

アクティビティレポート 2018

早稲田大学 先進理工学部

化学・生命化学科

早稲田大学 先進理工学研究科

化学・生命化学専攻

学科構成員

● 物理化学部門

構造化学研究室

教授

古川 行夫

電子状態理論研究室

教授

中井 浩巳

次席研究員 (研究院講師)

清野 淳司

さきがけ研究員

次席研究員 (研究院講師)

五十幡 康弘

講師 (任期付)

吉川 武司

次席研究員 (研究院講師)

西村 好史

次席研究員 (研究院講師)

小野 純一

次席研究員 (研究院講師)

周 建斌

助教

大越 昌樹

招聘研究員

SAKUTI, Aditya Wibawa

学振外国人特別研究員

MAIER, Toni

客員主任研究員

河東田 道夫

光物理化学研究室

教授

井村 考平

次席研究員

今枝 佳祐

助手

香村 惟夫

● 有機化学部門

化学合成法研究室

教授

中田 雅久

次席研究員・研究院助教

上森 理弘

機能有機化学研究室

教授

鹿又 宣弘

招聘研究員

小川 熟人

招聘研究員

向井 健

反応有機化学研究室

教授

柴田 高範

助手

伊藤 守

日本学術振興会特別研究員(DC2) 高野 秀明

● 無機・分析化学部門

無機反応化学研究室

教授

招聘研究員

招聘研究員

石原 浩二

岩月 聡史

菅谷 知明

錯体化学研究室

教授

山口 正

● 生命化学部門

分子生物学研究室

教授

助手

寺田 泰比古

浅井 裕一郎

生物分子化学研究室

教授

助教

助手

小出 隆規

増田 亮

市瀬 慎一郎

ケミカルバイオロジー研究室

教授

客員上級研究員 (研究院教授)

次席研究員 (研究院講師)

次席研究員 (研究院講師)

助手

名誉招聘研究員

招聘研究員

招聘研究員

招聘研究員

招聘研究員

招聘研究員

嘱託研究員

中尾 洋一

塩田 邦郎

新井 大祐

町田 光史

神平 梨絵

浅野 茂隆

伏谷 伸宏

児玉 公一郎

佐藤 晋也

能勢 博

高橋 豊

大塚 悟史

研究レビュー

(1) 位置規則性ポリ(3-ヘキシルチオフェン)を用いたイオン液体トランジスターのチャネル領域におけるキャリア分布のラマンイメージング

位置規則性ポリ(3-ヘキシルチオフェン)(P3HT)を半導体とし、イオン液体である[EMIM][TFSI]をゲート材料としてイオン液体トランジスターを作製した。

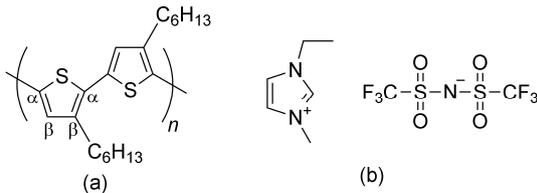


図1 (a) P3HT; (b) [EMIM][TFSI] ゲート電圧 V_G を -1.0 V として、ドレイン電流 I_D とドレイン電圧 V_D の関係を測定した (図2). 0 から -0.4 V に線形領域が、 -0.4 から -1.2 V に飽和領域が観測された。

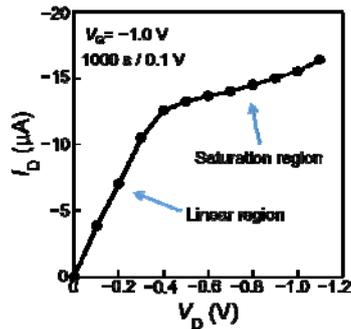


図2 I_D - V_D の関係

$V_G = 1.0$ V, $V_D = -0.1, -0.5, -1.0$ V でチャネル領域の 785 nm 励起ラマンスペクトルを測定し、正ポーラロンを検出した。ポーラロンバンドの強度(密度)を図3に示した。線形領域では一様な分布が観測されたが、飽和領域では密度分布に傾斜があることが分かった。これらのデータはトランジスター機構の解明に役立つ。

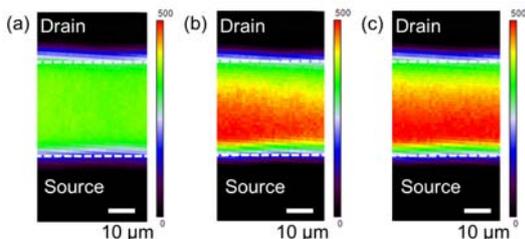


図3 チャネル領域のラマンイメージ [原著論文1]

(2) PBTTT-C16 を用いたイオン液体トランジスターで生成した正ポーラロンと正バイポーラロンの移動度のドーピング濃度依存性

共役高分子 PBTTT-C16 (図4) を半導体、イオン液体[BMIM][TFSI]をゲートとしたイオン液体トランジスターを作製した。

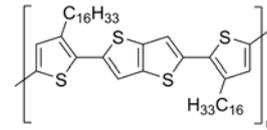


図4 PBTTT-C16

図5に、チャネル領域の 785 nm 励起ラマンスペクトルのゲート電圧 V_G 依存性を示した。生成したキャリアが正ポーラロンか、正バイポーラロンかを決めた。また、電気化学測定から V_G におけるドーピング濃度 n とドーピングレベル x を決めた。

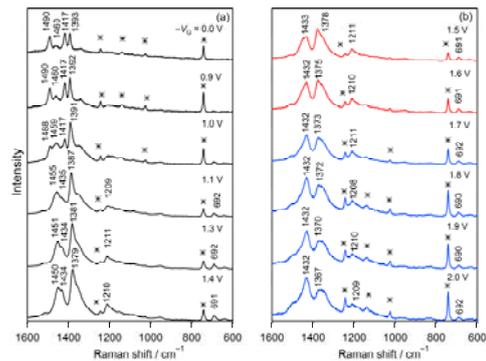


図5 ラマンスペクトルの V_G 依存性 I_D - V_D 関係を測定し、電気伝導度 σ を求めた。 $\sigma = nq\mu$ の関係式に、キャリアの電荷 q と密度 n を代入して、移動度 μ を求めた。

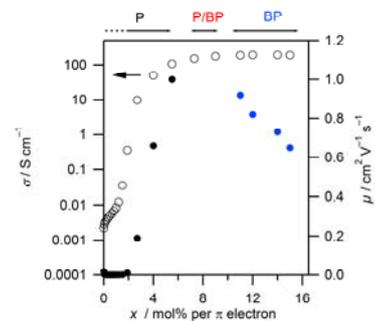


図6 電気伝導度と移動度

以上の結果、正バイポーラロンが $x = 7.3$ mol%/ π 電子と低いレベルから生成し、正バイポーラロンの最高移動度は 0.92 cm²/Vs であることが分かった。

[参考論文1]

研究業績

● 原著論文

1. "Raman Imaging of Carrier Distribution in the Channel of an Ionic Liquid-Gated Transistor Fabricated with Regioregular Poly(3-hexylthiophene)"
Y. Wada, I. Enokida, J. Yamamoto, and Y. Furukawa
Spectrochim. Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, **197**, 166–169 (2018).

参考論文

1. "Doping-Level Dependent Mobilities of Positive Polarons and Bipolarons in Poly(2,5-bis(3-hexadecylthiophen-2-yl)thieno[3,2-b]thiophene) (PBTTC-C16) Based on an Ionic-Liquid-Gated Transistor Configuration"
I. Enokida and Y. Furukawa
Org. Electronics, **68**, 28–34 (2019).

● 総説, 単行本, プロシーディングスなど

1. "Environmentally Stable Perovskite Film for Active Material of High Stability Solid State Solar Cells"
A. Bahtiar, M. Putri, E.S. Nurazizah, Risdiana, and Y. Furukawa
J. of Physics: Conference Series, **1013**, 012176 (2018).
2. "J-V Characteristic of Perovskite Solar Cells Using Lead(II) Thiocyanate-Doped Methylammonium Lead Iodide (MAPbI₃) as Active Material"
A. Bahtiar, M. Putri, E.S. Nurazizah, Setianto, T. Saragi, Risdiana, M. Yamashita, S. Ikawa, and Y. Furukawa
J. of Physics: Conference Series, **1080**, 012012 (2018).
3. 「赤外分光法」
古川行夫編著, 赤尾賢一, 田隅三生, 長谷川健, 古川行夫共著, 日本分光学会 分光法シリーズ 4, 講談社, 2018年4月.

● 招待・依頼講演

1. "Raman Spectra of Methylammonium Lead Iodide Perovskite"
Y. Furukawa, Kousuke Nakada, and Koji Yamada
26th International Conference on Raman Spectroscopy, International Conference Center Jeju, Jeju, Korea, August 26–31, 2018.
2. "Raman Spectroscopy of Polymer Semiconductors Used for Electronic Devices"
Y. Furukawa, Y. Wada, Y. Iwasawa, and I. Enokida
The Great Scientific Exchange (SciX 2018), Atlanta, GA, USA, October 20–October 26, 2018.

3. アルカノールアミン水溶液の CO₂ 吸収・放散におけるカルバメート加水分解反応の効果
最優秀学生発表賞・特別招待講演
和田桜子, 古川行夫, 佐藤裕, 荒川純
化学工学会第 83 年会 (関西大学千里山キャンパス, 大阪, 2018 年 3 月)

● 国内学会発表

1. ナイロン 6 薄膜の振動シュタルク効果に関する研究
大城萌香, 高嶋健二, 古川行夫
日本化学会第 98 春季年会 (日本大学理工学部船橋キャンパス, 千葉, 2018 年 3 月)
2. Raman Study of Carriers in Ionic-Liquid-Gated Transistors Fabricated with Annealed and Unannealed PBTTC-16 Films
Ippei Enokida and Yukio Furukawa
平成 30 年度日本分光学会年次講演会 (慶應義塾大学日吉キャンパス, 神奈川, 2018 年 5 月)
3. ポリカーボネート薄膜の振動シュタルク効果に関する研究
吉中健, 古川行夫
第 12 回分子科学討論会 (福岡国際会議場, 福岡, 2018 年 9 月)
4. 大気安定ペロブスカイト CH₃NH₃PbI_{3-x}(OCN)_x 太陽電池
井川聖也, 古川行夫
2018 年第 79 回応用物理学会秋季学術講演会 (名古屋国際会議場, 名古屋, 2018 年 9 月)
5. ラマンイメージングによる P3HT/PCBM バルクヘテロ型有機混合膜の評価
森基彰, 近藤崇博, 沖範彰, 古川行夫, 齊藤結花
2018 年第 79 回応用物理学会秋季学術講演会 (名古屋国際会議場, 名古屋, 2018 年 9 月)
6. 2 級アルカノールアミンのカルバメート生成・加水分解反応の標準自由エネルギー, 標準エンタルピー変化と CO₂ 吸収・放散性能に関する研究
板垣晴菜, 和田桜子, 古川行夫, 佐藤裕, 荒川純
化学工学会第 50 回秋季大会 (鹿児島大学, 鹿児島, 2018 年 9 月)

● 受賞

1. 板垣晴菜, 化学工学会第 50 回秋季大会基礎物性部会セッション学生優秀講演賞 2018 年 9 月.

電子状態理論研究室（中井研究室）

研究レビュー

(1)大規模化学反応シミュレーション DC-DFTB-MD の応用

当研究室で開発している分割統治密度汎関数強束縛分子動力学(DC-DFTB-MD)法を用いて、水中のプロトン拡散[4], Naイオン2次電池における濃厚溶媒中のキャリアイオン拡散[7], BN ナノ構造生成[9]に関するシミュレーションを実行した. また, 種々のアミン溶液に対する pKa をメタダイナミクスにより見積った[3].

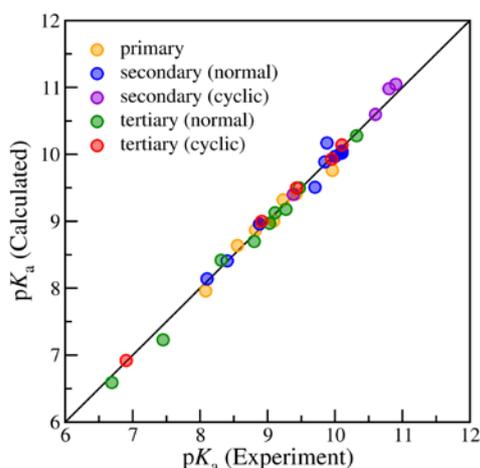


図 1. アミン pKa の DFTB-metaD 計算値と実験値の比較

3. *J. Chem. Theory Comput.*, **14**, 351 (2018).

