

公益財団法人 発酵研究所寄附講座助成  
2014.10～2020.3

# 微生物二次代謝産物の物理化学的性質に 着目したphysicochemical screeningによ る新規物質の発掘とその実用化研究

北里大学  
北里生命科学研究所  
創薬資源微生物学寄附講座  
特任准教授 中島琢自



北里大学  
Kitasato University  
北里生命科学研究所  
Kitasato Institute for Life Sciences



公益財団法人 発酵研究所  
Institute for Fermentation, Osaka (IFO)

# 創薬資源微生物学寄附講座 研究体制と構成メンバー

北里生命科学研究所

大村創薬グループ

微生物資源

微生物機能研究室  
松本 厚子  
微生物資源研究センター  
野中 健一

菌株提供

生物活性評価

微生物応用化学研究室  
塩見 和朗  
熱帯病研究センター  
岩月 正人

生物活性評価

化合物最適化  
全合成研究

生物有機化学研究室  
砂塚 敏明

合成

創薬資源微生物学 寄附講座

運営責任者: 中島 琢自 特任准教授  
研究顧問: 大村 智 北里大学特別栄誉教授  
コーディネーター: 高橋 洋子 名誉教授  
稲橋 佑起 特任助教 (2015年~2018年)  
松尾 洋孝 特任助教 (2015年~2020年)  
須賀 拓哉 特任助教 (2016年~2017年)

博士課程

木村 徹, 宮野 怜

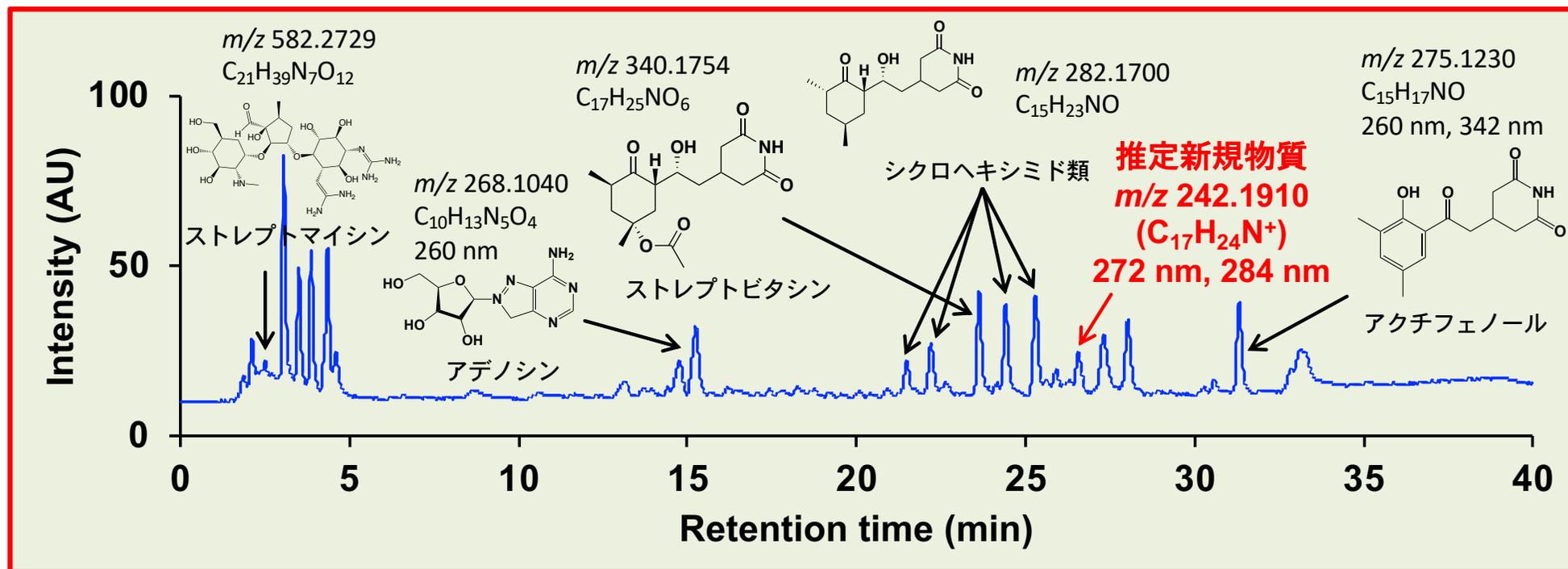
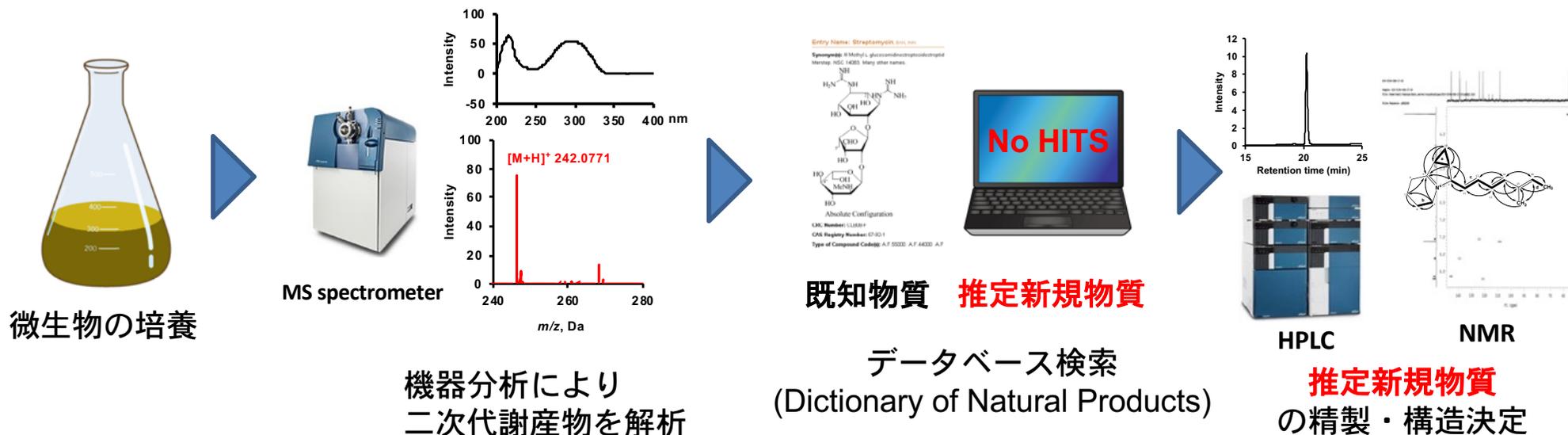
修士課程

伊豆田 祥子, 鈴木 祐輝

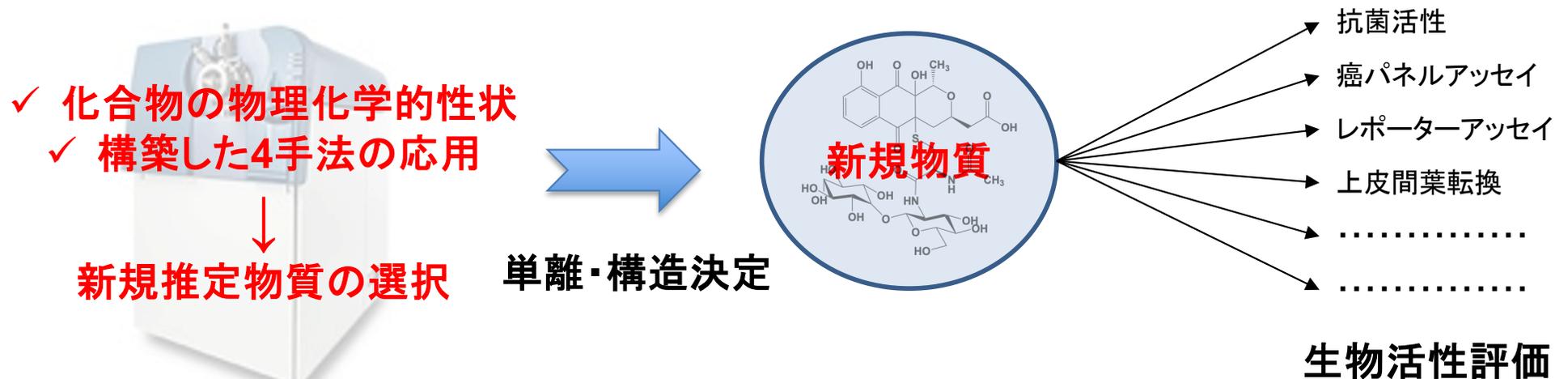
学部

田島 綾乃, 村松 修平, 森下 結衣,  
花牟礼 有羽, 渋谷 泰生, 須田 将弘,  
峠岡 花奈, 林 賢春

# Physicochemical (PC) screening による新規物質の探索の流れ



# PC screening の手法の構築と発見した新規物質



## 1. 主成分分析 (MarkerView) を用いた新規物質の探索

Iminimycin, Nanaomycin, Mumiamicin, Pyrizomicin, Sagamilactam, Pochoniolide など

## 2. 窒素ルールを用いた新規含窒素物質の探索

Trichothioneic acid, Cipralphelin, FKI-7498物質, KF-140物質など

## 3. モリブデン触媒酸化 (トロスト酸化) と LC/MS を利用した含硫黄物質の探索

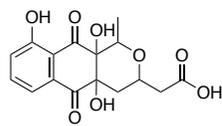
FKI-7961物質, Thioporidiol

## 4. 生体低分子修飾シリカを用いた新規物質の探索

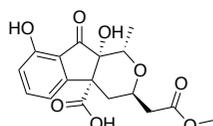
Dipyrimicin, K16-0477B 物質, K16-0389A 物質



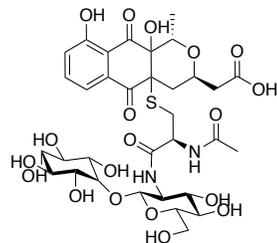
# PC screening で得られた新規物質



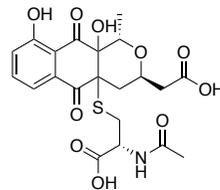
Nanaomycin F (2015)



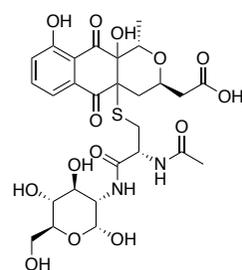
Nanaomycin G (2015)



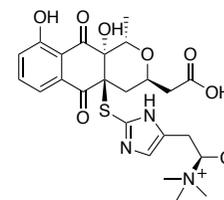
Nanaomycin H (2017)  
EMT inhibitor



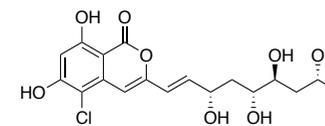
Nanaomycin I (2018)  
EMT inhibitor



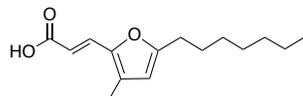
Nanaomycin J (2018)  
EMT inhibitor



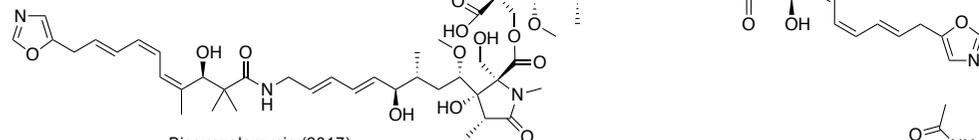
Nanaomycin K (2019)  
EMT inhibitor



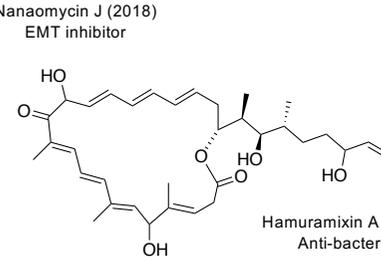
Chaetochiversin C (2020)  
Anti-oxidant



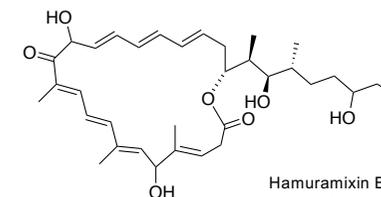
Mumiamicin (2018)  
Anti-oxidant



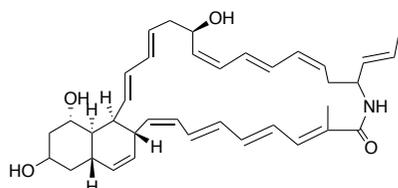
Bisoxazolomycin (2017)  
Anti-bacterial



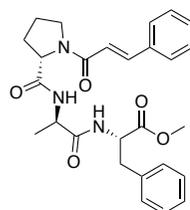
Hamuramixin A (2018)  
Anti-bacterial



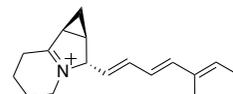
Hamuramixin B (2018)  
Anti-bacterial



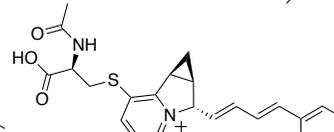
Sagamilactam (2016)  
Anti-trypansomal



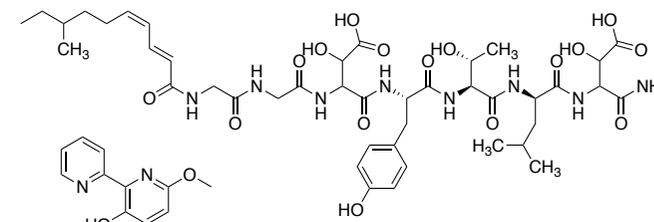
Cipralphelin (2019)  
Anti-oxidant



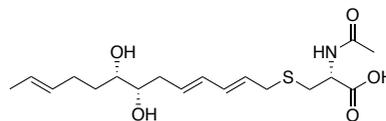
Iminimycin A (2016)  
Cytotoxicity



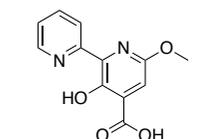
Iminimycin B (2016)  
Anti-microbial



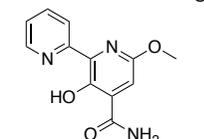
Sarpeptin A (2019)



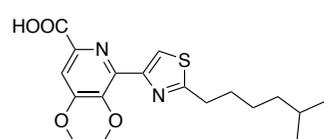
Thioporiol A (2019)  
Anti-bacterial



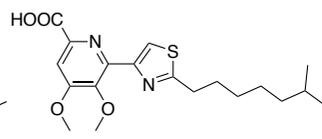
Dipyrimicin A (2018)  
Anti-bacterial, cytotoxicity



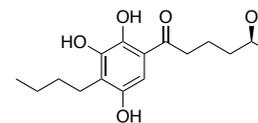
Dipyrimicin B (2018)  
Anti-bacterial, cytotoxicity



