管、マクロファージ、繊維芽細胞や細胞外基質などによって構成されており、間質は接着や分泌因子などを介してがんの増殖や転移を制御している。興味深い事に、このようながん-間質相互作用はがんの進展を促進する場合と逆に抑制する場合があることが分かってきた。そこで我々は、このがん細胞とがんではない正常な細胞との相互作用を利用した新しいがんの治療法の可能性について着目し、以下のような研究テーマについて検討している。

(a) がん-間質相互作用の制御。(b) 慢性炎症とがんの発症。(c) 自然免疫（がん免疫）の制御。(d) 動物実験モデルの開発。また、文部科学省新学術領域研究 学術研究支援基盤形成 先端モデル動物支援プラットフォーム「分子プロファイリング支援」に参画し、ケミカルバイオロジー研究のサポートを行っている (<http://model.umin.jp/about/profiling.html>)。

1) Cancer research targeting tumor-stroma interactions.

Most of the solid tumors originate from epithelial layers, and the tumor tissues consist of not only tumor cells but also stroma surrounding the tumor cells. Stroma includes various types of components such as blood vessels, macrophages, fibroblasts, and extracellular matrix. The stroma regulates tumor development through diffusible factors and direct adhesion. Thus, these tumor-stroma interactions are closely associated with the growth and metastasis of tumor cells. It is noteworthy that tumor-stroma interactions can both accelerate and suppress tumor growth. We hypothesized that manipulation of the interactions between tumor cells and non-tumor host cells such as stroma results in the suppression of tumors. In order to achieve our goal, we are conducting experiments for the following: (a) regulation of tumor-stromal cell interactions, (b) relationship between chronic inflammation and tumors, (c) augmentation of innate immunity, and (d) development of experimental animal models.

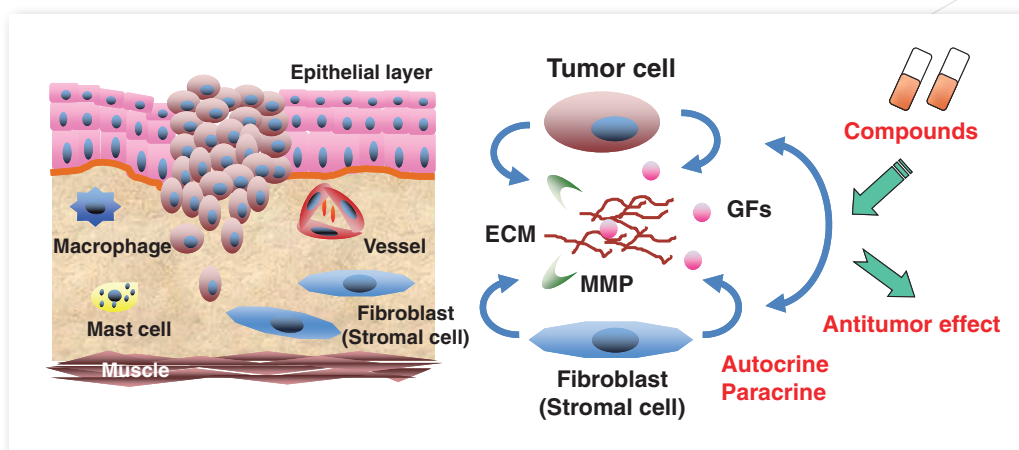


Fig.1 がん-間質相互作用
Tumor-stromal cell interactions

2) EGFRvIII に依存した 3D スフェア形成抑制物質の探索

EGFRvIII は EGFR (上皮成長因子受容体)のリガンド結合部位の欠失したがん細胞にのみ発現が見られる変異体である。EGFRvIII は、難治性で悪性の神経膠芽腫の 30% 以上で発現しており、非小細胞肺癌、乳がん、口腔がん、甲状腺がんなどでも発現が見られる。正常培養細胞に遺伝子を導入して EGFRvIII を発現させると、がん細胞の特徴である足場非依存性を獲得する。すなわち低接着性プラスチックにおいて (3D 培養) を行うと足場依存性を示す正常細胞は死滅するが、EGFRvIII 発現細胞はスフェアを形成して生育する。また EGFRvIII 発現細胞をヌードマウスに移植すると顕著な造腫瘍性を示す。そこで正常細胞の通常の足場依存性 (2D 培養) 増殖に影響を与えず、EGFRvIII 発現細胞の 3D 培養におけるスフェア生育を抑制する物質を探索する系を構築した。そして微生物培養上清ほか様々なソースより EGFRvIII 依存的な足場非依存性増殖阻害物質の探索を行っている。

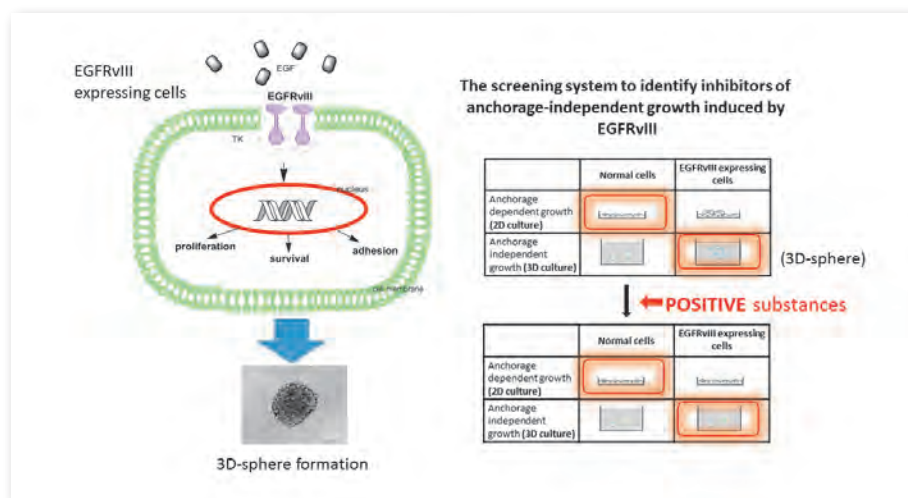


Fig.2 EGFRvIII 発現細胞の 3D-sphere 形成阻害剤の探索
Screening for inhibitors of 3D-sphere formation induced by EGFRvIII expression

3) 細胞ベースの各種スクリーニングによる抗腫瘍剤を中心とした非感染性疾患治療薬の探索と開発

微生物化学研究所が有する世界トップクラスの放線菌株および放線菌代謝産物ライブラリーを背景として、本研究部では培養細胞を用いたスクリーニング系により、抗腫瘍剤を始めとした各種の非感染性疾患治療薬の探索を行っている。現在、抗腫瘍剤としては EGFR、tubulin、MEK、PI3K、プロテアソーム、HDAC、HSP90、DNA あるいはその結合タンパク質などといった分子を標的とした薬剤の探索を行っている。また、強心剤、鎮痛剤、脂質異常症、あるいは神経変性疾患などの治療薬の探索も並行して行っている。その過程で得られた新規化合物については、構造と生物活性を評価、考慮し、それぞれに適した形での実用化に向けた検討を行う。特に現在は *Lentzea* 属放線菌から得られた酵素安定性の高い trehalose 類縁体である lentztrehalose 類化合物について、trehalose 代替品としての開発や神経変性疾患治療薬としての開発を目指した検討を行っている。

3) Search and development of drugs for non-communicable diseases with emphasis on cancer, employing cell-based screening systems

Using the world's top class collections of actinomycete strains and secondary metabolites of BIKAKEN, the screenings of drugs for cancer and other non-communicable diseases are being conducted in our laboratory. At present, a parallel search for cancer drugs targeting molecules such as EGFR, tubulin, MEK, PI3K, proteasome, HDAC, HSP90, and DNA and its binding proteins as well as for cardiotoxic drugs, analgesics, hypolipidemics, and drugs for neurodegenerative diseases is being conducted. The promising new compounds' structure and bioactivities found in these screenings are evaluated for practical use for which each drug is best suited. The new enzyme-stable trehalose analog lentztrehalose is now under investigation for development as a substitute for trehalose or as drugs for neurodegenerative diseases.

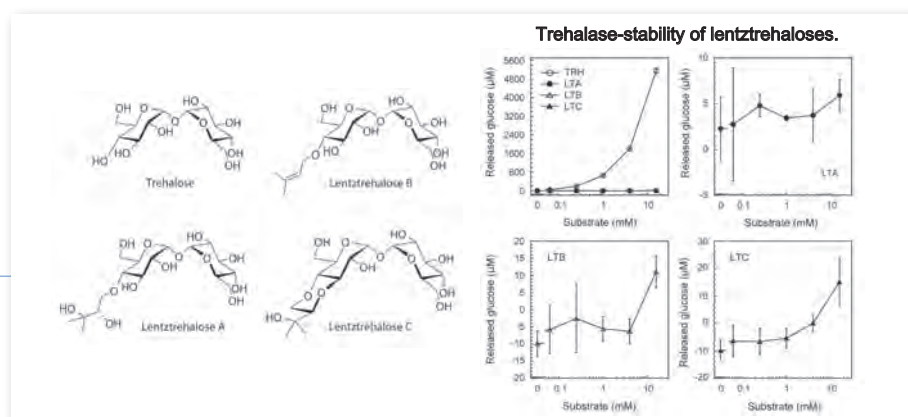


Fig.3 新規 trehalose 類縁体 lentztrehalose A, B, C
Novel trehalose analogs lentztrehaloses A, B and C

第2生物活性研究部

Laboratory of Microbiology

メンバー / Member

部長：五十嵐 雅之
主席研究員：村松 秀行
主任研究員：橋爪 秀樹
主任研究員：石崎 仁將
メンバー総数：19名

Laboratory Head : Masayuki Igarashi
Chief Researcher : Hideyuki Muramatsu
Senior Researcher : Hideki Hashizume
Senior Researcher : Yoshimasa Ishizaki
Number of Members : 19

第2生物活性研究部では、創薬に焦点を当て研究を行っている。感染症の病原性発現機構に基づいた独自のスクリーニング系を構築し、微生物培養液から活性物質を探索している。得られた活性物質について作用機序解析を行い、全所的に薬への最適化を図る。併せて、多様性に富んだスクリーニングソース確保のため、土壌、水圏などから微生物を新たに分離し、微生物ライブラリーを構築している。

The Laboratory of Microbiology focuses on drug discovery. We have screened for novel bioactive molecules in microbial metabolites by developing a drug screening system based on the mechanism of pathogenesis of infectious diseases. Followed by detailed studies on the mode of action, the pharmacological and drug-like properties of potential molecules are commonly optimized in this institute. In addition, we have constructed a microorganism library containing various microbes from the soil, hydrosphere and so on.

テーマ / Theme

- 1) 抗多剤耐性結核菌薬の開発
 - 2) 抗菌薬トリプロペチン C の開発
 - 3) 新型βラクタマーゼ NDM-1 の伝播機構に関する研究
 - 4) 土壌・水圏微生物に関する研究
 - 5) 新規抗生物質の探索
- 1) Development of new antibiotics against XDR-TB (extensively drug-resistant tuberculosis)
 - 2) The antibacterial agent tripropeptin C
 - 3) A study on the spreading mechanism of NDM-1, a novel β-lactamase
 - 4) Study of the aquatic and terrestrial microorganisms for drug discovery
 - 5) Screening for new antibiotics

テーマ概要 / Theme Outline

1) 抗多剤耐性結核菌薬の開発

結核は、世界三大感染症（結核、HIV、マラリア）の一つであり、2013年には900万人の新規感染者が発生し、150万人の死亡者を出している。特に、HIVとの重複感染および既存薬が効かない多剤耐性結核菌（MDR-TB）、超多剤耐性結核菌（XDR-TB）の蔓延が深刻な問題となっている。

研究所の創設者、梅澤濱夫博士が日本初の抗結核薬カナマイシンを発見して以来50余年に渡り、我々は多くの抗結核薬の開発研究を続けてきた。その一連の研究の過程で、結核菌に有効な化合物としてカブラザマイシン類を放線菌の代謝産物中より発見した。更にカブラザマイシン類をリード化合物とした構造活性研究の結果、カブラザマイシン類より高活性で物性に優れ、動物実験において多剤耐性結核菌に対しても有効な誘導体CPZEN-45を創出した。

次いで作用機序解析を行い、CPZEN-45が細胞外壁の生合成に関与する酵素WecAを阻害することを明らかにした。この作用機序は臨床で使われているどの抗結核薬とも異なることから、既存薬に耐性の結核菌の多くに有効であることが期待できる。

なお、本物質を一刻も早く医療現場に提供するため、米国で世界の結核患者を救済するために創立された半官半民の組織である“The Lilly TB Drug Discovery Initiative”に2008年より参画し、開発を急いでいる。

1) Development of new antibiotics against XDR-TB

Tuberculosis (TB), caused by *Mycobacterium tuberculosis*, has been the most serious infectious disease for centuries. In 2013, 9.0 million people developed TB and 1.5 million died from the disease, 360,000 of whom were HIV-positive. In addition, the spread of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), including extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB), which mainly results from inappropriate doses of chemotherapy, is now recognized as an additional problem. In response to this serious situation, we at BIKAKEN have explored antitubercular agents since the establishment of BIKAKEN in 1962 by Dr. Hamao Umezawa, who discovered kanamycin, the first antitubercular drug developed in Japan. Therefore, we have isolated promising candidate compounds named caprazamycins from the culture broth of a *Streptomyces* strain. We then modified them and finally established CPZEN-45 as the most promising derivative. CPZEN-45 is superior to caprazamycins in terms of some properties, including antitubercular activity against MDR- and XDR-TB. In addition, CPZEN-45 showed excellent therapeutic efficacy in the treatment of mice infected with XDR-TB.

We also evaluated the mechanism of action of CPZEN-45. We observed that CPZEN-45 strongly inhibited the activity of the integral membrane protein WecA transferase, involved in the biosynthesis of the cell envelope. This mechanism is different from any other currently studied mechanisms, implying that CPZEN-45 would be effective against most MDR-TB strains. In 2008, we joined “The Lilly TB Drug Discovery Initiative” and collaborated on further studies for developing this candidate drug in a short period of time.

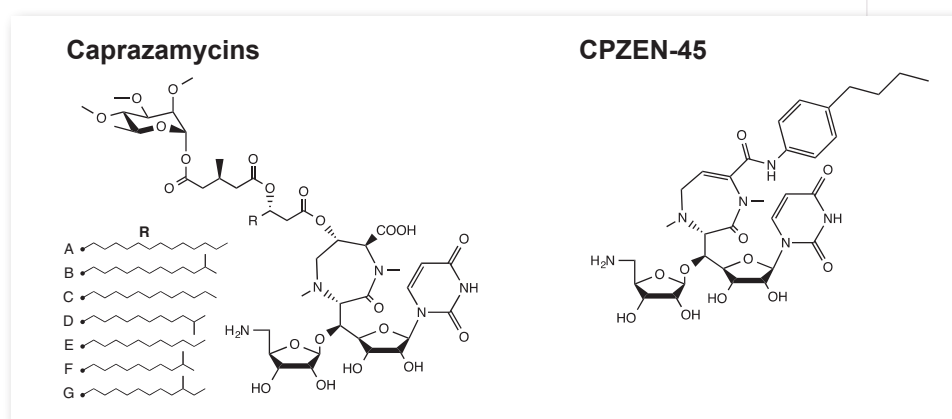


Fig.1 カブラザマイシン類とCPZEN-45の構造
Structures of caprazamycins and CPZEN-45

2) 抗菌薬トリプロペプチン C の開発

MRSA (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌) は常在性のグラム陽性好気性菌で日和見感染菌として知られており、易感染性宿主に敗血症・肺炎・心内膜炎などの難治性の重症感染症を惹き起こす。さらにほとんどの既存薬に耐性を示すことから、新薬の開発が急務となっている。

我々は、上記の病原菌に有効な化合物を微生物代謝産物から探索し、沖縄の土壌から分離したライソバクター属細菌の培養液中から新規リポペプチド系化合物トリプロペプチン C (TPPC) を発見した。

TPPC は

- 1 既存薬と交差耐性を示さず、MRSA、VRE (バンコマイシン耐性腸球菌)、PRSP (ペニシリン系薬剤耐性肺炎球菌) に優れた抗菌力を示した。
- 2 静脈内投与で安全性が高く、マウスの MRSA および VRE 全身感染モデルにおいてバンコマイシンより優れた治療効果を示した。
- 3 既存薬とは異なる機序で細胞壁合成を阻害した。
- 4 ベータラクタムと併用することでベータラクタムの MRSA に対する抗菌活性を復活させ相乗的に強い抗菌活性を示した。なお、MRSA は、ごく一部を除くすべてのベータラクタム剤に高度耐性を示す。

現在、TPPC 単剤ならびにベータラクタムとの併用で新規抗 MRSA 薬としての開発を目指して様々なマウスの感染モデルに対する治療効果試験を行っているほか、より治療効果の優れた化合物の創製を目指して半合成誘導体を合成し、その評価を進めている。

2) The antibacterial agent tripropeptin C

MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) and VRE (vancomycin resistant *Enterococcus faecalis/faecium*) are Gram-positive bacteria and two of the normal microbial flora; they are also known as opportunistic pathogens. They cause severe infections, such as sepsis, pneumonia, and endocarditis, in immunocompromised hosts and have the ability to acquire resistance to available drugs. Vancomycin has been the last resort for the treatment of MRSA, but its efficacy is limited because of the emergence of vancomycin intermediate and highly resistant bacteria. Thus, new drugs effective against these pathogens are urgently required.

Tripropeptin C, a cyclic lipopeptide antibiotic produced by *Lysobacter sp.*, isolated from a soil sample collected in Okinawa prefecture, was discovered in 2001 (Fig. 2). The discovery of TPPC stemmed from research on compounds effective against MRSA without cross-resistance to existing drugs including vancomycin.

TPPC:

- exhibited very potent antimicrobial activity against Gram-positive bacteria including resistant strains (MRSA, VRE, PRSP)
 - demonstrated excellent therapeutic efficacy in a mouse staphylococcal septicemia model when administered intravenously (45th ICAAC, Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy) Distribution data supported a marked therapeutic efficacy of TPPC in mice.
 - inhibited of peptidoglycan biosynthesis with different mode of action from vancomycin and bacitracin.
 - revitalized and synergistically potentiated the activity of beta-lactams against MRSA.
- These results strongly indicate that TPPC is the promising candidate for novel anti-MRSA drug.
At present, the efficacies of TPPC and TPPC/beta-lactam combination treatments in a mouse-MRSA infection models are under evaluation.

