

# アクティビティレポート 2019

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
招聘研究員	土屋 莊次
招聘研究員	大江 親臣
招聘研究員	高屋 智久
名誉研究員	高橋 博彰

#### 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), さきがけ研究員	清野 淳司
次席研究員 (研究院講師)	五十幡 康弘
次席研究員 (研究院講師)	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
客員次席研究員	SAKTI, Aditya Wibawa
学振外国人特別研究員	MAIER, Toni
学振特別研究員 (DC2)	藤波 美起登
学振特別研究員 (DC1)	浦谷 浩輝
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
講師 (任期付)	今枝 佳祐
助手	香村 惟夫
助手	神保 敦子

### 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・研究員助教	上森 理弘
助教	關根 大介

#### 化学合成法研究室 (山本研究室)

准教授 (任期付)	山本 佳奈
-----------	-------

#### 機能有機化学研究室

教授	鹿又 宣弘
----	-------

招聘研究員 小川 熟人

反応有機化学研究室

教授 柴田 高範  
准教授（任期付）（国際理工学センター）

助教 Kyalo Stephen Kanyiva  
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 石原 浩二  
招聘研究員 岩月 聡史  
招聘研究員 菅谷 知明  
日本学術振興会特別研究員（DC2） 鈴木 陽太

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 寺田 泰比古  
助手 浅井 裕一郎

生物分子化学研究室

教授 小出 隆規  
助手 藤井 一徳  
次席研究員（研究員講師） 増田 亮  
研究助手 市瀬 慎一郎  
招聘研究員 能勢 博  
嘱託研究員 永渕 寛子

ケミカルバイオロジー研究室

教授 中尾 洋一  
講師（任期付） 新井 大祐  
客員上級研究員（研究院教授） 塩田 邦郎  
次席研究員（研究院講師） 町田 光史  
名誉招聘研究員 浅野 茂隆  
招聘研究員 伏谷 伸宏  
招聘研究員 高橋 豊  
招聘研究員 大塚 悟史  
招聘研究員 神平 梨絵

## 構造化学研究室（古川研究室）

### 研究レビュー

#### (1) メチルアンモニウムハロゲン化鉛ペロブスカイト $\text{CH}_3\text{NH}_3\text{PbX}_3$ ( $\text{X} = \text{I}, \text{Br}$ ) のラマンスペクトルの温度変化

高変換効率陽電池の材料である有機無機ペロブスカイト  $\text{MAPbX}_3$  ( $\text{MA} = \text{CH}_3\text{NH}_3$ ,  $\text{X} = \text{I}, \text{Br}$ ) のラマンスペクトルを 100–340 K の範囲で測定した。図 1 に 120 K の  $\text{MAPbI}_3$  の 830 nm 励起ラマンスペクトルを示した。

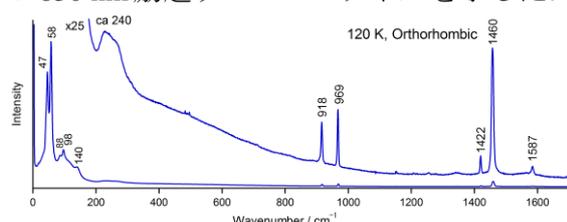


図 1 ラマンスペクトル

200  $\text{cm}^{-1}$  以下に格子振動が、400  $\text{cm}^{-1}$  以上に MA の分子内振動が観測された。約 240  $\text{cm}^{-1}$  の幅広いバンドは MA-PbI<sub>3</sub> ケージ振動に帰属された。各バンドの温度変化を図 2 に示した。161 と 330 K で 1 次相転移が観測された。MA-PbI<sub>3</sub> ケージ振動では温度が高くなるにつれて、幅が狭くなった。MA の配向・回転運動状態間のモーショナルナローイングと解釈できる。[原著論文 3]