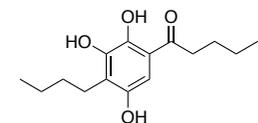
Pyrizomicin A (2018)  
Cytotoxicity



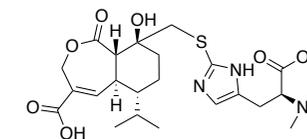
Pyrizomicin B (2018)  
Cytotoxicity



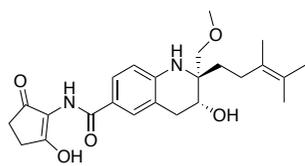
Sarcopodinol A (2018)  
Cytotoxicity



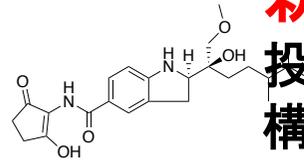
Sarcopodinol B (2018)  
Cytotoxicity



Trichothioneic acid (2020)  
Anti-oxidant



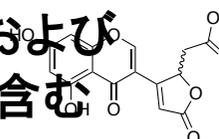
Virantmycin B (2019)  
Anti-virus



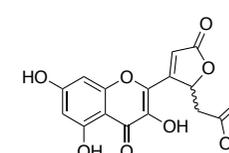
Virantmycin C (2019)  
Anti-virus

新規物質 83 化合物

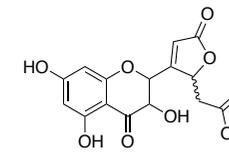
投稿準備中 10 化合物および  
構造解析中 4 化合物を含む



Pochoniolide A (2018)  
Anti-oxidant

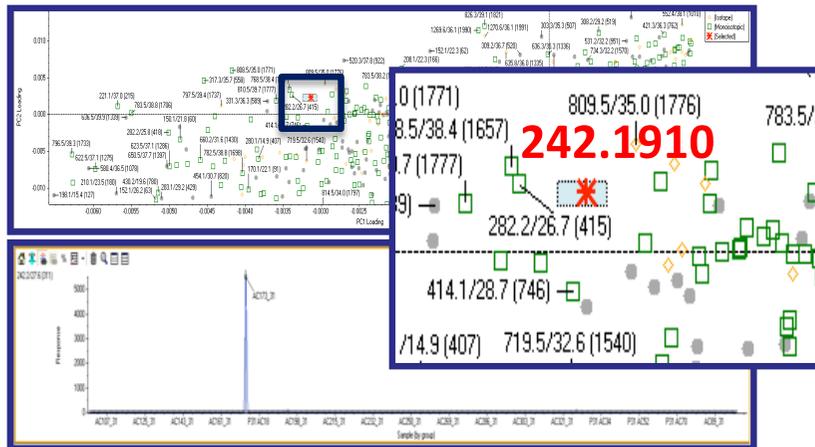


Pochoniolide B (2018)  
Anti-oxidant



Pochoniolide C (2019)  
Acrylamide inhibitor

# 1. 主成分分析 (MakerView) を用いた新規物質の探索 その1



Sample No.

MarkerView を用いた  
主成分分析 (1,200 培養液抽出物)



*Streptomyces griseus* OS-3601 が  
生産する化合物の物理化学的性状  
情報を収集



天然物データベースで検索

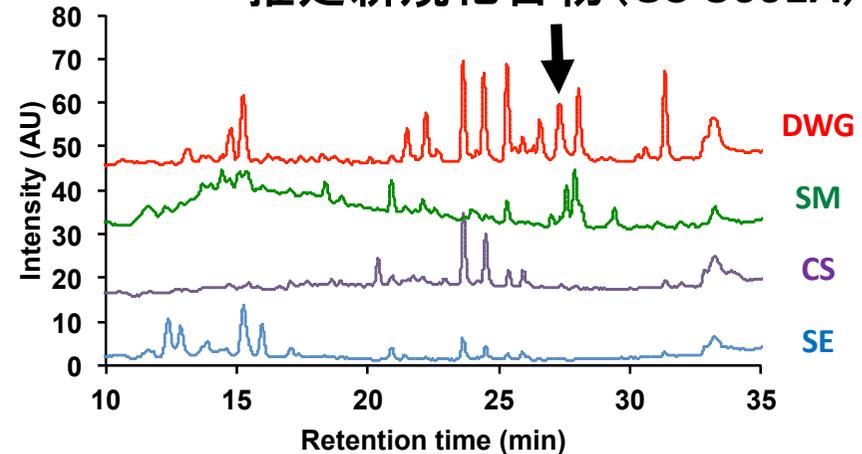


新規物質と推定



精製・構造決定

## 推定新規化合物 (OS-3601A)



4種類の生産培地のHPLCチャート (254 nm)

Defatted wheat germ (DWG) medium

2% soluble starch, 0.5% glycerol, 1% defatted wheat germ

Soybean meal (SM) medium

3.3% nutrient broth, 3.3% soybean meal, 2.2% glycerol

Corn steep (CS) medium

0.5% glucose, 0.5% corn steep powder, 1% oatmeal, 1% pharmamedia

Starch-meat extract (SE) medium

2.4% starch, 0.1% glucose, 0.3% peptone, 0.3% meat extract

## OS-3601Aの物理化学的性状

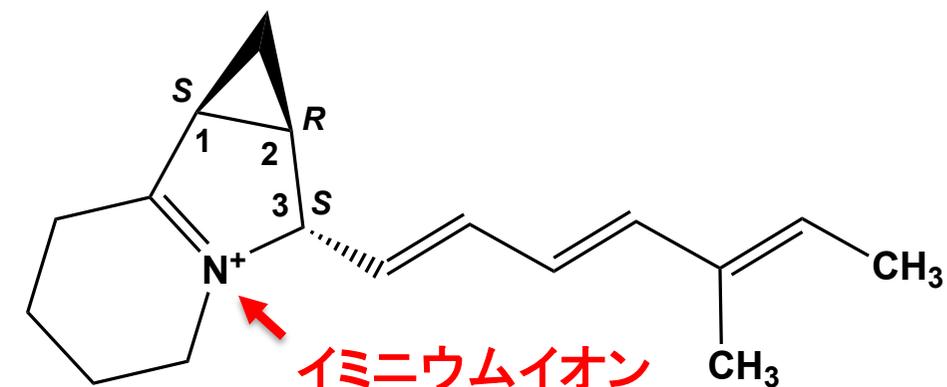
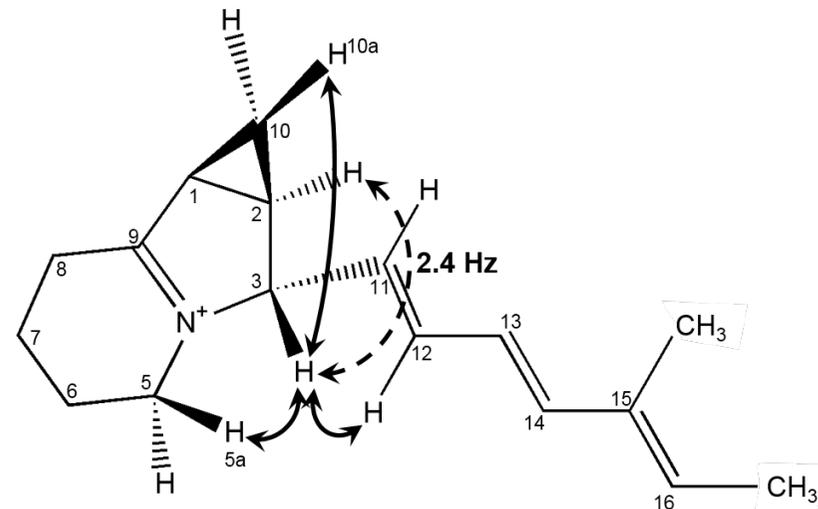
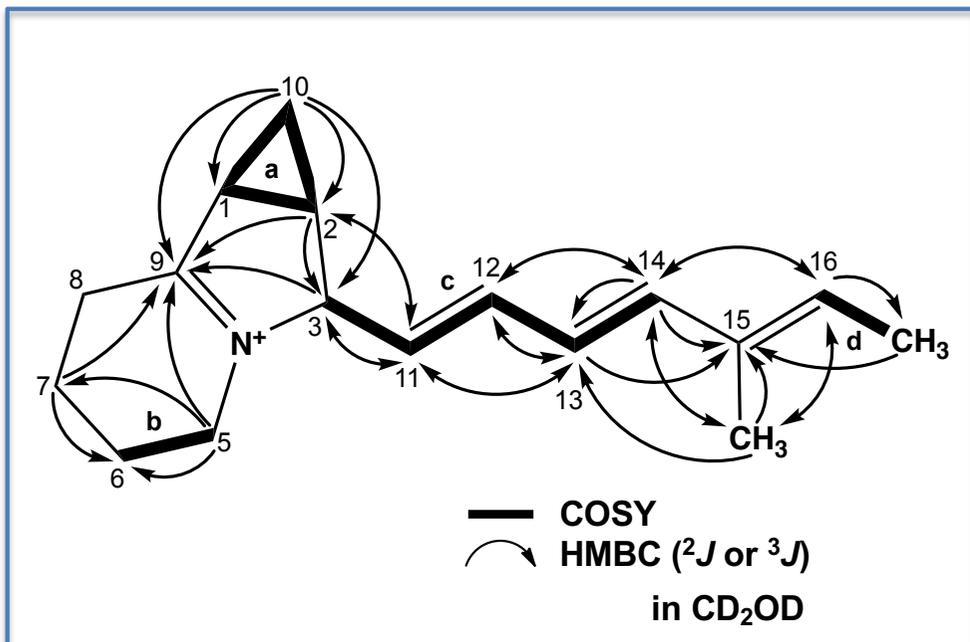
$m/z$  242.1910 (calcd. for  $C_{17}H_{24}N^+$ )

UV  $\lambda_{max}$  = 272, 284



新規物質と推定

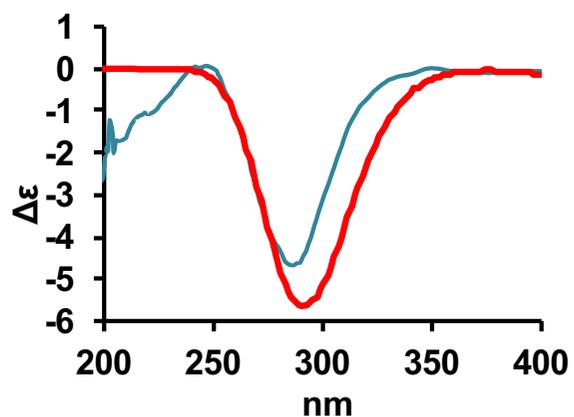
# Iminimycin A の構造決定



$m/z$  242.1910 (C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sup>+</sup>)

## Iminimycin A

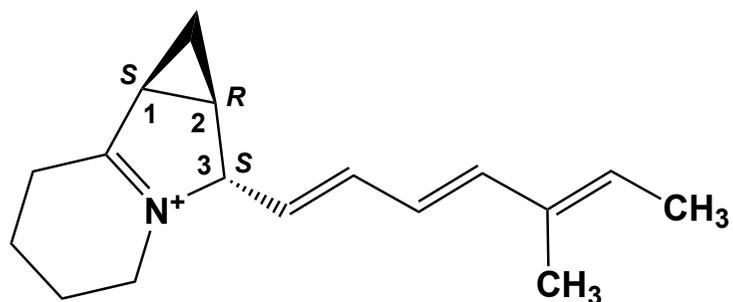
Nakashima T., et al., *J. Antibiot.*, **69**, 611-615 (2016).



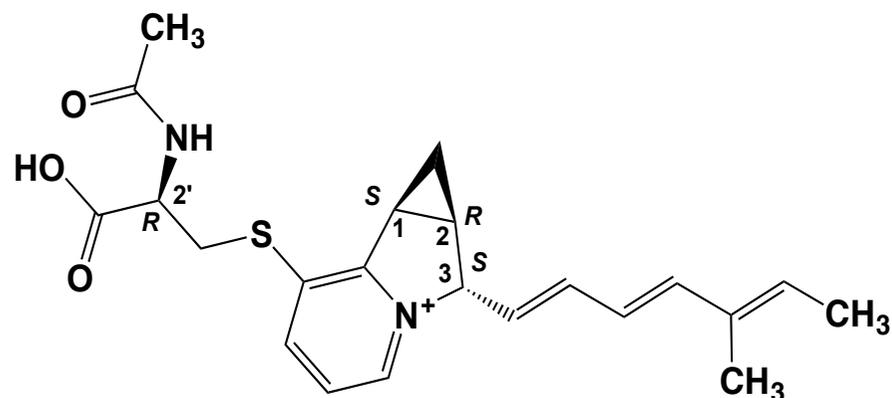
—: ECD スペクトル(実験)  
 —: ECD スペクトル(計算)

\* ECD, 円偏光二色性

# Iminimycin の生物活性

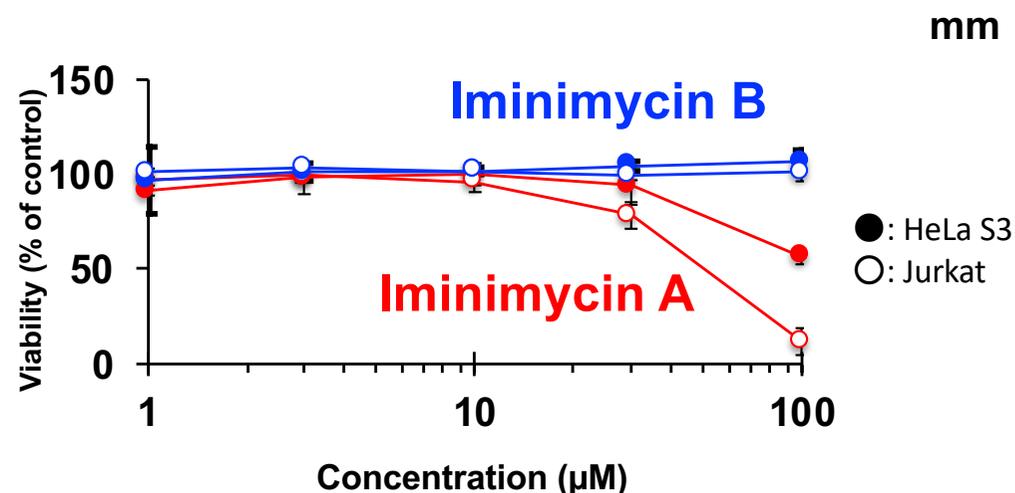


Iminimycin A <sup>1)</sup>



Iminimycin B <sup>2)</sup>

Tested microorganisms	Iminimycins			
	A (μg/disk)		B (μg/disk)	
	50	100	50	100
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	10	12	-	-
<i>Kocuria rhizophila</i> ATCC 9341	-	10	-	-
<i>Escherichia coli</i> NIHJ	-	-	-	-
<i>Xanthomonas campestris</i> KB-88	-	10	-	9
<i>Candida albicans</i> ATCC 64548	-	-	-	-
<i>Mucor racemosus</i> IFO4581	-	-	-	-