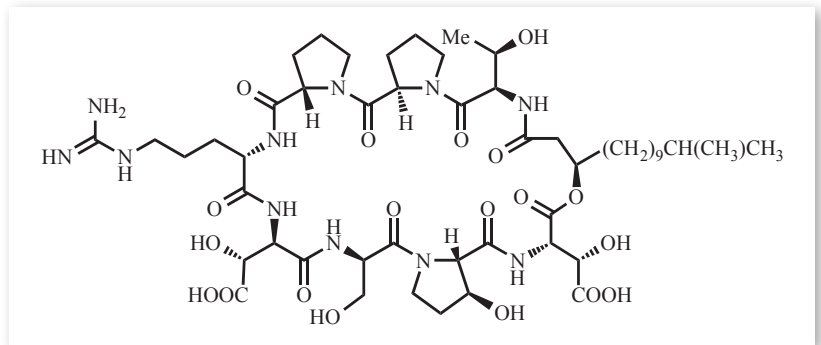


Fig.2 トリプロペプチン C の構造
Structure of tripropeptin C.

3) 新型βラクタマーゼ NDM-1 の伝播機構に関する研究

抗生物質の効かない病原菌が蔓延し、我々人類の健康の脅威となって久しい。それら耐性に寄与する遺伝子群の多くは可動性のプラスミド上に存在し、同種、異種間を問わず伝播し、急速に広がっていく。すなわち、この伝播機構の解明こそ、薬剤耐性拡大の抑制に有効であると考えられる。

NDM-1 は、2008 年に初めて報告された新型βラクタマーゼである。NDM-1 をコードする遺伝子 *bla*_{NDM-1} も可動性プラスミド上に存在し、発見以来、南アジアやヨーロッパを中心に急激に拡大している。日本でも 2009 年に獨協医科大学病院において、国内初の NDM-1 生産大腸菌が単離された。

本研究テーマは、獨協医科大学と協力し、NDM-1 の非常に効率的な伝播機構を解明することを目的とする。これまでに、*bla*_{NDM-1} をコードするプラスミド (約 200kbp) の塩基配列の解析を終了している。今後はこの配列を基に詳細な伝播機構の解明を目指す。

3) A study on the spreading mechanism of NDM-1, a novel β-lactamase

The dissemination of drug-resistant pathogens has constituted a major threat to human life for a long period of time. Many of the genes responsible for the development of this resistance exist on movable plasmids and are transmissible between microorganisms. As a consequence, these genes have rapidly spread worldwide. Accordingly, it is considered that a study of the spreading mechanism may contribute to control of the proliferation of drug resistance in pathogens.

NDM-1 was first characterized as a novel class of β-lactamase in 2008. The gene *bla*_{NDM-1}, which encodes NDM-1, exists on a mobile plasmid; since its discovery this gene has disseminated throughout the world, particularly in South Asia and Europe. The first case in Japan was a NDM-1 producing strain of *Escherichia coli*, isolated at Dokkyo Medical University Hospital in 2009. One of our goals in collaboration with Dokkyo Medical University is to determine the very effective spreading mechanism of NDM-1. Until date, a large plasmid (ca. 200 kbp) encoding *bla*_{NDM-1} has been sequenced. We are now investigating the detail of the spreading mechanism using this sequence data.

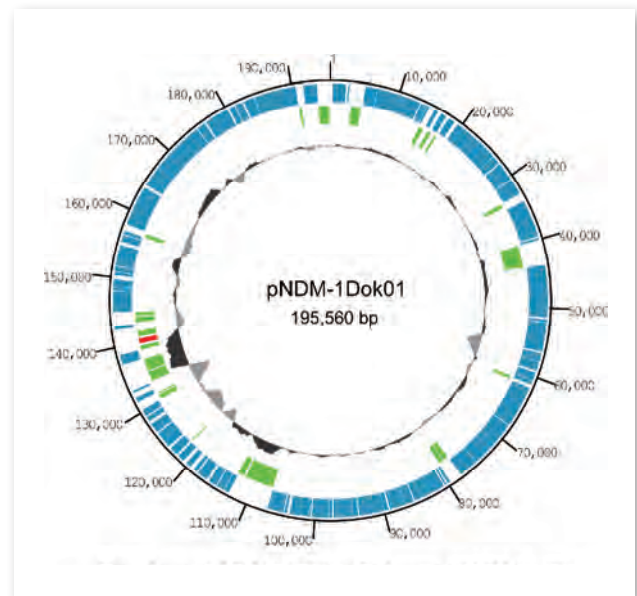


Fig.3 NDM-1 Dok01 のプラスミドマップ
Plasmid map of pNDM-1 Dok01 from *Escherichia coli* NDM-1Dok01.
The gene *bla*_{NDM-1} was shown as red.

4) 土壌・水圏微生物に関する研究

我々は、有益な生物活性を有する物質を探索するため、現在までに4万株を超える微生物から培養物ライブラリーを構築している。この微生物培養物ライブラリーの多様性や質は、医薬品になりうる生物活性物質の探索の成否に大きく影響することから、多様性の確保や質の維持管理は当研究部の重要な課題となっている。

放線菌は多様な生物活性をもつ多くの二次代謝産物を作ることから、医薬の探索に最も適したスクリーニングソースの一つである。実際に、临床上重要な医薬品であるカナマイシン、プレオマイシン、ジョサマイシン、そしてアクラシノマイシンなどが当研究部で単離された放線菌の二次代謝産物中に発見されている。

そこで我々は、放線菌を中心に、ライブラリーの元となる微生物を従来の土壌サンプルより採取するとともに、多様性確保のため、近年では特に深海底泥に焦点を絞り積極的に微生物の単離を行っている。またこれら菌株ライブラリーの多様性を示すために16S rRNAの塩基配列を指標とした遺伝学的な解析手法により菌株の分類を行っている。さらにこれに加え新たな試みとして、MALDI-TOF MSを用いた微生物の多様性解析についても解析手法の確立を進めている。

4) Study of the aquatic and terrestrial microorganisms for drug discovery

We are expanding our stock culture library for the discovery of new bioactive metabolites and at present, we have > 40,000 pure cultures of soil bacteria. Fermentation broths of these bacteria are used for the screening of useful bioactive compounds. The screening results, therefore, directly depend on the quality and diversity of the library. Our library is composed mainly of actinomycetes, which are an excellent source for the discovery of novel secondary metabolites with diverse biological activities; hence, they are regarded as the best screening sources for drug discovery. At our institute, the clinically important drugs kanamycin, bleomycin, josamycin, and aclacinomycin were discovered from secondary metabolites of actinomycetes. High quality and as yet undiscovered isolates for screening sources are essential to the discovery of new metabolites. Our focus for isolating strains is based on poorly studied habitats within the extremobiosphere and underused samples as well as soil samples. We are principally focusing attention on isolating bacteria from deep-sea sediment and aquatic organisms. To evaluate the diversity of these strains, we are performing a genotyping study based on 16S rRNA gene sequences of isolated bacteria. In addition, we have recently developed a new analysis method, MALDI-TOF MS typing, for actinomycetes.

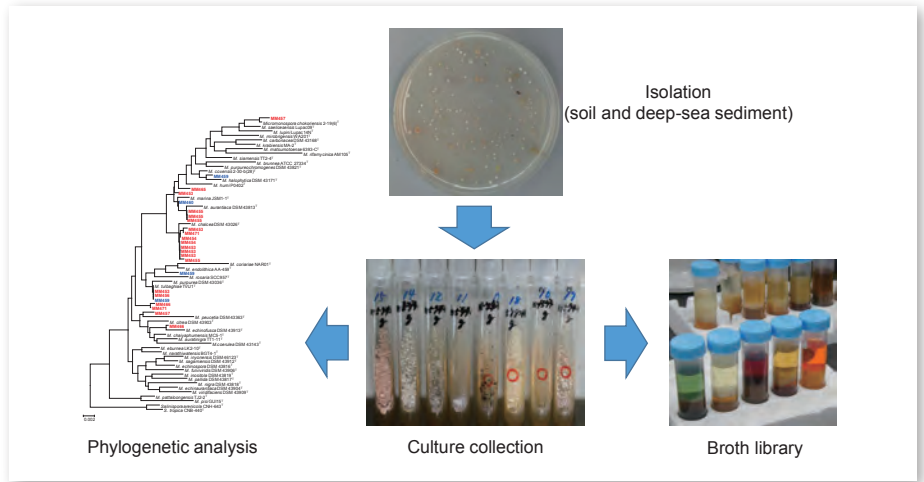


Fig.4 菌株ライブラリーおよびブロスライブラリー構築の流れ
Construction work flow of culture collection and broth library

5) 新規抗生物質の探索

薬剤耐性菌は既存のほとんどの抗生物質に対して、先進国、開発途上国の如何を問わず世界的に増加しており、これによって発症する感染症によって人類の健康は今後、大きく脅かされることが懸念されている。特に、ESKAPE (腸球菌、黄色ブドウ球菌、クレブシエラ属、アシネトバクター・バウマンニ、緑膿菌、エンテロバクター属)と呼ばれる病原菌は、院内感染症の原因となる薬剤耐性病原菌であり、これらは例えば、ESBL (Extended Spectrum β -Lactamases: 基質拡張型 β -ラクタマーゼ)や修飾酵素によって抗生物質を不活化させるだけでなく、抗生物質の標的を変化させ薬剤との親和性を低下させて耐性を誘導する。

近年、抗生物質の標的を変化させる酵素である16S rRNAメチラーゼは特に問題となっており、マクロライド耐性ブドウ球菌やアミノグリコシド耐性の緑膿菌、アシネトバクター・バウマンニ、エンテロバクター属などに見られる。

我々は微生物代謝物からこの16S rRNAメチラーゼ産生菌に有効な新規アミノグリコシド系抗生物質の探索を精力的に進めている。

5) Screening for new antibiotics

Drug-resistant bacterial infections are a global concern for human health. The development of resistant bacteria has occurred in almost all major classes of antibiotics. The number of pathogenic bacteria, which have acquired tolerance to multiple classes of antibiotics, is steadily increasing worldwide in both developed and developing countries. In nosocomial infections, *Enterococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Enterobacter* species are some of the most problematic. These pathogens are capable of not only producing the enzymes that inactivate antibiotics, such as extended spectrum β lactamases and aminoglycoside-modifying enzymes, but also altering antibiotics' targets using their modification enzymes. This results in decreased affinity of the antibiotics for their targets.

Recently, 16S rRNA methylase was found to be one of the most problematic enzymes. This enzyme is produced by macrolide-resistant *Staphylococcus* and aminoglycoside-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, and *Enterobacter* species. We have, therefore, been screening for new aminoglycoside antibiotics that are effective against the methylase-producing bacteria from microbial metabolites.

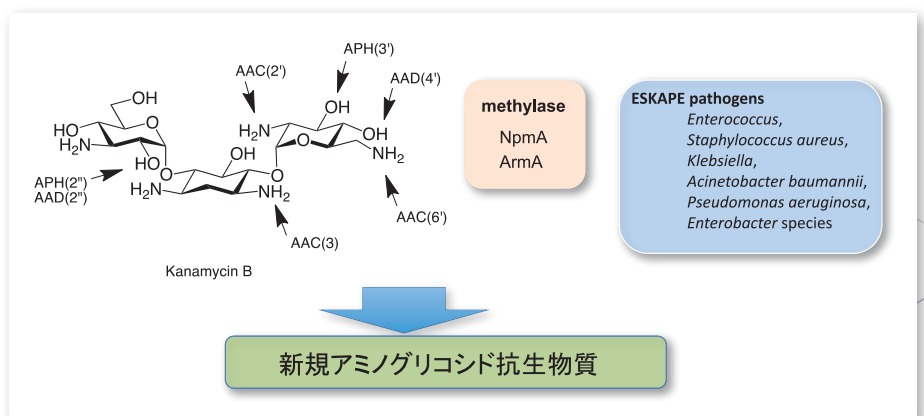


Fig.5 新規アミノグリコシド抗生物質の探索
Screening for new aminoglycoside antibiotics

第3生物活性研究部

Laboratory of Virology

部 長：柴崎 正勝
チームリーダー：齋藤 泉
メンバー総数：13名

Laboratory Head : Masakatsu Shibasaki
Team Leader : Izumu Saito
Number of Members : 13

第3生物活性研究部では、生体反応の素過程を、分子生物学・生化学(酵素学)・細胞生物学の手法を駆使して解明することを目的とする。その中から生まれる創薬研究を自ら推進するとともに、新規化合物の作用機序検証系の構築などを行い、微化研全体の創薬研究を技術面から支える。具体的には、ウイルス疾患の発症機構の解明を追求するとともに、得られた知見に基づく抗ウイルス剤の開発や新たな検出法への活用を目指す。さらに、難治性筋疾患に関する創薬研究を推進する。

The research purpose of our laboratory is to elucidate the elementary processes of vital reactions by making full use of techniques based on molecular biology, biochemistry (enzymology), and cell biology. We promote original drug discovery research based on the results obtained in our studies. Furthermore, we provide technical support for the drug discovery research of IMC by developing experimental systems that can verify the mode of action of novel compounds. We have particularly elucidated the elementary processes underlying the systems of viral and intractable diseases and developed new agents against these diseases.

テーマ / Theme

- 1) インフルエンザウイルス研究
- 2) B型肝炎ウイルス研究
- 3) 難治性神経筋疾患研究

- 1) Influenza virus
- 2) Hepatitis B virus (HBV)
- 3) Neuromuscular diseases

テーマ概要 / Theme Outline

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の増殖の過程は、①ウイルス粒子の宿主細胞への吸着、②エンドサイトーシスによる細胞内侵入、③膜融合によるウイルスゲノムの細胞質への放出、④核内におけるゲノムの転写・複製、⑤新生したウイルスタンパク質およびゲノムの集合、そして⑥子孫ウイルス粒子の出芽と放出から成り立つ (Fig.1)。従って、これらの過程のいずれかを遮断することによりウイルスの増殖を抑制することが可能となる。実際、既存の抗インフルエンザウイルス薬であるアマンタジンは膜融合 (③) を、また同タミフルやリレンザは子孫ウイルスの放出 (⑥) を阻害することにより治療効果を示すとされる。しかしながら、これらに耐性をもつウイルスが高率に出現してきたことから、新たな治療薬の開発が急務となっている。このような背景から、我々はゲノムの転写・複製 (④) およびウイルス粒子形成 (⑤) に着目し、これら過程の分子機構を酵素化学的および分子遺伝学的に明らかにするとともに、得られた成果から新たな発想に基づいた抗インフルエンザウイルス薬やワクチンの開発を目指す。

1) Influenza virus

Influenza virus binds to sialic acid on the cell surface ① and is incorporated into the cell by endocytosis ②. Influenza virus genome RNA is released into the cytoplasm ③ and transported to the cell nucleus. In the nucleus, the viral genome is transcribed to produce viral mRNAs; it is also replicated to produce progeny genome RNAs ④. After transcription and replication, viral mRNAs as well as progeny genome RNAs are transported to the cytoplasm. The viral mRNAs are translated to synthesize viral proteins. Viral proteins and progeny genome RNAs are assembled at the plasma membrane ⑤, and progeny virions are released from the cell surface ⑥. Amantadine inhibits membrane fusion during viral genome RNA release into the cytoplasm (③), and Tamiflu and Relenza inhibit release of progeny virions from the cell surface (⑥). However, it is necessary to develop new anti-influenza drugs because viruses resistant to these drugs have been isolated. Thus, we now analyze the molecular mechanisms of transcription and replication of the influenza virus genome (④) as well as the assembly of viral particles (⑤) and attempt to develop new anti-influenza agents (drugs) and vaccine based on our findings.

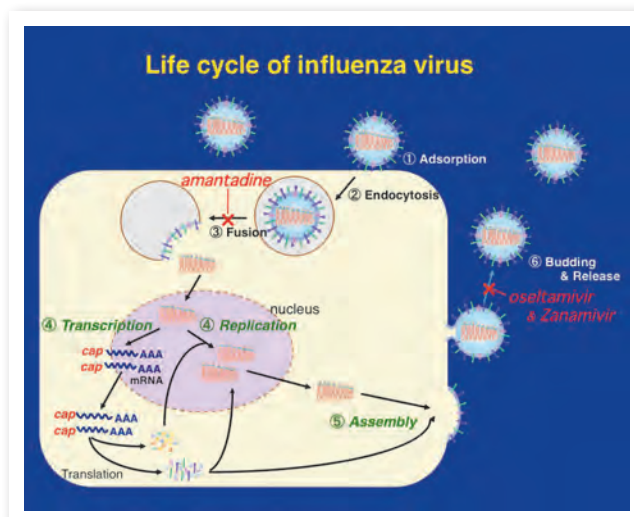


Fig.1 インフルエンザウイルスのライフサイクル
Life cycle of influenza virus

2) B型肝炎ウイルス研究

B型肝炎ウイルス (Hepatitis B virus: HBV) の持続感染による慢性肝炎は、肝硬変・肝がんの発症リスクを著しく高めることから、抗ウイルス剤による治療が必要となる。現在、治療にはインターフェロンと核酸アナログ製剤が用いられている。しかし、インターフェロンによる治療効果は投与患者の20～40%に留まり、高頻度に副作用が認められる。また、核酸アナログ製剤は高率な治療効果を示すものの、薬剤耐性ウイルスの出現が問題となっている。このことから、新たな薬剤の開発により治療戦略を拡充することが切望されている。我々はHBVの特異なゲノム複製機構 (Fig.2) に着目し、この過程を制御する低分子化合物の探索研究を進め、抗HBV薬の創製を目指す。

2) Hepatitis B virus (HBV)

Chronic infection of HBV is associated with an elevated risk of developing liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, emphasizing that antiviral drugs are extremely useful for therapeutic treatment to control the infection as well as contributing to a reduction in cirrhosis and cancer development. Although current antiviral drugs, such as interferon alpha (IFN- α), and nucleos (t) ide analogs are effective against HBV infections, these drug classes have certain limitations, such as (1) for IFN- α , a partial efficacy and side effects exist and (2) for nucleos (t) ide analogs, the emergence of drug-resistant virus strains has occurred. Thus, there remains an unmet need for the development of novel anti-HBV drugs. Therefore, we are dedicated to identifying new anti-HBV compounds with emphasis on targeting the virus's unique genome replication cycle.