4. *J. Phys. Chem. A*, **122**, 33 (2018).

7. *J. Phys. Chem. B*, **122**, 2600 (2018).

9. *Chem. Sci.*, **9**, 3803 (2018).

(2)機械学習型運動エネルギー汎関数の開発

密度汎関数理論(DFT)は, 電子密度の汎関数としてエネルギーを表す. しかし, 運動エネルギーと交換相関エネルギーに対するあらわな表式が不明なため, 様々な近似式が提案されてきた. 本研究では機械学習を用いて運動エネルギー汎関数を求める方法を提案し, Thomas-Fermi (1927年)以降のすべての近似式よりも高精度であることを確認した[6].

6. *J. Chem. Phys.*, **148**, 241705 (2018).

(3)相対論的量子化学計算プログラム RAQET の開発

当研究室では, CREST 元素戦略「相対論的電子論」プロジェクトにおいて, 実用的な高精度2成分相対論法を開発してきた. その集大成として RAQET プログラムの解説記事[14]を出版した.

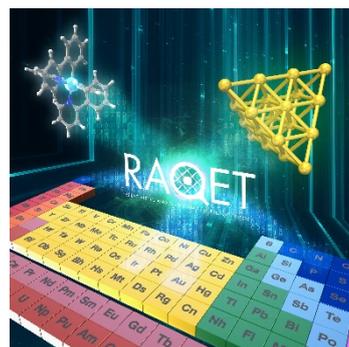


図 2. RAQET プログラムの適用イメージ

14. *J. Comput. Chem.*, **39**, 2333 (2018).

(4)S0/S1 状態間の円錐交差構造の決定因子の解明

光励起した分子の失活過程や反応過程では, 複数のポテンシャルエネルギー曲面の交差が重要となる. しかし, その構造がどのような因子で決定されているかは不明であった. 本研究では, 円錐交差構造では HOMO-LUMO 間の交換相互作用が零となることを見出した[17,18].

17. *J. Phys. Chem. A*, **122**, 8905 (2018).

18. *J. Comput. Chem. Jpn.*, **17**, 124 (2018).

(5)ポジトロン消滅スペクトルの量子化学計算

陽電子は電子の反粒子であり, 電子と対消滅しガンマ線を放出する. その際, 電子および陽電子の環境により, ドップラーシフトが生じ, スペクトルの幅として観測される. 本研究では, 当研究室で開発した核電子軌道(NOMO)法を応用することにより, ポジトロン消滅スペクトルの理論計算に成功した[13].

13. *J. Chem. Phys.*, **148**, 184110 (2018).

研究業績

- 原著論文(査読あり)

1. “Parallel implementation of efficient charge–charge interaction evaluation scheme in periodic divide-and-conquer density-functional tight-binding calculations”,
Y. Nishimura, H. Nakai,
J. Comput. Chem., **39** (2), 105-116 (2018). (DOI: [10.1002/jcc.25086](https://doi.org/10.1002/jcc.25086))
2. “Catalytic performance of Ru, Os, and Rh nanoparticles for ammonia synthesis: A density functional theory analysis”,
A. Ishikawa, T. Doi, H. Nakai,
J. Catal., **357**, 213-222 (2018). (DOI: [10.1016/j.jcat.2017.11.018](https://doi.org/10.1016/j.jcat.2017.11.018))
3. “Rigorous pKa estimation of amine species using density-functional tight-binding-based metadynamics simulations”,
A. Sakti, Y. Nishimura, H. Nakai,
J. Chem. Theory Comput., **14** (1), 351-356 (2018). (DOI: [10.1021/acs.jctc.7b00855](https://doi.org/10.1021/acs.jctc.7b00855))
4. “Density-functional tight-binding molecular dynamics simulations of excess proton diffusion in ice I_h, Ice I_c, Ice III, and melted ice VI phases”,
A. Sakti, Y. Nishimura, C. Chou, H. Nakai,
J. Phys. Chem. A, **122** (1), 33-40 (2018). (DOI: [10.1021/acs.jpca.7b10664](https://doi.org/10.1021/acs.jpca.7b10664))
5. “Electron-hopping brings lattice strain and high catalytic activity in low temperature oxidative coupling of methane in an electric field”,
S. Ogo, H. Nakatsubo, K. Iwasaki, A. Sato, T. Yabe, A. Ishikawa, H. Nakai, Y. Sekine,
J. Phys. Chem. C, **122** (4), 2089-2096 (2018). (DOI: [10.1021/acs.jpcc.7b08994](https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.7b08994))
6. “Semi-local machine-learned kinetic energy density functional with third-order gradients of electron density”,
J. Seino, R. Kageyama, M. Fujinami, Y. Iwabata, H. Nakai,
J. Chem. Phys., **148** (24), 241705 (13 pages) (2018). (DOI: [10.1063/1.5007230](https://doi.org/10.1063/1.5007230))
7. “Theoretical analysis of carrier ion diffusion in superconcentrated electrolyte solutions for sodium-ion batteries”,
M. Okoshi, C.-P. Chou, H. Nakai,
J. Phys. Chem. B, **122** (9), 2600-2609 (2018). (DOI: [10.1021/acs.jpcc.7b10589](https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.7b10589))
8. “Gauge-origin independent formalism of two-component relativistic framework based on unitary transformation in nuclear magnetic shielding constant”,
M. Hayami, J. Seino, H. Nakai,
J. Chem. Phys., **148** (11), 114109 (8 pages) (2018). (DOI: [10.1063/1.5016581](https://doi.org/10.1063/1.5016581))
9. “Simulations of synthesis of the boron-nitride nanostructures in a hot, high pressure gas volume”,
P. S. Krstic, L. Han, S. Irle, H. Nakai,
Chem. Sci., **9** (15), 3803-3819 (2018). (DOI: [10.1039/c8sc00667a](https://doi.org/10.1039/c8sc00667a))

10. “Derivative of electron repulsion integral using accompanying coordinate expansion and transferred recurrence relation method for long contraction and high angular momentum”,
M. Hayami, J. Seino, H. Nakai,
Int. J. Quant. Chem., **118** (16), e25640 (15 pages) (2018). (DOI: [10.1002/qua.25640](https://doi.org/10.1002/qua.25640))
11. “Quantum chemical approach for condensed-phase thermochemistry (V): Development of rigid-body type harmonic solvation method”,
M. Tarumi, H. Nakai,
Chem. Phys. Lett., **700**, 149-155 (2018). (DOI: [10.1016/j.cplett.2018.04.006](https://doi.org/10.1016/j.cplett.2018.04.006))
12. “Spectroscopic and computational analyses of liquid-liquid interfacial reaction mechanism of boric acid esterification with 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol in boron extraction processes”,
M. Kunimoto, D. Bothe, R. Tamura, T. Oyanagi, Y. Fukunaka, H. Nakai, T. Homma,
J. Phys. Chem. C, **122** (19), 10423-10429 (2018). (DOI: [10.1021/acs.jpcc.8b01086](https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.8b01086))
13. “Quantum chemical approach for positron annihilation spectra of atoms and molecules”,
Y. Ikabata, R. Aiba, T. Iwanade, H. Nishizawa, F. Wang, H. Nakai,
J. Chem. Phys., **148** (18), 184110 (9 pages) (2018). (DOI: [10.1063/1.5019805](https://doi.org/10.1063/1.5019805))
14. “RAQET: Large-scale two-component relativistic quantum chemistry program package”,
M. Hayami, J. Seino, Y. Nakajima, M. Nakano, Y. Ikabata, T. Yoshikawa, T. Oyama, K. Hiraga, S. Hirata, H. Nakai,
J. Comput. Chem., **39** (27), 2333-2344 (2018). (Software News and Update) (DOI: [10.1002/jcc.25364](https://doi.org/10.1002/jcc.25364)) (Front Cover Image) (DOI: [10.1002/jcc.25031](https://doi.org/10.1002/jcc.25031))
15. “Theoretical investigation on structural effects of Pt-Mn catalyst on activity and selectivity for methylcyclohexane dehydrogenation”,
S. Manabe, A. Nakano, S. Nagatake, T. Yabe, S. Ogo, H. Nakai, Y. Sekine,
Chem. Phys. Lett. **711**, 73-76 (2018). (DOI: [10.1016/j.cplett.2018.09.026](https://doi.org/10.1016/j.cplett.2018.09.026))
16. “Fractional-occupation-number based divide-and-conquer coupled-cluster theory”,
T. Yoshikawa, H. Nakai,
Chem. Phys. Lett. **712**, 184-189 (2018). (DOI: [10.1016/j.cplett.2018.09.056](https://doi.org/10.1016/j.cplett.2018.09.056))
17. “Unveiling controlling factors of the S0/S1 minimum energy conical intersection: A theoretical study”,
H. Nakai, M. Inamori, Y. Ikabata, Q. Wang,
J. Phys. Chem. A, **122** (45), 8905-8910 (2018). (DOI: [10.1021/acs.jpca.8b07864](https://doi.org/10.1021/acs.jpca.8b07864))
18. “ポテンシャルエネルギー曲面の交差構造に関する理論的研究” (Theoretical study on the intersection structures between potential energy surfaces),
稲森 真由, 五十幡 康弘, 王 祺, 中井 浩巳,
J. Comput. Chem. Jpn., **17** (3), 124-126 (2018). (DOI: [10.2477/jccj.2018-0021](https://doi.org/10.2477/jccj.2018-0021))

19. “光受容タンパク質の機構解明に向けた分割統治型時間依存密度汎関数強束縛法の開発” (Development of the divide-and-conquer time-dependent density functional tight-binding method for photoreceptor protein),
河本 奈々, 吉川 武司, 小野 純一, 中井 浩巳, 土井 俊輝, 吉川 武司, 中井 浩巳
J. Comput. Chem. Jpn., **17** (3), 127-129 (2018). (DOI: [10.2477/jccj.2018-0032](https://doi.org/10.2477/jccj.2018-0032))
20. “分割統治法に基づく有限温度型単参照静的相関手法” (Development of the divide-and-conquer based single reference theory for static correlation systems with finite temperature scheme),
土井 俊輝, 吉川 武司, 中井 浩巳
J. Comput. Chem. Jpn., **17** (5), 212-214 (2018). (DOI: [10.2477/jccj.2018-0058](https://doi.org/10.2477/jccj.2018-0058))
21. “DCDFTBMD プログラムの公開” (Release of DCDFTBMD program),
西村 好史, 吉川 武司, 中井 浩巳
J. Comput. Chem. Jpn., **17** (5), A21-A27 (2018). (DOI: [10.2477/jccj.2018-0052](https://doi.org/10.2477/jccj.2018-0052))

- 著書・総説・抄録

1. “インフォマティクスとの融合による理論化学研究”,
清野 淳司, 中井 浩巳,
化学工業, **69** (1), 53-58 (2018)..
2. “A perspective on density-functional tight-binding parameterization towards transition metals”,
C.-P. Chou, H. Nakai,
分子シミュレーション研究会会誌『アンサンブル』, **20** (1), 8-17 (2018).
3. “分割統治型密度汎関数強束縛 (DC-DFTB) 法に対する最近の開発と応用”,
西村 好史, 中井 浩巳,
分子シミュレーション研究会会誌『アンサンブル』, **20** (1), 18-23 (2018).
4. “理論化学とインフォマティクスの融合による反応設計”,
藤波美起登, 清野淳司, 中井浩巳,
化学と工業, **71** (8), 653-655 (2018).

- 招待講演 (国際会議)

1. “Artificial Intelligence for Quantum Chemistry”,
H. Nakai, *7th Japanese-Czech-Slovak Symposium (JCS7)*, (Prague, Czech), May 21-24, 2018.
2. “What is the Best Choice of Embedding-Fragmentation Scheme for Practical Quantum Chemical Simulation?”,
H. Nakai, *16th International Congress of Quantum Chemistry (ICQC16)*, (Menton, France), June 18-23, 2018.