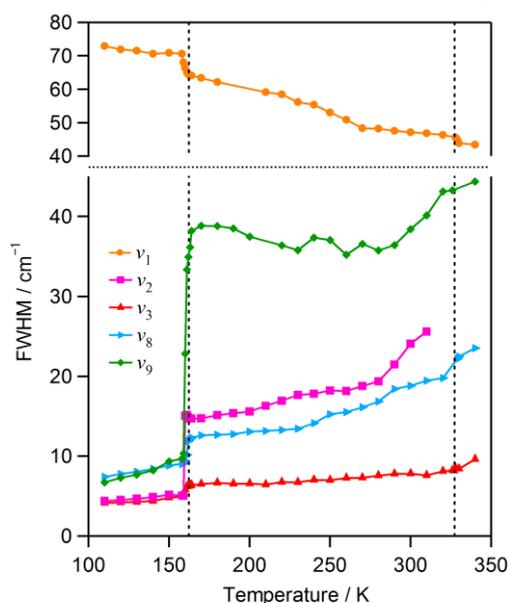


図 2 ラマンバンドの幅の温度変化

#### (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バイポーラロンに対するアニオンの効果

共役高分子 PBTTT-C16 (図 3) を半導体

としたイオン液体ゲートトランジスターで、785 nm 励起ラマンスペクトルのゲート電圧依存性を測定し、ドーピングレベルと生成したキャリアの種類（正ポーラロン，正バイポーラロン）の関係を求めた。

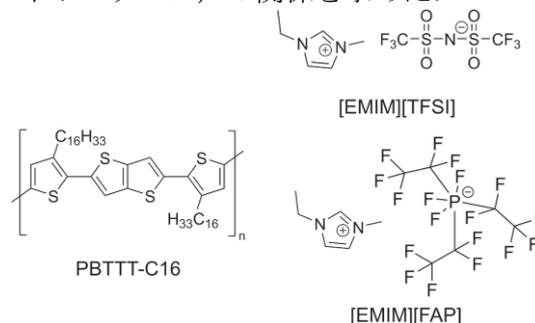


図 3 化学構造

正ポーラロンから正バイポーラロンが生成するドーピングレベルは、[EMIM][TFSI] と [EMIM][FAP] で、それぞれ 4.5 と 12 mol% /  $\pi$  電子であり、ドーピングされるアニオンの大きさに依存した。[原著論文 4]

#### (3) ナイロン 6 フィルムの赤外シュタルクスペクトル

ナイロン 6 の無配向フィルムの赤外シュタルクスペクトルを測定した (図 1)。アミド I バンド ( $\text{C}=\text{O}$  伸縮) を、1637  $\text{cm}^{-1}$  バンド ( $\beta$  シート構造), 1645, 1663  $\text{cm}^{-1}$  バンド (水素結合した不規則構造) の成分で解析し、 $\beta$  シート構造のアミド I バンドの  $|\Delta\mu| = 0.064 \text{ Df}^{-1}$  ( $f$  は局所電場補正係数) と求めた。[原著論文 5]