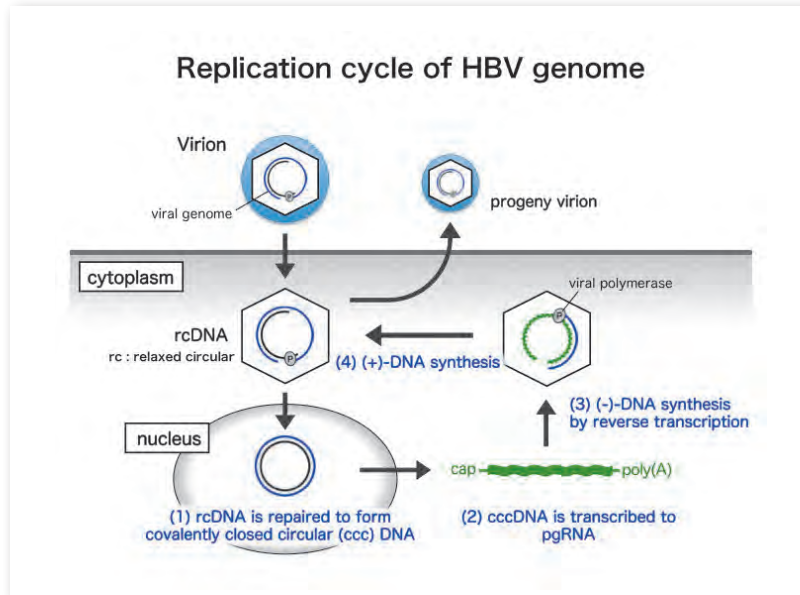


Fig.2 HBVゲノムの複製サイクル
Replication cycle of HBV genome

3) 難治性神経筋疾患に対する治療薬を目指した基盤研究

難治性神経筋疾患は、多くが遺伝性疾患であり現在もそのほとんどの疾患で治療法が無い。多くの難治性神経筋疾患では、神経筋接合部の機能不全が知られている。我々は、神経筋接合部を治療標的としたスクリーニング系を構築し、微生物培養物または化合物ライブラリーを用いたスクリーニングを行っている。また、難治性神経筋疾患の一つである脊髄性筋萎縮症の治験プロジェクトに参画し、原因遺伝子産物であるSMN蛋白質の新規測定法の開発やその技術を基に薬剤探索系スクリーニング系の構築を進めている。

3) Neuromuscular diseases

Many neuromuscular diseases are caused by gene mutations, and frequently the current available therapeutic treatments are not sufficient. Additional, improved treatments are required for targeting these diseases. These diseases are known to cause dysfunction of the neuromuscular junction, the site of connection between motor nerves and skeletal muscles. Therefore, we are attempting to search for new drugs from both natural products and chemical libraries, targeting the neuromuscular junction as a new therapeutic approach for neuromuscular diseases.

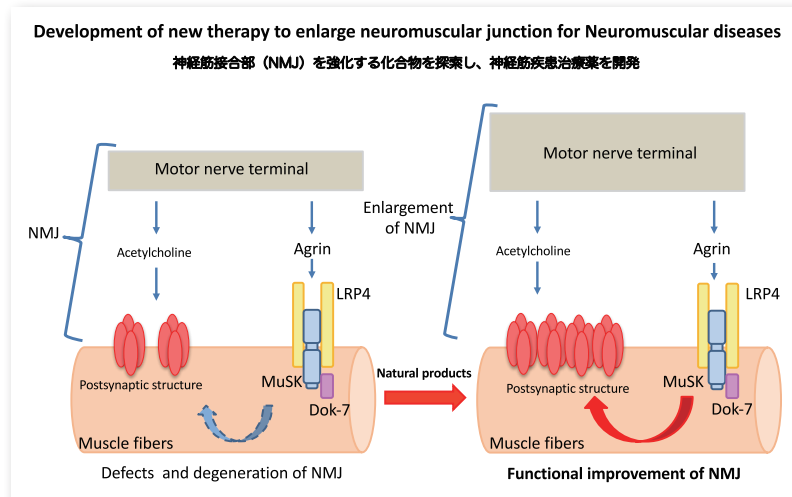


Fig.3 神経筋接合部強化物質の探索
New therapeutic approach to enlarge the neuromuscular junction for Neuromuscular diseases

沼津支所

Numazu Branch

メンバー / Member

支 所 長：川田 学
主 席 研 究 員：安達 勇光
主 席 研 究 員：百瀬 功
主 任 研 究 員：坂本 修一
メンバー総数：14名

Branch Head : Manabu Kawada
Chief Researcher : Hayamitsu Adachi
Chief Researcher : Isao Momose
Senior Researcher : Shuichi Sakamoto
Number of Members : 14

沼津支所は、主に「がん」を研究の対象として、がんの病態を分子レベルで解析することで新たな治療標的および治療法の開発を目指している。また、それらの研究成果から実験系を構築し、放線菌やカビなどの培養液から生物活性物質を探索することで新しい抗がん剤の創薬基礎研究を行っている。

一方、微生物の環境分野への応用や新たな微生物ソースとして冬虫夏草などから昆虫病原糸状菌の分離を行っている。

Our research focuses on “cancer.” We are studying cancer biology at the molecular level in order to identify new therapeutic targets and strategies for cancer. Furthermore, based on our findings, we are developing new candidates for anticancer drugs by screening for bioactive natural compounds in microbial cultures using our original experimental systems.

Furthermore, we apply microbes to environmental field and also isolate entomopathogenic fungi as a new screening source.

テーマ / Theme

- 1) ユビキチン-プロテアソーム経路の阻害剤の探索
プロテアソーム阻害剤
IAP 阻害剤
Mdm2 阻害剤
 - 2) がん微小環境を標的とした抗がん剤の開発
 - 3) 新規アンドロゲンレセプター機能阻害物質の探索
 - 4) 独自の自然転移モデルを活用した小細胞肺がんの治療シーズの探索
 - 5) 微生物の環境分野への応用
 - 6) 冬虫夏草などの昆虫病原糸状菌からの生理活性物質の探索
- 1) Development of inhibitors of the ubiquitin-proteasome pathway
Proteasome inhibitors
IAP inhibitors
Mdm2 inhibitors
 - 2) Development of tumor microenvironment-oriented anticancer drugs
 - 3) Development of androgen receptor inhibitors
 - 4) Searching for new treatment strategies against small-cell lung cancer by using an original orthotopic metastasis model
 - 5) Application of microbes to microenvironments
 - 6) Screening of bioactive compounds from entomopathogenic fungi

テーマ概要 / Theme Outline

1) ユビキチン-プロテアソーム経路の阻害剤の探索

ユビキチン-プロテアソーム経路は、主要な生体内タンパク質分解経路である。特に細胞増殖や炎症に関わる鍵タンパク質がこの経路により分解されることから、がんとの関わりに関心が高まっている。そこで、我々は下記の経路に関する阻害剤を探索している。

1) Development of inhibitors of the ubiquitin-proteasome pathway

The ubiquitin-proteasome pathway is involved in many biological processes. It degrades numerous regulatory proteins critical for tumor growth. We are presently attempting to identify the inhibitors of this pathway.

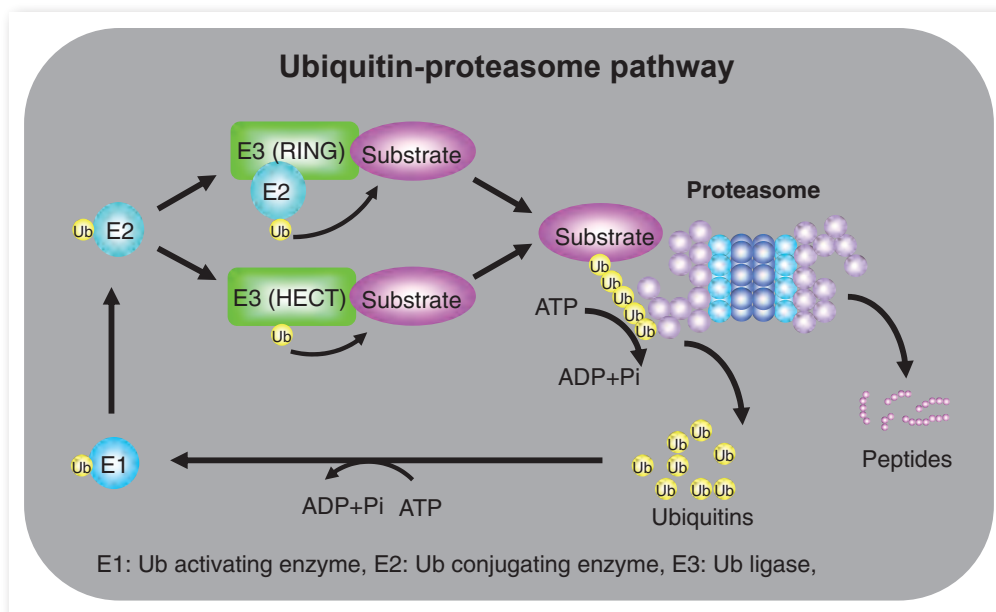


Fig.1 ユビキチン-プロテアソーム経路
Ubiquitin-proteasome pathway

プロテアソーム阻害剤：

タンパク質分解酵素複合体であるプロテアソームは、がんの増殖や悪性化に関わる様々なタンパク質を分解している。プロテアソーム阻害剤は、これらのタンパク質の分解を阻害することにより腫瘍の増殖を抑制する。実際にプロテアソーム阻害剤は、多発性骨髄腫やマンデル細胞リンパ腫の治療薬として利用されている。そこで経口投与にて有効なプロテアソーム阻害剤をインビボイメージングを用いて探索している。

Proteasome inhibitors:

The proteasome is an abundant multi-enzyme complex that has protease activities. Proteasome inhibitors can stabilize numerous regulatory proteins and cause apoptosis, thereby limiting tumor development. Therefore, proteasome inhibition is an attractive therapeutic strategy for human malignancy. We are presently developing orally active proteasome inhibitors using in vivo imaging system.

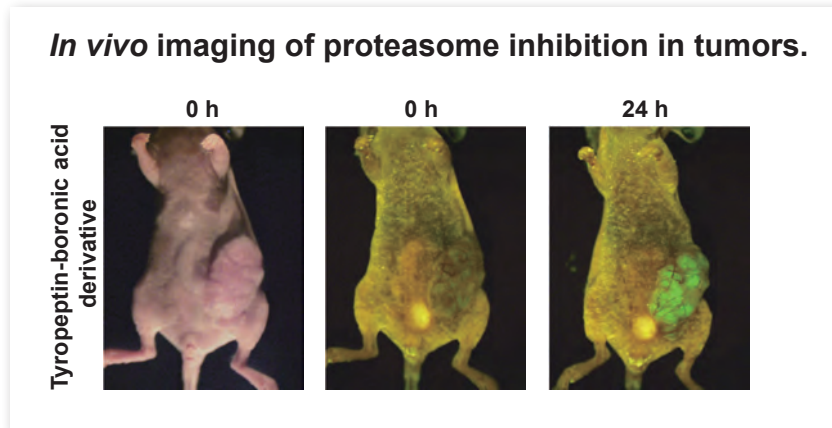


Fig.2 腫瘍内でのプロテアソーム阻害剤の in vivo イメージング
In vivo imaging of proteasome inhibition in tumors

IAP 阻害剤：

IAP はアポトーシス実行タンパク質であるカスパーゼのユビキチンリガーゼであり、カスパーゼの活性を抑制する働きがある。そこで IAP とカスパーゼの結合を阻害し、がん細胞にアポトーシスを誘導する化合物を探索している。

IAP inhibitors:

IAPs act as E3 ubiquitin ligases for caspase; furthermore, they act as inhibitors of caspase activities. Inhibition of IAP-caspase interaction activates the caspase cascade leading to enhanced apoptosis.

Mdm2 阻害剤：

Mdm2 はがん抑制タンパク質 p53 のユビキチンリガーゼであり、p53 をユビキチン化し分解へと導く。そこで p53 と Mdm2 の結合を阻害し、p53 を安定化することによりアポトーシスを誘導する化合物を探索している。

Mdm2 inhibitors:

Mdm2 functions as an E3 ubiquitin ligase for p53 tumor suppression and as an inhibitor of p53 transcriptional activation. Inhibition of Mdm2-p53 interaction activates the p53-dependent apoptosis pathway and induces inhibition of tumor growth.

2) がん微小環境を標的とした抗がん剤の開発

がん微小環境はがんの進展や悪性化に大きな影響を及ぼしている。多くの固形がんは不十分な血管形成ならびに血流量の欠乏による慢性的な栄養欠乏・酸素不足状態にある。正常組織を栄養欠乏・酸素欠乏状態にすると細胞は速やかに死滅するが、膵臓がんのような腫瘍血管の少ないがん細胞は、栄養欠乏・酸素欠乏状態に耐えて生存できる能力を持っている。このような正常組織には見られないがん微小環境特有の現象を利用すれば新たな抗がん剤の開発に繋がると考え、低栄養や低酸素環境下の細胞に選択的に作用する化合物を探索している。

2) Development of tumor microenvironment-oriented anticancer drugs

The tumor microenvironment has an important influence on cancer progression, particularly in cases where large areas of a tumor are nutrient-starved and hypoxic because of a disorganized vascular system. Because chronic deprivation of nutrients or hypoxia is rare in normal tissues, nutrient-deprived or hypoxic cancer cells are potential targets for new anticancer agents. We are presently screening cytotoxic agents that function preferentially under nutrient-deprived or hypoxic conditions.

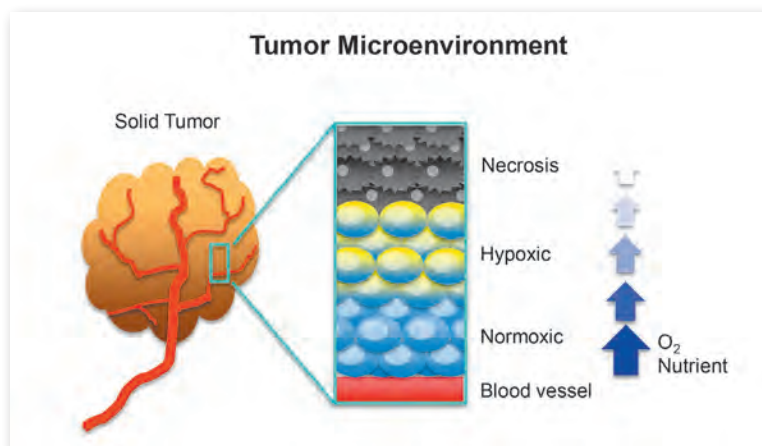


Fig.3 がん微小環境
Tumor microenvironment

3) 新規アンドロゲンレセプター機能阻害物質の探索

前立腺がんは日本において死亡率および罹患率が急増している。このがんは男性ホルモンであるアンドロゲンに依存性を示すがんであるが、がんの進行と共にアンドロゲン依存性が喪失し、ホルモン療法に抵抗性を示すようになる。近年、アンドロゲン依存性を喪失した前立腺がんにおいてもアンドロゲンレセプターの機能を阻害することによって、がんの増殖を抑制できることが明らかになってきた。我々は従来の機序とは異なるアンドロゲンレセプター機能を阻害する化合物を探索している。

3) Development of androgen receptor inhibitors

Prostate cancer initially occurs as an androgen-dependent tumor and responds favorably to androgen ablation therapy. However, prostate cancer progresses from an androgen-dependent to an androgen-independent stage and acquires resistance to androgen ablation therapy. Most androgen-independent prostate cancer cells still express androgen receptors (ARs), indicating that these cells maintain the AR signaling pathway. Therefore, we are currently attempting to identify novel AR inhibitors that could be potential drugs for treating advanced prostate cancer.

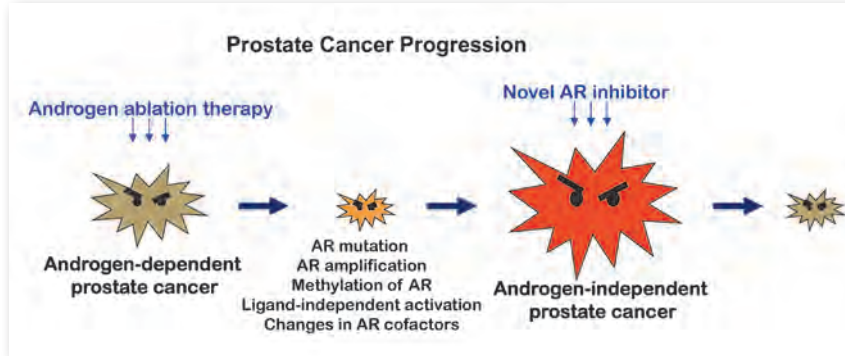


Fig.4 前立腺がんの進展
Prostate cancer progression

4) 独自の自然転移モデルを活用した小細胞肺がんの治療シーズの探索

肺がんの2割程度を占める小細胞肺がんは、診断時に高率に遠隔転移を認める予後の悪いがんであり、5年生存率は10%以下に過ぎない。この治療成績は過去数十年に渡って改善されておらず、新たな治療法の開発が急務である。しかしながら、治療法開発において重要な小細胞肺がんのがん進展および転移の機構については、未だ不明な点が多い。最近我々は、ヒト小細胞肺がんをヌードマウス肺へ同所移植することで遠隔臓器に転移巣を形成させるモデルを、独自に開発した。本モデルは、従来の小細胞肺がんの同所移植モデルと比較して遠隔転移頻度が高い点で優れている。現在我々はこれを活用して、(1) 転移機構（特に脳転移）の解析、(2) 治療標的分子の探索、(3) 治療薬シーズ化合物の探索、に取り組んでいる。

4) Searching for new treatment strategies against small-cell lung cancer by using an original orthotopic metastasis model

Small-cell lung cancer (SCLC) accounts for approximately 20% of lung cancer cases and is one of the most aggressive cancers due to its ability to form early and widespread metastases. The overall survival of SCLC at five years has been approximately 10% over the last several decades. Hence, the development of novel strategies for the treatment of SCLC is urgently required. However, the details of SCLC biology, which is important for the development of novel SCLC treatments remains unclear. Recently, we have successfully established a new orthotopic transplantation model of SCLC in nude mice. Our model has a superior distant metastases-forming ability compared with that of other orthotopic SCLC models. Using this model, we are currently addressing several projects as follows: (1) the analysis of the molecular mechanisms of distant metastases formation of SCLC (particularly brain metastasis), (2) searching for novel molecular targets for the treatment of SCLC, and (3) searching for parent-compounds of drugs against SCLC.