Iminimycin Aはイミニウムイオンを持つ微生物代謝産物初の報告  
 Iminimycin Bはピリジニウムイオンを持つ放線菌代謝産物初の報告  
 生産菌 *S. griseus* OS-3601 は、streptomycin 生産菌として長期保存(43年間)されてきた菌株

# 1. 主成分分析 (MarkerView) を用いた新規物質の探索 その2

動物用医薬品 抗生物質ナナフロシン外用剤

## ナナオマイシン油剤 あすか

(一般的名称：ナナフロシン液)



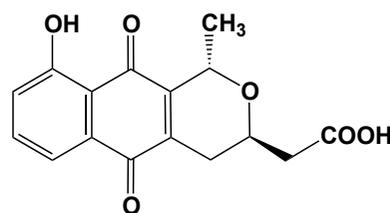
*Streptomyces rosa* subsp. *notoensis* OS-3966

供試牛 (No.1): 13ヶ月齢の黒毛和種(雄)、体重400kg

**塗布前の所見**  
 眼輪周囲、頸、頸に10cm程度とそれより小さい病巣が散見される。

**塗布後15日目の所見**  
 病巣が乾燥し、発毛が見られる。

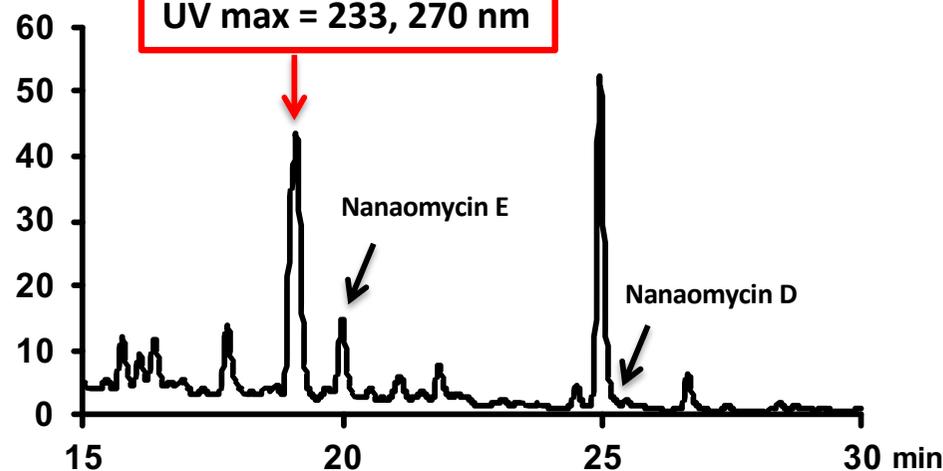
**塗布後30日目の所見**  
 かさぶたは完全に脱落し、発毛があり、両眼との区別はつかず治癒。



Nanaomycin A<sup>1)</sup>  
 (ナナフロシン)

ナナオマイシン油剤あすか  
 あすかアニマルヘルス株式会社

推定新規物質  
 (nanaomycin H)  
 $[M+H]^+ = 805.2307$   
 UV max = 233, 270 nm

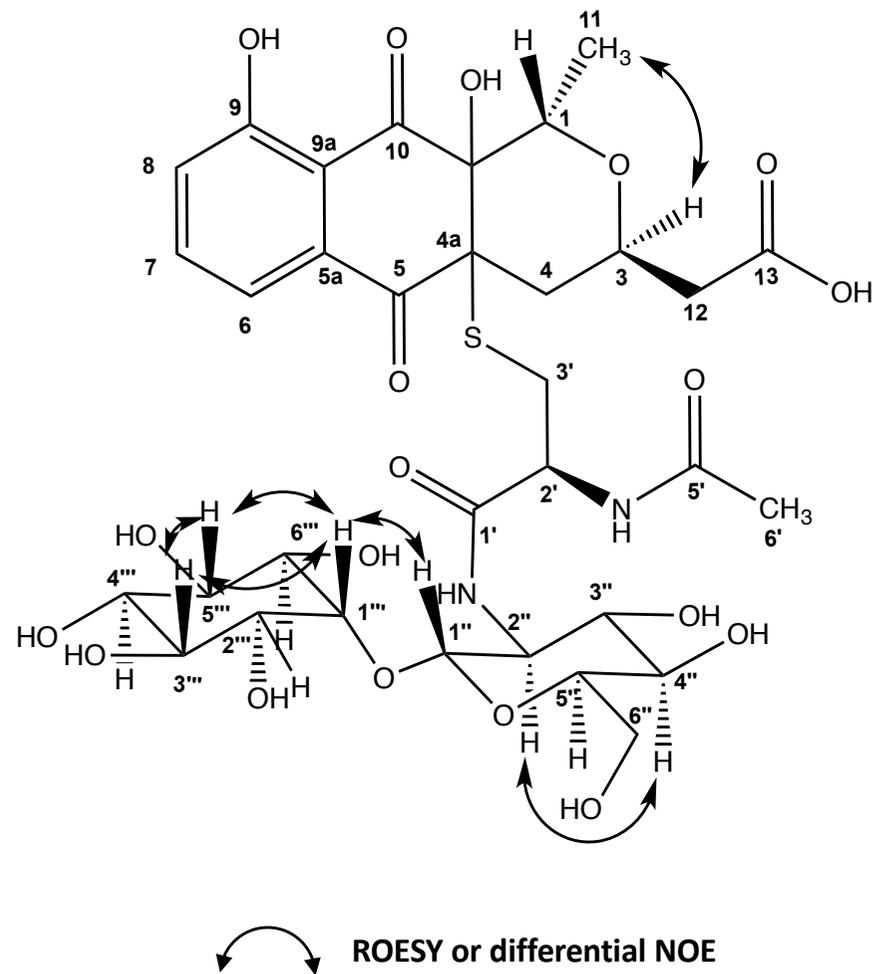
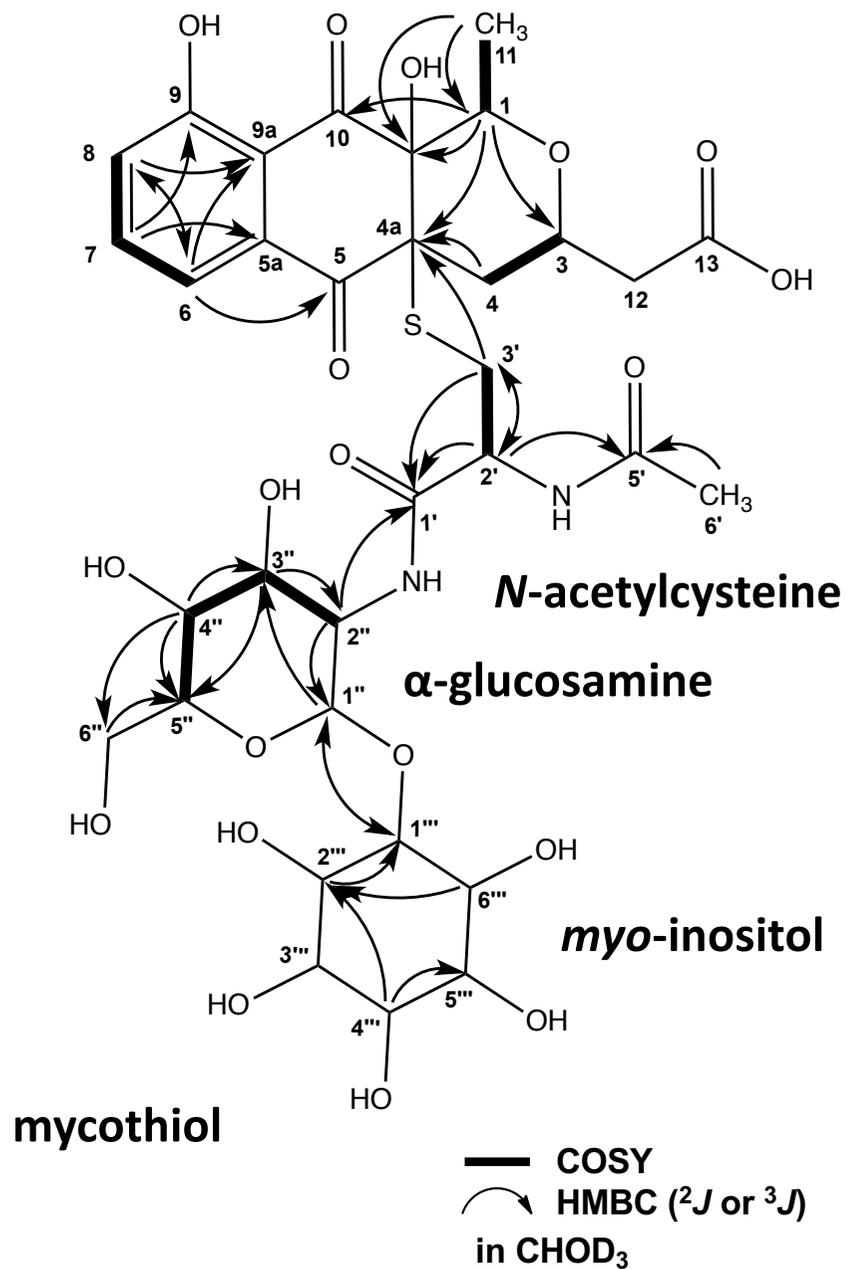


生産培地 (54 medium)

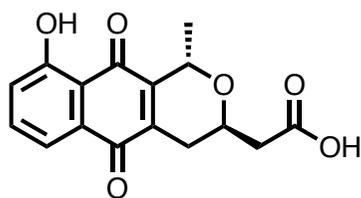
Soluble Starch 2%, Glycerol 0.5%, Defatted Wheat Germ 1%  
 Meat extract 0.3%, Dry yeast 0.3%, CaCO<sub>3</sub> 0.3%

1) Ōmura S. et al., *J Antibiot*, **27**, 363-365 (1974)

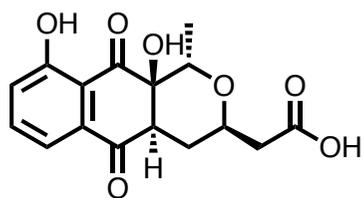
# 推定新規物質 Nanaomycin H の構造決定



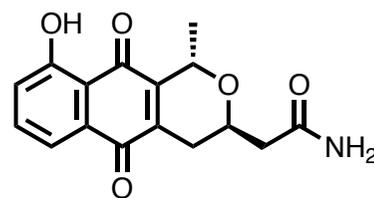
# これまでに見いだされた Nanaomycin 類縁体



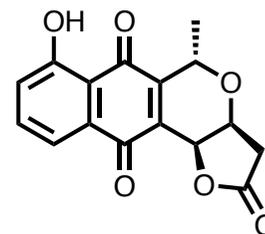
Nanaomycin A



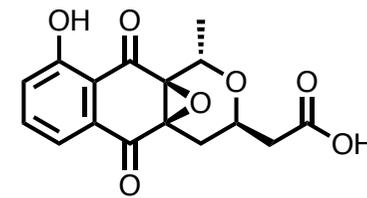
Nanaomycin B



Nanaomycin C

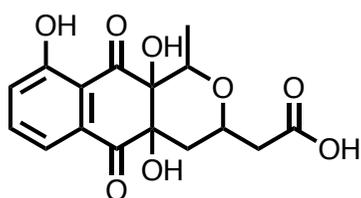


Nanaomycin D

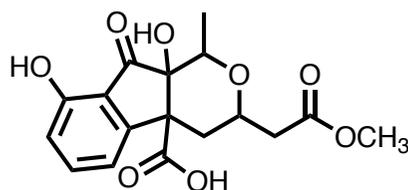


Nanaomycin E

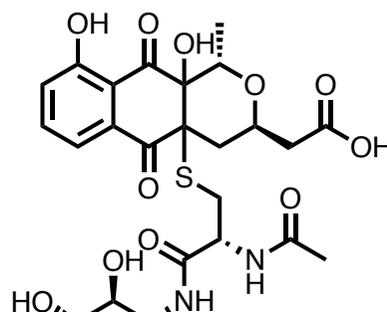
## 抗菌活性で発見された nanaomycin 類 (1970年代)



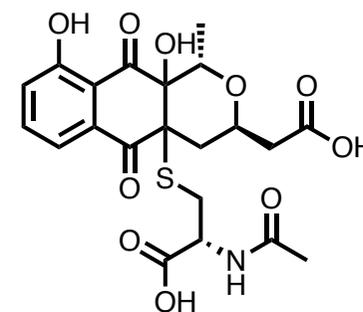
Nanaomycin F



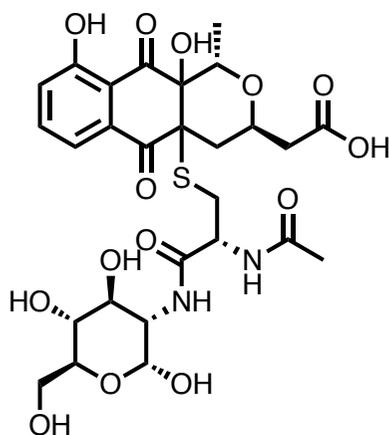
Nanaomycin G



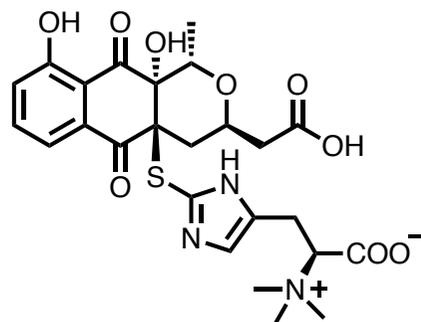
Nanaomycin H



Nanaomycin I



Nanaomycin J



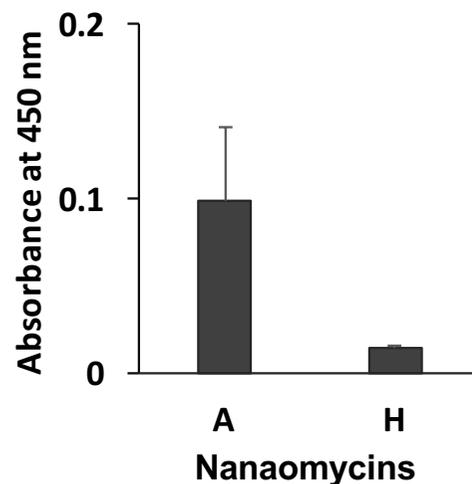
Nanaomycin K

## PC screening で発見した新規 nanaomycin 類 (本寄附講座)

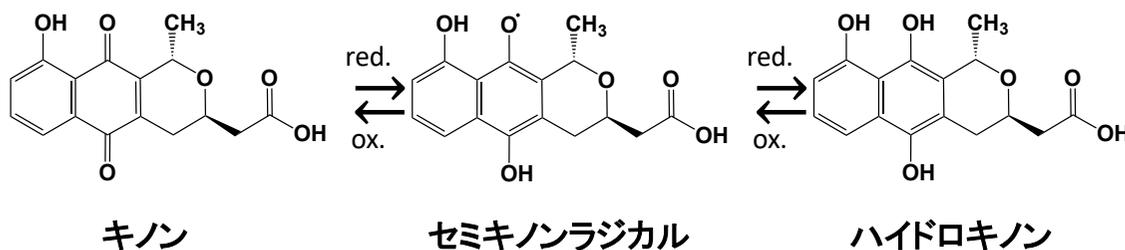
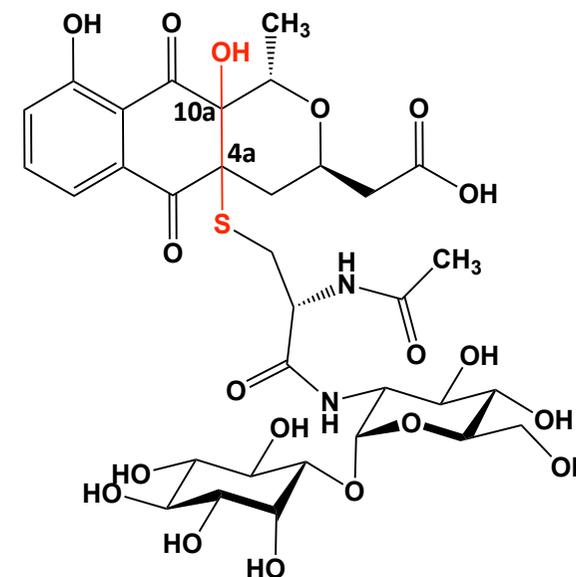
# Nanaomycin H の抗菌活性 2)