● 招待講演（国内学会）

1. “元素戦略のための相対論的量子化学”，
中井浩巳，*MEXT-JST 元素戦略合同シンポジウム ～元素戦略研究の歩みと今後～*，JP タワーホール(東京)，2018 年 2 月 20 日。
2. “電子実験ノートと AI の連携で生まれるもの”，
中井浩巳，*日本化学会 第98 春季年会 特別企画「研究記録作成の重要性とアカデミアでの電子実験ノート活用の提案」* (2018)，日本大学理工学部船橋キャンパス(船橋)，2018 年 3 月 20～23 日。
3. “大規模化学反応シミュレーション手法の開発とその応用～分割統治型密度汎関数強束縛分子動力学 (DC-DFTB-MD) 法を中心に～”，
中井浩巳，*東京大学第 319 回化学システム工学専攻公開セミナー*，東京大学本郷キャンパス(東京)，2018 年 4 月 10 日。
4. “大規模化学反応シミュレーション手法の実現に向けて～分割統治型密度汎関数強束縛分子動力学 (DC-DFTB-MD) 法の開発と応用～”，
中井浩巳，*東京工業大学化学生命科学研究so 講演会一*，東京工業大学すずかけ台キャンパス(横浜)，2018 年 6 月 12 日。
5. “計算化学とインフォマティクスに関する基礎講座”，
中井浩巳，*第43 回顔料物性講座～色材に関わるサステイナブルとインフォマティクス～*，東京塗料会館(恵比寿，東京)，2018 年 11 月 13 日。
6. “表面触媒反応に対する大規模シミュレーション～分割統治型密度汎関数強束縛分子動力学 (DC-DFTB-MD) 法の開発と応用～”，
中井浩巳，*2018 年日本表面真空学会講演会*，神戸国際会議場(神戸)，2018 年 11 月 20 日。

● 競争的資金

1. 日本学術振興会(JSPS) 科学研究費補助金 基盤研究(S)，「光受容タンパク質の量子的分子動力学シミュレーションによる遍在プロトンの機能解明」(研究代表：中井浩巳，平成 30-34 年度)。
2. 文部科学省 元素戦略プロジェクト 研究拠点形成型『京都大学 実験と理論計算科学のインタープレイによる触媒・電池の元素戦略研究拠点』「触媒及び電極の電子状態計算のための理論開発」(分担研究代表：中井浩巳，平成 30 年度)。
3. 文部科学省 フラッグシップ 2020 プロジェクト 重点課題 5『エネルギーの効率的な創出，変換・貯蔵，利用の新規基盤技術の開発』，サブ課題 C「エネルギー・資源の有効利用ー化学エネルギー」(サブ課題実施者：中井浩巳，平成 30 年度)。

4. 科学技術振興機構(JST) 戦略的創造研究推進事業(さきがけ)『理論・実験・計算科学とデータ科学が連携・融合した先進的マテリアルズインフォマティクスのための基盤技術の構築』“量子化学と情報学との融合による次世代密度汎関数理論と均一系触媒における反応予測システムの開発”(研究代表:清野淳司,平成29-34年度) .
5. 日本学術振興会(JSPS) 科学研究費補助金 若手研究,「インフォマティクスを用いたユニバーサル交換相関汎関数の構築」(研究代表:五十幡康弘,平成30-32年度) .
6. 日本学術振興会(JSPS) 科学研究費補助金 若手研究,「二次電池用超濃厚電解液の理論設計」(研究代表:大越昌樹,平成30-31年度) .

● 受賞

1. 第21回理論化学討論会,最優秀ポスター賞,河本 奈々,「分割統治型時間依存密度汎関数強束縛法に基づく大規模励起状態ダイナミクス」(平成30年5月28日).
2. 日本コンピュータ化学会,奨学賞,河本 奈々,「光受容タンパク質の機構解明に向けた分割統治型時間依存密度汎関数強束縛法の開発」(平成30年6月8日).
3. 新化学技術推進協会,第7回新化学技術研究奨励賞,吉川 武司,「光受容タンパク質の機能解明を目指した大規模励起状態ダイナミクス手法の開発とその応用」(平成30年6月29日).
4. 第41回ケモインフォマティクス討論会,ポスター賞,藤波 美起登,「反応予測に寄与する量子化学的記述子の解析」(平成30年10月27日).
5. 第32回分子シミュレーション討論会,学生優秀発表賞,岡田 千果,「バクテリオロドプシンの長距離プロトン移動過程に対する DC-DFTB-MD シミュレーション」(平成30年11月29日).

研究レビュー

（１）金三角形プレートプラズモンモードの時間分解近接場顕微測定

金ナノ構造体の光学特性はプラズモンの時空間特性と関係するため、これを観測することは重要である。本研究では、時間分解近接場測定により金三角形プレートに励起されるプラズモンの時空間特性を実時間・実空間で測定した。その結果、プラズモンモードに依存した時空間イメージが観測されることが明らかとなった。

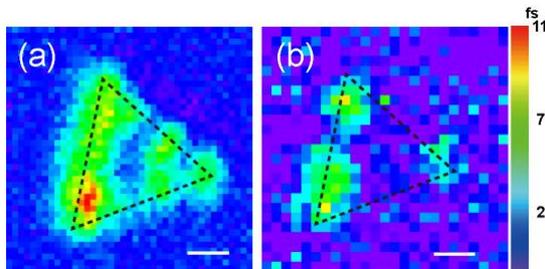


図 1. (a) 金三角形プレート（一辺 660 nm）の近接場二光子発光像。(b) プラズモン寿命の空間分布。

（２）カーボンドットの作製手法の開発

ナノカーボン材料の一つであるカーボンドット(CD)は、高い発光性を有し、蛍光インクなどへの応用が期待される。本研究では、高分子ポリマーと電子線照射を利用し、CD を作製する新規手法の構築を目的とした。開発した手法は、空間選択的かつ短時間での CD 作製が可能である。本手法では照射条件を変化させることで、様々な発光パターンを作製を可能とした。

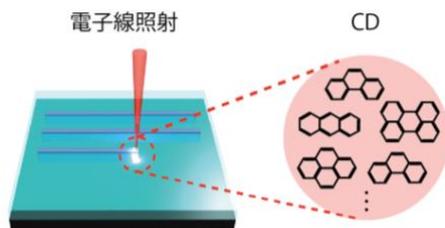


図 2. 電子線照射 CD 作製法の概要図。

（３）プラズモンモードの群論による分類法の構築

プラズモンの共鳴特性を理解することは基礎および応用の両面から非常に重要である。プレートに励起されるプラズモンは、その次元性から非常に複雑である。本研究では、プレートプラズモンの空間特性が井戸型ポテンシャルに閉じ込められる粒子の固有モードと一致することを明らかにした。また、プラズモンの光学選択則を散乱理論と群論を用いて導出し、面内および面外に分極したモード、また対称性によりブライトモードとダークモードが存在することを明らかにした。さらに、励起場の偏光制御により異なる選択則が存在することを明らかにした。

（４）プラズモン固有モードの三次元的可視化法の開発

プラズモンは、光を空間的に閉じ込めて光電場を増強する。プラズモンの効率的利用には、プラズモンの三次元空間特性の可視化が不可欠である。本研究では、近接場光学顕微鏡にプローブ-試料間距離の精密制御を導入しプラズモンを立体的に可視化する方法を開発した。金六角形ナノプレートの可視化から、プレートの中心と頂点では、三次元的広がり異なるプラズモンモードが存在することが明らかとなった。

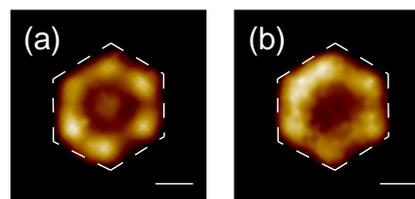


図 3. (a, b) プローブ-試料間距離 20, 90 nm での六角形金ナノプレートの近接場透過像。

論文・総説・その他

● 原著論文

1. K. Imaeda, S. Hasegawa, K. Imura, “Imaging of Plasmonic Eigen Modes in Gold Triangular Mesoplates by Near-Field Optical Microscopy”, *J. Phys. Chem. C* 122, 7399-7409 (2018).
2. R. Takahata, S. Yamazoe, K. Koyasu, K. Imura, T. Tukuda, “Gold Ultrathin Nanorods with Controlled Aspect Ratios and Surface Modification: Formation Mechanism and Localized Surface Plasmon Resonance”, *J. Am. Chem. Soc.* 140, 6640-6647 (2018).
3. Y. Kamura, K. Imura, “Fabrication method of two-photon luminescent organic nanoarchitectures”, *Appl. Phys. Lett.* 112, 243104 (2018).
4. K. Imaeda, S. Hasegawa, K. Imura, “Static and Dynamic Near-Field Measurements of Highly Order Plasmon Modes Induced in a Gold Triangular Nanoplate”, *J. Phys. Chem. Lett.* 9, 4075-4081 (2018).

● 解説

5. K. Imura, “金属ナノプレートの分光特性とプラズモンモード”, *C & I Commun. (Letters)* 43, 26-28 (2018).

● 表彰

1. 今枝佳祐, 第 44 回応用物理学会講演奨励賞
2. 松浦拓哉, 平成 30 年度日本分光学会年次講演会, 優秀ポスター賞
3. 今枝佳祐, 平成 30 年度日本分光学会年次講演会, 優秀講演賞
4. 神保敦子, International conference Raman scattering 2018, 優秀ポスター賞
5. 上田慎二, 第 79 回応用物理学会秋季学術講演会, 優秀ポスター賞
6. 松浦拓哉, 第 12 回分子科学討論会, 分子科学会優秀ポスター賞

● 招待・依頼講演

1. Kohei Imura, “Spatio-Temporal Responses of Plasmons Excited in Metal Nanostructures”, The 26th International Conference on Raman Spectroscopy, Jeju, Korea, 2018 年 8 月.
2. 今枝佳祐, 長谷川誠樹, 井村考平, “金三角形プレートプラズモンの静的および動的空間特性の可視化”, 第 79 回応用物理学会 秋季学術講演会, 2018 年 9 月, 名古屋.

- **競争的資金**

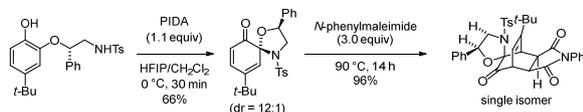
1. 文部科学省 科学研究費補助金 基盤研究 B 「金属ナノ構造体における光励起状態の時空間コヒーレント制御と光伝搬制御への応用」(研究代表, 平成 28-31 年度)
2. 文部科学省 科学研究費補助金 新学術領域研究 「高次複合光応答分子システムの開拓と学理の構築」 「メソ構造を利用した光化学反応の高次機能制御」(研究代表, 平成 26-30 年度)

- **学内研究助成**

1. 特定課題研究助成(基礎助成) 「光局所状態密度の高精度可視化法の開発」(研究代表, 平成 30 年度)
2. 特定課題 B 科研費連動型 「ナノ構造体における光電磁場の可視化と電気磁気双極子相互作用による光学特性制御」(研究代表, 平成 30 年度)

研究レビュー

(1) Synthesis and Reaction of *ortho*-Benzoquinone Monohemiaminals



オルトベンゾキノンモノヘミアミナルの調製および反応に関する研究. アミノアルコキシ基を有するフェノールの酸化脱芳香族化は, 窒素原子からの環化 (*N*-環化) によりオルトベンゾキノンモノヘミアミナルを与えた. キラルなアミノアルコキシ基である場合, *N*-環化は立体選択的に生成物を与える. キラルなオルトキノンモノヘミアミナルは, 電子不足のアルケンと立体選択的な Diels-Alder 反応を起こすことが分かり, オルトベンゾキノンモノヘミアミナルは合成化学的に有用であることを見出した.

Org. Lett. **2018**, *20*, 692-695.

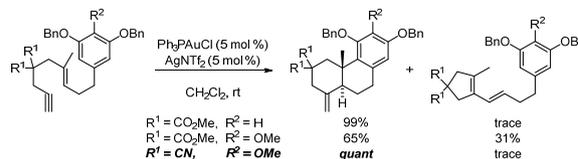
(2) Research on Liebeskind-Srogl coupling/intramolecular Diels-Alder reaction cascade



縮環部に全炭素四級不斉中心を含むトランス-トランス-シス縮環を有する三環式炭素化合物を立体選択的に与える Liebeskind-Srogl カップリング/分子内 Diels-Alder 連続に関する研究. この連続反応は迅速に進行し, 適切な構造に設計したチオエステルとアルケニルスズの反応は室温で 2 時間以内に立体選択的に生成物を与えることを見出した. 開発した手法ならびに合成したキラルな三環式炭素化合物は, トランス-トランス-シス縮合環系を含むテルペノイドの立体選択的不斉全合成に有用である.

Tetrahedron Lett. **2018**, *59*, 882-886.