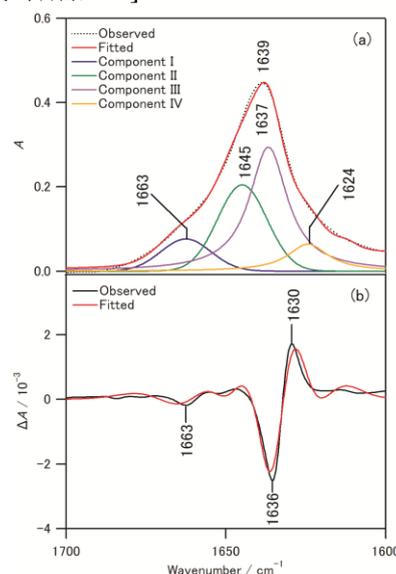


図 4 赤外・シュタルクスペクトル

## 研究業績

### ● 原著論文

1. "Doping-Level Dependent Mobilities of Positive Polarons and Bipolarons in Poly(2,5-bis(3-hexadecylthiophen-2-yl)thieno[3,2-b]thiophene) (PBTTT-C16) Based on an Ionic-Liquid-Gated Transistor Configuration"  
I. Enokida and Y. Furukawa  
*Org. Electronics* **68**, 28–34 (2019).
2. "Direct Observation of Structure and Dynamics of Photogenerated Charge Carriers in Poly(3-hexylthiophene) Films by Femtosecond Time-Resolved Near-IR Inverse Raman Spectroscopy"  
T. Takaya, I. Enokida, Y. Furukawa, and K. Iwata  
*Molecules* **24**(3), 431 (2019).
3. "Temperature-Dependent Evolution of Raman Spectra of Methylammonium Lead Halide Perovskites,  $\text{CH}_3\text{NH}_3\text{PbX}_3$  (X = I, Br)"  
K. Nakada 1, Y. Matsumoto, Y. Shimoi, K. Yamada, and Y. Furukawa  
*Molecules* **24**(3), 626 (2019).
4. "Effect of Anions on Bipolaron Formation in Ionic-Liquid-Gated Transistors Fabricated with Poly(2,5-bis(3-hexadecylthiophen-2-yl)thieno[3,2-b]thiophene) (PBTTT-C16)"  
I. Enokida and Y. Furukawa  
*Chem. Lett.*, **48**(5), 498–451 (2019).
5. "Infrared Stark Spectra for a Nylon 6 Film"  
M. Oshiro, K. Takashima, and Y. Furukawa  
*Chem. Phys. Lett.* **728**, 32–36 (2019).

### ● 総説など

1. 「ラマン分光法:有機半導体とデバイス」  
古川行夫  
分光研究, **68**(6), 213–224 (2019).

### ● 招待・依頼講演

1. "Raman Spectroscopy of Thin Films Used for Electronic Devices"  
Y. Furukawa  
Symposium "Frontier of Surface Analysis by Advanced Vibrational Spectroscopy",  
2019 年度日本分光学会年次講演会, 京都大学化学研究所, 京都, 2019 年 5 月.
2. "Recombination Dynamics of Photogenerated Carriers in Regioregular Poly(3-hexylthiophene):PCBM Blend Films by Microsecond Time-Resolved Infrared Spectroscopy"

Y. Furukawa and N. Oki

13rd China-Japan Joint Symposium on Conduction and Photoconduction in Organic Solids and Related Phenomena, East China University of Science & Technology, Shanghai, China, October 20–23, 2019.

3. "Inorganic-Organic Hybrid Perovskite Solar Cells Fabricated with Additives"  
Y. Furukawa, S. Ikawa, H. Kiyohara, Y. Sendai, and A. Bahtiar  
The 4th Padjadjaran International Physics Symposium 2019 (PIPS2019), Harris Hotel & Conventions Ciumbuleuit, Bandung, Indonesia, November 13 & 14, 2019.

● 国際学会発表

1. "Raman Study on Crystalline Fractions of Polymer Semiconductors"  
Y. Furukawa, F. Fukuda, and Y. Iwasawa  
Tenth International Conference on Molecular Electronics and BioElectronics (M&BE10), Nara Kasugano International Forum, Nara, Japan, June 25–June 27, 2019.
2. "Decomposition of a Nylon 6 Infrared Spectrum Using Its Stark Spectrum"  
M. Oshiro and Y. Furukawa  
Seventh Taiwan International Symposium on Raman Spectroscopy (TISRS 2019), National Taiwan Normal University, Taipei, Taiwan, June 27–June 28, 2019.
3. "Microsecond Dynamics of Photogenerated Carriers in a Regioregular Poly(3-hexylthiophene):PCBM Blend Film by Time-Resolved Infrared Spectroscopy"  
Y. Furukawa and N. Oki  
10th International Conference on Advanced Vibrational Spectroscopy (ICAVS-10), University of Auckland, Auckland, New Zealand, July 7–12, 2019.
4. "Infrared Stark Effect for a Nylon 6 Film"  
M. Oshiro and Y. Furukawa  
10th International Conference on Advanced Vibrational Spectroscopy (ICAVS-10), University of Auckland, Auckland, New Zealand, July 7–12, 2019.
5. "Near-Infrared Resonance Stimulated Raman Study of Short-Lived Transients in Conjugated Polymer Films"  
T. Takaya, I. Enokida, Y. Furukawa, and K. Iwata  
10th International Conference on Advanced Vibrational Spectroscopy (ICAVS-10), University of Auckland, Auckland, New Zealand, July 7–12, 2019.
6. "Thermodynamic Model for predicting Energy Performance for Amine Absorbents (TMPEA)"  
T. Kushida, S. Wada, and Y. Furukawa  
The 18th Asian Pacific Confederation of Chemical Engineering Congress (APCChE 2019), Sapporo Convention Center, Sapporo, Japan, September 23–27, 2019.
7. "Recombination Dynamics of Photogenerated Carriers in PCDTBT:PCBM Blend Films Using Microsecond Time-Resolved FT-IR Spectroscopy "  
K. Kimura and Y. Furukawa

13rd China-Japan Joint Symposium on Conduction and Photoconduction in Organic Solids and Related Phenomena, East China University of Science & Technology, Shanghai, China, October 20–23, 2019.