## Nanaomycin A と H の抗菌スペクトル

Tested strains	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	
	A	H
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538p	0.25	>16
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	2	>16
<i>Kocuria rhizophila</i> ATCC 9341	0.13	>16
<i>Escherichia coli</i> NIHJ	>16	>16
<i>Proteus vulgaris</i> IFO 3167	16	>16
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 10031	>16	>16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NBRC 12582	>16	>16
<i>Acoleplasma laidlawii</i> PG8	<0.016	>16
<i>Candida albicans</i> ATCC 64548	2	>16
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> ATCC 9763	2	>16
<i>Aspergillus niger</i> ATCC 6275	1	>16
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> T-5	0.25	>16



WST-1による nanaomycin A と H の活性酸素生産量の比較



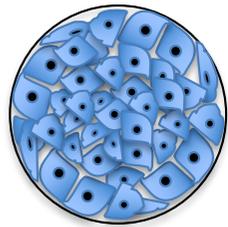
Nanaomycin Aのラジカル生産メカニズム 1)

1) Hayashi M, et al., *J Antibiot.*, **35**, 1078-1085 (1982)

2) Nakashima T, et al., *J Biosci Bioeng.*, **123**, 765-770 (2017)

Nanaomycin Hは4a位と10a位が飽和され、ラジカルを発生しない

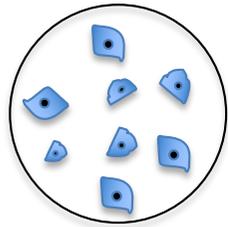
# 細胞数の違いによる nanaomycin H の細胞毒性



TGF- $\beta$   
cultured for 1 day

生存率

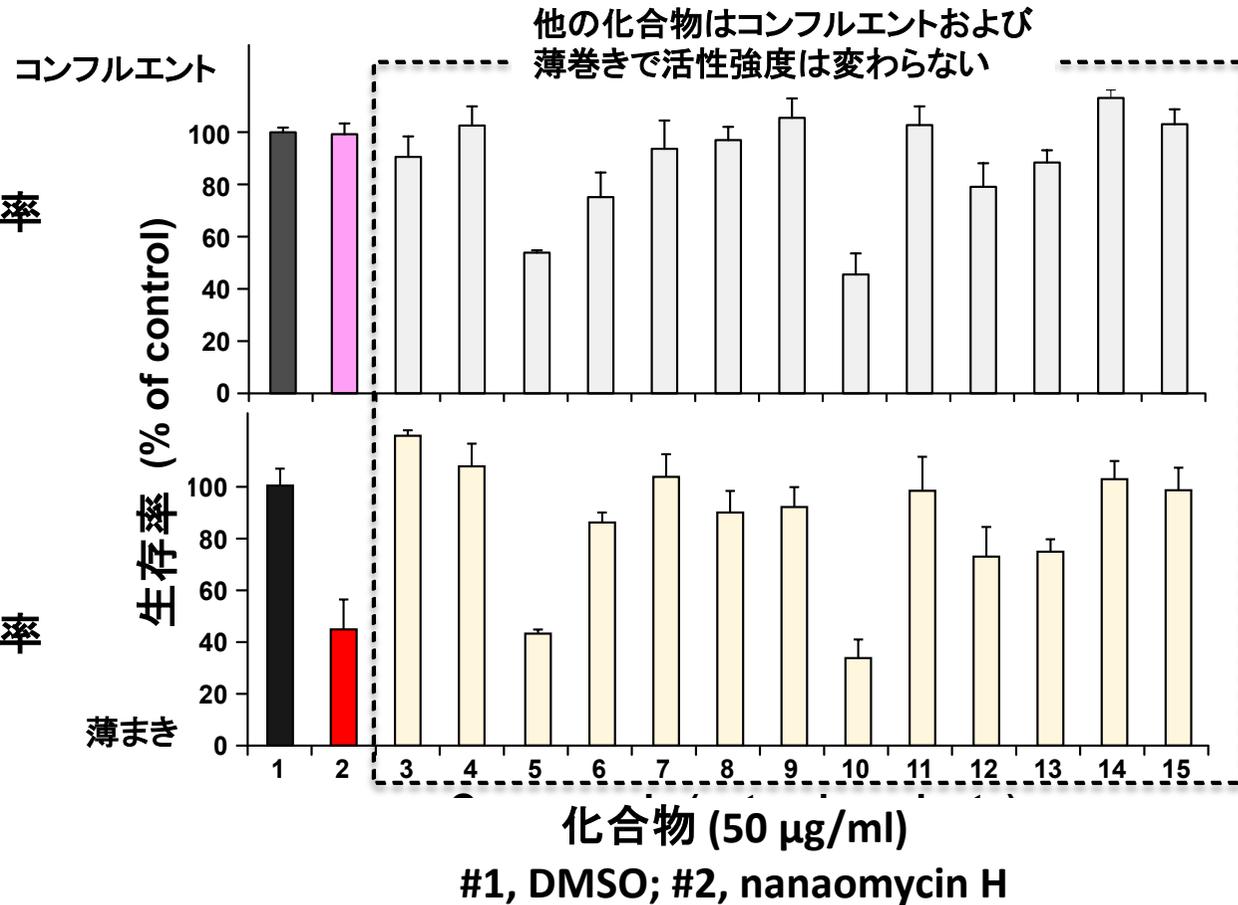
コンフルエント (20,000 cells/well)  
細胞移動しにくい状態



TGF- $\beta$   
cultured for 1 day

生存率

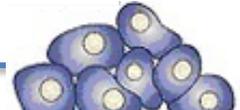
薄まき (2,000 cells/well)  
細胞移動しやすい状態



正常な上皮系



アデノーマ(腺腫)



カルシノーマ(腫瘍)

EMT



浸潤ガン

EMT



血管内進入

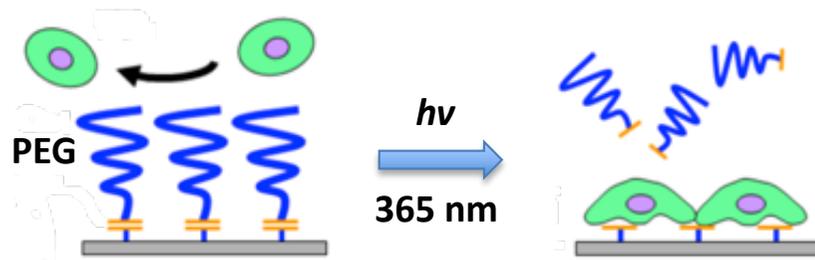


MET  
血管外漏出

EMT (Epithelial-Mesenchymal Transition), 上皮間葉転換<sup>1)</sup>

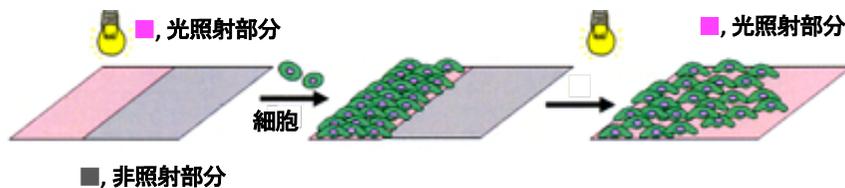
1) Jean Paul Thiery, *Nature Reviews Cancer* 2: 442-454 (2002)

# EMT 誘導細胞に対する nanaomycin H の影響

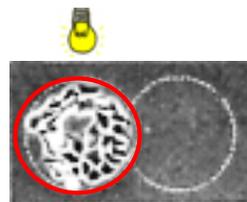


光応答基盤を用いたEMT評価系

## 【光応答基盤法】

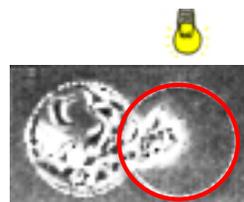


## 一次照射



0 h

## 二次照射



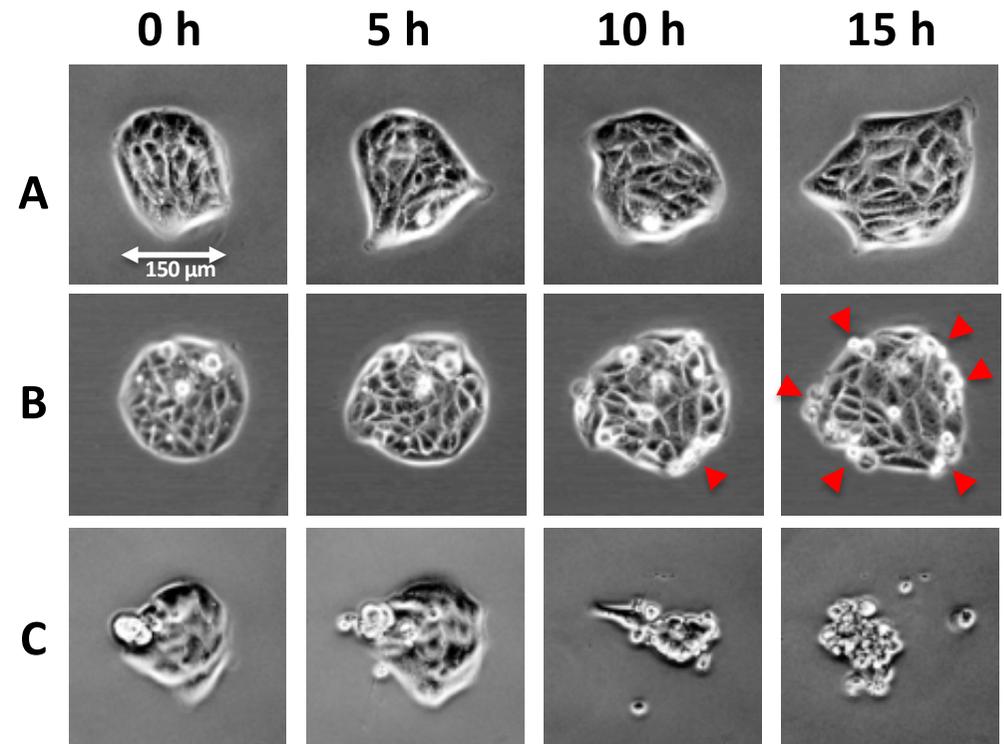
22 h



30 h

物質材料研・中西淳先生との共同研究

Nakanishi J. et. al. *Analytical Sciences*, 35, 65-69 (2019)



最終濃度 (50  $\mu\text{g/ml}$ ),  $\blacktriangleright$  死細胞

A, DMSO; B, Nanaomycin H; C, Pyrizomicin ( $\text{IC}_{50} = 10 \mu\text{M}$ )

Nanaomycin Hはコロニーの周辺の細胞(リーダー細胞) に対し殺効果を示した

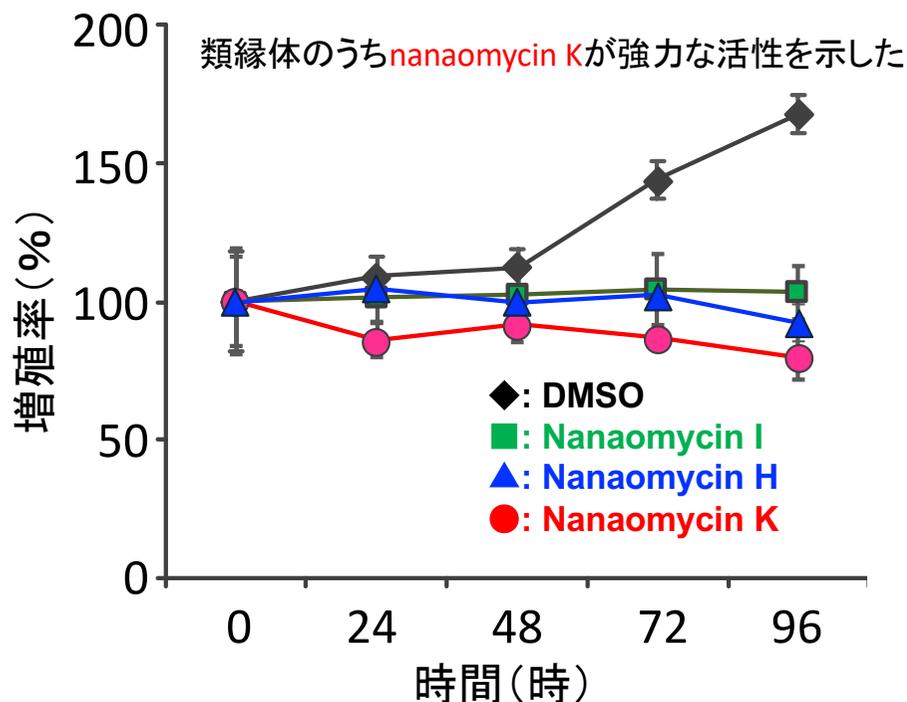
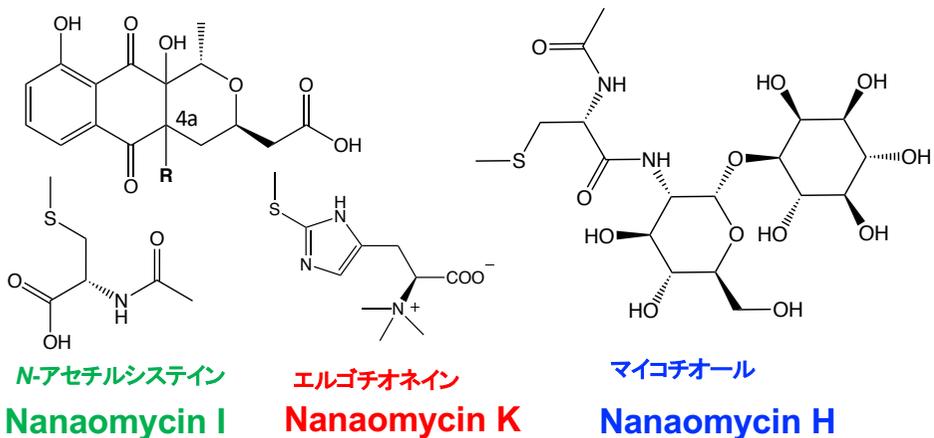