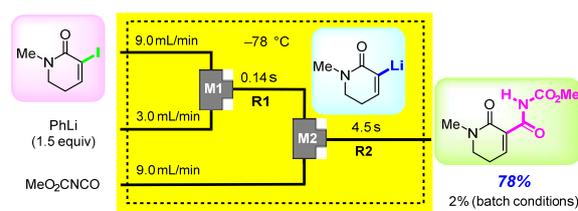
(3) Research on Au(I)-catalyzed ene-yne cycloisomerization for construction of quassinoid scaffold



Au(I)触媒によるエン-イン環化異性化において, 基質置換基の立体および電子的効果は所望の生成物の収率に影響を与える重要な要因であることを見出した. 基質のアリール部分のメトキシ基の電子的効果は所望でない生成物を与える反応経路を優先させるが, その基質のエステル基の代わりにニトリル基を導入すると, 所望の生成物が優先的に生成する. これは遷移状態における 1,3-ジアキシャル相互作用が低減するためと考えられる.

Tetrahedron Lett. **2018**, *59*, 926-929.

(4) Efficient Preparation of Cyclic α -Alkylidene β -Oxo Imides by Using a Flow Microreactor System



3-ヨード-1-メチル-5, 6-ジヒドロピリジン-2(1H)-オンの有機リチウム化合物を経由するメチル化およびイミド化反応は, フローマイクロリアクターシステムを用いた場合, それぞれの収率は 68%, 78%であったが, バッチ反応ではそれぞれ 23%, 2%であった. また, フェニルイソシアネートとの反応においてもフローマイクロリアクターシステムを用いた場合, 52%の収率で所望の生成物を得た.

*本報文は *Synlett* 紙の表紙を飾った.

Synlett **2018**, *29*, 1989-1994.

研究業績

• 原著論文

1. “Synthesis and Reaction of *ortho*-Benzoquinone Monohemiaminals”
Saito, E.; Matsumoto, Y.; Nakamura, A.; Namera, Y.; Nakada, M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 692-695.
2. “Research on Liebeskind-Srogl coupling/intramolecular Diels-Alder reaction cascade”
Fujii, T.; Oki, Y.; Nakada, M. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 882-886.
3. “Substituent effect on the reaction pathway of Au(I)-catalyzed ene-yne cycloisomerization”
Oki, Y.; Nakada, M. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 922-925.
4. “Research on Au(I)-catalyzed ene-yne cycloisomerization for construction of quassinoid scaffold”
Oki, Y.; Nakada, M. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 926-929.
5. “Research on Unique Masked *ortho*-Benzoquinone, Monohemiaminal: Synthesis and Reactions”
Matsumoto, Y.; Saito, E.; Nakamura, A.; Nakada, M. *Heterocycles* **2018**, *97*, 232-252.
6. “Efficient Preparation of Cyclic α -Alkylidene β -Oxo Imides by Using a Flow Microreactor System”
Komuro, K.; Nagaki, A.; Shimoda, H.; Uwamori, M.; Yoshida, J.-i.; Nakada, M. *Synlett* **2018**, *29*, 1989-1994.

• 総説と本

1. “パラジウム触媒反応による 8 員環形成を鍵としたタキソールの形式不斉全合成”
中田雅久, CSJ カレントレビュー, **2018**, 3 月.
2. “天然物合成ムーヴメント”
中田雅久, 巻頭言, 有機合成化学協会, **2018**, 4 月.

• 学会発表

1. “Cotylenin E の収束的不斉全合成研究”
上森理弘, 長田龍之助, 杉山亮司, 足立まりあ, 中田雅久
第 62 回日本薬学会関東支部大会, 2018 年 9 月 15 日 (土), 東京
2. “コチレニン A の不斉全合成”
上森理弘, 長田龍之助, 杉山亮司, 中田雅久
第 60 回天然有機化合物討論会, 2018 年 9 月 28 日 (金), 福岡
3. “Cotylenin E の不斉全合成研究”
上森理弘, 長田龍之助, 杉山亮司, 足立まりあ, 中田雅久
第 8 回 CSJ 化学フェスタ 2018, 2018 年 10 月 24 日 (水), 東京
4. “コチレニン A の収束的不斉全合成”
上森理弘, 長田龍之助, 杉山亮司, 中田雅久
第 44 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2018 年 11 月 6 日 (火), 熊本
5. “コチレニン A の不斉全合成”
上森理弘, 長田龍之助, 杉山亮司, 足立まりあ, 中田雅久
第 114 回有機合成化学シンポジウム, 2018 年 11 月 7 日 (水), 東京
6. “First Enantioselective Total Synthesis of Cotylenin A”
Masahiro Uwamori, Ryunosuke Osada, Ryoji Sugiyama, Masahisa Nakada

The 14th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry,
November 13, 2018, Kyoto

7. “コチレニンAの不斉全合成”

上森理弘, 長田龍之助, 杉山亮司, 足立まりあ, 中田雅久

第114回有機合成化学シンポジウム, 2018年11月7日(水), 東京

● 招待講演

“First Enantioselective Total Synthesis of Cotylenin A”

Masahisa Nakada

The 4th International Symposium of Middle Molecular Strategy, November 30, 2018,
Miyagi (口頭発表・招待講演).

● 受賞

杉山 亮司 第8回CSJ化学フェスタ2018 優秀ポスター発表賞

● 競争的資金

文部科学省 科学研究費補助金 新学術領域研究 「反応集積化が導く中分子
戦略：高次生物機能分子の創製」(研究代表, 総括班(A02班班長), 平成27-31
年度)

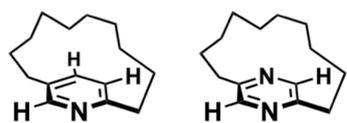
● 学内研究助成

特定課題研究助成(基礎助成)「高駆虫活性物質, 16-ケトアスペルジルイミド
の短工程不斉全合成研究」(研究代表, 平成30年度)

研究レビュー

(1) 面不斉パラシクロファン のラセミ化における複素環効果

光学活性な面不斉ピリジノファン **1** およびピラジノファン **2** のラセミ化反応における速度論解析を行い、立体反転における複素環効果について検討した。その結果、ピリジノファン **1** のラセミ化は窒素原子を2つ持つピラジノファン **2** よりも速く進行した。詳細な速度論解析の結果、**1** のラセミ化における活性化エンタルピー項は **2** よりも有意に大きくラセミ化には不利であるものの、活性化エントロピー項は逆に **1** が有利であることを示しており、全体として **1** がより速くラセミ化することが示された。これはピラジノファン **2** が高い対称性を有することで、原系における架橋鎖の自由度が **1** より増加するためと考えられ、複素環構造の違いに起因する効果の現れといえる。

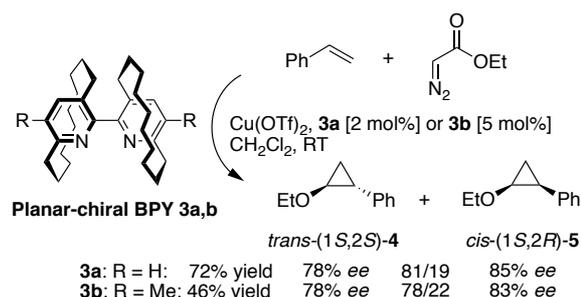


Compound	1	2
ΔG^\ddagger [kJ/mol]	122.9	126.3
ΔH^\ddagger [kJ/mol]	109.1	89.1
ΔS^\ddagger [J/mol K]	-46.1	-125.0

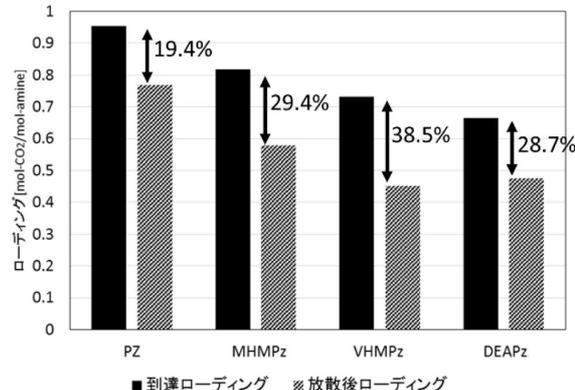
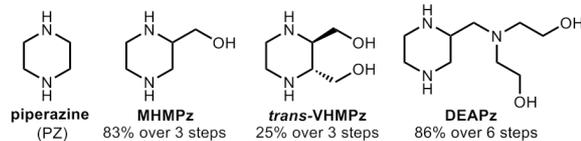
(2) 無置換面不斉ピペラジンをを用いた触媒的不斉シクロプロパン化反応

[10]パラピリジノファンを不斉源とする C_2 対称ピペラジンを (bpy) を用いた不斉反応では、C5,5'位に置換基が存在すると触媒機能の低下を引き起こすことが課題であった。そこでピペラジン環上にアンサ鎖以外の置換基を持たない母体の (*S,S*)-**3a** (R = H) を設計した。合成した (*S,S*)-**3a**-Cu 錯体は 2 mol% 存在下、不斉シクロプロパン化を良好に触媒し、収率 72% で *trans*-(1*S*,2*S*)-**3** および *cis*-(1*S*,2*R*)-**4** をそれぞれ 78% ee, 85% ee で与えた。従来の置換 bpy である **3b** (R = Me) を用いた反応では 5 mol% の触媒存在下でも収率は 46% に留まることから、新たに合成した (*S,S*)-**3a**-Cu 錯体が高い触媒活性を有することが示された。

(1*S*,2*R*)-**4** をそれぞれ 78% ee, 85% ee で与えた。従来の置換 bpy である **3b** (R = Me) を用いた反応では 5 mol% の触媒存在下でも収率は 46% に留まることから、新たに合成した (*S,S*)-**3a**-Cu 錯体が高い触媒活性を有することが示された。

(3) 新規水溶性ピペラジンの合成と CO₂ 吸収・放散性能評価

地球温暖化対策の一つに二酸化炭素貯留回収技術 (CCS) がある。CO₂ 吸収・放散性能に優れたアミン水溶液水溶性アミンとして、MHMPz, VHMPz, および DEAPz をグラムスケールで合成し、CO₂ 吸収・放散性能を評価した。いずれのアミンもピペラジン PZ より放散率が大きく、より少ない熱エネルギーで効率よく CO₂ の分離回収が可能であることが示唆される結果となった。



研究業績

- 原著論文, refereed papers
 1. "Elucidation of Racemization Process of Azaspirene Skeleton in Neutral Aqueous Media"
S. Hirasawa, K. Mukai, S. Sakai, S. Wakamori, T. Hasegawa, K. Souma, N. Kanomata, N. Ogawa, M. Aizawa, M. Emoto,
J. Org. Chem. **2018**, 83, 14457-14464.

- 国際学会
 1. "Interconversion of planar-chirality of pyridinophanes and pyrazinophanes"
Y. Miyashita, M. Kakinuma, N. Kanomata,
30th International Symposium on Chiral Discrimination (ISCD30, Chilarity2018),
Princeton in U.S.A., June, 2018.

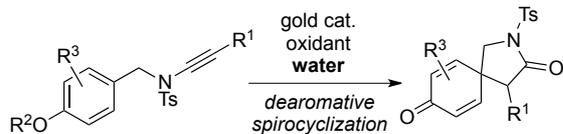
- 学会発表
 1. 増田剛士・向井健・三善勇亮・鹿又宣弘, 「光環化反応によるビシクロ[3.2.1]骨格の構築と(-)-dehydro-*exo*-brevicomine の新規合成経路の開発」, 第 76 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム-新潟(長岡)シンポジウム-, 長岡, 2018 年 12 月.
 2. 宮下裕輔・柿沼匡希・小野雄輝・木村一樹・上嶋和弘・鹿又宣弘, 「[n]パラシクロファン類の面不斉立体反転における複素環効果」, 第 48 回複素環化学討論会, 長崎, 2018 年 9 月.
 3. 増田剛士, 南條友輝, 鹿又宣弘, 佐藤裕, 荒川純, 「新規水溶性ピペラジンの合成と CO₂ 吸収・放散性能評価」, 第 48 回複素環化学討論会, 長崎, 2018 年 9 月.
 4. 増田剛士, 向井健, 三善勇亮, 鹿又宣弘, 「光環化反応を鍵反応とする (-)-dehydro-*exo*-brevicomine の不斉全合成」, 日本プロセス化学会 2018 サマーシンポジウム, 東京, 2018 年 7 月.
 5. 前角貴弘, 向井健, 鹿又宣弘, 「シクロファン骨格を有する新規面不斉配位子設計」, モレキュラー・キラリティー2018, 千葉, 2018 年 5 月.
 6. 小野龍太郎, 宮下裕輔, 鹿又宣弘, 「[10]パラピリジノファン骨格を有する面不斉架橋鎖イソニコチン酸エステルの合成」, モレキュラー・キラリティー2018, 千葉, 2018 年 5 月.
 7. 宮下裕輔, 柿沼匡希, 中嶋守, 鹿又宣弘, 「含窒素シクロファンの短工程合成と面不斉反転」, 日本化学会第 98 春季年会, 船橋, 2018 年 3 月.
 8. 宮下裕輔, 小野雄輝, 鹿又宣弘, 「[10]パラピリジノファン骨格を有する面不斉架橋ニコチン酸エステルの短工程合成法」, 日本化学会第 98 春季年会, 船橋, 2018 年 3 月.
 9. 佐藤航, 鹿又宣弘, "Catalytic Asymmetric Benzoylation in the Presence of Planar-Chiral Quaternary Ammonium Salt Using Alkoxide," 日本化学会第 98 春季年会, 船橋, 2018 年 3 月.
 10. 只野歩, 鹿又宣弘, 「C₂ 対称面不斉ビピリジンの合成と触媒的不斉シクロプロパン化への応用」, 日本化学会第 98 春季年会, 船橋, 2018 年 3 月.