8. "Performance of Inverted Planar MAPbI<sub>3</sub> Perovskite Solar Cells with Various Hole Transport Layers"

S. Ikawa, Y. Sendai, and Y. Furukawa

13rd China-Japan Joint Symposium on Conduction and Photoconduction in Organic Solids and Related Phenomena, East China University of Science & Technology, Shanghai, China, October 20–23, 2019.

9. "Raman Spectra of Formamidinium Lead Bromide Perovskite"

H. Kiyohara and Y. Furukawa

13rd China-Japan Joint Symposium on Conduction and Photoconduction in Organic Solids and Related Phenomena, East China University of Science & Technology, Shanghai, China, October 20–23, 2019.

#### ● 国内学会発表

1. マイクロ秒時間分解 FT-IR 分光法を用いた PCDTBT:PCBM 混合膜における光誘起キャリアの再結合ダイナミクス

木村洸太, 古川行夫

2019 年度日本分光学会年次講演会（京都大学化学研究所，京都，2019 年 5 月）

#### ● 受賞

1. 榎田一平, Chem. Lett., **48**(5), 498–451 (2019), Editor's Choice  
"Effect of Anions on Bipolaron Formation in Ionic-Liquid-Gated Transistors Fabricated with Poly(2,5-bis(3-hexadecylthiophen-2-yl)thieno[3,2-b]thiophene) (PBTTT-C16)"
2. 木村洸太, Best Poster Award, 13rd China-Japan Joint Symposium on Conduction and Photoconduction in Organic Solids and Related Phenomena, East China University of Science & Technology, Shanghai, China, October 20–23, 2019.

#### ● 学内プロジェクト

1. 重点領域研究「革新的エネルギー・ハーベスティングに向けた材料・デバイス技術の価値創造型研究開発」（分担）  
アンビエントロニクス研究所

# 電子状態理論研究室（中井研究室）

## 研究レビュー

### (1) プロトン移動の量子的分子動力学シミュレーション

当研究室では独自の分割統治密度汎関数強束縛分子動力学(DC-DFTB-MD)法を開発し、プログラムを公開してきた[2]. この手法を用いて、水・氷・ナノチャンネル中の水といった様々な環境下におけるプロトン移動も研究してきた. 総説[R1]では、これらの研究成果と先行研究の結果を系統的に比較した(図 1).

2. *J. Comput. Chem.*, **40**, 1538 (2019).

R1. *WIREs Comput. Mol. Sci.*, **10**, e1419 (2019).

### (2) 大規模励起状態計算法

大規模系の励起状態ダイナミクスを取り扱うために、DC-DFTB-MD法を時間依存形式に拡張した. 応用計算の結果、その高い実用性が確認された[1] (図 2).

1. *J. Chem. Theory Comput.*, **15**, 1719 (2019).

### (3) ペロブスカイト太陽電池におけるポーラロン形成シミュレーション

ペロブスカイト太陽電池は、その高い変換効率から注目を集めている. 励起電子・ホールに由来するポーラロン形成過程を DFTB-MD シミュレーションを用いて解析した[17].

17. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **22**, 97 (2019).

### (4) 単参照理論に基づく静的電子相関法

実用的な量子化学計算法として未解決な問題が、結合の生成・開裂や擬似縮退系にみられる静的電子相関の取り扱いである. 本研究では、有限温度形式を用いることにより比較的簡便に静的電子相関を取り扱えることを示した[5].

5. *J. Chem. Phys. Lett.*, **726**, 18 (2019).

### (5) 機械学習型電子相関モデル

当研究室では機械学習を用いて運動エネルギー汎関数を構築する方法を提案し、数値的なノイズを減らす拡張も行ってきた[15]. 同様の考えにより、電子密度を記述子とした機械学習型モデルを提案し、完全基底における結合クラスター計算の結果を再現できることを確かめた[9].