EMT が誘導された細胞に対して殺活性を示すことが示唆された

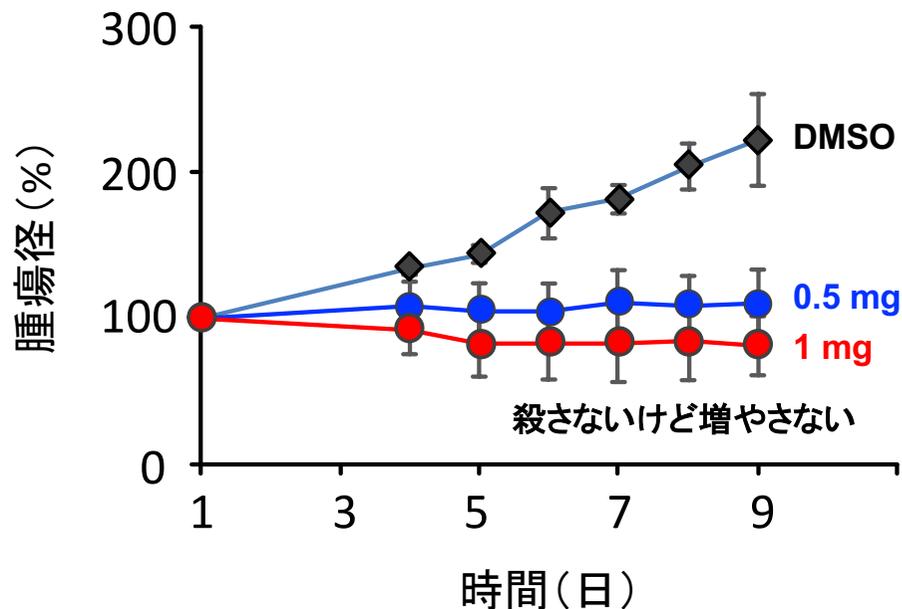
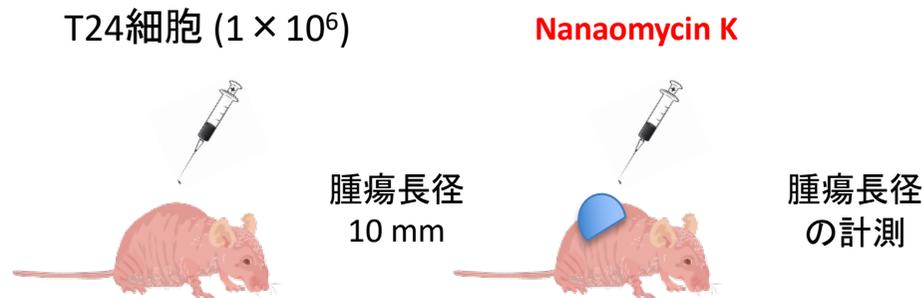


がんの転移抑制効果が期待できる

# EMTを誘導したT24細胞に対する nanaomycin 類縁体の影響



浸潤性膀胱癌細胞 (T24) に対する nanaomycin 類縁体の *in vitro* の効果



T24細胞に対する nanaomycin K の *in vivo* の効果

神戸大学・重村克己先生との共同研究  
Cancer Res. (Submitted)

## 2. 窒素ルールを用いた新規含窒素物質の探索

KEGG MEDICUS—DRUG検索 低分子医薬品(分子量100—1000以下)

含有元素	件数	割合
医薬品全体	7365	100%
含窒素医薬品	6241	85%
含硫黄医薬品	1805	25%

医薬品の 8 割以上が含窒素物質である



- ・網羅的に含窒素物質を探索することで医薬品への応用が期待できる
- ・既存の含窒素物質の探索方法

ニンヒドリン反応、ドラーゲンドルフ反応など TLC を用いた呈色反応を利用した探索方法が行われてきたが、微量成分など見逃されてきた可能性がある

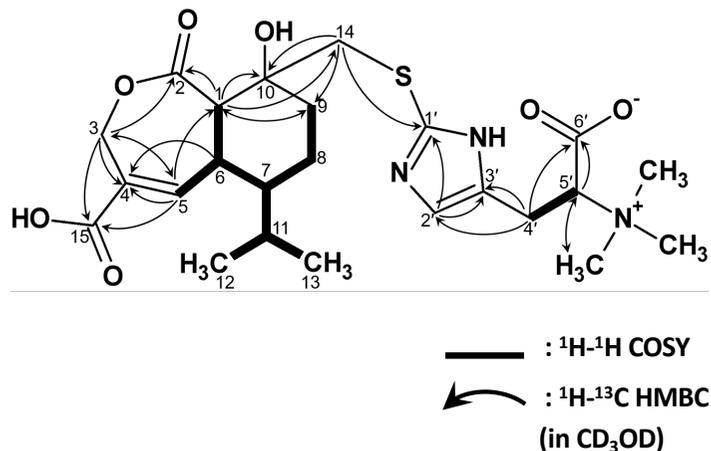


網羅的な含窒素物質の簡便な探索方法が必要

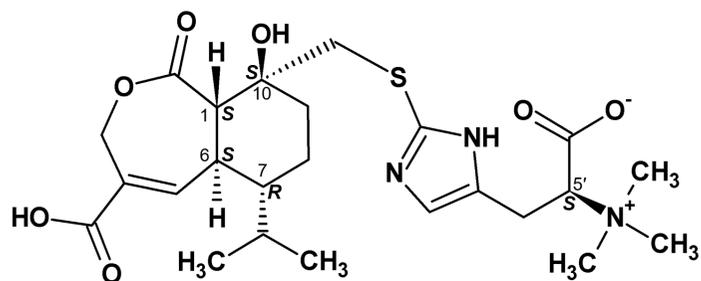
窒素ルール: 分子量が奇数の場合、奇数個の窒素原子を含有



# 新規含窒素物質trichothioneic acidの構造と生物活性

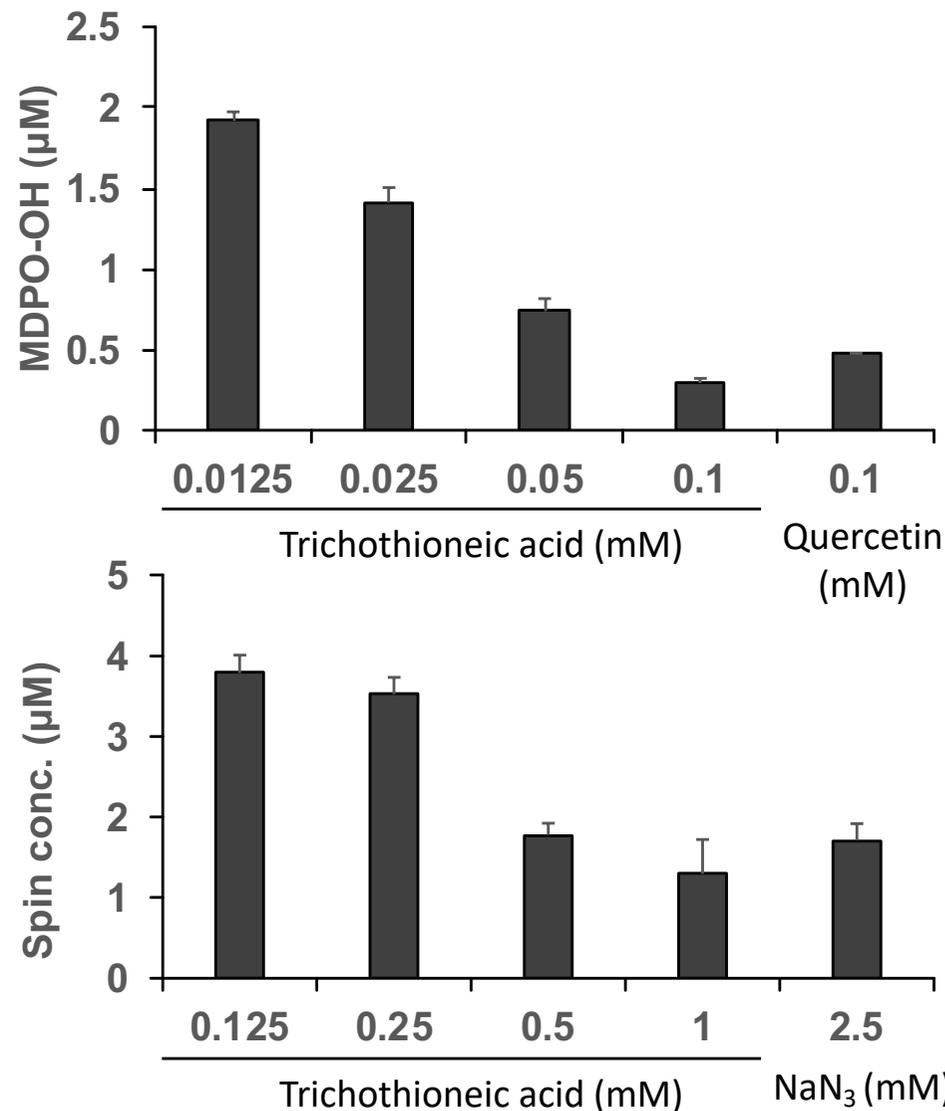


既知物質の heptelidic acid と ergothioneine が結合した新規含窒素物質



カップリングコンスタントおよび ROESY 相関により  
相対立体、ECDより絶対立体構造を決定

Ergothioneine 部分はRaney-Nickel 試薬による脱  
硫反応により生じた hercynine の比旋光度より決定



Trichothioneic acidはヒドロキシラジカルおよび一重項酸素  
に対し抗酸化作用を示した。

### 3. モリブデン触媒酸化 (トロスト酸化) と LC/MS を利用した含硫黄物質の探索

KEGG MEDICUS—DRUG検索 低分子医薬品 (分子量100—1000以下)

含有元素	件数	割合
医薬品全体	7365	100%
含窒素医薬品	6241	85%
含硫黄医薬品	1805	25%

#### これまでの含硫黄物質の探索方法

硝酸銀、ニトロプルシドなどを用いたTLCの呈色反応や  
超高分解能質量分析を用いた方法が報告されている

しかし、TLC は感度が悪く、超高分解能質量分析は汎用的でない

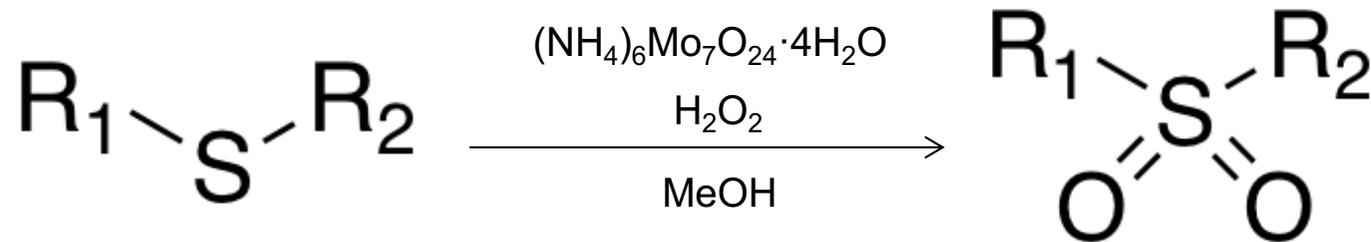


モリブデン酸化 (Trost 酸化) と LC/MS を組み  
合わせた含硫黄物質探索系 (MoS-screening) を構築した<sup>1)</sup>

1) Matsuo H, et al. *Molecules.*, 25, 240 (2020)