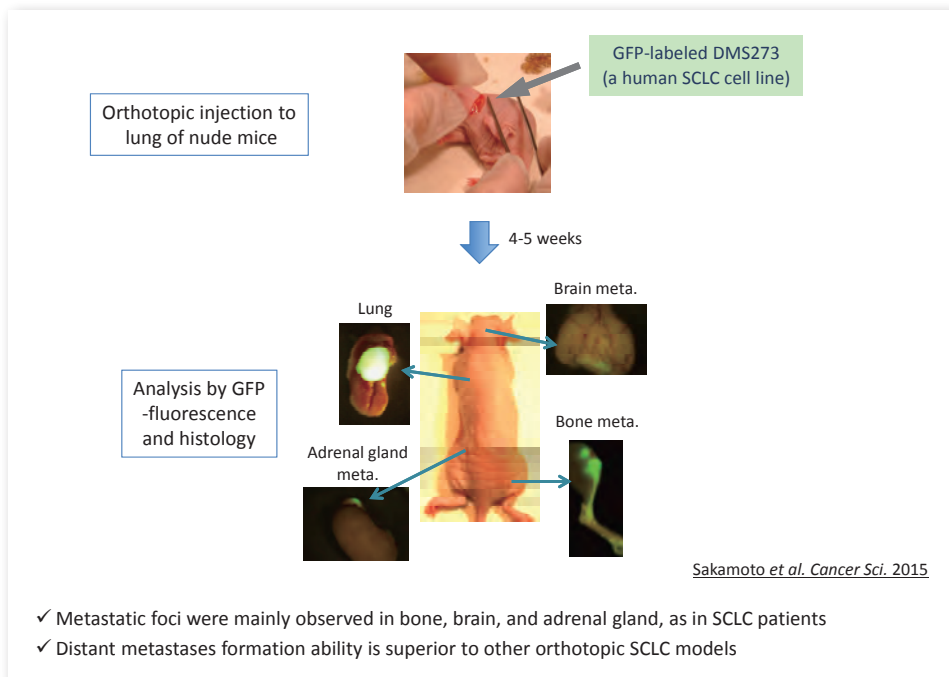


Fig.5 微化研で独自に開発した小細胞肺がんの自然転移モデル
A new orthotopic metastasis model for SCLC

5) 微生物の環境分野への応用

微生物の利用を環境分野に展開している。特に火力発電所や原子力発電所などで、冷却水とともに大量に陸揚げされる通常の処理が困難なクラゲ類の分解、および廃水処理を実用化している。当研究会で発見した強力な微生物分解酵素を利用し、クラゲ類を分解した後に生ずる大量の塩分を含む有機廃水を処理できる単一繊毛虫での処理系を構築した。本技術をさらに発展させ、海産廃棄物に特化した応用を進めている。本技術はすでに商品化している。

5) Application of microbes to microenvironments

We applied microbes to environmental improvement and promoted a procedure to degrade jellyfish, which is difficult to process in thermal and nuclear power plants (Figure 6). We developed an original processing system of jellyfish, which included enzymatic degradation and brine waste water processing by a single ciliate. We also developed this methodology for application to marine waste.

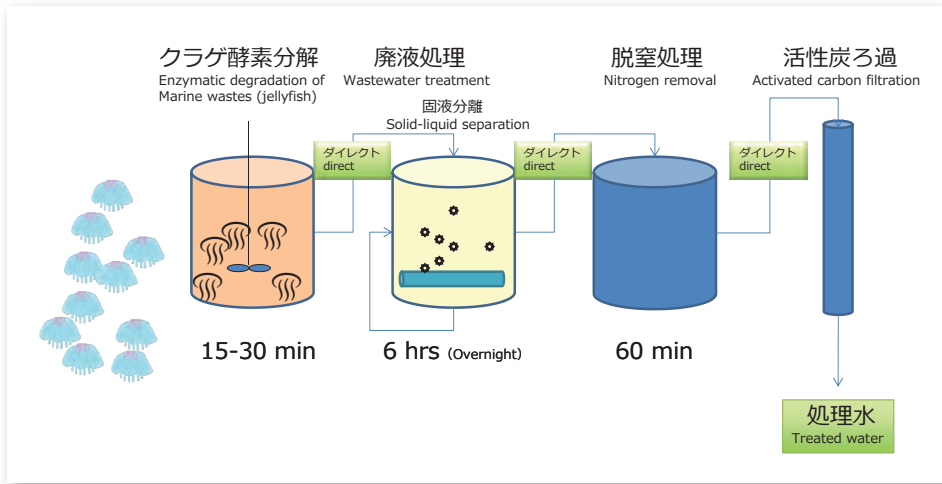


Fig.6 クラゲ分解処理概略図
Flowchart of jellyfish degradation

6) 冬虫夏草などの昆虫病原糸状菌からの生理活性物質の探索

我々は、新しい医薬探索源として冬虫夏草を含む昆虫病原糸状菌の収集・分離を行っている。昆虫病原糸状菌は、昆虫への寄生、増殖、殺虫といったライフサイクルの中で様々な生理活性物質を生産していると考えられる。それらの生理活性物質はユニークな構造・機能を有し、医薬品の種化合物として有用であると期待されている。我々は、抗がん剤を中心に生理活性物質の探索を行っており、さらに菌の代謝産物の多様性を拡げるため二次代謝の活性化の検討を行っている。

6) Screening of bioactive compounds from entomopathogenic fungi

We have isolated *Cordyceps* and related entomopathogenic fungi as screening resources for drug discovery. Entomopathogenic fungi are known to produce various bioactive molecules in its life cycle, infection process of insects, proliferation and death of insects. The molecules produced by these microbes are expected to possess unique structures and biological functions and may represent seed compounds for drugs. We screen bioactive molecules focusing on antitumor compounds and furthermore investigate the activation of fungal secondary metabolism to broaden diversity of metabolites.



Fig.7 冬虫夏草
Photographs of Cordyceps

動物施設

Section of Animal Resources

メンバー / Member

施設長：川田 学
主任研究員：大石 智一
メンバー総数：5名

Director : Manabu Kawada
Senior Researcher : Tomokazu Ohishi
Number of Members : 5

所員から提出された微生物抽出物及び化合物について動物実験系を使用して評価している。

In vivo evaluation of the compounds isolated from microbial metabolites or synthesized in the laboratory.

試験一覧 / Animal evaluation system

1) 毒性試験及び薬物動態

① 急性毒性試験

- ・ 体重変化
- ・ 経過観察
- ・ 解剖所見

14日観察

② 薬物動態試験

- ・ 血清
- ・ 尿
- ・ 糞

採取、分析

2) 抗腫瘍関連試験

① 抗腫瘍試験

ヒト移植性腫瘍

- ・ Lung : LX-1, DMS-273
- ・ Pancreatic : Capan-1, PANC-1
- ・ Colon : DLD-1
- ・ Prostate : LNCaP, PC-3, DU-145
- ・ Breast : BSY-1
- ・ Melanoma : LOX
- ・ Others

マウス移植性腫瘍

- ・ Ehrlich carcinoma
- ・ IMC carcinoma
- ・ Sarcoma : S180
- ・ Fibro sarcoma : Meth-A
- ・ Leukemia : L1210, EL4
- ・ Colon cancer : Colon26
- ・ Melanoma : B16-F10, B16-BL6
- ・ Others

1) Toxicity and PK/PD studies

① Acute toxicity

- ・ Weight changes
- ・ External changes
- ・ Anatomy findings

Observation for 14 days

② Pharmacokinetic examination

- ・ Serum
- ・ Urine
- ・ Excrement

2) Antitumor studies

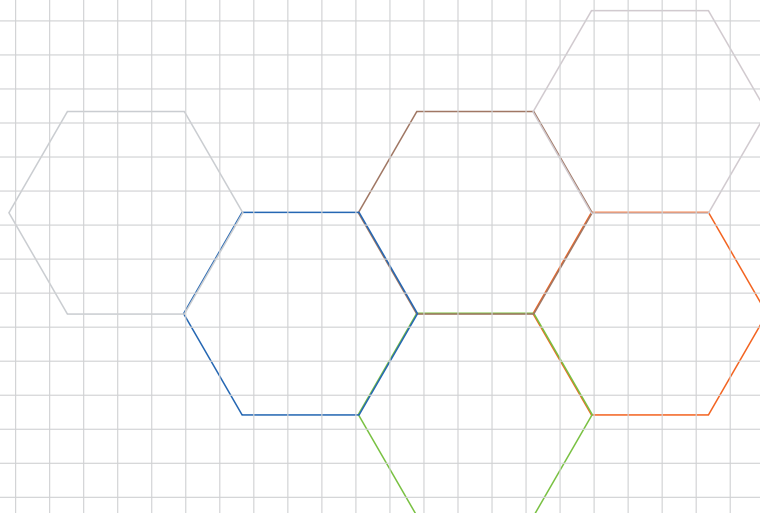
① Antitumor examination

Human transplantable tumor

- ・ Lung : LX-1, DMS-273
- ・ Pancreatic : Capan-1, PANC-1
- ・ Colon : DLD-1
- ・ Prostate : LNCaP, PC-3, DU-145
- ・ Breast : BSY-1
- ・ Melanoma : LOX
- ・ Others

Mouse transplantable tumor

- ・ Ehrlich carcinoma
- ・ IMC carcinoma
- ・ Sarcoma : S180
- ・ Fibro sarcoma : Meth-A
- ・ Leukemia : L1210, EL4
- ・ Colon cancer : Colon26
- ・ Melanoma : B16-F10, B16-BL6
- ・ Others



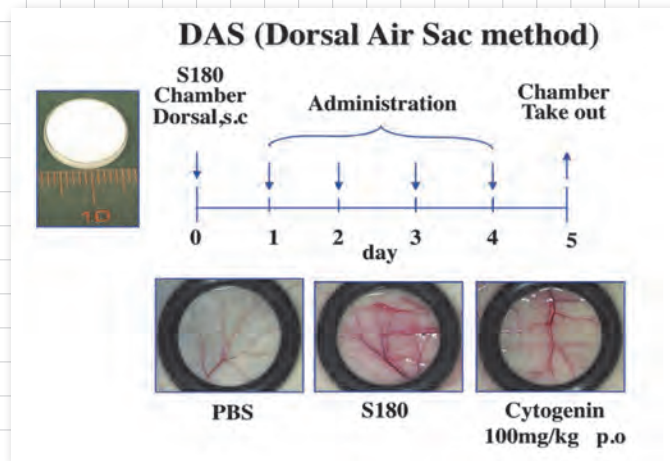


Fig.1 腫瘍細胞が惹起する腫瘍血管新生のマウスモデル Model of the tumor angiogenesis.

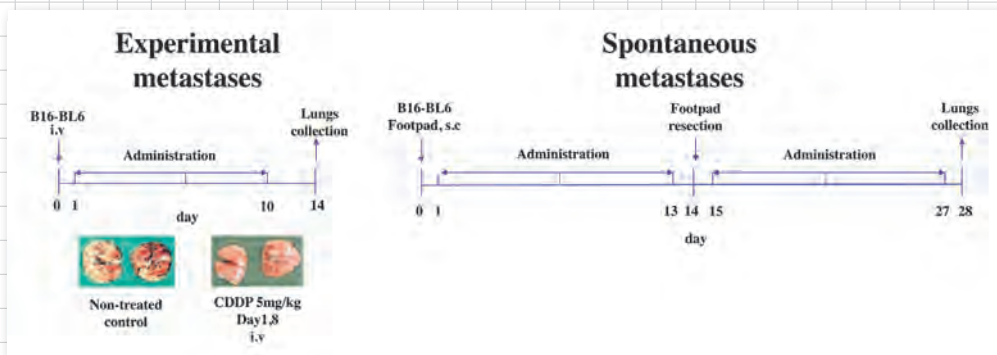


Fig.2 マウスメラノーマ細胞を使用した実験的転移モデルと自然的転移モデル Experimental and spontaneous metastasis model.

3) 感染治療試験

マウス全身感染モデル

Staphylococcus aureus Smith

MRSA

Staphylococcus aureus MS5935-3

Staphylococcus aureus BASA56

マウスヘリコバクターピロリ感染モデル

Helicobacter pylori Sidney Strain 1 (SS1)

3) Antibacterial study

Model of the systemic infection

Staphylococcus aureus Smith

MRSA

Staphylococcus aureus MS5935-3

Staphylococcus aureus BASA56

Mouse model of *Helicobacter pylori* infection

H. Pylori SS1

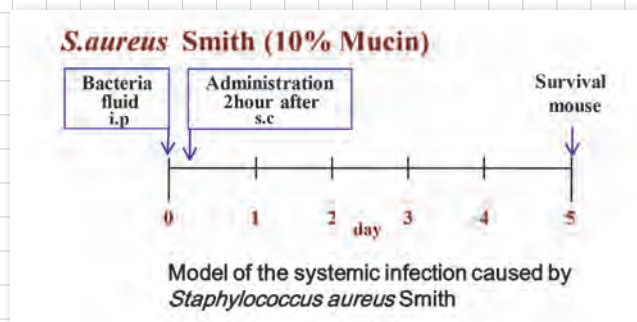


Fig.3 *Staphylococcus aureus* Smith に対するマウス全身感染モデル Model of the systemic infection caused by *Staphylococcus aureus* Smith.

4) 抗関節炎試験

マウスにタイプ II コラーゲン・ Freund' complete adjuvant (FCA) を 0 日目に投与、21 日目にコラーゲン・FCA を再投与して関節炎を誘発し、経時的に左右後肢の容積及び四肢の 5 段階の関節病変スコアで評価をする。

動物実験は「微生物化学研究所における動物実験取扱規程」に基づき実施している。
The experiment is performed in accordance with the Guideline for Animal Experiment in the IMC.

4) Antiarthritic study

To induce the arthritis, type II collagen complete adjuvant (FCA) is inoculated to the mouse on day 0 and 21. Footpad volumes and joint changes of limb are measured.

有機合成研究部

Laboratory of Synthetic Organic Chemistry

メンバー / Member

部長：渡辺 匠
主席研究員：熊谷 直哉
主任研究員：野田 秀俊
メンバー総数：18名

Laboratory Head : Takumi Watanabe
Chief Researcher : Naoya Kumagai
Senior Researcher : Hidetoshi Noda
Number of Members : 18

有機合成研究部では、新しい概念を含んだ新規不斉触媒反応の開発と、その反応を駆使した有用生物活性化合物群の効率的な不斉合成法開発の両軸を密接にリンクさせた研究展開を行っている。新規不斉触媒反応開発は廃棄物を副生しない高原子効率の反応にターゲットを絞り、最終的にはクリーンな大規模合成への適用を視野に入れている。本不斉触媒方法論により効率的に生み出された光学活性化合物群を、医薬品をはじめとする人類社会に大きく貢献する有用化合物へと導くのが私たちの使命である。

Our mission is to 1) develop a novel catalytic asymmetric reaction based on a new concept and 2) apply it to the efficient synthesis of therapeutics. We focus specifically on the development of C-C bond-forming reactions that proceed via proton transfer between substrates, achieving perfect atom economy. These processes should be sufficiently robust to be amenable to industrial application and to streamline the synthetic routes of optically active therapeutics. We believe our collection of state-of-the-art asymmetric catalysts enables the production of a myriad of compounds that enhance human health and improve society.

テーマ / Theme

- 1) 希土類金属 / アミド配位子錯体を用いた触媒的不斉反応の開発
 - 2) ソフト Lewis酸 / ハード Brønsted塩基協奏機能触媒系を用いた触媒的不斉反応の開発
 - 3) 触媒的不斉反応の開発を基盤とした重要医薬品の触媒的不斉合成および医薬化学的展開
 - 4) カプラザマイシン関連化合物の不斉合成研究
- 1) Development of asymmetric reactions catalyzed by rare-earth metal/ amide-based ligand complexes
 - 2) Soft Lewis acid/hard Brønsted base cooperative catalysis
 - 3) Catalytic asymmetric synthesis of therapeutically important compounds and their medicinal chemistry
 - 4) Studies of asymmetric synthesis of caprazamycin-related compounds

テーマ概要 / Theme Outline

1) 希土類金属 / アミド配位子錯体を用いた触媒的不斉反応の開発

多くの配位形式を示現する希土類金属、適度な剛直性と柔軟性を持ったアミド配位子の特徴を生かした触媒的不斉反応の設計を行っている。本方法論は多くの不斉触媒が不得意とする高配位性・多官能基性基質に対する反応においても高い触媒活性・立体選択性を発現する。さらに、希土類金属の適切な選択による触媒のドラスティックな構造遷移も本触媒系の大きな特徴で、反応系中での触媒機能のスイッチング機構や、アルカリ金属と組み合わせたヘテロバイメタリック不均一系触媒の開発も行っている。アミド配位子を中核とし、多機能化と触媒の動的構造変化を両キーワードにさらなる反応開発を行っている。

1) Development of asymmetric reactions catalyzed by rare-earth metal/amide-based ligand complexes

We have focused on the development of catalytic asymmetric reactions based on the unique characteristics of rare-earth metal/amide-based ligand complexes: rare-earth metals can adopt multiple coordination modes, and amide-based ligands can exhibit appropriate structural rigidity and flexibility. These complexes have exhibited high performance in reactions with highly coordinative substrates. Their structural flexibility permitted in-situ switching of catalytic functions through dynamic structural changes. Combination with an alkali metal produced a heterobimetallic heterogeneous catalyst, which is effective for anti-selective catalytic asymmetric nitroaldol reactions.

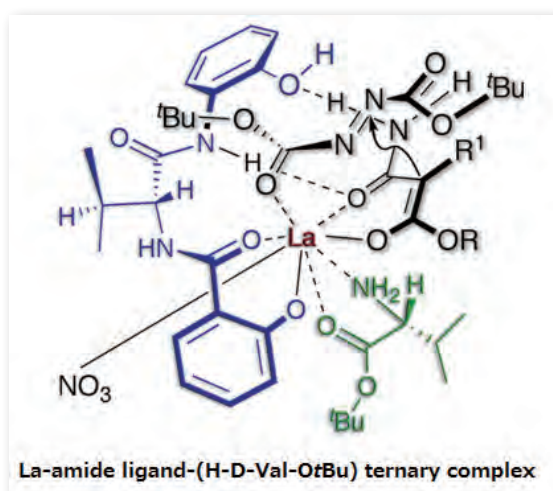


Fig.1 アミノ化反応への推定遷移状態
Proposed transition state model for asymmetric amination.