15. *Chem. Phys. Lett.*, **734**, 136732 (2019).

9. *J. Chem. Phys.*, **151**, 024104 (2019).

### (5) 機械学習を用いた反応条件最適化

有機合成の実験研究では、種々の反応条件の最適化が必要となる. 本研究では実験研究者(東北大学, 岩本研究室)との共同研究により、比較的少数の実験データから実験条件を最適化する機械学習スキームを提案した[8] (図 3).

8. *Chem. Lett.*, **48**, 961 (2019).

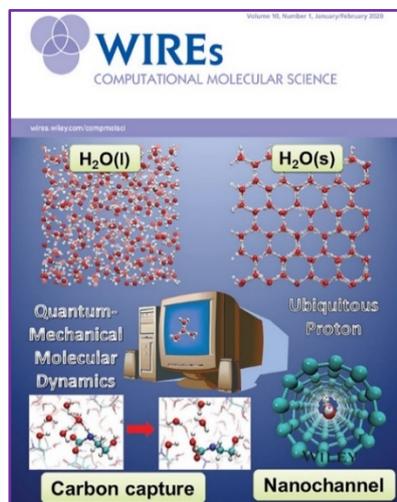


図 1. プロトン移動シミュレーション



図 2. DC-TDDFTB-MD 法



図 3. 機械学習による反応条件最適化

## 研究業績

### • 原著論文(査読あり)

1. “Development of large-scale excited-state calculations based on the divide-and-conquer time-dependent density functional tight-binding method”,  
N. Komoto, T. Yoshikawa, J. Ono, Y. Nishimura, H. Nakai,  
*J. Chem. Theory Comput.*, **15** (3), 1719-1727 (2019). (DOI: [10.1021/acs.jctc.8b01214](https://doi.org/10.1021/acs.jctc.8b01214))  
(Cover Image)
2. “DCDFTBMD: Divide-and-conquer density functional tight-binding program for huge-system quantum mechanical molecular dynamics simulations”,  
Y. Nishimura, H. Nakai,  
*J. Comput. Chem.*, **40** (15), 1538-1549 (2018). (DOI: [10.1002/jcc.25804](https://doi.org/10.1002/jcc.25804))
3. “First-principle study of the oxidation mechanism of formaldehyde and hypophosphite in the electroless deposition process”,  
Y. Onabuta, M. Kunimoto, H. Nakai, T. Homma,  
*Electrochim. Acta*, **307**, 536-542 (2019). (DOI: [10.1016/j.electacta.2019.03.150](https://doi.org/10.1016/j.electacta.2019.03.150))
4. “Extension and acceleration of relativistic density functional theory based on transformed density operator”,  
Y. Iwabata, T. Oyama, M. Hayami, J. Seino, H. Nakai,  
*J. Chem. Phys.*, **150** (16), 164104-1-12 (2019). (DOI: [10.1063/1.5090523](https://doi.org/10.1063/1.5090523))
5. “Finite-temperature based linear-scaling divide-and-conquer self-consistent field method for static electron correlation systems”,  
T. Yoshikawa, T. Doi, H. Nakai,  
*Chem. Phys. Lett.*, **726**, 18-23 (2019). (DOI: [10.1016/j.cplett.2019.04.001](https://doi.org/10.1016/j.cplett.2019.04.001))  
(Editor’s Choice)
6. “Reversible sodium metal electrodes: Is fluorine an essential interphasial component?”,  
K. Doi, Y. Yamada, M. Okoshi, J. Ono, C-P. Chou, H. Nakai, A. Yamada,  
*Angew. Chem. Int. Ed.* **58** (24), 8024-8028 (2019). (DOI: [10.1002/anie.201901573](https://doi.org/10.1002/anie.201901573))
7. “Temperature- and pressure-dependent adsorption configuration of NO molecules on Rh(111) surfaces: A theoretical study”,  
T. Hirai, M. Okoshi, A. Ishikawa, H. Nakai,  
*Surf. Sci.*, **686**, 58-62 (2019). (DOI: [10.1016/j.susc.2019.04.004](https://doi.org/10.1016/j.susc.2019.04.004))
8. “Virtual reaction condition optimization based on machine learning for a small number of experiments in high-dimensional continuous and categorical variables”,  
M. Fujinami, J. Seino, T. Nukazawa, S. Ishida, T. Iwamoto, H. Nakai,  
*Chem. Lett.*, **48** (8), 961-964 (2019). (DOI: [10.1246/cl.190267](https://doi.org/10.1246/cl.190267))  
(Editor’s Choice)
9. “Machine-learned electron correlation model based on correlation energy density at complete basis set limit”,  
T. Nuddejima, Y. Iwabata, J. Seino, T. Yoshikawa, H. Nakai,  
*J. Chem. Phys.*, **151** (2), 024104-1-12 (2019). (DOI: [10.1063/1.5100165](https://doi.org/10.1063/1.5100165))