# MoS-screening

## ① モリブデン酸化

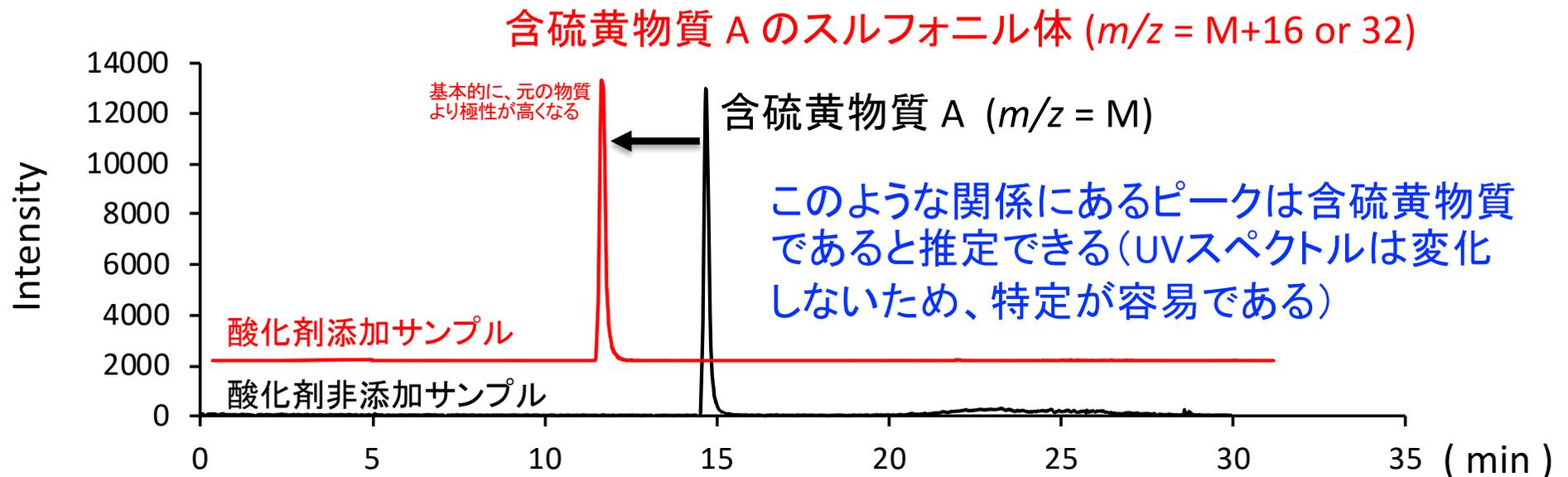


含硫黄物質 A

含硫黄物質 A のスルフォニル体

モリブデン酸化により  
硫黄原子1つあたり  
酸素が1つまたは2つ  
結合する

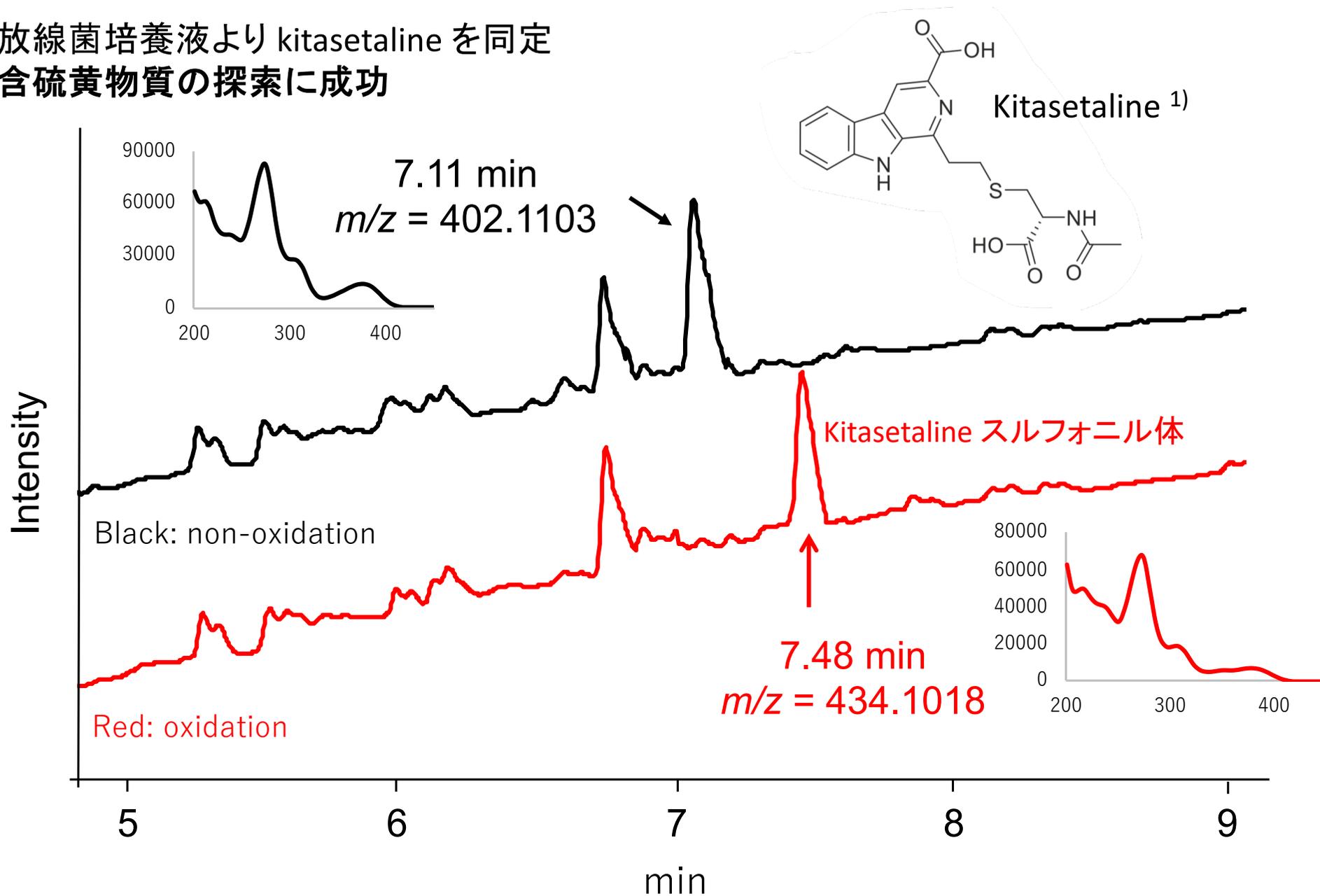
## ② 酸化剤添加および酸化剤非添加サンプルのクロマト比較 (LC/MS)



微生物培養液中に含硫黄物質が存在すれば、モリブデン酸化により酸化され、反応前のLC/MSクロマトグラムと比較することで含硫黄物質を特定する方法

# MoS-screening による微生物培養液のスクリーニング

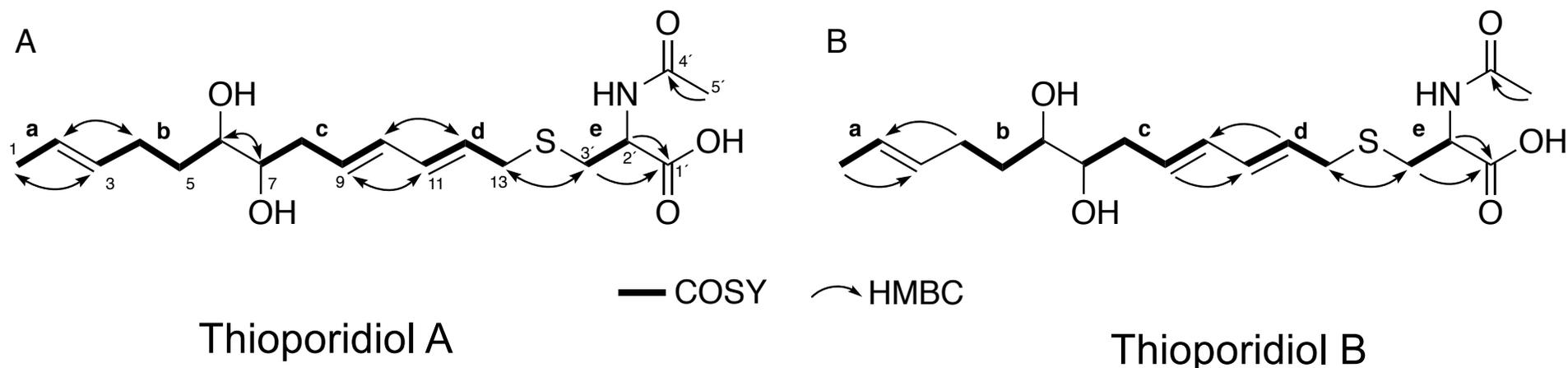
放線菌培養液より kitasetaline を同定  
含硫黄物質の探索に成功



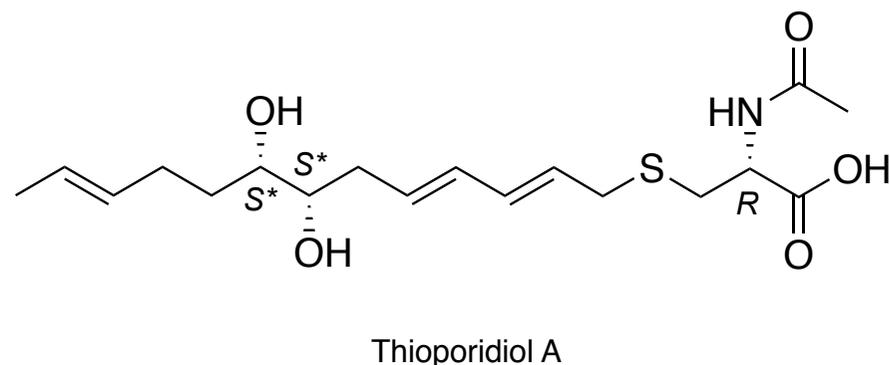
1) Aroonsri A. et al. *J. Biosci. Bioeng.*, **114**, 56-58 (2012)

# 糸状菌 *Trichoderma polypori* FKI-7382株が生産する新規含硫黄物質

MoS-screening により、糸状菌培養液から新規含硫黄物質の取得に成功

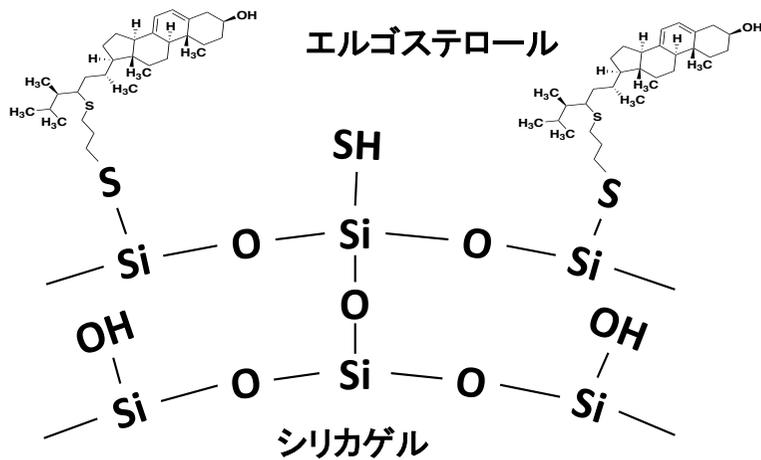


Thioporiol A ジオール部位の相対立体は MPA ジエステル化後、25度およびマイナス 30度における  $^1\text{H-NMR}$  の差より決定し、N-アセチルシステイン部位は Raney-Nickel 試薬による脱硫反応および加水分解により生じたアラニンを改良マーフィー法にて L-アラニンと決定した。



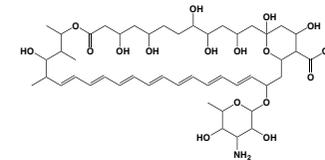
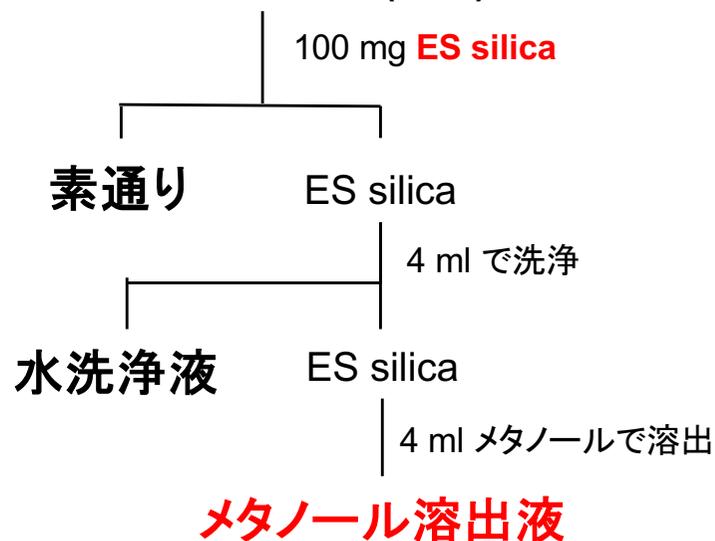
Thioporiol A および B の抗腫瘍、抗マラリア、抗菌活性を評価した結果、thioporiol B のみ、*Candida albicans* に対して弱い抗菌活性を示した。

# 4. 生体低分子修飾シリカを用いた新規物質の探索

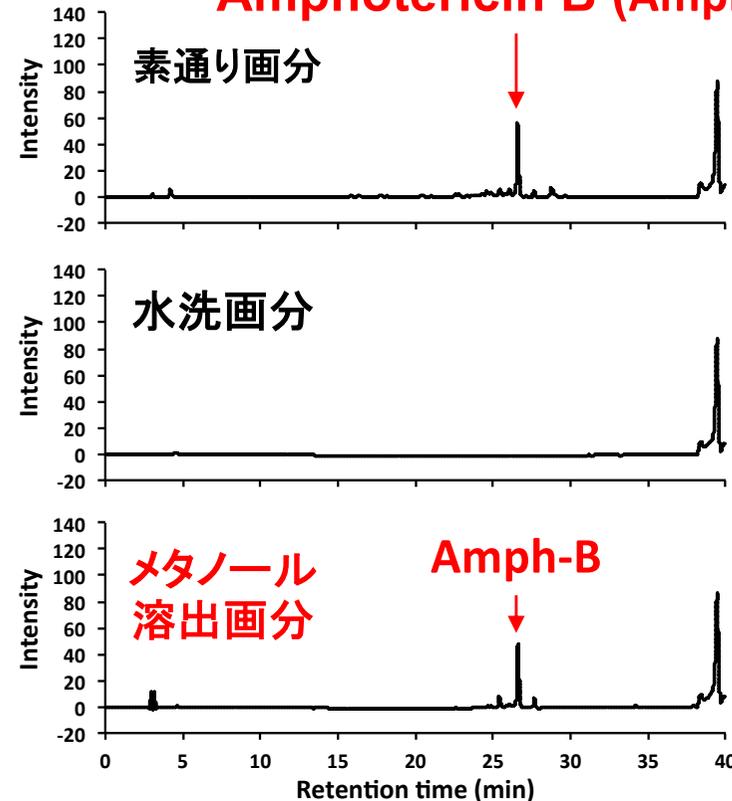


エルゴステロール修飾シリカ (ES silica)  
富士シリシアとの共同研究

*Streptomyces* sp. K04-0037 (Amph-B 生産菌)  
50% EtOH extract (1 ml)



## Amphotericin B (Amph-B)



**Amph-BはESシリカに結合し、  
メタノールで溶出される**

LC condition  
Inertsil ODS-4 (3 x 250 mm)  
5%→100% MeOH in 0.1% formic acid (0→30 min)  
100% MeOH in 0.1% formic acid (30→40 min)  
Detection, 400 nm