2) ソフト Lewis 酸 / ハード Brønsted 塩基協奏機能触媒系を用いた触媒的不斉反応の開発

アルキルニトリル、チオアミド、アルキンといったソフトな Lewis 塩基性を有する反応基質を用いるプロトン移動型触媒的不斉反応の開発を行っている。ソフト Lewis 酸 / ハード Brønsted 塩基協奏機能触媒系によるソフト Lewis 塩基性官能基の選択的・求核的活性化により、反応基質の事前活性化を必要とすることなく基質間のプロトン移動のみで反応が進行し、クリーンな反応系の構築が可能になる。

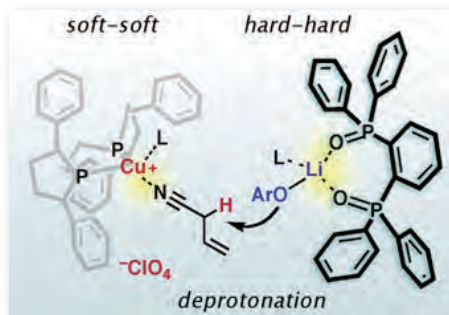


Fig.2 協奏的脱プロトン化機構
Deprotonation by cooperative catalysis.

2) Soft Lewis acid/hard Brønsted base cooperative catalysis

We have focused on the development of catalytic asymmetric reactions using soft Lewis basic substrates, e.g., alkyl nitrile, thioamide, and terminal alkynes. When the designed soft Lewis acid/hard Brønsted base cooperative catalysts are used, the soft Lewis acid selectively activates soft Lewis basic functionalities, and the hard Brønsted basic alkali metal aryloxide deprotonates pronucleophiles activated in-situ under mild basic conditions. This strategy of cooperative catalysis allows us to develop atom-economical catalytic C-C bond-forming methodologies to construct a chiral tetrasubstituted carbon center and synthetically useful chiral building blocks.

3) 触媒的不斉反応の開発を基盤とした重要医薬品の触媒的不斉合成および医薬化学的展開

上記で開発した触媒的不斉反応群を鍵工程として利用し、重要医薬品・生物活性化合物群の効率的な触媒的不斉合成研究を展開している。現在までに、抗インフルエンザ薬であるタミフル及びリレンザや、糖尿病性神経症治療候補薬剤であるラニレストット、高脂血症治療薬アトルバスタチン等の効率的な触媒的不斉合成法の開発に成功している。また、開発した効率的な触媒的不斉合成経路を基盤とした創薬化学的研究も展開している。

3) Catalytic asymmetric synthesis of therapeutically important compounds and their medicinal chemistry

We have applied the arsenal of catalytic asymmetric reactions developed in our group to the efficient catalytic asymmetric synthesis of therapeutics. We have synthesized the neuraminidase inhibitor Tamiflu (anti-influenza), Relenza (anti-influenza) and the aldose reductase inhibitor Ranirestat (for the treatment of diabetic neuropathy). We are also interested in the medicinal chemistry of the targets based on our synthetic methodology.

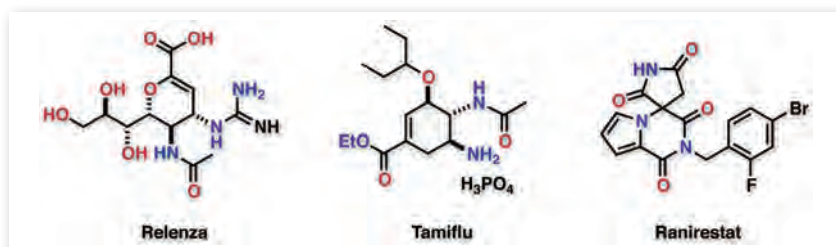


Fig.3 構造式
Structures of synthetic targets.

4) カプラザマイシン関連化合物の不斉合成研究

当研究部では「微化研プロジェクト: CPZEN-45」の一環として関連化合物の有機化学的研究を行っている。すなわち CPZEN-45 の親化合物であるカプラザマイシン類の触媒的不斉全合成の達成とその医薬化学研究への応用である。下図には合成途上、立体選択的に構築される部分構造を赤字にて示した。これらに対し我々は、主として本研究室において開発された多中心不斉金属触媒による各種エナンチオ選択的反応を適用した。現在は天然物より調製の困難な新規カプラザマイシン誘導体の構造活性相関研究に本合成法を利用し、特に XDR-TB (超多剤耐性結核菌) に有効な抗結核薬の有機化学的探索研究を実施している。

4) Studies of asymmetric synthesis of caprazamycin-related compounds

We participate in the CPZEN-45 project and confront the asymmetric total synthesis of caprazamycins, from which CPZEN-45 has been chemically derived. To stereoselectively construct the key substructures of caprazamycin B, depicted in the figure below (red), the synthesis utilizes the multimetallic asymmetric catalysts we have developed. For the screening of anti-extremely drug-resistant tuberculosis medicines, a diverse array of caprazamycin analogs inaccessible from the natural sources will be prepared by this synthetic procedure.

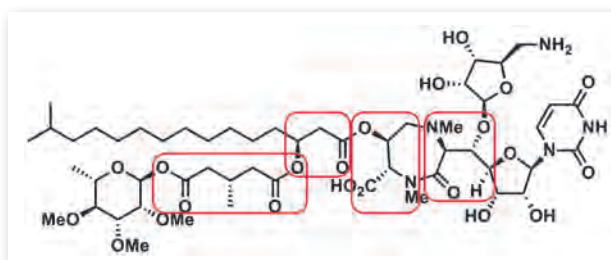


Fig.4 カプラザマイシン B の全体構造
Structure of caprazamycin B.

1974年に日吉に設立された微生物化学研究所附属生物有機化学研究所がその前身である。その後、2003年に微生物化学研究センター日吉創薬化学研究所、2010年に微生物化学研究所日吉支所と改称され、2015年の微生物化学研究所新研究棟への移転に伴って現在の創薬化学研究部が発足した。設立当初から有機化学の手法を用いて抗生物質の合成研究およびその開発研究に取り組み、数々の新規医薬品候補化合物を創製して国内外の製薬企業と共同開発研究を行っている。

The predecessor of our laboratory was the Institute of Bioorganic Chemistry, established in Hiyoshi in 1974. It was renamed the Hiyoshi Medicinal Chemistry Research Institute as an affiliate to the Microbial Chemistry Research Center in 2003 and was renamed again as The Institute of Microbial Chemistry, Hiyoshi in 2010. The current Laboratory of Medicinal Chemistry started in accordance with the transfer to the new research building of The Institute of Microbial Chemistry in 2015. Since its establishment, we have continuously conducted studies on the synthetic chemistry of antibiotics.

テーマ / Theme

- | | |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1) アミノ配糖体抗生物質の合成研究 2) 新規マクロライド系抗生物質の開発 3) 新しい抗結核薬 CPZEN-45 の創製 4) リポペプチド系抗生物質トリプロペプチンCの開発研究 | <ol style="list-style-type: none"> 1) Synthetic study of aminoglycoside antibiotics 2) Development of new macrolide antibiotics 3) Discovery of a novel antituberculosis drug CPZEN-45 4) Synthetic study of lipopeptide antibiotic Tripropeptin C derivatives |
|--|--|

テーマ概要 / Theme Outline

1) アミノ配糖体抗生物質の合成研究

当研究所ではカナマイシン耐性菌の薬剤耐性機構の研究に基づいて、耐性菌に有効な多くの誘導体の合成が行われてきた。この一連の研究によって、耐性菌に対して有効な誘導体の構造をデザインし、合成する道が開かれた。さらに、糖化学における基礎的な各種デオキシ化反応、各種フッ素糖の合成法や位置選択的なアミノ基の保護法などの研究を通じ、抗菌化学療法剤ジベカシンや我国初の抗メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 薬アルベカシンの開発などの成果を挙げている。

また、設立時のカナマイシン類を始めとして、代表的アミノ配糖体抗生物質であるストレプトマイシンやネオマイシンCなどの全合成を達成している。

最近では、副作用が軽減され、抗菌活性が強化された第4世代のカナマイシン誘導体である2-OH-ABKの創製に成功している。本物質は、その優れた特性から重症細菌感染症治療におけるコンビネーション療法の軸となる薬剤に発展することが期待されている。

1) Synthetic study of aminoglycoside antibiotics

We have synthesized a large number of kanamycin derivatives based on the drug resistance mechanisms of kanamycin-resistant bacteria and examined their antibacterial activity against resistant strains. Our on-going studies have led the way for designing and synthesizing aminoglycosides with improved activity against resistant bacteria. Furthermore, basic studies of sugar chemistry, such as deoxygenation and fluorination, and regioselective protection of the amino or hydroxyl groups of aminoglycosides have been conducted at this institute. Through these studies, we have succeeded in developing the antibacterial chemotherapeutic agent dibekacin and the anti-MRSA drug arbekacin. In addition to kanamycins, many aminoglycoside antibiotics, such as streptomycin and neomycin C, were completely synthesized at this institute.

Recently, we synthesized a fourth generation kanamycin derivative, 2-OH-ABK, displaying less toxicity and excellent antibacterial activity. This compound is expected to develop as a core drug in combination therapy against severe infectious diseases because of its excellent properties.

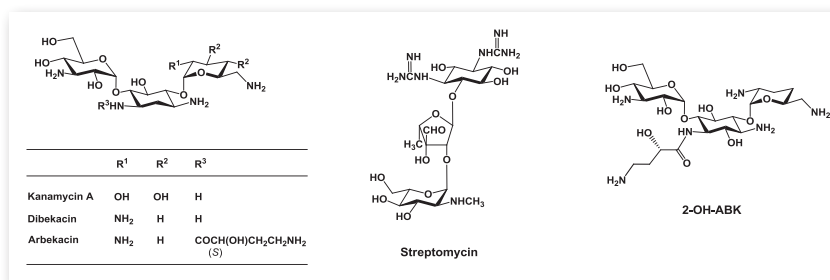


Fig.1 アミノ配糖体抗生物質
Structures of aminoglycoside antibiotics.

2) 新規マクロライド系抗生物質の開発

我々は過去30年以上に渡りマクロライド系抗生物質の化学修飾を精力的に進め、グラム陰性菌にも良好な抗菌力を示す誘導体を多数合成してきた。最近合成されたタイロシン誘導体のチルジピロシンは、牛の呼吸器感染症の原因菌であるパスツレラ菌などに対して選択的に強い抗菌活性を示すことが見出された。本物質は肺への移行性に優れ、自然感染した牛の肺炎に対しても既存薬より優れた治療効果を示したことから開発が進められ、2013年より抗菌動物薬(商品名: Zuprevo)として世界的規模での販売が開始された。

2) Development of new macrolide antibiotics

Our institute has undertaken extensive studies on the chemical modifications of 16-membered macrolide antibiotics. This research has led to the development of semisynthetic macrolide antibiotics that are remarkably active against Gram-negative bacteria, although standard macrolide antibiotics are inactive against them.

Recently, tildipirosin (20, 23-dipiperidinomycaminosyl tylosin) was derived from tylosin in our laboratory and was found to exhibit strong antimicrobial activity against *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida*, which cause bovine respiratory disease (BRD). In a joint development project (duration, six years) with a foreign pharmaceutical company, this compound was proved to be safe and effective against bovines with pneumonia in the field tests conducted in Europe and the United States. This compound was marketed on a global scale from 2013 as an antimicrobial animal drug (brand name, Zuprevo).

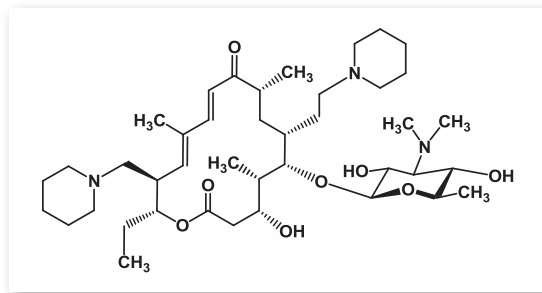


Fig.2 チルジピロシンの構造
Structure of tildipirosin.

3) 新しい抗結核薬 CPZEN-45 の創製

結核は、世界三大感染症（結核、HIV、マラリア）の一つであり、世界中でおよそ20億人が感染しており、毎年150万人以上が死亡している疾病である。最近の多剤耐性結核（MDR-TB）、有効な薬剤が皆無である超多剤耐性結核（XDR-TB）、およびエイズ患者にみられる難治性結核の増加は、世界の人々の健康にとって非常に深刻な問題となっている。

2003年、微生物化学研究所において結核菌に有効な物質としてリボヌクレオシド系化合物のカプラザマイシン類が放線菌の代謝産物中より発見された。我々はカプラザマイシンの広範な構造活性相関研究を開始し、より一層の優れた抗菌力と物性を示す誘導体CPZEN-45の創製に成功した。本物質は感染動物モデルを用いた試験において超多剤耐性結核菌に対しても優れた有効性を示した。作用機序解析により、CPZEN-45は細胞外壁の生合成に関与する酵素WecAを阻害することが明らかとなった。この作用機序は臨床で使われている他の抗結核薬とも異なることから、既存薬に耐性を示す結核菌の多くに有効であることが期待できる。

現在、抗多剤耐性結核菌薬としての開発を目指してCPZEN-45の前臨床研究が進められている。

3) Discovery of a novel antituberculosis drug CPZEN-45

Fifty years after the first tuberculosis (TB) drugs were introduced, TB remains one of the deadliest human diseases, killing over 1.5 million people worldwide each year. The recent increase in MDR-TB, XDR-TB, and refractory TB in AIDS patients is one of the most important issues for worldwide public health.

In 2003, we discovered the anti-TB antibiotics caprazamycins, which are produced by the Actinomycete strain *Streptomyces sp.* MK730-62F2. Subsequently, we found that some of the derivatives from caprazamycin exhibited potent and selective activities against *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv *in vitro* and have excellent water solubility, which is superior to the parent compound. In particular, CPZEN-45 exhibited good activity against MDR- and XDR-TB strains *in vitro* and showed excellent therapeutic efficacy in the treatment of mice infected with XDR-TB.

Analysis of the mode of action revealed that CPZEN-45 exhibits antitubercular activity by inhibiting the activity of the WecA transferase, involved in the biosynthesis of the cell envelope. This mechanism is different from any other currently used remedies, implying that CPZEN-45 would be effective against most of MDR-TB strains. CPZEN-45 is, therefore, undergoing pre-clinical trials as a drug against multidrug-resistant TB.

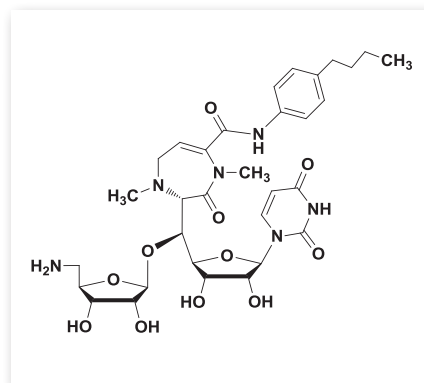


Fig.3 CPZEN-45の構造
Structure of CPZEN-45.

4) リポペプチド系抗生物質トリプロペプチンCの開発研究

多剤耐性菌の出現とその広範囲への拡散は細菌感染症の治療をますます困難にしている。特に、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）とバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）は院内感染において深刻な問題となっている。そのため、これ等の薬剤耐性菌に対して新しい作用機序で効果を示す有効な薬剤の開発が緊急の課題となっている。

当研究所において天然より発見された新規リポペプチド系抗生物質トリプロペプチンCは既存薬とは異なる機序で細胞壁合成を阻害し、MRSAやVREに対して良好な抗菌活性を示す。我々はトリプロペプチンCをリード化合物として、臨床応用が期待される誘導体の創製を目標に、その構造活性相関研究を鋭意進めている。

4) Synthetic study of lipopeptide antibiotic Tripropeptin C derivatives

The emergence and widespread frequency of multiple drug-resistant bacteria have made the treatment of bacterial infections increasingly difficult. MRSA and VRE have been an exceptionally serious problem in nosocomial infections. Therefore, the development of effective drugs having a new mode of action against these drug-resistant pathogens is urgently required.

Tripropeptin C for example, a novel cyclic lipopeptide antibiotic, was found to be a promising novel class of antibiotic for the treatment of MRSA and VRE because of its excellent antibacterial activity and novel mechanism of action. Structure-activity relationship studies of Tripropeptin C are being conducted to produce promising derivatives.

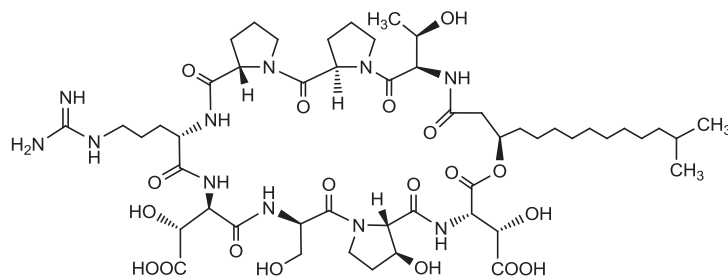


Fig.4 トリプロペプチンCの構造
Structure of tripropeptin C.

分子構造解析室

Laboratory of Molecular Structure Analysis

メンバー / Member

上席室長：澤 竜一
メンバー総数：7名

Laboratory Head : Ryuichi Sawa
Number of Members : 7

分子構造解析室では、主として核磁気共鳴 (NMR)、質量分析 (MS) あるいは単結晶 X 線回折などの分析手法を用いて様々な生物活性物質あるいはその誘導体、合成化合物の構造解析を行っている。

At the Laboratory of Molecular Structure Analysis, we use analytical apparatus such as nuclear magnetic resonance (NMR), mass spectrometry (MS), and X-ray crystal structure analysis for the structural analysis of a wide range of biologically active substances found in assay systems and also derivatives of these substances and synthetic compounds.

テーマ / Theme

- 1) 微生物代謝物のメタボローム解析
- 2) 微酸化化合物の再評価による新たな有用性の開発

- 1) Metabolome analysis of microbial secondary metabolites
- 2) BIKAKEN products-repositioning and reproducing

テーマ概要 / Theme Outline

1) 微生物代謝物のメタボローム解析

微生物由来の二次代謝産物は、構造的・作用的に多種多様で化合物の宝庫と言われ、多くの生物活性物質が同定されている。一方でこれまで長年にわたる生理活性物質の探索においてきわめて多くの種類の物質が発見されてきたことから、従来の研究手法による新規活性物質の発見は非常に困難となってきた。我々は高精度 LTQ Orbitrap LC-MS を駆使する微生物培養液中のターゲット・ノンターゲットスクリーニング分析を推進し、既知物質迅速同定およびそれに基づいた効率的な新規生理活性物質の探索に取り組んでいる。

1) Metabolome analysis of microbial secondary metabolites

Microbial secondary metabolites have diverse chemical structures and biological activities. On the other hand, the discovery of new bioactive substances has become very difficult because of the numerous types of materials that have been found by intensive screening over a long period of time. We have carried out the very small amount dereplication system and an effective search of new bioactive substance has been conducted by the target-non target screening analysis using high resolution high accuracy apparatus of LTQ Orbitrap LC-MS.