10. “Governing factors of supports of ammonia synthesis in an electric field found using density functional theory”,  
K. Murakami, Y. Tanaka, S. Hayashi, R. Sakai, Y. Hisai, A. Ishikawa, T. Higo, S. Ogo, J. G. Seo, H. Tsuneki, H. Nakai, Y. Sekine,  
*J. Chem. Phys.* **151** (6), 064708-1-8 (2019). (DOI: [10.1063/1.5111920](https://doi.org/10.1063/1.5111920))
11. “Sodium- and potassium-hydrate melts containing asymmetric imide anions for high-voltage aqueous batteries”,  
Q. Zheng, S. Miura, S. Ko, K. Miyazaki, E. Watanabe, M. Okoshi, C.-P. Chou, Y. Nishimura, H. Nakai, T. Kamiya, T. Honda, J. Akikusa, Y. Yamada, A. Yamada,  
*Angew. Chem. Int. Ed.* **58** (40), 14202-14207 (2019). (DOI: [10.1002/anie.201908830](https://doi.org/10.1002/anie.201908830))
12. “GPU-accelerated large-scale excited-state simulation based on divide-and-conquer time-dependent density-functional tight-binding”,  
T. Yoshikawa, N. Komoto, Y. Nishimura, H. Nakai,  
*J. Comput. Chem.*, **40** (31), 20778-2786 (2019). (DOI: [10.1002/jcc.26053](https://doi.org/10.1002/jcc.26053))
13. “Efficient semi-numerical implementation of relativistic exact exchange within the infinite-order two-component method using a modified chain-of-spheres method”,  
T. M. Maier, Y. Iwabata, H. Nakai,  
*J. Chem. Theory Comput.* **15** (9), 4745-4763 (2019). (DOI: [10.1021/acs.jctc.9b00228](https://doi.org/10.1021/acs.jctc.9b00228))
14. “Bond energy density analysis combined with informatics technique”,  
H. Nakai, J. Seino, K. Nakamura,  
*J. Phys. Chem. A*, **123** (36), 7777-7784 (2019). (DOI: [10.1021/acs.jpca.9b04030](https://doi.org/10.1021/acs.jpca.9b04030))  
**(Virtual Special Issue: in honor of Prof. Leo Radom on the occasion of his 75th birthday)**
15. “Semi-local machine-learned kinetic energy density functional demonstrating smooth potential energy curves”,  
J. Seino, R. Kageyama, M. Fujinami, Y. Iwabata, H. Nakai,  
*Chem. Phys. Lett.*, **734**, 136732-1-6 (2019). (DOI: [10.1016/j.cplett.2019.136732](https://doi.org/10.1016/j.cplett.2019.136732))
16. “Restoring the iso-orbital limit of the kinetic energy density in relativistic density functional theory”,  
T. Maier, Y. Iwabata, H. Nakai,  
*J. Chem. Phys.*, **151** (7), 174114-1-9 (2019). (DOI: [10.1063/1.5125634](https://doi.org/10.1063/1.5125634))
17. “Quantum mechanical molecular dynamics simulations of polaron formation in methylammonium lead iodide perovskite”,  
H. Uratani, C-P. Chou, H. Nakai,  
*Phys. Chem. Chem. Phys.*, **22** (1), 97-106 (2020). (DOI: [10.1039/C9CP04739E](https://doi.org/10.1039/C9CP04739E))  
**(PCCP 2019 HOT Article)**
18. “相対論的量子化学計算プログラム RAQET の公開” (Release of Relativistic Quantum Chemical Calculation Program RAQET),  
五十幡 康弘, 吉川 武司, 中井 浩巳,  
*J. Comput. Chem. Jpn.*, **18** (3), A6-A11 (2019). (DOI: [10.2477/jccj.2019-0022](https://doi.org/10.2477/jccj.2019-0022))