# ES silica を用いたスクリーニング

## 840 放線菌培養液抽出物

300 mg **ES シリカ**  
4 mL H<sub>2</sub>O で洗浄  
3 mL MeOH で溶出  
濃縮

## ES silica MeOH溶出液

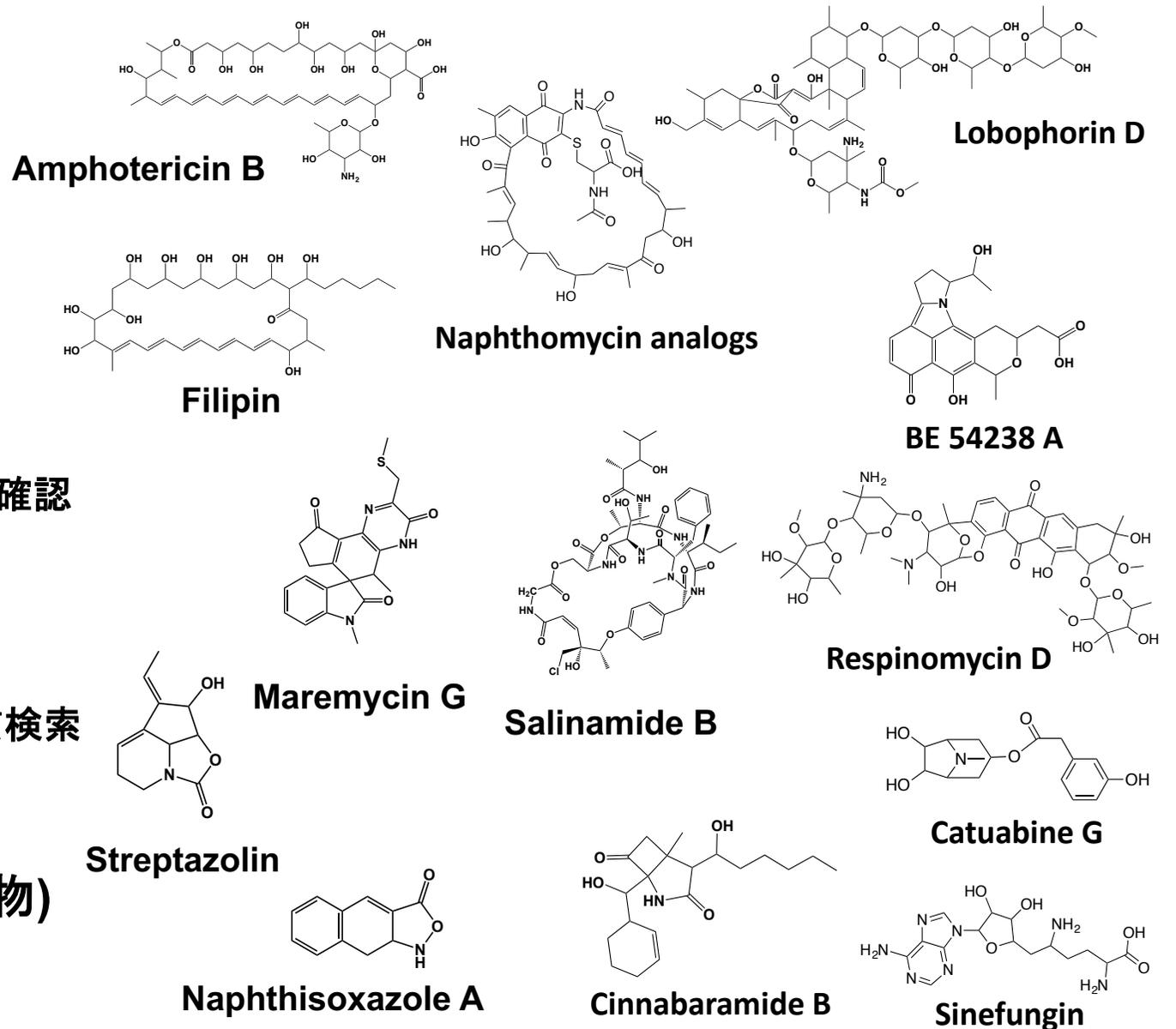
LC/UVで吸着・溶出物を確認

## 197 ピーク

LC/MSで化合物同定  
データベースで既知物質検索

既知化合物 (93 化合物)

推定新規化合物 (27 化合物)

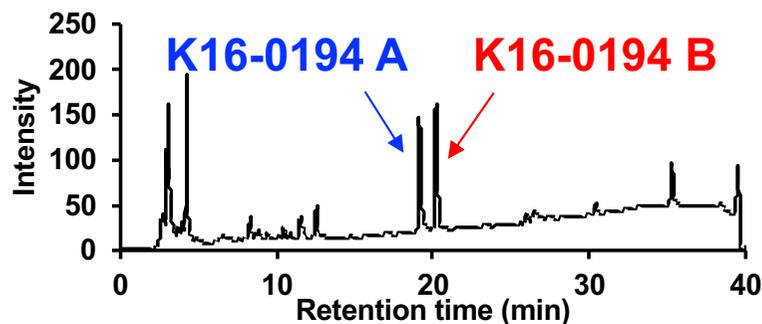


既知物質 (93 化合物): **80% (75/93)が含窒素化合物**

# ES silica を用いた推定新規物質の選択

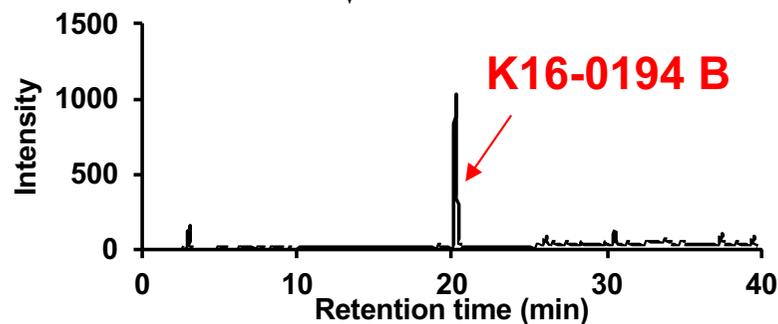
27 の推定新規物質

↓  
**Amycolatopsis sp. K16-0194株を選択**

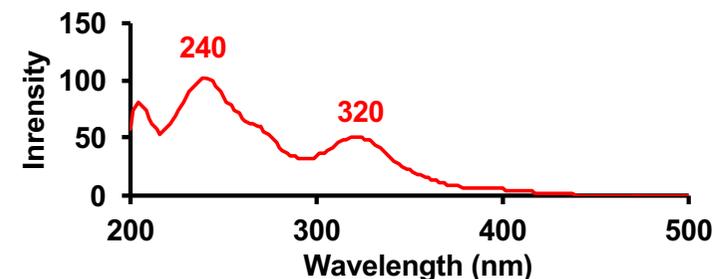
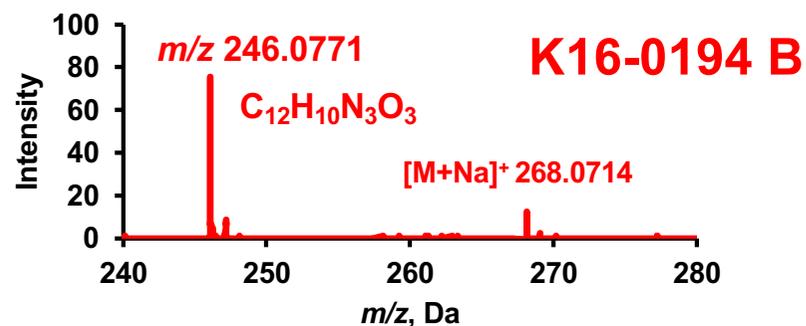
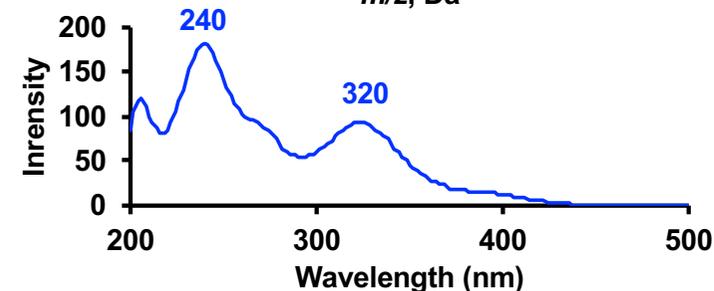
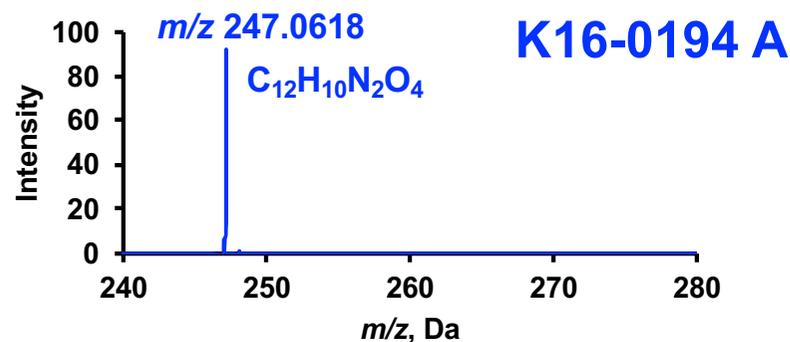


培養液抽出物

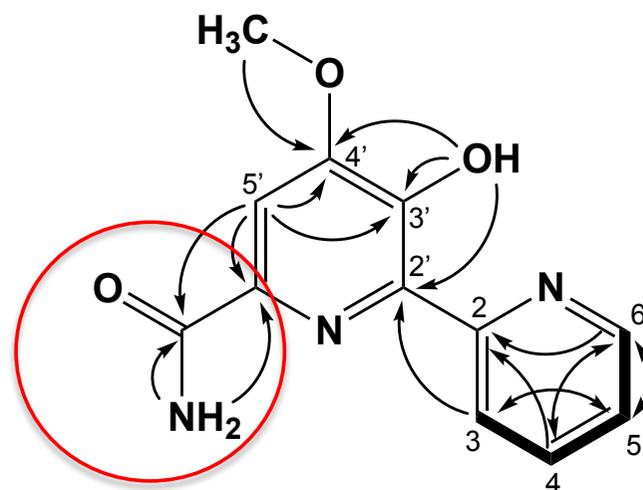
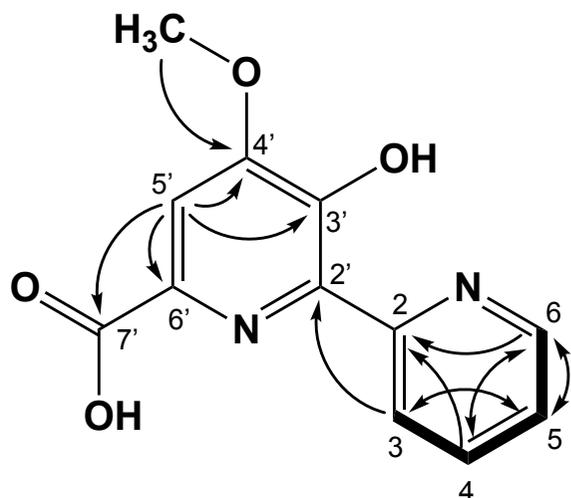
↓  
ES シリカ  
水で洗浄  
メタノールで溶出



メタノール溶出液

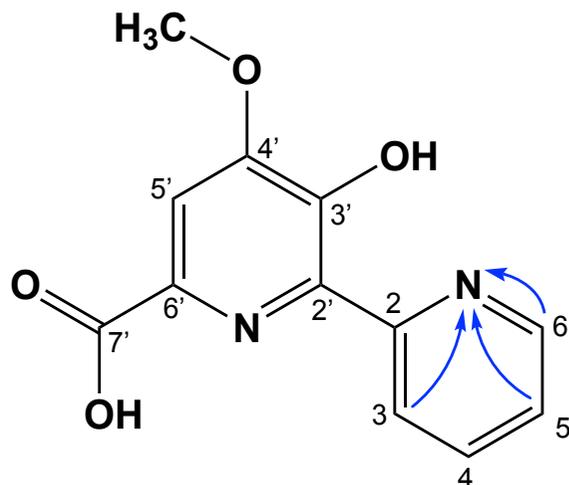


# K16-0194 (dipyrimicin) 類の構造決定

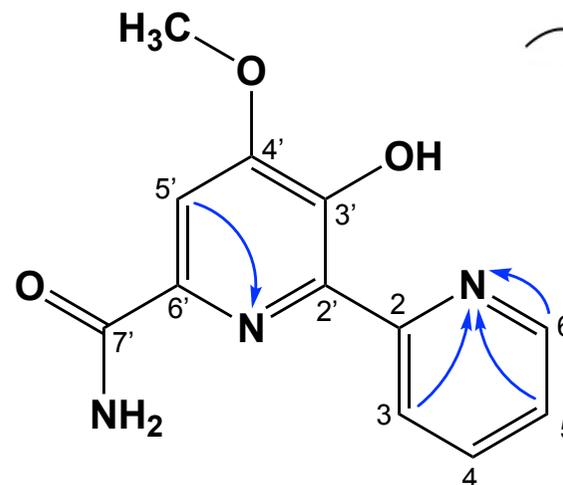


ES シリカに結合する

—  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY  
↷  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC  
(in  $\text{DMSO-}d_6$ )



**Dipyrimicin A**  
(K16-0194 A)



**Dipyrimicin B**  
(K16-0194 B)

↷  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC  
(in  $\text{DMSO-}d_6$ )

# Dipyrimicin 類の生物活性

## Antimicrobial activity

Tested microorganisms	Dipyrimicin A		Dipyrimicin B	
	100 µg	30 µg	100 µg	30 µg
<i>Candida albicans</i> ATCC 64548	11*	-	-	-
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> ATCC 9763	26	16	-	-
<i>Aspergillus niger</i> ATCC 6275	-	-	-	-
<i>Mucor racemosus</i> IFO 4581	18	-	-	-
<i>Kocuria rhizophila</i> ATCC 9341	27	18	-	-
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	22	19	-	-
<i>Escherichia coli</i> NIHJ	23	16	12	-
<i>Xanthomonas campestris</i> pv. <i>oryzae</i> KB 88	27	21	-	-

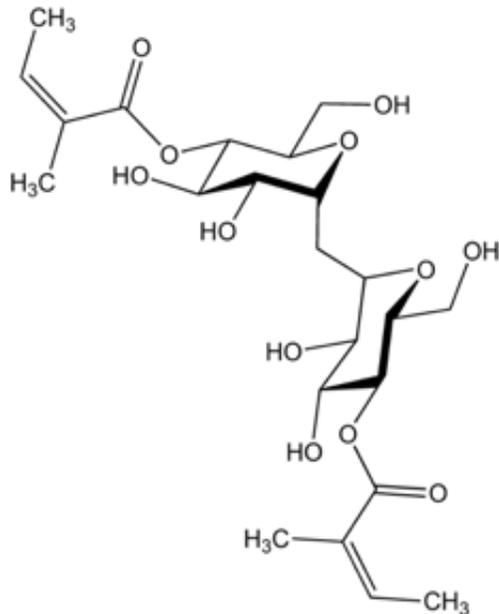
\*Numbers represent clear zone (mm) of growth inhibition (paper disk, φ 6 mm)

## Cytotoxic activity

Cell lines (origin)	Dipyrimicin A (1)	Dipyrimicin B (2)
HeLa 3S	5.1 ± 0.5**	24.6 ± 13.9
HT29	6.2 ± 0.3	72.1 ± 27.0
A549	4.3 ± 0.2	>100
H1299	9.2 ± 0.5	6.8 ± 3.3
Panc1	9.4 ± 3.5	>100
THP-1	4.3 ± 0.6	>100
Jurkat	4.4 ± 0.5	>100
HL-60	3.9 ± 0.7	>100

\*\*IC<sub>50</sub> values (µM)