Fig.1 JEOL ECZ600R



Fig.2 Bruker AVANCE III 600



Fig.3 Thermo Fisher Scientific LTQ Orbitrap

2) 微酸化化合物の再評価による新たな有用性の開発

微酸化で発見された天然化合物を新たな評価方法で新しい有用性について研究している。現在、抗原虫活性を指標にした微酸化化合物の再評価を行い、新たな有用化合物の開発を進めている。さらに原虫感染症の治療および予防につながる有効なターゲットの探索を質量分析および顕微鏡観測によって行っている。

2) BIKAKEN products-repositioning and reproducing

We study new utility of BIKAKEN products by new approach and evaluation. In the current study, we reevaluate the new ability of BIKAKEN products by an index of anti-protozoan activity. We also identify the protozoan targets for the development of the infectious disease-treatment and prevention by using MS analysis and microscopes observation.

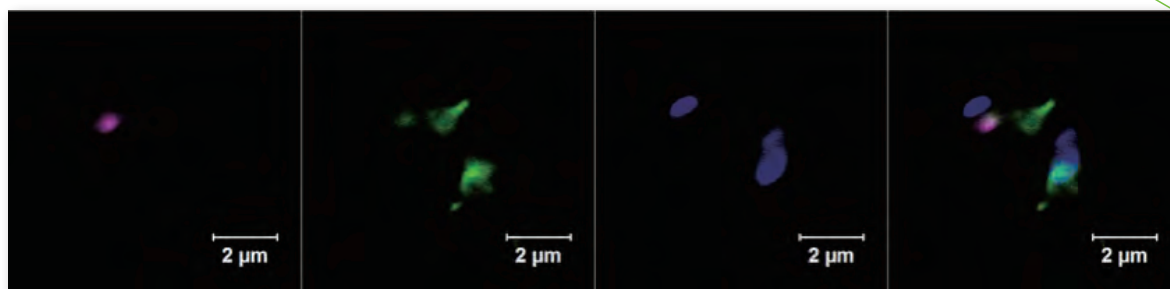


Fig.4 間接蛍光抗体染色による原虫の細胞小器官の観測 (紫, COPI-delta/ 緑, GRIP/ 青, DAPI)
Observation of intracellular organelles in a protozoa by IFA (Purple, COPI-delta/ green, GRIP/ blue, DAPI)



微生物化学研究所（微化研）

〒141-0021
東京都品川区上大崎 3-14-23
Tel: 03-3441-4173
Fax: 03-3441-7589
office@bikaken.or.jp
JR 山手線、東急目黒線、東京メトロ南北線、都営地下鉄三田線 各線 目黒駅より徒歩 15 分
JR 山手線、東急池上線、都営地下鉄浅草線 各線 五反田駅より徒歩 10 分

Institute of Microbial Chemistry

3-14-23 Kamiosaki, Shinagawa-ku, Tokyo 141-0021
Tel: +81-3-3441-4173 / Fax: +81-3-3441-7589
office@bikaken.or.jp

Access

15min walk from Meguro Station on the following lines: JR Yamanote Line, Tokyu Meguro Line, Subway Namboku Line and Subway Mita Line.

10min walk from Gotanda Station on the following lines: JR Yamanote Line, Tokyu Ikegami Line and Subway Asakusa Line.



微生物化学研究所沼津支所

〒410-0301
静岡県沼津市宮本 18-24
Tel: 055-924-0601
Fax: 055-922-6888
numazu@bikaken.or.jp
JR 沼津駅南口 富士急バス 2 番乗場 富士行き (約 30 分) ニューウェルサンピア沼津下車 徒歩 5 分
JR 沼津駅より、タクシー 20 分、JR 三島駅より、タクシー 30 分

Institute of Microbial Chemistry, Numazu

18-24 Miyamoto, Numazu-shi Shizuoka 410-0301
Tel: +81-55-924-0601 / Fax: +81-55-922-6888
numazu@bikaken.or.jp

Access

Take a taxi from JR Numazu Station (20min ride) or JR Mishima Station (30min ride).

Take Fujikyū Bus for Fujitsu at JR Numazu Station (30min ride) and get off at New-Wel-Sunpia-Numazu Bus Stop.
5min walk from the Bus Stop.



梅澤濱夫記念館

Hamao Umezawa Memorial Museum

梅澤濱夫記念館 目黒 (HUM)

Hamao Umezawa Memorial Museum Meguro (HUM)



$H_2NO_3 + CO_2 = H_2O_2 + NO_5$

$NH_3 + FE_2H_3CO_4H = NH_5 - CO_2FE_3$



梅澤濱夫博士

ごあいさつ

抗生物質の発見は、人類にとって20世紀最大の恩恵をもたらせた発見であると言われております。ペニシリンをはじめとして多種多様な抗生物質は、伝染病として恐れられていた多くの細菌性の感染症から人類を救い、医療に革命をもたらしました。当財団の創始者、梅澤濱夫博士は、ペニシリンを日本で最初に生産した研究を端緒として、新規抗生物質の探索研究に着手し、ストレプトマイシン耐性の結核菌に有効なカナマイシンを発見するなど、1940年代後半から40年以上にわたって次々と新しい研究領域を開拓し、抗生物質の研究分野において世界のリーダーでありました。イネのいもち病の防除薬であるカスガマイシン、制がん抗生物質ブレオマイシン、免疫促進物質ベスタチン等を含む、70品目を超える抗菌抗生物質、40品目を超える制がん抗生物質、50品目を超える酵素阻害物質、数品目の免疫系に作用する物質を発見し、医療に貢献するとともに、医学、薬学、化学、農学など関連科学の発展に大きく寄与されました。

当財団は1988年に梅澤濱夫博士の偉業を讃え、その遺志を継承するとともに、当財団の事業として「疾病の予防および治療に関する微生物産物の知識」を普及するために、博士の業績を物語る品々を保存・展示する梅澤濱夫記念館を世田谷区玉川に設置いたしました。以来30年の間に、博士の独創的で、時代の要求に応える医薬品開発の足跡をたどり、またその遺志を継承するために多くの見学者が来訪されました。この度、新研究棟が建設されたことを機会に、さらに多くの方々にわが国における抗生物質研究のパイオニアである梅澤濱夫博士をご紹介しますとともに、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新研究棟隣接地に開設いたしました。

私どもは、梅澤濱夫博士の遺志に従って微生物産物および関連物質などに関する研究に精励し、人類の福祉に寄与するとともに、学術の振興を図る所存でございます。皆様のご指導とご支援を賜りますようよろしくお願い申し上げます。

2017年8月1日

公益財団法人微生物化学研究会
理事長 柴崎正勝

Chairman's Message

The discovery of antibiotics in the 20th century is among the most remarkable achievements with extensive benefits to mankind. A wide variety of antibiotics are now available to treat previously fatal bacterial infections, revolutionizing medical care.

Dr. Hamao Umezawa began research on new antibiotics in the 1940s, producing the first penicillin in Japan and later discovering kanamycin, the first broadly effective agent against streptomycin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infection. In addition, he pioneered the use of antibiotics as anticancer agents. From the latter half of the 1940s, he developed entirely new research fields for over 40 years while remaining a world leader in antibiotics research. In addition to kanamycin, he discovered more than 70 antimicrobial antibiotics including arbekacin and josamycin, more than 40 anticancer antibiotics including bleomycin and aclarubicin, more than 50 enzyme inhibitors including leupeptin, pepstatin and antipain, the antibiotic and antifungal agent kasugamycin which has been used to prevent rice blast disease, and several immunomodulators including ubenimex.

Through these discoveries, he made substantial contributions not only to medicine but also to basic pharmacology, biochemistry, and agriculture. Furthermore, Dr. Umezawa developed a logical research pathway to obtain new effective compounds based on bacterial resistance mechanisms. In particular, while studying the kanamycin resistance mechanism, he discovered inactivating mechanisms mediated by phosphotransferases and acetylases. Based on this result, he synthesized dibekacin, an antibiotic impervious to these enzymes. He also succeeded in developing arbekacin, which overcame dibekacin resistance by adenylation.

Dr. Umezawa believed that research on therapeutic drugs is “research that decides that there should be an answer to a question that does not know whether there is an answer.” He developed medicines that responded to current demands and provided a research path for others to follow. Dr. Umezawa established the Institute of Microbiological Chemistry in 1962, and in the decades since, he and many colleagues have immensely contributed to the advancement of medicine and life sciences, particularly in the field of antibiotics research through its organizational strength. We honor Dr. Umezawa's legacy by continuing to develop new antimicrobial agents and related compounds for diseases without effective treatments, such as drug-resistant tuberculosis, multidrug-resistant gram-negative bacteria, and viral and protozoal infections. Through these efforts, our institute continues to promote scientific achievement and human welfare.

*Masakatsu Shibasaki,
Chairman of the Board of Directors*

梅澤濱夫博士の生涯

1. 研究黎明期(1914-1945)

2つの大戦、時代の渦に翻弄されながら、黙々と己を磨き、医学の道へと遙進した濱夫青年。その道の先にはペニシリン、そして新しい抗生物質との出会いが待っていました。

1914年 0歳

産声は、小浜から

10月1日、7人兄弟の第3子（次男）として福井県小浜市に生まれる。濱夫の名前は、故郷・小浜に由来。梅澤家は代々医者の家系で、父の純一も小浜病院長を務めるなど優れた医師であった。

1919年 5歳

さわぐ、医家の血

父・純一の病院でX線装置を見る機会を得る。看護師がお金を胸ポケットに入れたまま、お金のX線映像を見せようとしたが、父が止めに入る。濱夫少年にとって、X線の危険とレントゲンという名前を心に焼き付かせる出来事となった。

1923年 9歳

英国婦人との日々

父・純一が札幌鉄道病院長に任命されたのを機に、家族で札幌へ移住。小学3年の終わり頃から1年半ほど、ノートンという英国婦人に週に一度、英語を学び、この習得が後の研究の大きな助けとなった。

1931年 17歳

恩師との出会い

東京の武蔵高校に入学。ドイツでコロイド学の権威・フロインドリッヒ教授の下にいた物理化学の玉虫文一教授から、化学研究の手法などを学ぶ。明晰で正確な研究と、研究の中から真実を発見する能力はこの時に形成された。

1933年 19歳

医学への第一歩を踏み出す

東京帝国大学医学部に入学。最も苦手とした科目は解剖学で、死体解剖に食欲が減退し、他学部に移りたいと思い悩んだが、2ヶ月ほどで慣れ、医学の道へと邁進した。

1937年 23歳

病原細菌との奮闘

東京帝国大学医学部を卒業。同大学の細菌学教室に入り、細菌の取り扱い方などを学ぶ。7月に医師免許証を取得。10月からは、中国・上海でのコレラ蔓延に伴い、帰還兵のために設置された山口県下関検疫所へ。半年にわたり毎日1,000検体もの顕微鏡検査を続けたため、左目より右目が小さくなってしまふ。

1941年 27歳

デュボス博士への傾倒

千葉県習志野の陸軍病院に召集されていた濱夫は、デュボス博士の論文（1939年）を読み、抗生物質に興味を抱き、独自に研究をスタート。微生物の発育を阻止する土中の放線菌の研究に没頭し、放線菌が抗菌物質を作ることを独自に発見する。

1943年 29歳

潜水艦がもたらした奇縁

4月、召集解除され、東京帝国大学医学部細菌学教室の助手に就任。11月、陸軍軍医学校の稲垣克彦軍医少佐の誘いを受け、同校研究部のメンバーに。12月、ドイツから潜水艦で持ち帰られた臨床雑誌の「微生物から得られた抗菌性物質」というキーゼ博士の総説が偶然目に止まる。英国で「ペニシリン」の研究が進んでいることを知り、濱夫は「ペニシリン」の虜に。総説の翻訳も引き受ける。

1944年 30歳

国産ペニシリンをめざして

1月、稲垣少佐が、濱夫が翻訳したキーゼ博士の総説を手に、「ペニシリン」の必要性を軍医学校の幹部に進言。時を同じくして、新聞に「チャーチル首相、命びろい、ズルフォン剤を補うペニシリン」(※のちに誤報と判明)という見出しが躍り、この記事により、ペニシリン研究計画は一気に軌道に。7月、東京帝国大学伝染病研究所の助教授に就任。8月、二度目の召集令状が届くが、軍医学校から梅澤はペニシリン研究のため召集を避けるべきである」との意見が出され、伝染病研究所で研究を続けることに。9月、アオカビを接種して放置した1つの三角フラスコの培養液上にカビが菌膜を形成。凍らせ乾燥させると、黄色い粉末がわずかに出現。欧米でも純粋なものが抽出できなかった時代、640万倍に薄めてもブドウ球菌の発育を阻止する高純度の「ペニシリン」の単離に8ヶ月で成功したことは、まさに画期的な出来事であった。この国産抗生物質第1号は、和名「碧素」として、多くの兵を救うことに。終戦後には、戦時中の日本でのペニシリン研究のすべてをまとめ、占領軍司令部（GHQ）に報告する役を務める。12月、東京帝国ホテルにて三重子夫人と結婚式を挙げる。研究を第一に考え、研究所の人たちにも、その日が結婚式であることを知らせなかった。

The Life and Science of Dr. Hamao Umezawa

1. Upbringing and Early Research (1914–1945)

Despite the turbulent times of two world wars, in his youth, Hamao focused on a life dedicated to medicine. Eventually, this journey would lead to pioneering work on the production of penicillin, the isolation of new antibiotics and anticancer agents, and early work on antibiotic resistance mechanisms. In addition to numerous national and international science prizes, Hamao is considered the father of Japanese antibiotic research.

1914—Entering the world at Obama

Hamao was born on October 1, 1914, in Obama City, Fukui Prefecture, as the third child (second son) of seven siblings. His name, Hamao, comes from his birthplace Obama. The Umezawa family comes from a long line of doctors, and his father, Junichi, was an excellent doctor who served as the head of the Obama Hospital, among other posts.

1919—Stirrings of a medical family in his blood

Young Hamao got the opportunity to see an X-ray machine at his father's hospital. A nurse wanted to take an X-ray of Hamao with money in his pocket so that he could see what it looked like on the X-ray, but his father stopped them. This episode burned the dangers of X-rays and the word "Röntgen" into his young Consciousness.

1923—Days with an English lady

When Hamao's father was appointed Director of the Sapporo Railway Hospital, his family made the move with him. For a year and half from the end of his third year in elementary school, Hamao studied English once a week with an English woman named Ms. Norton. This training would be of great help in his later scientific career.

1931—An influential instructor

Hamao entered the Musashi High School in Tokyo. There, he learned the methodology for chemistry research from the physical chemistry Professor Bunichi Tamamushi, who served under Professor Herbert Freundlich, an authority on colloid science at the Kaiser Wilhelm Institute for Physical Chemistry and Electrochemistry in Germany. This is where Hamao began developing his ability to conduct clear and concise research and to derive the truth from that research.

1933—First steps toward a career in medicine and research

Hamao enrolled in the Faculty of Medicine, Tokyo Imperial University (presently the Faculty of Medicine of Tokyo University). His weakest subject was anatomy, and he lost his appetite after autopsies. He considered transferring to a different faculty, but after 2 months he grew accustomed to it and continued on the road to a medical career.

1937—First battle with pathogenic bacteria

After graduating from the Faculty of Medicine of the Tokyo Imperial University, he joined the University's Bacteriology Laboratory, where he learned how to handle bacteria. He received his medical doctor's license in July of that year. In October, he was sent to the Yamaguchi Prefecture Shimonoseki Quarantine Station that was set up to treat soldiers returning home from the cholera epidemic in Shanghai, China. After 6 months of examining 1,000 samples a day under a microscope, his right eye was smaller than his left eye.

1941—Inspired by Rene Dubos

Hamao, who had been called up to serve in the army hospital at Narashino, Chiba Prefecture, read a paper written by Dr. Rene Dubos, the discoverer of gramicidin, that ignited his interest in antibiotics and led him to begin his own research. He devoted himself to studying soil streptomycetes that inhibited the growth of microbes and to the discovery of antibiotics produced by streptomycetes.

1943—Fortuitous coincidence proffered by a submarine

In April, upon release from the military service, Hamao was appointed assistant in the Bacteriology Program of the Faculty of Medicine, Tokyo Imperial University. In November, he was invited to be a Research Department member by the military doctor Major Katsuhiko Inagaki of the Army Medical School. In December, he read a review paper by Dr. Manfred Kiese of the Pharmakotogischen Institut der Universit Berlin "Chemotherapie mit Antibakteriellen Stoffen aus Niederen Pilzen und Bakterien (Chemotherapy with Antibacterial Metabolite from Fungi and Bacteria)" in a clinical journal brought home to Japan from Germany in a submarine. From this, Hamao learned that research on penicillin was proceeding in England, and became captivated by this substance. He also accepted the assignment to translate the review paper.

1944—Striving to successfully produce penicillin in Japan

In January, Major Inagaki read Hamao's translation of Dr. Kiese's review paper and expressed to the top officers of the Army Medical School the importance of penicillin. At the same time, Hamao noticed a headline in the paper that read "Prime Minister Churchill escapes death, penicillin supplements sulfonamides" ("it was later learned that this was a misreport), and this article jumpstarted his penicillin research plan. In July, he was appointed assistant professor in the Communicable Diseases Laboratory of the Tokyo Imperial University. In August, he received his second military call-up order, but the Army Medical School issued an opinion that "Umezawa should not be called up so that he can focus on penicillin research", which allowed him to continue working in the Communicable Diseases Laboratory. In September, after only 8 months in the laboratory, he observed a velum formed on the liquid of a conical flask culture inoculated with blue mold. After freezing and drying the velum, a small amount of yellow powder appeared. At a time when no Western laboratory had isolated a pure form of penicillin, Hamao had succeeded in isolating a highly pure sample that could prevent staphylococcal growth even when diluted by 6.4 million times. This antibiotic, the first produced in Japan, was given the Japanese name "Hekiso" (meaning substances made by blue fungi) and was administered to many soldiers. After the war ended, Hamao was assigned to collect all the penicillin research conducted in Japan during the war and report it to the US Military General Headquarters (GHQ). In December, he married his wife Mieko at the Tokyo Imperial Hotel. However, even the people in the laboratory did not know he was getting married that day, such was his dedication to research.