反応有機化学研究室（柴田研究室）

研究レビュー

(1) イナミド由来の金カルベノイド種による触媒的脱芳香化反応

金属カルベノイド種を用いた脱芳香化を伴う触媒的スピロ環化反応は、これまでにいくつかの報告例がある。しかし、いずれの報告も金属カルベノイド種の形成に毒性を持つ α -ジアゾケトン为原料として用いている。今回、イナミドに金触媒と酸化剤である N-オキシドを作用させると α -オキシ金カルベノイド種が形成することに着目し、イナミド由来の金カルベノイド種が脱芳香化を伴う触媒的スピロ環化反応が進行することを見出した。すなわち、*p*-メキシベンジルアミン由来のイナミドと N-オキシドを金触媒存在下反応させると、アザスピロシクロヘキサジエン類が得られた。詳細な条件検討の結果、水の存在が反応の進行には重要であることが分かった。



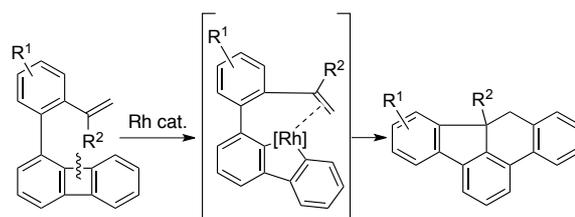
1. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 3721.

(2) ロジウム触媒によるビフェニレンの立体的に混み合った C-C 結合の選択的活性化

遷移金属錯体を用いた C-C 結合活性化反応は、C-C 結合の開裂と構築を組み合わせることにより、比較的単純な骨格から高い原子効率で複雑な炭素骨格を構築することができる。中でも小員環の環歪みの解消を駆動力とする C-C 結合開裂反応は多くの報告例がある。例えば、ビフェニレンの中心の四員環の開環を起点とする触媒的な合成変換の報告例があるが、立体的に混み合った側の C-C 結合を直接開裂する例は、当量の金属錯体を用いた錯体形成反応が 1 例報告されるのみであった。

今回、分子内に配向基かつ反応部位となるアルケン部位を導入した置換ビフェニレンを合成し、ロジウム触媒による立体的に混

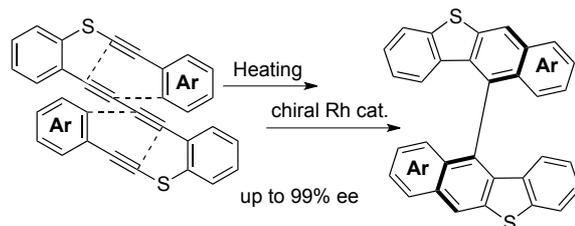
み合った C-C 結合活性化を伴う[4+2]付加環化を開発した。なお、本反応で得られるジヒドロベンゾフルオランテン骨格は新規な芳香族炭化水素であることから、光学特性の測定を行なった。さらに反応機構解析から、アルケンの配位が C-C 結合開裂において重要である知見を見出した。



4. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 15173.

(3) 連続的分子内 Dehydro-Diels-Alder 反応による軸不斉化合物の不斉合成

Diels-Alder 反応は一般的に 1,3-ジエンとアルケンとの[4+2]付加環化反応であるが、オレフィン部位に代えアルキンを含む基質を用いた場合、dehydro-Diels-Alder (DDA) 反応と呼ばれ、さまざまなタイプの反応形式が報告されている。本研究では、これまでに報告のないエナンチオ選択的 tetrahydro-Diels-Alder (TDDA) 反応を達成した。すなわち、1,3-ジエン部位を有するオルトフェニレンチオ部位により架橋されたテトラインを加熱したところ、一段階目の分子内 TDDA 反応が進行し、引き続きキラルロジウム触媒による TDDA 反応を行うことで、軸不斉ビス(ジベンゾチオフェン)誘導体が高収率かつ高不斉収率で得られた。



8. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 15862.

研究業績

• 原著論文

1. “Catalytic Dearomative Spirocyclization via Gold Carbene Species Derived from Ynamides: Efficient Synthesis of 2-Azaspiro[4,5]decan-3-ones”
M. Ito, R. Kawasaki, K. S. Kanyiva, and T. Shibata
Chem. Eur. **2018**, *24*, 3721-3724; DOI: 10.1002/chem.2018003314.
2. “Ir-Catalyzed Synthesis of Substituted Tribenzosilepins by Dehydrogenative C–H/Si–H Coupling”
T. Shibata, N. Uno, T. Sasaki, H. Takano, T. Sato, and K. S. Kanyiva
J. Org. Chem. **2018**, *83*, 3426-3432. DOI: 10.1021/acs.joc.8b00233.
3. “8-*exo-dig*-Selective Cycloisomerization for the Synthesis of Dibenzo[*b,e*][1,4]diazocines Using Cationic Au^I Catalysts”
M. Ito, I. Daisuke, T. Asahi, K. S. Kanyiva, and T. Shibata
Eur. J. Org. Chem. **2018**, 4740-4747; DOI: 10.1002/ejoc.201801037.
4. “Silver-Catalyzed Efficient Synthesis of Oxindoles and Pyrroloindolines via α -Aminoalkylation of *N*-Arylacrylamides with Amino Acid Derivatives”
K. S. Kanyiva, S. Makino, and T. Shibata,
Chem. Asian J. **2018**, *13*, 496-499; DOI: 10.1002/aisa.201701739.
Selected for Front Cover and Highlighted in Chemistry Views
5. “Regioselective Activation of a Sterically More Hindered C–C Bond of Biphenylenes Using an Alkene as Both a Directing Group and a Reaction Moiety”
T. H. Takano, T. Ito, K. S. Kanyiva, and T. Shibata
Chem. Eur. J. **2018**, *24*, 15173-15177. DOI: 10.1002/chem.201804044.
Selected as VIP (Very Important Paper) and Selected for Front Cover
6. “Ir-Catalyzed Enantioselective Intra- and Intermolecular Formal C–H Conjugate Addition to β -Substituted Esters”
T. Shibata, H. Kurita, S. Onoda, and K. S. Kanyiva
Asian J. Org. Chem. **2018**, *7*, 1411-1418. DOI: 10.1002/ajoc.201800257.
7. “ α -Amino Acid Sulfonamides as Versatile Sulfonylation Reagents: Silver-Catalyzed Synthesis of Coumarins and Oxindoles by Radical Cyclization”
K. S. Kanyiva, D. Hamada, S. Makino, H. Takano, and T. Shibata
Eur. J. Org. Chem. **2018**, 5905-5909. DOI: 10.1002/ejoc.201800901.
Selected as VIP (Very Important Paper) and Selected for Front Cover
8. “Intramolecular Consecutive Dehydro-Diels-Alder Reaction for the Catalytic and Enantioselective Construction of Axial Chirality”
T. Shibata, A. Sekine, M. Mitake, and K. S. Kanyiva,
Angew. Chem. Int. Ed. **2018**, *57*, 15862-15865. DOI: 10.1002/anie.201810174.

- 招待講演

1. “Transition Metal-Catalyzed Asymmetric Synthesis of Tribenzoheteropins”
4th International Conference on Organometallic and Catalysis 2018 (OM&Cat 2018), 台北 (台湾)、2018年6月.
2. “Enantioselective Formal C-H Conjugate Addition to α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds by Chiral Ir(I) Catalysts”
The 4th International Symposium on C-H Activation (ISCHA4), 横浜、2018年9月.
3. “Enantioselective Synthesis of Benzene-Fused Sulfur-Containing Medium Ring Compounds by Catalytic Cycloaddition”
International Congress on Pure & Applied Chemistry (ICPAC) Langkawi 2018, ランカウイ (マレーシア)、2018年11月.
4. “Asymmetric Synthesis of Heteroatom-Containing Medium Ring Compounds”
第6回日英触媒的不斉合成シンポジウム, 博多、2018年11月.
5. “Enantioselective C-H alkylation using α,β -Unsaturated esters by chiral Ir(I) catalysts”
International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals 2018, バンコク (タイ)、2018年12月.

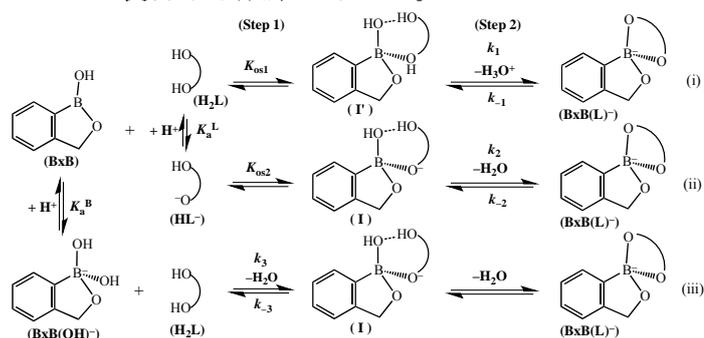
- 競争的資金

1. ヨウ素研究助成「超原子価ヨウ素を活用した含窒素高次ヘリセン類の創製」
柴田 高範 (代表)
2. 早大理工総研-J XTG エネルギー-F S 研究助成「環境負荷を考慮した連続的触媒反応による非平面 π 共役系を有する多環式化合物群の簡便合成」
柴田 高範 (代表)
3. 三菱マテリアル-理工学術院研究助成「原子効率の高い環化異性化によるエナンチオ選択的な面不斉フェロセンの創製と評価」
伊藤 守 (代表)

研究レビュー

(1) ボロン酸とボロン酸イオンの反応機構の相違

糖の検出のためのボロン酸型糖センサーが数多く報告されているが、その中で pK_a が比較的強く水溶性が高いベンゾオキサボロール(BxB)が再注目されてきた。BxBとアリザリンレッドS (ARS, H₂L)の反応機構は既に他研究者により報告されている¹⁾が、基礎データの解釈に根本的な誤りがあるため、反応機構論的再研究を行った。詳しい解析の結果、反応機構(Scheme 1)は既報のものとは全く異なり、基礎データの正しい解釈の重要性を示すことができた。また、この反応系は機構論的に非常に興味深く、我々がこれまでに提案してきた3配位ボロン酸と4配位ボロン酸イオンの反応機構²⁾の妥当性を実験的に裏付ける成果となった。



Scheme 1 Reaction mechanism of BxB(OH) with ARS in Aqueous Solution

(2) pK_a の低いボロン酸とD-ソルビトールの反応機構

pK_a の低い4-ピリジルボロン酸($pK_a = 4.00$)及びN-メチル-4-ピリジニウムボロン酸($pK_a = 3.96$)とD-ソルビトールとの水溶液中の反応を速度論的に詳細に研究した。糖大過剰において両反応とも生成物は二種類であったが、反応は一段階で進行した。¹H NMRの経時変化を測定したところ、2,3-二座配位生成物と2,3,5-三座配位生成物が同時に生成していることが確認された。N-メチル化により、ボロン酸の pK_a やボロン酸の反応性は殆ど影響を受けないが、ボロン酸の水への溶解度が大きく増し、ボロン酸イオンの反応性が

大きく減少することが分かった。また、ボロン酸イオンの反応性は緩衝剤陽イオンにより加速されることが分かった。

以上より、緩衝剤の影響も含めた詳細な反応機構を明らかにすることができた。(投稿中)

(3) ボロン酸とボロン酸イオンの反応性の逆転

当研究室では、三配位ボロン酸とその共役塩基である四配位ボロン酸イオンの反応性に関する研究を行ってきた。これまで殆どのボロン酸について前者の方が反応活性であるという結果が得られているが、一部の反応系では、反応性が逆転した結果も得られている。また、一部の反応系のボロン酸及びボロン酸イオンの速度定数とボロン酸の pK_a の間にはそれぞれ負の傾きと正の傾きをもった直線自由エネルギー関係(LFER)が成り立ち、より pK_a の高いボロン酸では反応性の逆転が起こることが示唆されている³⁾。そこで本研究では、高い pK_a のボロン酸との反応の追跡が可能なアリザリンレッドS (ARS)を配位子とし、反応性の逆転が起こるか否かを検討した。

その結果、Fig. 1のように反応性の逆転が観察された。この結果は、ボロン酸及びボロン酸イオンの反応性が主にボロン酸の酸性度によって支配されていることを示すが、反応性が逆転するボロン酸の pK_a と配位子の pK_a との関係は、今後の研究課題である。

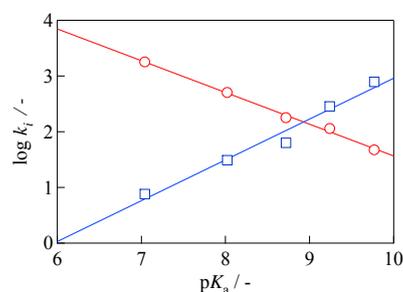


Fig. 1 Plots of $\log k_i$ ($i = 1$ (○), 2 (□)) vs. pK_a^B for the reactions of RB(OH)₂ (○) and RB(OH)₃⁻ (□) with ARS.