# Trehangelin の実用化に向けた取り組み



**Trehangelin**

**2013年** PC screening により trehangelin を発見

**2013年** 物質特許を出願 <sup>1)</sup>

光線過敏症抑制作用 <sup>2)</sup>

**2014年** 応用に向けた共同研究開始(企業)

コラーゲン産生促進 <sup>3)</sup>

**2015年** 用途特許を出願 <sup>4)</sup> (化粧品原料)

**2017年** 生産性向上に向けた共同研究開始(企業)  
(生産量100倍以上に向上)

**2018年** 製造特許を出願 <sup>5)</sup>

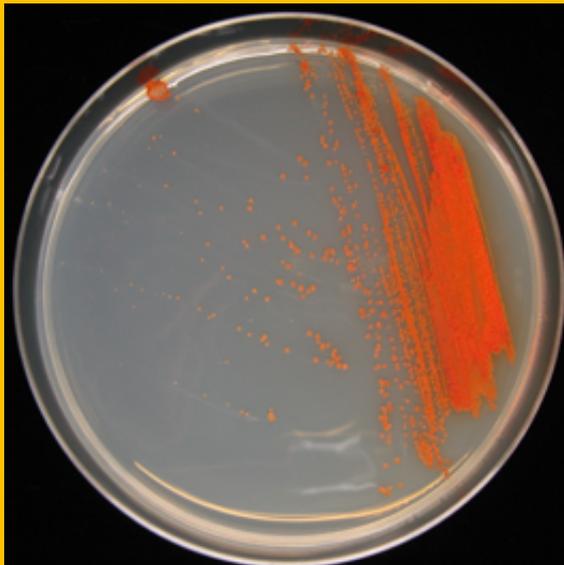
**2021年** 化粧品発売予定

1. 大村ら, 特願 2014-532813.新規光線過敏症抑制剤トレハンジェリン物質及びその製造法 (2013)
2. Nakashima T *et al.* Trehangelins A, B and C, novel photo-oxidative hemolysis inhibitors produced by an endophytic actinomycete, *Polymorphospora rubra* K07-0510. *J Antibiot.*, **66**, 311-7 (2013)
3. 神谷ら,新規トレハロース化合物 trehangelin の抗老化機能に関する研究. 第136年会日本薬学会大会 (2016)
4. 松熊ら, 特願 2014-066664. 化粧料または皮膚外用剤 (2014)
5. 大村ら, 特願 2017-038868.トレハンジェリンの製造法 (2017)

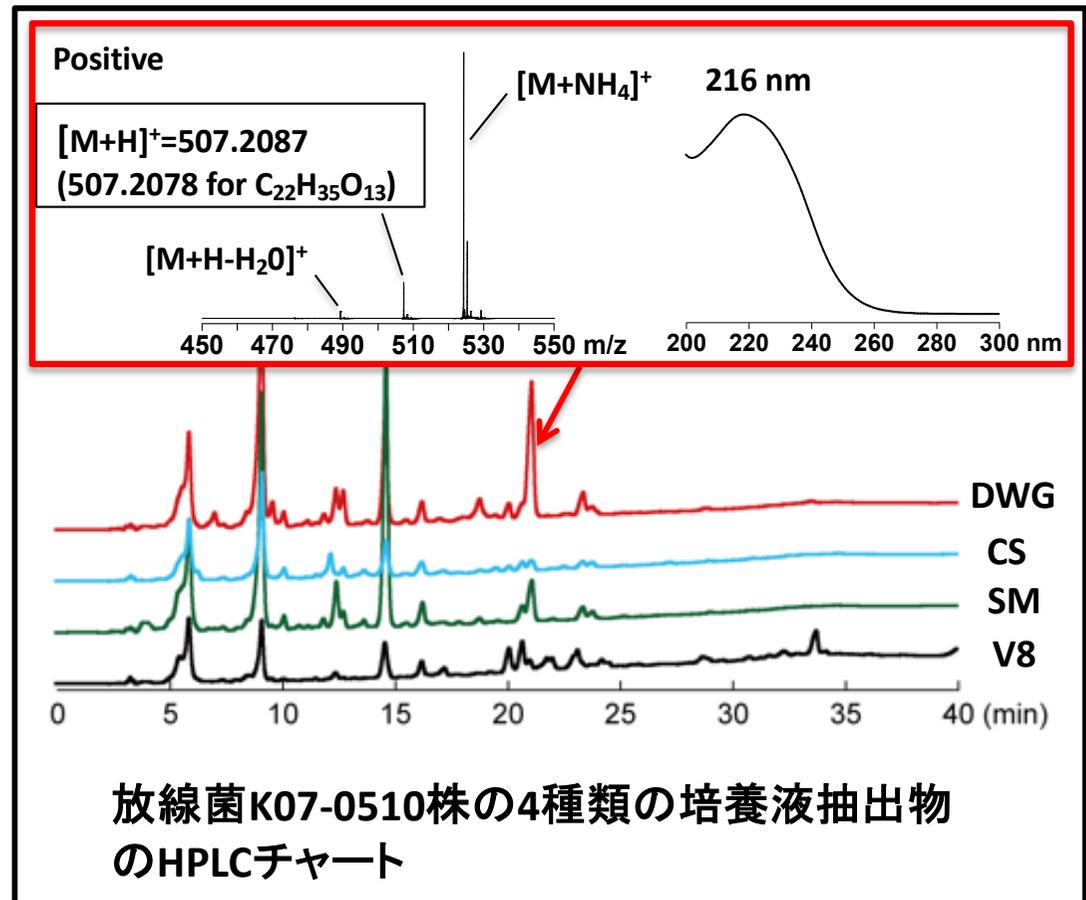
# PC screening による trehangelin の発見



放線菌K07-0510株はキンギン草の根から分離された。  
採取場所: 西表島



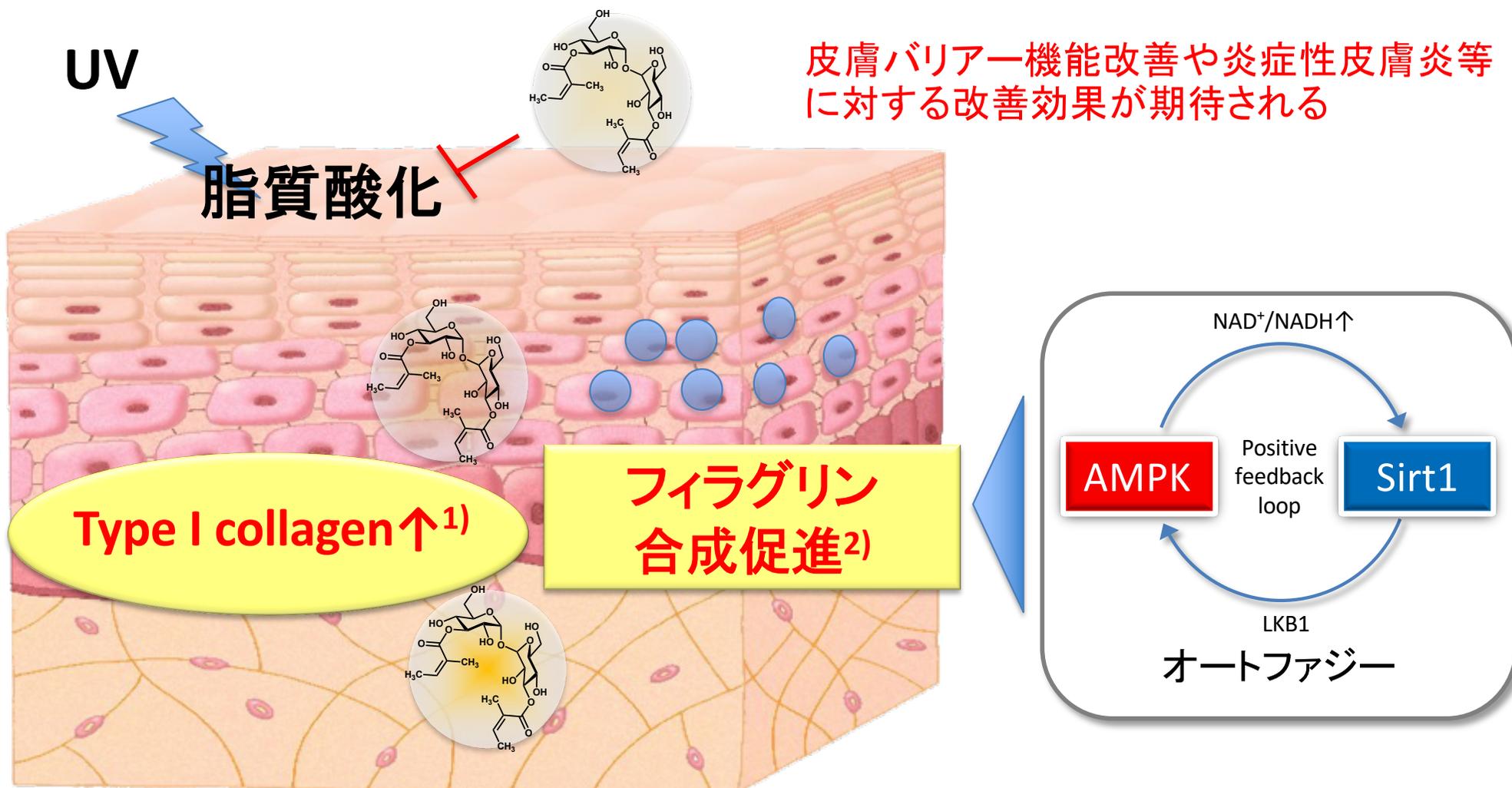
*Polymorphospora rubra* K07-0510



↓  
データベース検索  
(新規物質と推定)

↓  
化合物の精製・構造決定

# Trehangelin の期待できる有効性



2021年秋、商品化決定

- 1) 神谷ら(ファンケル)「新規トレハロース化合物 trehangelin の抗老化機能に関する研究」第136回 日本薬学会大会(2016年)
- 2) 小坂ら(長瀬産業)「トレハンジェリンAはSirt1活性化を介してオートファジーを誘導する」2017年度日本農芸化学大会

# まとめ

## PC screening 手法の構築

1. 主成分分析 (MarkerView) を用いた新規物質の探索
2. 窒素ルールを用いた新規含窒素の探索
3. モリブデン触媒酸化 (トロスト酸化) と LC/MS を利用した含硫黄物質の探索 (MoS-screening)
4. 生体低分子修飾シリカを用いた新規物質の探索

## 放線菌・糸状菌の培養液から新規 81 化合物を発見

Iminimycin類: *Streptomyces griseus* OS-3601株から微生物初となる新規化合物

Nanaomycin類: 膀胱癌モデル動物実験で効果を確認

Sagamilactam: 部分構造にデカリンを有するラクタム骨格最大となる34員環

Dipyrimicin: ESシリカスクリーニングで発見できたジピリジン骨格を有する新規物質

Trichothioneic acid: エルゴチオネインを部分構造に持つ新規物質

Pochoniolide: 部分構造にムコノラクトンを有する新規物質

Thioporidiol: MoS-screening による糸状菌由来N-アセチルシステイン含有新規物質

## 実用化

Trehangelin: 化粧品原料として開発 (ファンケル株式会社と長瀬産業との共同研究)

ESシリカ: 新規分離剤として開発 (富士シリシア株式会社との共同研究)

# 北里大学 創薬資源微生物学寄附講座 業績

## 【学術論文43報】

*Analytical Sciences* (1); *Antibiotics* (1); *Applied Biochemistry and Biotechnology* (1); *Biological and Pharmaceutical Bulletin* (1); *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* (1); *ChemBioChem* (1); *Chiang Mai Journal of Science* (1); *European Journal of Medicinal Chemistry* (1); *Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* (1); *Journal of Antibiotics*; (15); *Journal of Bioscience and Bioengineering* (6); *Journal of General and Applied Microbiology* (4); *Journal of Natural Products*; (2); *Molecules* (1); *Organic Letters* (1); *PLoS ONE* (2); *Scientific Reports* (1); *Tetrahedron* (1); *Tetrahedron Letters* (1) (論文数)

## 【総説3報】

- 1) Takahashi, Y., Nakashima, T. Actinomycetes, an inexhaustible source of naturally occurring antibiotics. *Antibiotics (Basel)*, **7**, pii: E45, 2018. Correction: *Antibiotics (Basel)*, **7**, pii: E74, 2018.
- 2) 高橋洋子, 中島琢自. 微生物は新規天然物の宝庫. *The Japanese Journal of Antibiotics*, **71**, 99-112, 2018.
- 3) Nakashima, T., Takahashi, Y., Ōmura, S. Search for new compounds from Kitasato microbial library by physicochemical screening. *Biochemical Pharmacology*, **134**, 42-55, 2017.

## 【特許5件】

- 1) 大村智, 高橋洋子, 中島琢自, 松尾洋孝, 野中健一, 坂戸久子. 新規ポコニオライド化合物及びその使用, 特願2019-506301, 出願日: 2018.3.16.
- 2) 大村智, 高橋洋子, 中島琢自, 松本厚子, 中西淳, 松尾洋孝. 上皮間葉転換誘導細胞阻害剤, 特願2018-540354, 出願日: 2017.9.26.
- 3) 大村智, 中島琢自, 高橋洋子, 河合真, 高坂尚平, 本田博文. エルゴステロール修飾担体、抗真菌剤の候補物質のスクリーニング方法、及び抗真菌剤の原料の精製方法, 特願2016-136127, 出願日: 2016.7.8, 登録番号: 特許6650630
- 4) 大村智, 高橋洋子, 中島琢自, 稲橋佑起. トレハンジェリンの製造法, 特願2017-038868, 出願日: 2017.3.2.
- 5) 大村智, 高橋洋子, 中島琢自, 塩見和朗, 浅見行弘, 松本厚子, 岩月正人. 新規サガミラクタム物質およびその製造法, 特願2015-060446, 出願日: 2015.3.24

# 謝辞

本研究は、公益財団法人 発酵研究所の寄付講座助成で行われました。

## 【研究推進】

☆北里生命科学研究所(現 大村智記念研究所)  
☆大村 智 北里大学特別栄誉教授  
☆大村創薬グループの皆様

## 【共同研究】(年代順)(敬称略)

☆NanaomycinのEMT関連評価  
物質・材料研究機構 中西 淳  
神戸大学医学部 重村克巳

☆Trehangelinの生合成  
東京大学 葛山智久

☆Iminimycinの生合成  
東京大学 大西康夫、勝山陽平、堤 隼馬

☆Mangromicinの生合成  
広島大学 荒川賢治

☆新規物質の抗酸化活性  
東北大学 庭野吉己(現 秀明大学)、目代貴之

☆新規物質のバイオフィルム阻害  
就実大学 塩田澄子、山田陽一

☆二次代謝産物のラマン検出  
早稲田大学 竹山春子、安藤 正浩

☆糸状菌生産化合物の生合成  
筑波大学 萩原大祐、浦山俊一、二宮章洋

☆新規物質の抗ウイルス活性  
神戸大学 亀岡正典、靱 千恵

☆Trehangelinの生物活性  
昭和大学 田中和生、石川裕樹

☆新規物質の生物活性  
岩手大学 木村賢一

## 【企業との共同研究】

☆新規物質の生物活性  
Meiji Seika ファルマ株式会社、株式会社BFアグロ

☆ESシリカ  
富士シリシア化学株式会社、第一三共ノバーレ株式会社

☆Trehangelinの開発  
ファンケル株式会社、長瀬産業株式会社

☆成分分析  
天野エンザイム株式会社、株式会社村田製作所

## 【その他】

文部科学省 化学療法基盤支援活動  
知財活用支援事業 大学等知財基盤強化支援(権利化支援)  
科研費(19K15758, 17K08342, 17K15250, 17K15469,  
15K18888, 16H07167)  
笹川科学研究助成(2019-3025)