2. 魔法の弾丸・抗生物質を求めて (1946-1986)

終戦後、本格的に抗生物質を探す旅へと踏み出した濱夫。そして導かれるように、黄金色に輝く放線菌が産生する、運命の物質との邂逅へと突き進んでいきます。

1946年 32歳

ペニシリン普及への尽力

8月、ペニシリン学術協議会が設立。濱夫は幹事となり、培養と乾燥の2つの専門部会を管掌する。11月、GHQが招いたフォスター教授により、「ペニシリン」の工業生産の指導が行われ、濱夫は生産技術と品質管理の真髄を学ぶ。

1947年 33歳

国からのミッション

諸外国が研究の場を民間へ移すなか、日本では公的研究機関に新しい抗生物質を発見するよう国の要請があり、新設の国立予防衛生研究所に抗菌性物質部(1952年抗生物質部に名称変更)が誕生。濱夫は初代の部長に就任し、新規抗生物質の探索研究に精力的に取り組んだ。3ヶ月後には、日本の土壌から「ストレプトマイシン」を生産する放線菌を発見する。

1949年 35歳

日本最初の新規抗生物質を発見

全国の土壌を探索するなか、わが国最初の新規抗生物質「フラジオマイシン」、世界で最初の抗真菌性抗生物質「オーレオスリシン」を発見。皮膚・目などの局所感染症に用いられる「フラジオマイシン」は、ワクスマン博士が発見した「ネオマイシン」と同一物質であるが、濱夫の方が2ヶ月先に発見していた。

1950年 36歳

研究の新しい風に吹かれて

抗生物質や生化学の研究所を視察するため、初の海外、アメリカへ。「ストレプトマイシン」の発見者ワクスマン博士やがん病理の木下良順博士らと面会。病理学に生化学が採り入れられ始めた頃で、木下博士が研究を生化学的に運ぼうとする姿は印象的だった。

1951年 37歳

死の病、結核の完治をめざして

難聴など副作用が強かった「ストレプトマイシン」に代わる新しい結核薬の開発へ、放線菌が産生する抗生物質で結核菌などの抗酸菌の発育を阻止し、塩基性かつ水溶性で毒性が少ない物質を探し始める。

1955年 41歳

大発見への萌芽

長野県の土壌から分離された放線菌が、抗酸菌607号などの発育を阻止する物質を生産することを発見。精製した粉末は、マウスに注射しても死亡しないことが判明する。

1957年 43歳

カナマイシンの発見

第1回目の培養で、30gほどの純粋な物質の採取に成功。生産菌が黄金色であったことから、「カナマイシン」と命名した。以降、世界中の専門医により研究され、「抗生物質に抵抗性を示す耐性菌」に広く有効であったため、高い評価を受ける。この発見を契機に、多くの国産抗菌薬が相次いで開発されていった。

1958年 44歳

微生物化学研究会の設立

橋本龍伍厚生大臣(当時)は、濱夫たちの「カナマイシン」の研究成果を新たな研究に再投資するため、「カナマイシン」の特許料を基金とした財団を作することを勧め、財団法人微生物化学研究会が設立。濱夫は理事長に就任する。

1962年 48歳

文化勲章受章の荣誉に輝く

東京都品川区上大崎の地に、微生物化学研究所(微化研)を建設。濱夫は所長に就任し、自由な研究所を持ちたいと願った夢が実現する。抗生物質研究の功績が認められ、朝日賞、日本学士院賞、文化勲章と荣誉が続く。

1964年 50歳

カスガマイシンの発見

奈良県春日大社の土壌から得た放線菌の培養液中に、稲の疫病「いもち病」に著しく有効な抗生物質を発見。採取地名にちなんで「カスガマイシン」と命名した。以降、水銀に変わる毒性の低い農薬として1年間に100トン以上使用され、米作への「いもち病」の被害は抑えられた。

1964年 50歳

ジョサマイシンの発見

山之内製薬株式会社との共同研究で、高知県の土壌の放線菌から、吸収が良く高い血中濃度が得られる物質「ジョサマイシン」を発見。グラム陽性菌とマイコプラズマに強い抗菌力を示すと同時に、胃腸障害の頻度が低いため、1970年頃から広く使用されるようになった。

1967年 53歳

耐性機構の謎に挑む

カナマイシン耐性菌の出現を受け、耐性メカニズムの研究を開始する。アメリカの科学雑誌「サイエンス」に耐性菌が産生する酵素により不活化されたカナマイシンの構造に関する論文を発表。ウィーンで開かれた国際化学療法学会で特別講演に採り上げられ、講演後「初めて聴いた重要な発見だ」と称賛を受ける。

1969年 55歳

耐性菌に有効な物質を求めて

耐性菌により不活化されない「カナマイシン」の合成へ。有機合成化学者で慶應義塾大学教授であった兄の純夫とともに、カナマイシン誘導体の合成研究を開始。また同時期、国際化学療法学会の副会長を務め、東京での第6回国際化学療法会議を主催する。

1971年 57歳

ジベカシンの創製

兄・純夫とともに、「ベカナマイシン」を原料として、緑膿菌を含む耐性菌に広く有効なカナマイシン誘導体(ジベカシン)の合成に成功。1975年に発売され、耐性菌を含むグラム陽性菌・陰性菌による感染症の臨床的治療に広く使用された。

1973年 59歳

アルベカシンの創製

カナマイシン耐性菌に有効な「ジベカシン」を原料に、ジベカシン耐性菌にも有効な「アルベカシン」の合成に成功。わが国初となる抗メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)に有効な抗菌抗生物質として、1990年に承認・発売された。

1980年 66歳

大きな吉報、届く

パウル・エールリヒ賞(ドイツ)を受賞。近代治療医学史上最大の偉人エールリヒ博士が創案した化学療法研究の領域で35年以上もの間、取り組んできた濱夫にとつて、感慨深い受賞となった。

2. In Search of a Magic Bullet: Antibiotics (1946–1986)

After the war, Hamao could finally focus on the discovery of new antibiotics. As if guided by destiny, his work led to the discovery of several substances produced by the glimmering golden streptomycetes, including kanamycin.

1946—Efforts to make penicillin widely available

The Japan Penicillin Research Association was established in August of that year. Hamao became the director and oversaw the two special committees on cultivation and drying. In November, guidance on the commercial production of penicillin was provided by Dr. Jackson Foster of Merck Research Laboratories in New Jersey, who was invited to Japan by GHQ. From him, Hamao learned the details of antibiotic production technology and quality control.

1947—Development of new antibiotics as a national mission in Japan

As many countries shifted their antibiotics research to the private sector, Japan made it a national objective for public research institutions to discover new antibiotics. Thus, the Department of Antibacterial Substances (changed to the Department of Antibiotics in 1952) was created in the newly established National Institute of Health. Hamao was appointed as the first department head and devoted himself to the discovery of new antibiotics. Three months later, the streptomycete that produces streptomycin was discovered in Japanese soil.

1949—A new antibiotic discovered in Japan

An examination of soils throughout Japan resulted in the discovery of fradiomycin, the first new antibiotic isolated in Japan, and aureothricin, the world's first antifungal antibiotic. Fradiomycin, which is used to treat local infections, such as in the skin and eyes, is the same substance as neomycin, discovered by Dr. Selman Waksman and colleagues at the Rutgers University; however, Hamao discovered it two months before Dr. Waksman.

1950—New wind behind research

Hamao's first overseas trip was to the United States to tour antibiotics and biochemistry laboratories. There, he met with Dr. Waksman, the discoverer of streptomycin, and Dr. Ryojun Kinoshita, who studied cancer pathology, among others. Seeing Dr. Kinoshita working to guide his research in the direction of biochemistry at the time when biochemistry was first being adopted in pathology left a strong impression on Hamao.

1951—Pursuing a cure for tuberculosis, the disease of death

To develop a new anti-tuberculosis medicine to replace streptomycin, which has strong side effects such as hearing loss, Hamao began searching through the substances produced by streptomycetes that would inhibit the growth of mycobacterium such as *Mycobacterium tuberculosis*, but that are also basic rather than acidic as well as water soluble and have low toxicity.

1955—Introduction to the great discovery of kanamycin

Hamao discovered a streptomycete separated from soil at Nagano Prefecture that produced a substance able to inhibit the growth of acid-fast bacteria No.607 as well as other bacteria. It was subsequently demonstrated that mice did not die even when injected with the refined powder.

1957—Discovery of kanamycin

Hamao succeeded in extracting 30 g of the purified substance from the first culture. The producing bacterium has a golden color, so he named the substance "kanamycin" (kana means gold in Japanese). Thereafter, kanamycin was studied by specialists around the world and found to be widely effective against bacteria that showed resistance to other antibiotics. This discovery led to the development of many domestically produced antibacterial drugs.

1958—Establishment of the Microbial Chemistry Research Foundation (MCRF)

The Minister of Health and Welfare at the time, Ryogo Hashimoto, suggested that the funds obtained from the patent royalties for kanamycin be used to create a foundation to reinvest in new research. Thus, the Microbial Chemistry Research Foundation was established with Hamao as director.

1962—Honored with the Japanese Order of Culture

The Institute of Microbial Chemistry (IMC) facilities were constructed in Kamiosaki, Shinagawa Ward, Tokyo. Hamao was appointed director, and finally realized his dream of freely conducting research. In recognition of his achievements in the field of antibiotics research, he was awarded the Asahi Prize, the Japan Academy Prize, and the Order of Culture (all Japanese).

1964—Discovery of kasugamycin

An antibiotic that is remarkably effective against rice blight was discovered by Hamao in the culture liquid of a streptomycete found in the soil of Kasugataisha Shrine in Nara Prefecture. This antibiotic was named "kasugamycin" after the place where the streptomycete was found. Since then, this antibiotic has been used in place of mercury as a low toxicity agricultural antimicrobial. Today, over 100 tons is used annually on rice crops in Japan to suppress the damage caused by rice blight.

1964—Discovery of josamycin

In joint research with Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. (now Astellas Pharma Inc.), Hamao discovered a streptomycete from soil in Kochi Prefecture that produces josamycin, an antimicrobial substance with good absorption that can reach high concentrations in the blood. This antibiotic not only demonstrates a strong antibacterial effect against Gram-positive bacteria and mycoplasma but also reduces the frequency of gastrointestinal damage and thus has been used widely since 1970.

1967—Solving the mystery of kanamycin resistance

With the advent of kanamycin-resistant bacteria, Hamao began researching the resistance mechanism. A paper by Hamao describing the structure of kanamycin following inactivation by enzymes from resistant bacteria was published in the American scientific journal *Science*. He was invited to be a special lecturer at the International Congress of Chemotherapy and Infection held in Vienna, and his presentation was said to be "the first time to hear about this very important discovery."

1969—Search for substances effective against resistant bacteria

Hamao worked to synthesize a kanamycin derivative that would not be deactivated by resistant bacteria. Together with his elder brother Sumio, an organic synthetic chemist and Professor at Keio University, he began synthesizing kanamycin derivatives. During the same period, he served as the Secretary General of the International Society of Antimicrobial Chemotherapy and Infection and presided over the 6th International Congress of Chemotherapy held in Tokyo.

1971—Discovery of dibekacin

Together with his brother Sumio, Hamao successfully synthesized a kanamycin derivative, dibekacin, from bekanamycin that is widely effective against kanamycin-resistant bacteria, including the opportunistic pathogen *Pseudomonas aeruginosa*. Sales of this antibiotic began in 1975 and it is still widely used in some countries for the clinical treatment of infections caused by resistant Gram-positive and Gram-negative bacteria.

1973—Discovery of arbekacin

Hamao successfully synthesized arbekacin from dibekacin, which also proved effective against both kanamycin- and dibekacin-resistant bacteria. In 1990, arbekacin was approved for use as an antibacterial agent against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and sales began that same year. This was the first such development in Japan.

1980—Great news is received

Hamao was awarded the Paul Ehrlich and Ludwig Darmstaedter Prize (Germany). As Hamao had labored for more than 35 years in a field of research launched by Dr. Ehrlich, the preeminent early pioneer in immunology and antimicrobial chemotherapy, this award had profound meaning for Hamao.

3. 未知の領域への挑戦と栄誉 (1951-1986)

「研究は問題を解くことが必要であるが、それ以上に解くことが可能な独創的な問題をつくることが大切である」後年残したこの言葉通り、濱夫は世界の誰もが考えすらしなかった道へと歩み始めます。

1951年 37歳

エールリヒがんとの奮闘

微生物が作るがんの治療薬の研究を、世界に先駆け着手。翌年、アメリカからエールリヒ腹水がんが持ち帰られたと聞き大阪大学を訪問。がん細胞の分与を受け、このマウスのがんに効く物質を探し始める。実験動物を抗腫瘍試験に採用した先駆けであった。

1953年 39歳

ザルコマイシンの発見

エールリヒがんを植えたマウスに1,000株ほどの放線菌の培養液を7日間注射した結果、1株の培養液がエールリヒ腹水がんの増殖を強く抑制し、毒性も少ないと判明。これが、世界初の制がん抗生物質「ザルコマイシン」であった。「ザルコマイシン」は精製に伴い効果が減少したため、製造は中止されたが、制がん抗生物質の探索が、世界的に行われる契機となった。

1954年 40歳

未来を育む活動も

東京大学応用微生物研究所教授を兼任。1961年には著書「抗生物質の話」(岩波書店)を刊行。抗生物質研究者の指導・育成とともに、メディアを通しての啓発活動にも取り組む。

1959年 45歳

フレオマイシンの発見

エールリヒがんの増殖を阻止する制がん抗生物質は見つかるものの、毒性の高いものが多いなか、唯一「フレオマイシン」と名付けた物質は毒性が低く、治療効果が高いため、深く掘り下げることが決定。しかし詳しく調べると、遅延性の腎毒性が認められ、臨床応用は断念する。

1965年 51歳

プレオマイシンの発見

「フレオマイシン」に似ているが、腎毒性が低い物質「プレオマイシン」を発見。DNAを切断する機序を持つこの物質が、扁平上皮がんやホジキンリンパ腫に著効を示すことが判明し、1969年に皮膚がん、頭頸部がんなどを適応症として臨床使用が開始された。

1965年 51歳

酵素阻害剤の研究へ

微生物の生育は阻害せず、動物の特定の酵素を阻害する物質(酵素阻害剤)の探索をいち早く開始。1969年には最初の成果として「ロイペプチン」を発見し、新しい薬理作用を示す医薬品を微生物生産物から得る道を拓く。

1971年 57歳

ナポレオンゆかりの栄誉へ

ナポレオン・ボナパルトによって、文化・科学・産業などの分野における民間人の「卓越した功績」を表彰することを目的に創設されたレジオンドヌール勲章をフランス政府から授与。また、日本の科学技術の発展に貢献した科学者を顕彰する藤原賞も受賞する。

1972年 58歳

がん免疫療法の扉を開く

小さな分子の免疫促進物質の探索研究を竹内富雄、青柳高明、石塚雅章各博士らと続ける。「ジゲトコリオリンB」の抗体産生への影響の研究が端緒となり、身体の免疫機能を高めることで抗腫瘍作用を示す「ウベニメクス」の発見(1976年)へとつながっていった。

1973年 59歳

アクラシノマイシンの発見

長野県の土壌の放線菌から、がん細胞のDNAに結合し、RNA合成を阻害することで抗腫瘍効果を示す物質「アクラシノマイシン(アクラルピシン)」の単離に成功。他の制がん抗生物質に比べて、心臓毒性などが軽減されており、臨床開発も順調に進み、1982年に発売された。

1974年 60歳

ペプロマイシンの創製

日本化薬株式会社とともに、肺への毒性が強い「プレオマイシン」の副作用軽減をめざし、プレオマイシン誘導体の創薬研究を続けるなかで、「ペプロマイシン」の生物合成に成功。肺毒性が軽微なだけでなく、抗がん効果の範囲が「プレオマイシン」より広い特徴があり、1981年に臨床使用が開始された。

1979年 65歳

ピラルピシンの創製

制がん抗生物質である「ダウノルピシン」や「ドキソルピシン」の置換誘導体の化合物から、より副作用の少ない物質「ピラルピシン」を開発。多くのがんに対する有効性が認められ、1988年に発売された。

3. Contributions to anticancer therapy (1951–1986)

True to his words from later years “Research requires solving problems, but it is important to create original problems that provide even greater solutions when solved,” Hamao began a second research path imagined by few others.

1951—Early studies on inhibitors of Ehrlich cancer

Hamao began researching therapeutic drugs for cancers produced by microbes before anyone else in the world. In 1952, he heard that an Ehrlich ascites cancer sample had been brought back to Osaka University from the United States. He was given some of the cancer cells and began looking for substances that would be effective against Ehrlich cell-derived tumors in mice, thus becoming the first person to use animals for antitumor testing.

1953—Discovery of sarkomycin

Hamao injected mice harboring Ehrlich cancer cells with the culture liquid from approximately 1,000 strains of streptomycetes over 7 days and found that the culture liquid from one powerfully inhibited the growth of Ehrlich ascites cancer without severe toxicity. The substance was sarkomycin, the world's first anticancer antibiotic. While sarkomycin production was stopped because refining reduced its effectiveness, this discovery launched a global search for anticancer agents derived from microbes.

1954—Activities to nurture a future generation of researchers

Hamao also served as a professor at the Institute of Applied Microbiology, University of Tokyo. In 1961, he published his first book, “About Antibiotics” (Iwanami Shoten, Publishers). In addition to instructing and nurturing numerous antibiotics researchers, he also conducted educational activities through the media.

1959—Discovery of phleomycin

Although Hamao found many anticancer agents that inhibited the growth of Ehrlich cancer, most of them were toxic. In contrast, phleomycin had high therapeutic efficacy but also low acute toxicity, which led to him studying this substance in greater depth. However, clinical use was terminated because it was found to induce kidney damage.

1965—Discovery of bleomycin

Hamao subsequently discovered bleomycin, which is similar to phleomycin but with lower kidney toxicity. Hamao demonstrated that this DNA synthesis inhibitor is very effective against squamous cell cancer and Hodgkin's lymphoma. Clinical use of bleomycin began in 1969 as a treatment for skin cancer, head and neck cancer, and other cancers. It is listed as an essential medicine by the World Health Organization.

1965—Early research on enzyme inhibitors

Hamao was among the first researchers to begin looking for microbial agents that would inhibit animal-specific enzymes but not the growth of microbes. His first achievement in this area came in 1969 when he discovered the protease inhibitor leupeptin, thus pioneering a way for acquiring medications with new pharmacological effects from microbial products.

1971—Recipient of an award established by Napoleon

In 1971, Hamao received the L'ordre national de la Légion d'Honneur from the French government. This award was established by Napoleon Bonaparte to recognize the “outstanding achievements” of people in the private sector in such fields as culture, science, and industry. He also received the Fujiwara Award, which is given to scientists for their contribution to the development of Japan's science and technology.