19. “カチオン性イリジウム触媒を用いた均一系触媒反応における相対論効果” (Relativistic Effect on Homogeneous Catalytic Reaction by Cationic Iridium Catalysts), 高島 千波, 五十幡 康弘, 栗田 久樹, 高野 秀明, 柴田 高範, 中井 浩巳, *J. Comput. Chem. Jpn.*, **18** (3), 136-138 (2019). (DOI: [10.2477/jccj.2019-0021](https://doi.org/10.2477/jccj.2019-0021))
20. “触媒担体の格子酸素が関わる NO-CO 反応の理論的解析” (Theoretical analysis of NO-CO reaction involving lattice oxygen), 藤代 天佑, 大越 昌樹, 中井 浩巳, *J. Comput. Chem. Jpn.*, **18** (3), 139-141 (2019). (DOI: [10.2477/jccj.2019-0027](https://doi.org/10.2477/jccj.2019-0027))
21. “ペロブスカイト太陽電池材料におけるポーラロン形成の量子的分子動力学シミュレーション” (Quantum mechanical molecular dynamics simulations of polaron formation in a perovskite solar cell material), 浦谷 浩輝, 周 建斌, 中井 浩巳, *J. Comput. Chem. Jpn.*, **18** (3), 142-144 (2019). (DOI: [10.2477/jccj.2019-0025](https://doi.org/10.2477/jccj.2019-0025))
22. “インフォマティクス手法を活用した結合エネルギー密度解析の開発” (Development of bond energy density analysis with informatics technique), 中村 海里, 清野 淳司, 中井 浩巳, *J. Comput. Chem. Jpn.*, **18** (3), 152-155 (2019). (DOI: [10.2477/jccj.2019-0026](https://doi.org/10.2477/jccj.2019-0026))

● 著書・総説・抄録

- R1. “Recent advances in quantum-mechanical molecular dynamics simulations of proton transfer mechanism in various water-based environments”, Sakti, Y. Nishimura, H. Nakai, *WIREs Comput. Mol. Sci.*, **10**(1), e1419-1-20 (2019). (DOI: [10.1002/wcms.1419](https://doi.org/10.1002/wcms.1419)) (Cover Image)
- R2. “分割統治型密度汎関数強束縛分子動力学(DC-DFTB-MD)法による表面反応シミュレーション:Pt(111)表面上のプロトン拡散” (Surface Reaction Simulation based on Divide-and-Conquer Type Density Functional Tight-Binding Molecular Dynamics (DC-DFTB-MD) Method: Case for Proton Diffusion on Pt(111)), 中井浩巳, 西村好史, Aditya Wibawa Sakti, Tanabat Mudchimo, 周 建斌, *表面と真空*, **62** (8), 486-491 (2019). (DOI: [10.1380/vss.62.486](https://doi.org/10.1380/vss.62.486))
- R3. “大規模量子分子動力学法による Na イオン二次電池用超濃厚電解液の溶液構造とキャリアイオンダイナミクスの理論的解析”, 大越昌樹, 周建斌, 中井浩巳, *電気化学*, **87** (Autumn), 233-238 (2019). (DOI: [10.5796/denkikagaku.19-FE0024](https://doi.org/10.5796/denkikagaku.19-FE0024)) (特集:革新的二次電池に向けた電解液/電解質研究の最新動向)
- R4. “化学の基本シリーズ③ 物理化学”, 安藤耕司, 中井浩巳, (化学同人, 京都, 2019).

R5. “第8章 人工知能を用いた化学反応の予測と反応条件の最適化”,  
藤波 美起登, 清野 淳司, 中井 浩巳,  
書籍 1975「マテリアルズ・インフォマティクスによる材料開発と活用集」, PP.379-384 (技術情報協会, 東京, 2019).

R6. “量子化学的記述子を用いた反応予測手法の開発と予測に寄与する記述子の解析”,  
藤波 美起登, 清野 淳司, 中井 浩巳,  
化学工業, **70** (12), 867-873 (2019).