- (1) *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 11200-11209.
- (2) *Chem. Eur. J.*, **2014**, 20, 13194-13202.
- (3) *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2014**, 2389-2395.

研究業績

● 原著論文

1. “Axial Ligand Substitution Reactions of Head-to-Head \square -Pyridonato-Bridged Pt(III) Binuclear Complexes Bearing Various Equatorial Ligands with Chloride Ion and Olefin”, Shintaro Kusuhara, Kaori Kojima, Yota Suzuki, Yuki Morita, Tomoaki Sugaya, Satoshi Iwatsuki, Koji Ishihara, Kazuko Matsumoto, *J. Mol. Liq.*, 262, 556-564 (2018).
2. “Behavior of Ionic Liquids Around Charged Metal Complexes: Investigation of Homogeneous Electron Transfer Reactions Between Metal Complexes in Ionic Liquids”, Takuya Mabe, Fumiaki Doseki, Takeyoshi Yagyū, Koji Ishihara, Masahiko Inamo, Hideo D. Takagi, *J. Sol. Chem.*, 47, 993-1020 (2018).

● 招待講演

1. “Mechanistic study on the reactions of phenylboronic acid derivatives with D-fructose in aqueous solution”
Koji Ishihara
43rd International Conference on Coordination Chemistry (ICCC 2018), (Sendai), Aug. 1, 2018.

● 国内学会発表

1. “オルト-アゾフェニルボロン酸型糖類センサーの色調制御”
鈴木 陽太・石原 浩二
第 78 回分析化学討論会, 宇部, 2018 年 5 月 26 日.
2. “ボロンピナコールエステル基を有する発光性 Ir(III)錯体の合成及びフッ化物イオンとの反応性の評価”
谷岡謙・鈴木陽太・菅谷智明・石原浩二
第 68 回錯体討論会, 仙台, 2018 年 7 月 28 日.
3. “ビピリジンオール配位子を有するイリジウム(III)錯体を用いた発光分析によるアルミニウムイオンの検出”
水野息吹・鈴木陽太・菅谷智明・石原浩二
第 68 回錯体討論会, 仙台, 2018 年 7 月 28 日.
4. “ボロン酸部位を有する β -diketonatoBF₂ 錯体に合成と D-fructose との反応性の評価”
齋藤仁美・菅谷智明・岩月聡史・稲毛正彦・高木秀夫・石原浩二
第 68 回錯体討論会, 仙台, 2018 年 7 月 29 日.
5. “2,2'-ビピリジン-3,3'-ジオール配位子を有する発光性 Ir(III)錯体による Al³⁺の選択的定量”
鈴木陽太・水野息吹・田部井唯・藤岡侑里・菅谷智明・石原浩二
日本分析化学会第 67 年会, 仙台, 2018 年 9 月 14 日.
6. “ビピリジンジオール配位子を有する発光性 Ir(III)錯体によるアルミニウムイオンの検出”
水野息吹・鈴木陽太・菅谷智明・石原浩二

第8回 CSJ 化学フェスタ, 船堀, 2018年10月23日.

7. “Alizarin Red S とベンゾオキサボロールの反応機構の再検討”
北沢泰地・鈴木陽太・菅谷知明・石原浩二
第8回 CSJ 化学フェスタ, 船堀, 2018年10月25日.
8. “ボロン酸部位を有する β -diketonato BF₂ 錯体の合成と D-fructose との反応性の評価”
齋藤仁美・菅谷知明・岩月聡史・稲毛正彦・高木秀夫・石原浩二
第8回 CSJ 化学フェスタ, 船堀, 2018年10月25日.
9. “ボロン酸ピナコールエステル部位を有する発光性 Ir (III) 錯体の合成及びフッ化物イオンとの反応性の評価”
谷岡謙・鈴木陽太・菅谷知明・石原浩二
第8回 CSJ 化学フェスタ, 船堀, 2018年10月25日.
10. “速度論的解析による 4-ピリジルボロン酸と D-ソルビトールの反応機構の解明”
楠山大輔・菅谷知明・石原浩二
第8回 CSJ 化学フェスタ, 船堀, 2018年10月25日.
11. “ボロン酸とポロン酸イオン反応機構の相違の検討”
下島健・鈴木陽太・菅谷知明・石原浩二
第8回 CSJ 化学フェスタ, 船堀, 2018年10月25日.
12. “フェニルボロン酸と D-グルコースの反応機構の解明”
大野裕樹・菅谷知明・石原浩二
第8回 CSJ 化学フェスタ, 船堀, 2018年10月25日.

● 国際学会発表

1. “Syntheses of Iridium(III) Complexes with Boronophenylpyridine Ligand and their Reactivity toward D-fructose: Dependence on the Position of Boronic Acid Moiety”
Y. Kubota, T. Sugaya, K. Ishihara
43rd International Conference on Coordination Chemistry (ICCC 2018), (Sendai), Aug. 1, 2018.
2. “Investigation of Homogeneous Electron Transfer Reactions between Metal Complexes in Ionic Liquids”
H. D. Takagi, T. Yagyū, K. Ishihara, M. Inamo, 43rd International Conference on Coordination Chemistry (ICCC 2018), (Sendai), Aug. 1, 2018.
3. “Solution chemistry of the reaction of chlorogenic acid with Al (III) ion”
Taichi Kitazawa, Tomoaki Sugaya, Chihiro Takeda, Satoshi Tachiyashiki, Koji Ishihara
Joint Conference of EMLG/JMLG Meeting 2018 and 41st Symposium on Solution Chemistry of Japan (Nagoya), Nov. 5, 2018.
4. “Relative kinetic reactivity of boronic acid and boronate ion can be reversed?”
Daisuke Kusuyama, Yota Suzuki, Tomoaki Sugaya, Koji Ishihara
Joint Conference of EMLG/JMLG Meeting 2018 and 41st Symposium on Solution

Chemistry of Japan (Nagoya), Nov. 5, 2018.

● **受賞**

1. 鈴木陽太, 第 78 回分析化学討論会産業界シンポジウム若手ポスター賞, 2018 年 5 月.

● **学内研究助成**

1. 特定課題基礎助成「ベンゾオキサボロールとアリザリン レッド S の反応に関する再研究」(石原浩二, 平成 30 年度)
2. 2018 年度理工学術院総合研究所若手研究者支援事業アーリーバード「血糖値の簡易定量試薬の開発」(鈴木陽太, 2018 年 6 月～2019 年 3 月)

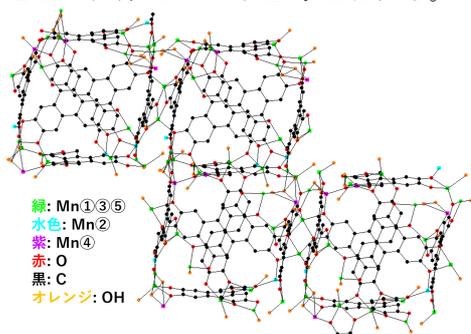
● **学外研究助成**

科研費基盤 C(一般)「ボロン酸とグルコースの反応に関する基礎研究—ジボロン酸金属錯体による特異的定量—」(石原浩二(代表), 平成 29 年度～31 年度)

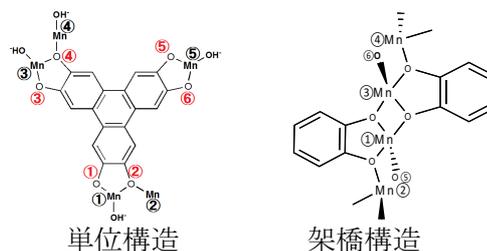
研究レビュー

(1) hexahydroxytriphenylene と Mn(II) から得られる配位高分子の合成と構造

酸化還元活性な配位子は金属-配位子間および配位子-配位子間の電子的相互作用が大きく、このような部位を複数有する架橋配位子を用いて配位高分子合成すれば、二次元あるいは三次元的に広がった巨大な共役系が構築できる。我々は酸化還元活性なカテコール部を有する hexahydroxytriphenylene ($C_{18}H_6(OH)_6 = \text{HHTP}$)を用いて各種金属イオンとの配位高分子を合成し、その構造および性質を調べた。HHTPとMn²⁺からなる配位高分子(Mn-HHTP)の単結晶が得られたので、単結晶X線構造解析を行った。これまでHHTPと金属イオンからなる配位高分子の構造がいくつか報告されているが、いずれも対称性の良い2Dまたは3Dの構造であり、非対称単位に一つのHHTPと一つの金属イオンが存在していたが、Mn-HHTPの場合、非対称単位にHHTPは1種類であったがMnイオンは5種類存在し、その比も3:11であった（2種類のMnイオンは三回軸状に存在）。菱面体格子により構成され、菱面体格子の各面にHHTPが存在し各辺および頂点部分において複数のMnイオンがHHTPを架橋するような構造となっていた。中心部分については激しいdisorderにより原子の位置を詳細に確定できなかったが、各種の溶媒分子が存在しているものと考えられた。架橋部分の構造は図に示すよう複雑であり、これまで知られている他の構造の場合の、単純に金属イオンにHHTPのカテコール部分が2つあるいは3つキレート配位した、対称性の高い架橋構造とは対照的であった。このことはMn²⁺イオンがd⁵配置であり、配位構造的にフレキシブルであることに由来していると考えられる。

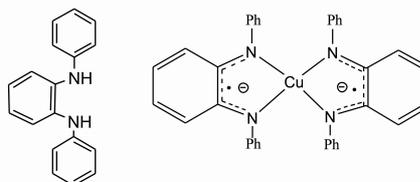


Mn-HHTPの三次元構造



(2) 酸化還元誘起電子移動を示す錯体

金属イオンおよび配位子がともに酸化還元活性であり、その酸化還元電位が比較的近い場合、酸化還元誘起電子移動 (RIET:redox induced electron transfer) が起こる場合がある。RIETとは、例えばある分子を酸化した場合に、逆に分子の一部が還元されるというものである。我々は、かさ高い置換基を持つ diiminato 配位子 (H_2L)を二つもつCu錯体 ($[CuL_2]^{m+}$)がRIETを示すことを見出した。 $[CuL_2]$ は酸化側還元側それぞれに二段階の可逆な酸化還元挙動を示し、 $[CuL_2]^0$ および $[CuL_2]^+$ は単離可能であり、どちらの錯体についてもたん結晶構造解析を行うことができた。配位子内のC-C、C-N距離から酸化体 ($[CuL_2]^+$)の方が配位子部分に関してはより酸化されていることを示していたが、Cu-N距離については酸化体 ($[CuL_2]^+$)の方が長く、Cuはより還元状態にあることがわかった。そこでCuの酸化状態を調べるため、X線光電子スペクトルの測定を行なった結果、酸化体 ($[CuL_2]^+$)がCu(I)であり、還元体 ($[CuL_2]$)がCu(II)であることがわかり、錯体の酸化状態と逆であることがわかった。このことから還元体 ($[CuL_2]$)はCu(II)と二つの(L·)から構成されており、1電子酸化することによりCu(II)が逆にCu(I)に還元され、その代わり二つの配位子がともに酸化されているということ、すなわち、この錯体がRIETを示すことが明らかになった。