1972—Opening the door to cancer immunotherapy

Hamao also conducted research on small molecule immunoenhancers in collaboration with Drs. Tomio Takeuchi, Takaaki Aoyagi, and Masaaki Ishizuka of the IMC. These studies included research into the effects of diketocoriolin B on antibody production and led to the discovery of ubenimex in 1976, a streptomycete-derived protease inhibitor that enhances immune function and has demonstrated antitumor action.

1973—Discovery of aclacinomycin

Hamao succeeded in isolating aclacinomycin (aclarbicin) from a streptomycete found in the soil of Nagano Prefecture, Japan. This substance demonstrates antitumor efficacy by combining with the DNA of cancer cells and inhibiting RNA synthesis. Furthermore, aclacinomycin exhibits much lower cardiotoxicity than many other anticancer antibiotics. After performing well in clinical trials, it was commercialized in 1982.

1974—Discovery of peplomycin

In collaboration with Nippon Kayaku Co., Ltd., Hamao continued his research on bleomycin derivatives with reduced side effects such as lower lung toxicity, and successfully synthesized peplomycin. This substance not only has low lung toxicity but also demonstrates a wider range of anticancer effects than bleomycin. Its clinical use began in 1981.

1979—Discovery of pirarubicin

Hamao developed pirarubicin by screening derivatives of the anticancer antibiotics daunorubicin and doxorubicin. This substance was found to be effective against many cancers but with fewer side effects, and was commercialized in 1988.

4. 日本の抗生物質の父、眠る（72歳）

11月、社会・公共のために長年にわたり功労がある者に授与される勲一等瑞宝章を受章。宮中に参内する。翌月の12月25日、心不全のため永眠。国際化学療法学会は、濱夫の功績を称え、最高学術賞として「Hamao Umezawa Memorial Award(ハマオ・ウメザワ記念賞)」を制定。日本人の名前が冠されている数少ない国際賞の1つであり、大村智博士(2015年ノーベル生理学・医学賞受賞)も受賞者の1人である。



国立予防衛生研究所抗生物質部研究室にて、抗生物質研究に取り組む(1950年代)

Hamao studying antibiotic research at the Laboratory of Antibiotics Division, Japan National Institute of Public Health.(1950's)



微生物化学研究所(微化研)にて、研究指導にあたる(1970年代中頃)

Hamao guiding research the IMC.(mid 1970's)



敬愛するパウル・エールリヒ博士の墓地を訪問(1980年)

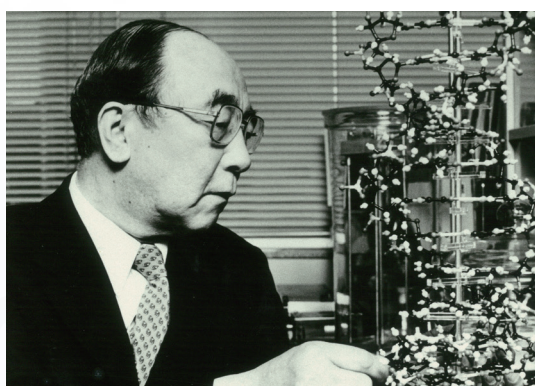
Hamao visiting the cemetery of Dr.Paul Ehrlich who he admired.(1980)

4. The father of Japanese antibiotics passes away at age 72

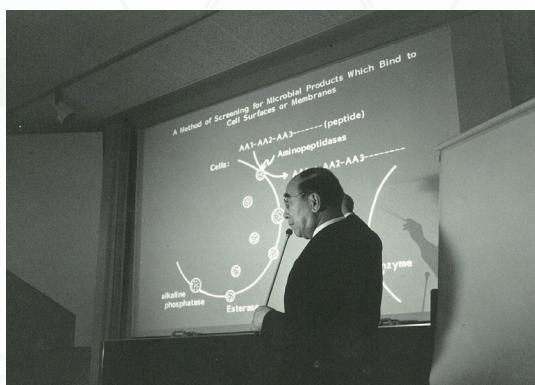
In November of 1986, Hamao was awarded the Grand Cordon of the Order of the Sacred Treasure for his social and public achievements over many years, and was invited to visit the Imperial Palace. He passed away the next month on December 25 from heart failure. In honor of Hamao's achievements, the International Society of Chemotherapy and Infection established the Hamao Umezawa Memorial Award as its highest academic award. This is one of the few international awards to bear the name of a Japanese citizen. Recipients since its inception include Dr. Satoshi Omura, the 2015 Nobel-Prize winner in Physiology or Medicine for the isolation and development of several hundred compounds effective against parasitic infections.



ウィーン郊外にて、土壌サンプリングを行う (1980年)
Soil sampling on the outskirts of Vienna.(1980)



DNA分子模型を用いて薬剤の効果を検討する (1980年頃)
Investigating the effects of drugs using a DNA model.(around 1980)



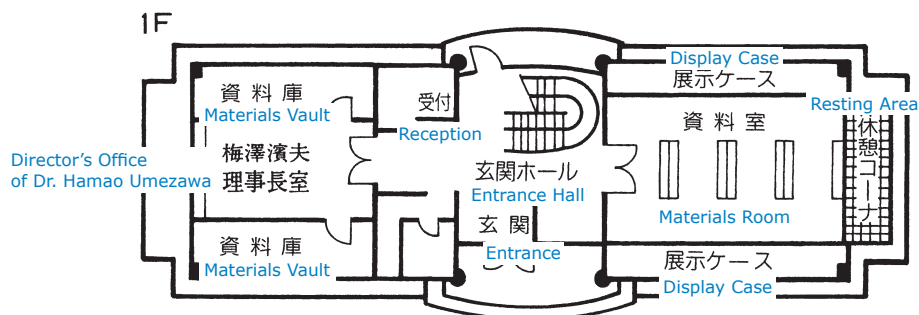
イギリス・オックスフォード大学にて、講演を行う (1981年)
Lecturing at Oxford University in the UK.(1981)

梅澤濱夫記念館（世田谷区玉川）

Hamao Umezawa Memorial Museum (Tamagawa, Setagaya-ku)

当財団は、梅澤濱夫博士の偉業を永く継承するため、その業績を物語る品々を保存・展示する梅澤濱夫記念館を1988年に設立いたしました。展示を通して、昭和の偉大な微生物学者、梅澤博士を皆様にご紹介出来れば幸いです。

The Foundation established the Hamao Umezawa Memorial Museum in 1988 to preserve and display the articles that tell the story of Dr. Hamao Umezawa's work to preserve his great achievements for posterity. It's our pleasure to introduce to you Dr. Umezawa—a great microbiologist during the mid-20th century.



1F

梅澤濱夫理事長室

Director's Office of Hamao Umezawa

微生物化学研究所(微化研)で執務を行っていた理事長室が復現されており、梅澤博士が使用した机、本棚などが当時のまま保存されています。机の上には、様々な論文や試料そして書きかけの原稿などが置かれています。いつ梅澤博士が現れても不思議ではないような雰囲気です。

The director's office where the work of the Institute of Microbial Chemistry (IMC) was carried out has been restored and is preserved as it was during Dr. Umezawa's time including the actual desks, bookshelves, and other articles that he used. Placed on his desk are his research papers, research materials, unfinished manuscripts, and other materials. One can imagine the appearance of Dr. Umezawa.



1F

資料室・資料庫

Materials Rooms/Materials Vaults

資料室では年譜や発見化合物などをパネル展示するとともに、世界中の国、大学や団体から贈られた賞状、勲章、市販された薬のパッケージ、著書、愛用品などを展示しております。文化勲章やレジオンドヌール勲章(仏)などをはじめポール・エールリヒ賞など世界的に著名な賞の賞状、メダル、盾、マントなどがご覧頂けます。

資料庫には梅澤博士執筆の論文原稿、論文別刷、特許関連資料、各種報告書などが保存されています。展示中に劣化が進んだ資料に関してはデジタル化を行い複製品を展示し、オリジナル資料は大切に保管しています。

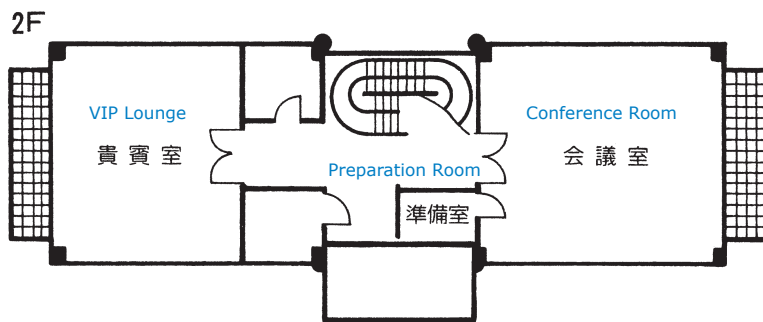
The materials rooms feature display panels showing chronologies, discovered chemical compounds, and other information as well as commemorations and awards received from countries, universities, and organizations from around the world; packages of medicines that were commercialized; books he wrote, items he was fond of, and other articles.

Visitors can view the world-renowned awards, medals, plaques, robes, and other items he was awarded including the Order of Culture (Japan), Legion d'Honneur (France), and the Paul Ehrlich and Ludwig Darmstaedter Prize.

These rooms preserve the scientific paper manuscripts, published papers, patent related materials, and other documents written by Dr. Umezawa.

Materials that have deteriorated while they were on display have been digitized and replicas created for display while the original materials are carefully preserved in storage.





2F

会議室

Conference Room

各種会合、講演会等が開催されます。春には梅澤博士の愛した多摩堤を彩る桜を眺めることもでき、季節の移ろいを感じながら落ち着いた雰囲気の中で会議を行うことができます。スライド投影の設備も整っています。

This is where meetings, speeches, and other gatherings are held. The cherry blossoms that adorn the Tama embankment, so loved by Dr. Umezawa, can be seen from this room. You can engage in a peaceful conference while feeling the seasonal change. Equipment for slide projection is also present.



2F

貴賓室

VIP Lounge

梅澤博士の業績を振り返りながら、静かな時間を過ごすことができます。上品な応接セットが設えられ、壁面は梅澤博士とご親交のあった画家の絵で飾られています。梅澤博士や微生物化学研究所(微化研)の古いアルバムをめくりながら、日本の抗生物質研究の歴史に思いを馳せてください。

You can look back on the achievements of Dr. Umezawa in a relaxed atmosphere in this lounge. An elegant drawing suite is set up inside. The paintings by artists who were friends with Dr. Umezawa adorn the wall. Please take in the history of Japanese antibiotic history while turning over the old albums of Dr. Umezawa and the Institute of Microbial Chemistry (IMC).



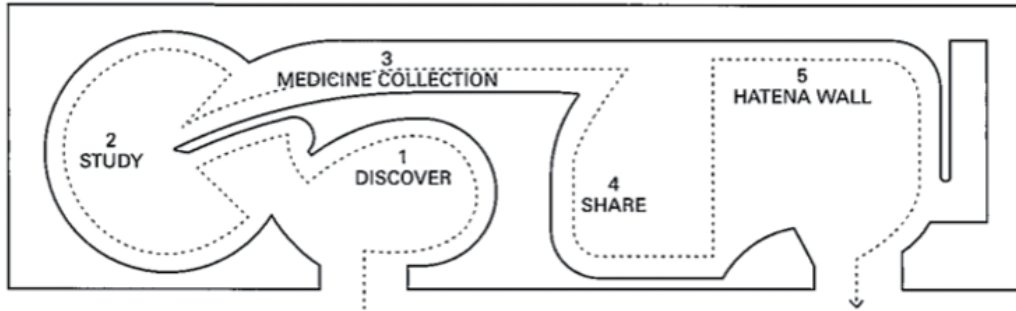
梅澤濱夫記念館 目黒 (HUM)

Hamao Umezawa Memorial Museum Meguro (HUM)

梅澤濱夫記念館に続く施設として誕生したHUMは、梅澤博士の独創的な探求の軌跡を通じて、「微生物と化学が起こす奇跡をもっと近くに」体験できるミュージアムです。

現在そして未来へ、梅澤博士が伝えたかったメッセージが聴こえるでしょうか？

The HUM was created after the Hamao Umezawa Memorial Museum as a museum where visitors can experience “Getting closer to the miracles made possible by microbes and chemistry” by following the ingenious research path taken by Dr. Umezawa.
Can you hear the message Dr. Umezawa is trying to give us for today, and for the future?



1. DISCOVER

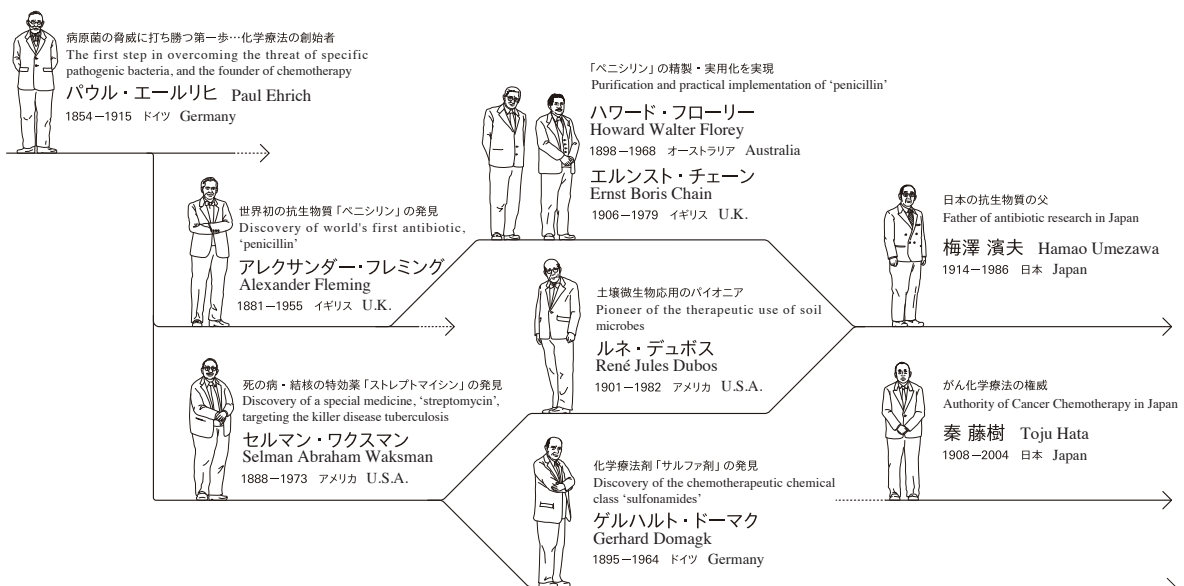
梅澤博士が情熱を注ぎ続けた微生物化学とは何か？ その魅力に
出会えるゾーン。
微生物からの医薬品の開発を解説しています。

What is the microbial chemistry that Dr. Umezawa was so enthusiastic about?
Discover it here.
This area explains the development of pharmaceuticals from microbes.



梅澤博士に至る化学療法、微生物化学研究のリレー

Genealogy of chemotherapy and microbial chemistry research leading to Dr. Umezawa



2. STUDY

梅澤博士の足跡を通じて、微生物化学、抗生物質への理解を深められるゾーン。
梅澤博士の生涯を紹介するとともに、わが国における抗生物質研究の歴史を振り返ります。

This area gives you a greater understanding of microbial chemistry and antibiotics by following the footsteps of Dr. Umezawa.
The life of Dr. Umezawa is introduced and an overview of the history of antibiotics research in Japan is presented.



3. MEDICINE COLLECTION

果てしなき研究の結晶。梅澤博士、微生物化学研究所(微化研)が上市した医薬品を鑑賞できるゾーン。
微化研が現在までに上市した医薬品、動物用医薬品、農薬のパッケージを紹介します。

The results of endless research. This area exhibits the pharmaceuticals that were commercialized by Dr. Umezawa and the Institute of Microbial Chemistry.
Visitors can see some of the packages from pharmaceuticals, veterinary pharmaceuticals, and agricultural chemicals that have been commercialized to date by the Institute of Microbial Chemistry (IMC).



4. SHARE

梅澤博士の功績を未来へどうつなげているか、微生物化学の現在を共有できるゾーン。
微化研で現在行われている研究をTVモニターで紹介しています。

This area shares information regarding the current state of microbial chemistry and how the achievements of Dr. Umezawa link to the future.
TV monitors show some of the microbial chemistry research that is currently being conducted.



5. HATENA WALL

もっとわかる微生物化学へ。心に芽生えた「？」を解決し、知的好奇心をさらに広げるゾーン。
微生物化学に関するみなさまの疑問にQ&A方式でお答えいたします。
ミクロの世界をのぞいてみませんか。

For a better understanding of microbial chemistry: this area answers the pressing questions that may come to mind to further expand your intellectual curiosity.
The questions of visitors regarding microbial chemistry have been answered using a Q&A format. Come join us as we peer into the micro world.



■ アクセス & 問い合わせ Access



梅澤濱夫記念館

〒158-0094
東京都世田谷区玉川 1-3-28
Tel: 03-3441-4173 (微生物化学研究所)
office@bikaken.or.jp

交通手段
東急田園都市線 二子玉川駅より徒歩 8 分

Hamao Umezawa Memorial Museum

1-3-28 Tamagawa, Setagaya-ku Tokyo 158-0094
Tel :+81-3-3441-4173
office@bikaken.or.jp
(Institute of Microbial Chemistry)

Access
8 min walk from Futako-tamagawa Station on the Tokyu Den-en-toshi Line.



梅澤濱夫記念館 目黒 (HUM)

〒141-0021
東京都品川区上大崎 3-14-24
Tel: 03-3441-4173 (微生物化学研究所)
Fax: 03-3441-7589
office@bikaken.or.jp

交通手段
東急目黒線、東京メトロ南北線、都営地下鉄三田線 各線 目黒駅より徒歩 15 分
JR 山手線、東急池上線、都営地下鉄浅草線 各線 五反田駅より徒歩 10 分

Hamao Umezawa Memorial Museum Meguro (HUM)

3-14-24 Kamiosaki, Shinagawa-ku Tokyo 141-0021
Tel :+81-3-3441-4173
Fax:+81-3-3441-7589
office@bikaken.or.jp
(Institute of Microbial Chemistry)

Access
15 min walk from Meguro Station on the following lines: JR Yamanote Line,
Tokyu Meguro Line, Subway Namboku Line and Subway Mita Line.
10 min walk from Gotanda Station on the following lines: JR Yamanote Line,
Tokyu Ikegami Line and Subway Asakusa Line.