H_2L CuL_2 の構造

研究業績

- 国際学会発表

1. Monomer and Dimer of Oxo-acetato Triruthenium Complex Having Dinitrogen Ligand
Tadashi Yamaguchi, 43rd International Conference on Coordination Chemistry, Sendai, Japan

- 国内学会発表

1. 酸化還元活性な p-phenylenediamine を架橋配位子としたオキソアセタト架橋 Ru 三核錯体二量体の合成と電気化学的性質
見瀬 皓祐, 中山 美織, 山口 正 錯体化学会第 68 回討論会

研究レビュー

I. Cep169 の機能解析

(1)Cep169 の質量分析解析

FLAG-Cep169 を恒常的に発現した HeLa 細胞抽出液から、Flag-M2 抗体と Protein G Dynabeads を用いて Cep169 複合体を精製した。SDS-PAGE にて分離した後、ゲルを Trypsin で消化し、LC-MS/MS にて解析を行った結果、中心体タンパク質、繊毛関連タンパク質、微小管関連タンパク質 (MAP)、MAP kinase ファミリー、E3 ubiquitin ligase, APC, HSP70, 14-3-3 関連タンパク質などが同定された。 *BBRC*, 495(3):2275-2281. doi:10.1016/j.bbrc.2017.12.094. Epub 2017 Dec 18

(2)Ras の増殖シグナル伝達における Cep169 の機能解析

がん原遺伝子である Ras は、EGF などの増殖因子にตอบสนองし、MAPK カスケード(Raf-MEK-ERK)や PI3K の下流因子へ増殖シグナルを伝達する上で重要な GTP 結合タンパク質であることが知られている。常時活性化型 Ras の導入によってがん化した NIH3T3 細胞 (DT 細胞) において Cep169 の発現抑制を行うと、がん形質が強く抑制され正常細胞に復帰する (Flat reversion) ことを明らかにした。この結果から、Cep169 タンパク質は Ras の増殖シグナルの伝達において必須の機能を持つことが示唆された。さらに増殖シグナル伝達における Cep169 の機能を明らかにする目的で、Cep169 と相互作用するタンパク質の質量分析による網羅的解析を行った結果、Ras の下流の主要なシグナル経路である MAPK 経路関連タンパク質 (Ras- Raf-MEK-ERK) とともに、細胞膜で増殖シグナルを伝達する上で MAPK 経路タンパク質の足場タンパク質となる IQGAP1/3、KSR1 などが同定された。Cep169 は IQGAP1 や KSR1 と相互作用し、IQGAP1 の細胞膜局在に関与することと、Ras-MAPK 経路の情報伝達において足場タンパク質を細胞膜に集積する上で重要な機能を持つことが示唆された。さらに、Cep169 の遺伝子発現抑制では、足場タンパク質である IQGAP1 の膜局在が阻害され、増殖シグナルが下流へ伝達されなくなることによってがん形質が抑制されることが示唆された。一方、IQGAP1 の遺

伝子発現抑制だけでは、DT 細胞のがん形質の抑制は弱いことから、Cep169 は Ras のシグナル伝達において IQGAP1 と重複する機能を持つ KSR1 においても同様な機能を持つことが明らかになった。

分裂期キナーゼ・CDK1 依存的な Cep169 の中心体からの解離機構:

Cep169 は分裂期において、中心体から細胞質に解離することが観察された。分裂期では、多くのキナーゼの活性が上昇することが知られており、Cep169 と分裂期キナーゼとの関連を確認した。Cep169 は、細胞質に解離するタイミングで CDK1 から特異的にリン酸化を受け、中心体から解離する機構があることが示唆された。また、質量分析を用いた解析により、Cep169 タンパク質の中央付近の領域で 7 箇所のリン酸化セリンを同定した。これらのリン酸化部位は、全て CDK1 によるコンセンサス配列と一致することから、CDK1 によるリン酸化が Cep169 の局在を制御していることが示唆された。実際に、LC-MS/MS のデータ解析から、上記の 7 個の CDK1 によるリン酸化部位に加えて、新たに、7 個のリン酸化部位を同定した。これらの分裂期に置けるリン酸化が同定された。

(3) Cep169 の繊毛形成調節制御:Cep169 は、中心小体の distal end 側に Cep97 と CP110 とともに共局在することが確認された。実際に、LC-MS/MS では、Cep97 が Cep169 の複合体として存在し、電子顕微鏡の解析から、Cep97 と Cep169 は規定小体の distal end に共局在していることが明らかになった。Cep169 はこの部位に、繊毛抑制因子である、Cep97 と CP110 をアンカーさせる足場タンパク質として機能している可能性が示唆された。

(4) Cep169 の細胞遊走能における機能解析:RPE1 細胞等の細胞運動の高い細胞において、Cep169 の発現抑制を行うと、細胞は運動能を失い、静止した状態になる。この時、時間空間的な focal adhesion の消失が起きないことが、運動能の消失と細胞の運動の方向

性(極性)の消失の原因であることが示唆された。さらに、Cep169の発現抑制では、微小管の伸張速度や距離において対照と比較して有意に低下していたことから、Cep169は微小管の安定化を通して、微小管を介した focal adhesionの消失に関連したシグナルを送っている可能性が示唆された。LC-MS/MSの解析から、細胞運動に関わるIQGAP1の細胞膜局在が、Cep169の発現抑制では大きく低下していることが確認された。Cep169はなんらかの方法で、IQGAP1を細胞膜に輸送し、focal adhesionの制御を通じて、細胞運動を制御していることが明らかになった。

II. セントロメア・キネトコアにおける張力センサーの研究：PP2A 阻害因子・

SET/Taf1betaがShugoshin2依存的にセントロメア・キネトコアに集積され、Aurora-Bの活性化の維持に寄与することを明らかにした。張力がキネトコア微小管によって、キネトコア間にかからない時には、Aurora-Bはキネトコアタンパク質をリン酸化することによって微小管接着を脱離する役割を持つが、張力がかかるとPP2Aがキネトコへ移動しキネトコアタンパク質を脱リン酸化することで微小

管接着を安定化する。第三の因子であるSETは張力が低い状態ではAurora-Bの活性化を維持することで誤った微小管接着を脱離し修正し、張力が高くなるとセントロメア・キネトコアから解離することで、PP2Aの酵素活性が亢進し、微小管結合を安定化させる役割を担っていることを明らかにした。3者がバランスよく機能することにより動原体における二方向性接続の制御機構が正常に保たれ、正常な染色体分配が行われるが、この機能に異常が生じることが、急性骨髄性白血病の病因となる可能性が示唆された。

III 分裂期特異的ポリコーム崩壊の分子機構

動物細胞の分裂期にはポリコームの崩壊が、CDK1とAurora-Bによって引き起こされることを明らかにした。前者のCDK1によるリン酸化が、in vitroとin vivoでのポリコーム崩壊を誘導し、この原因となるPRC1のサブユニット・Phc2のリン酸化部位を明らかにした。分裂期のポリコーム崩壊が起きない変異型Phc2では正常な染色体分配が起きないことから、姉妹染色分体の正確な分離にとって、分裂期のポリコーム崩壊は重要であることが示唆された。

研究業績

原著論文(査読あり)

国内学会

研究助成金

第一三共株式会社・創薬共同研究プログラム

科学研究費補助金・特定領域研究 「中心体成熟と複製を制御する遺伝子群の単離と機能解析」:PLoS One 2015、BBRC-A 2015、BBRC-B 2015、BBRC-C 2017の研究成果は、この研究費を用いて得られた。

研究レビュー

（１）変性コラーゲンを検出するペプチドの構造最適化とその応用

がん腫瘍の周辺には変性コラーゲンが集積していると考えられているため、これを標的とすることでがんの画像診断や抗がん剤の選択的送達が期待できる。すでに我々は、コラーゲン様アミノ酸配列をもつ環状ペプチドが高い親和性で変性コラーゲンに結合することを明らかにしている。しかし、これらペプチドには自己集合能があるため、使用前にペプチド溶液を加熱変性する必要があった。本研究では、ペプチド設計の最適化を行い、直前に加熱せずとも使用できる、変性コラーゲン検出ペプチドの開発を目指した。

静電的反発およびペプチド主鎖骨格への構造的歪みを導入した多数のペプチドを設計・合成して検討した結果、目的とする性質をもつペプチドが得られた。本ペプチドを用いることで、より簡便に変性コラーゲンの *in vitro* 蛍光イメージングが実施できた(図 1)。今後は開発したペプチドの、*in vivo* への応用を検討する。

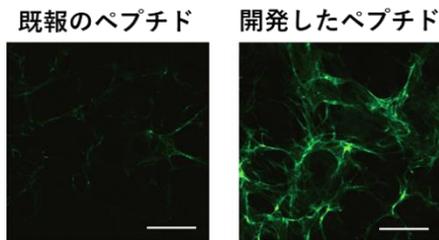


図 1. 構造最適化したペプチドによる変性コラーゲンの蛍光染色図 (scale bar: 50 μm)

（２）3 重らせん型ランダムペプチドライブラリの構築

本研究では、生物活性を有する新規な 3 重らせんペプチドを取得するため、酵母-2-ハイブリッド法によるスクリーニングシステムを確立した。まず、ランダムなアミノ配列を有する 3 重らせんペプチドを酵母内で発現させペプチドライブラリを構築した。このライブラリから、インテグリン $\alpha 1$ および $\alpha 2$ のコラーゲン結合性ドメインへの相互作用

を指標としたスクリーニングを行った。その結果、陽性クローンの中から新規な 3 重らせんペプチド配列を複数取得した。また、それらの相互作用はインテグリンに対して特異的であった。今後は、これらの配列を有する 3 重らせんペプチドを化学合成により調製し、標的に対する結合親和性を評価する。くわえて、標的を他のコラーゲン結合性タンパク質へと拡張したスクリーニングを行う。

（３）ヘテロキラルなランダムペプチドライブラリの構築とモノクローナル抗体を標的としたスクリーニング

ランダムペプチドライブラリからのスクリーニングは、新規の創薬リードペプチドを取得する有効な戦略である。本研究では、生体内での高い安定性が期待されるヘテロキラルなペプチドを網羅的に探索できるビーズ結合型のランダムペプチドライブラリを開発した。このライブラリからのスクリーニングと、マルチペプチド合成法により作り分けたペプチドジアステレオマーに対する結合評価とを組み合わせることで、ヘテロキラルな創薬リードペプチドの効率的な探索を可能とした。

本法に従い、抗 β -endorphin モノクローナル抗体をターゲットとしたスクリーニングを行ったところ、特異的に結合する新規なヘテロキラルペプチドが得られた。また、このペプチドはオピオイド μ 受容体に特異的なリガンドとしての機能を有していた。

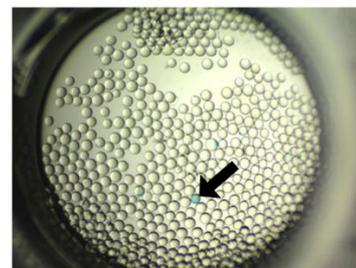


図 2. ランダムペプチドライブラリからのスクリーニング結果（一部）。矢印は抗 β -endorphin モノクローナル抗体が結合した青いビーズを示す。

研究業績など

● 原著論文

1. “Cyclic peptides for efficient detection of collagen”
K.K. Takita, K.K. Fujii, T. Kadonosono, R. Masuda, T. Koide
ChemBioChem. **19**, 1613-1617(2018).
2. “Basic fibroblast growth factor fused with tandem collagen-binding domains from *Clostridium histolyticum* collagenase CoIG increases bone formation”
H. Sekiguchi, K. Uchida, O. Matsushita, G. Inoue, N. Nishi, R. Masuda, N. Hamamoto, T. Koide, S. Shoji, M. Takaso
BioMed Res. Int. **2018**, 8393194 (2018).
3. “Development of a carboplatin derivative conjugated with a collagen-like triple-helical peptide”
R. Masuda, R. Hayashi, H. Nose, A. Taguchi, Y. Hayashi, H. Yasui, T. Koide
Future Med. Chem. **10**, 619-629 (2018).

● 著書

1. 「科学者の研究倫理 化学・ライフサイエンスを中心に」
田中 智之, 小出 隆規, 安井 裕之
東京化学同人 2018年6月8日.

● 招待・依頼講演

1. 「これから歪義の話をしよう～いまを生き延びるための研究倫理」
第50回若手ペプチド夏の勉強会(浜松), 2018年8月6日.
2. 「誠実な研究活動のためにPIがすべきこと」
第41回日本分子生物学会フォーラム(横浜), 2018年11月29日.

● 競争的資金

1. 文部科学省科学研究費補助金 挑戦的研究(萌芽)「生体内コラーゲンの分子状態の可視化と医療への応用を目指した新規環状ペプチドの開発」(代表)
2. 文部科学省科学研究費補助金 挑戦的研究(萌芽)「コラーゲンを標的とするRNAアプタマーの取得と創薬への試み」(分担)
3. 医療研究開発推進事業費補助金 橋渡し研究戦略的推進プログラムシーズ B
「人工コラーゲン様ポリペプチドを用いた黄斑円孔治療用デバイス開発」(分担)

● 学内研究助成

1. 特定課題 B 「新規ペプチド性タグ創出のためのヘテロキラルランダムペプチドライブラリの構築と利用」(代表)
2. 特定課題 B 「コラーゲン 3重らせんの自律的な熱適応機構へのシャペロンの介入による分子進化の促進」(代表)
3. 特定課題(基礎助成)「緩んだコラーゲンを特異的に検出できるペプチドの構造

最適化」(代表)

4. 特定課題 B 「3 重らせんペプチド型創薬リードを探索する普遍的方法の開発」
(代表者：増田亮)
5. 特定課題 (基礎助成) 「3 重らせん型ランダムペプチドライブラリの構築と酵母
2-ハイブリッド法への展開」(代表者：増田亮)
6. 特定課題 (基礎助成) 「人工コラーゲンペプチド膜の医療応用に向けた物性改良
のための検討」(代表者：市瀬慎一郎)

研究レビュー

(1) 海洋無脊椎動物の採集

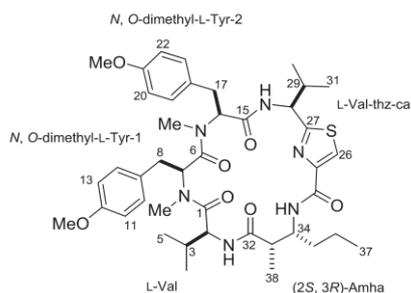
高知県宿毛周辺海域において、海綿動物 8 検体を採集した。これらのサンプルから、医薬品探索研究に用いるスクリーニング用サンプルを調製した。なお、船体修理のため予定していた航海がキャンセルとなり、その代替の採集も大雨による災害のためキャンセルになったため、海洋生物サンプルについては満足のゆく収集はかなわなかった。



採集できた数少ないサンプル

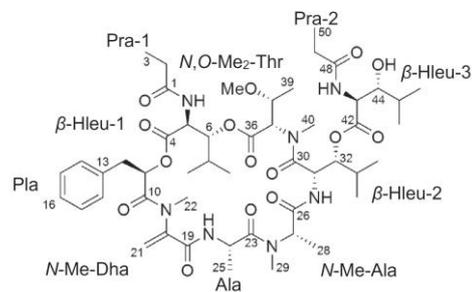
(2) 海洋生物由来二次代謝産物の探索

鹿児島県加計呂麻島で採集した海洋シアノバクテリア *Moorea bouillonii* から新規環状ペプチド kakeromamide A を単離・構造決定した[原著論文 2, 海外学会発表 3]。本化合物はマウス ES 細胞から導いた神経幹細胞に対し、アストロサイト分化を誘導した。



Kakeromamide A

宮城県鮫浦湾で採集した Didemnidae 科のホヤから新規環状デプシペプチド Sameuramide A を単離・構造決定した[原著論文 1, 海外学会発表 1(ポスター賞), 国内学会発表 10]。本化合物はマウス ES 細胞のコロニー維持活性を示した。



Sameuramide A

八丈島産の *Halichondria* 属海綿から SIRT1-3 阻害活性を有する新規ハリストアノールサルフェート類を単離し、構造決定を行った[原著論文 3]。

(3) 食品成分の機能性評価

エピジェネティックな遺伝子発現制御機構（スイッチング機構）のひとつであるヒストン修飾の変化を指標として、国内外各地の食材に含まれる機能性成分を探索した。[海外学会発表 4, 5, 6, 7, 8 国内学会発表 6, 11, 12]。

論文・総説・その他

● 原著論文

1. Machida, K.; Arai, D.; Katsumata, R.; Otsuka, S.; Yamashita, J. K.; Ye, T.; Tang, S.; Fusetani, N.; Nakao, Y. Sameuramide A, a new cyclic depsipeptide isolated from an ascidian of the family Didemnidae. *Bioorg. Med. Chem.*, *26*, 3852-3857, (2018). doi: 10.1016/j.bmc.2018.06.042.
2. Nakamura, F.; Maejima, H.; Kawamura, M.; Arai, D.; Okino, T.; Zhao, M.; Ye, T.; Lee, J.; Chang, Y.-T.; Fusetani, N.; Nakao, Y. Kakeromamide A, a new cyclic pentapeptide inducing astrocyte differentiation isolated from the marine cyanobacterium *Moorea bouillonii*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, *28*, 2206-2209, (2018). doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.04.067>.
3. Nakamura, F.; Kudo, N.; Tomachi, Y.; Nakata, A.; Takemoto, M.; Ito, A.; Tabei, H.; Arai, D.; de Voogd, N.; Yoshida, M.; Nakao, Y.; Fusetani, N. Halistanol sulfates I and J, new SIRT1-3 inhibitory steroid sulfates from a marine sponge of the genus *Halichondria*. *J. Antibiot.*, *71*, 273-278, (2018). doi: 10.1038/ja.2017.145.

● 海外学会発表

1. Machida, K.; Arai, D.; Katsuta, R.; Otsuka, S.; Yamashita, J. K.; Ye, T.; Tang, S.; Fusetani, N.; Nakao, Y. "Sameuramide A, a new cyclic depsipeptide isolated from an ascidian of the family Didemnidae" 30th International Symposium on the Chemistry of Natural Products (ISCNP30 & ICOB10), アテネ, 2018年11月.
(ポスター賞 PSE award)
2. Kamihira, R.; Arai, D.; Nakao, Y. "Preparation of chemical probes from marine cyclic peptides" . 30th International Symposium on the Chemistry of Natural Products (ISCNP30 & ICOB10), アテネ, 2018年11月.
3. Nakamura, F.; Maejima, H.; Kawamura, M.; Arai, D.; Zhao, M.; Ye, T.; Fusetani, N.; Nakao, Y. "Kakeromamide A, a new cyclic pentapeptide from the marine cyanobacterium *Moorea bouillonii*". 30th International Symposium on the Chemistry of Natural Products (ISCNP30 & ICOB10), アテネ, 2018年11月.
4. Nagashima, Y.; Arai, D.; Kimura, H.; Nakao, Y. "Search for compounds affecting neural differentiation in *Coffea arabica*" Chrono-nutrition and Sports Science-From basic to applied research シンガポール, 2018.10.24.
5. Sugizaki, M.; Arai, D.; Kan, T.; Kimura, H.; Nakao, Y. "Search for compounds affecting histone modifications from *Citrus depressa*" Chrono-nutrition and Sports Science-From basic to applied research シンガポール, 2018.10.24.
6. Oyadomari, Y.; Sugizaki, M.; Arai, D.; Kimura, H.; Nakao, Y. "Search for bioactive compounds from beans of *Vanilla planifolia*" Health Promotion through Food Science. Chrono-nutrition and Sports Science-From basic to applied research シンガポール, 2018.10.24.
7. Fujino, F. "Search for bioactive compounds from *Curcuma aromatica*" Health Promotion through Food Science. Chrono-nutrition and Sports Science-From basic to applied research シンガポール, 2018.10.24.

8. Nakamura, F. “Fermented ingredients from “Miso” that affect histone modifications” Health Promotion through Food Science. Chrono-nutrition and Sports Science-From basic to applied research シンガポール, 2018.10.24.
9. Machida, K.; Nakao, Y. “Search for ACE inhibiting components in Japanese traditional foods” Health Promotion through Food Science Chrono-nutrition and Sports Science-From basic to applied research シンガポール, 2018.10.24.
10. Tsubokura, K.; Vong, K.; Urano, S.; Yixuan, L.; Tahara, T.; Nozaki, S.; Sibgatullina, R.; Kurbangalieva, A.; Watanabe, Y.; Nakao, Y.; Tanaka, K. “In Vivo Gold Catalyzed Reaction Using Glvcocluster as Organ Selective Metal Carrier” the 29th International Carbohydrate Symposium in 2018 (ICS 2018) ポルトガル・リスボン, 2018年7月14-19日.

● 国内学会発表

1. 平沢元希, 池田昂太郎, 新井大祐, 中尾洋一. 『ヒト慢性骨髄性白血病由来細胞株MB-1に対する海洋天然化合物の活性評価』, 第41回日本分子生物学会, 横浜, 2018.11.28.
2. 藤野修太郎, 新井大祐, 木村宏, 中尾洋一. 『Mvcale属海綿に含まれるmvcalolide類の単離と構造決定』, 第8回CSJ化学フェスタ2018, 東京, 2018.10.25. (優秀ポスター賞)
3. 池田昂太郎, 新井大祐, 木村宏, 中尾洋一. 『ヒストン修飾調節活性を示す海洋天然化合物の探索』, 第8回CSJ化学フェスタ2018, 東京, 2018.10.24.
4. 坪倉一輝, Kenward Vong, Ambara Pradinta, 中尾洋一, 田中克典. 『生体内合成化学治療 生理活性天然物のルネッサンス』, 第60回天然有機化合物討論会, 福岡, 2018.9.27.
5. 後藤幸大, 神平梨絵, 中尾洋一, 加藤健太郎. 『天然物由来化合物のPlasmodium falciparumに対する薬効について』(口頭発表), 第161回日本獣医学学術集会, つくば(茨城), 2018年9月.
6. 中村文彬, 原口敦嗣, 阿部慎太郎, 柴田重信, 中尾洋一. 『遠志に含まれる時計遺伝子Per2の発現周期調節成分の探索』, 第13回化学生態学研究会, 北海道, 2018.6.22.
7. 伊藤駿, 万場昌子, 菅沼啓輔, 中尾洋一. 『抗トリパノソーマ活性を有する海洋天然化合物』, 第13回化学生態学研究会, 北海道, 2018.6.22.
8. 伊藤駿, 万場昌子, 菅沼啓輔, 中尾洋一. 『抗トリパノソーマ活性を有する海洋天然化合物の探索』, 第13回日本ケミカルバイオロジー学会年会, 東京, 2018.6.13.
9. 中村文彬, 田中万結, 新井大祐, 木村宏, 中尾洋一. 『ヒストン修飾調節活性を有する海洋天然化合物の探索』, 第13回日本ケミカルバイオロジー学会年会, 東京, 2018.6.12.
10. 町田光史, 勝俣良祐, 新井大祐, 中尾洋一. 『宮城県産ホヤDidemnidae sp.から得られた新規環状デプシペプチドに関する研究』, 第13回日本ケミカルバイオロジー学会年会, 東京, 2018.6.12.

11. 杉崎未来, 新井大祐, 菅敏幸, 木村宏, 中尾洋一, 『シークワーサー果皮に含まれるヒストン修飾調節活性成分の探索』, 第12回日本エピジェネティクス研究会年会, 札幌, 2018年5月25日.
12. 長島侑希, 新井大祐, 木村宏, 中尾洋一, 『コーヒー由来のヒストン修飾調節活性および神経幹細胞分化調節活性を有する化合物の探索』, 第12回日本エピジェネティクス研究会年会, 札幌, 2018年5月25日.
13. 坪倉一輝, Kenward Vong, 中尾洋一, 田中克典『金-アルブミン触媒によるアミド結合形成反応の開発』, 日本化学会第98回春季年会, 東京, 2018.3.

● 競争的資金

1. 科学研究費補助金 基盤研究 (S) 「天然化合物の革新的標的分子同定法の確立とケミカルエピジェネティクス」(研究分担, 平成 26-30 年度)
2. 科学研究費補助金 基盤研究 (A) 「エピジェネティクス活性をもつ化学物質の影響把握と新たな環境リスクの予防策」(研究分担, 平成 27-30 年度)
3. 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 「細胞分化を調節する低分子化合物の探索」(研究代表, 平成 30-32 年度)
4. 科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽) 「なぜ多くの微生物は培養困難なのか? 未知増殖制御メカニズムの発見と解明」(研究分担, 平成 30-31 年度)

● その他