- 招待講演 (国際会議)

I1. “Theoretical analyses of condensed-phase chemical reactions based on divide-and-conquer density-functional tight-binding molecular dynamics (DC-DFTB-MD) simulations”,  
H. Nakai, *35th Symposium on Kinetics and Dynamics*, (Higashi-Hiroshima, Japan), June 5-7, 2019.

I2. “Relativistic density functional theory with picture-change corrected electron density”,  
H. Nakai, *10th Congress of the International Society for Theoretical Chemical Physics (ISTCP-X)*, (Tromsø, Norway), July 11-17, 2019.

I3. “How can artificial intelligence help quantum chemists?”,  
H. Nakai, *Nineth Asia-Pacific Conference of Theoretical and Computational Chemistry (APCTCC 9)*, (Sydney, Australia), September 30- October 3, 2019.

I4. “Semi-local machine-learned kinetic energy density functional with third-order gradients of electron density”,  
H. Nakai, *CECAM-Workshop ‘Thinking outside the box - beyond machine learning for quantum chemistry’*, (Bremen, Germany), October 7-11, 2019.

- 招待講演 (国内学会)

D1. “大規模化学反応シミュレーションプログラム DCDFBMD の開発と応用”,  
中井浩巳, スーパーコンピューターワークショップ 2018 『理論・計算科学の挑戦: 量子化学とシミュレーションからの展望』, 岡崎コンファレンスセンター (岡崎), 2019年1月16~17日.

D2. “データ科学と理論・計算化学の融合”,  
中井浩巳, 日本化学会 第99春季年会 アドバンスト・テクノロジー・プログラム(ATP) 『T.I.D. インフォマティクスが変える化学合成』, 甲南大学岡本キャンパス (兵庫), 2018年3月20~23日.

- 競争的資金

- F1. 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-令和 3 年度) .
- F2. 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, 令和元年度) .
- F3. 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, 令和元年度) .
- F4. 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-令和 3 年度) .
- F5. 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-令和 2 年度) .

- 受賞

- A1. 関根吉郎賞, 影山 棕, 「機械学習型運動エネルギー汎関数による軌道非依存密度汎関数理論の開発」(平成 31 年 3 月 9 日).
- A2. 日本コンピュータ化学会, 奨学賞, 浦谷 浩輝, 「ペロブスカイト太陽電池材料におけるポーロン形成の量子的分子動力学シミュレーション」(令和元年 6 月 7 日).
- A3. ISTCP-X, Poster Award, Hiroki Uratani, Chien-Pin Chou, Hiromi Nakai, “Divide-and-conquer DFTB-MD simulations of polaron formation process in a lead halide perovskite material”(令和元年 7 月 16 日).
- A4. APCTCC9, Poster Award, Nana Komoto, Takeshi Yoshikawa, Junichi Ono, Yoshifumi Nishimura, Hiromi Nakai, “Practical excited-state simulation of thousands of atoms”(令和元年 10 月 3 日).

## 研究レビュー

### (1) プラズモニックチップの近接場イメージング

金属薄膜上のナノホール配列構造はプラズモニックチップと呼ばれ、蛍光増強基板として利用されている。本研究では、近接場蛍光測定によりプラズモニックチップ上の蛍光励起分布を可視化した。その結果、チップ上の励起位置に依存して増強される蛍光波長が変化することが明らかとなった。これは、スペクトル変調が可能であることを示す。

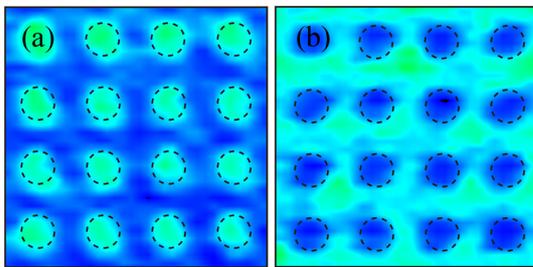


図 1. プラズモニックチップの近接場蛍光励起像。観測波長：(a) 560 nm, (b) 640 nm。

### (2) 金三角形プレート近傍における高次プラズモンと分子の相互作用

金メソプレートでは、可視域において高次プラズモン共鳴が励起される。本研究では、金三角形プレートに励起される高次のプラズモン共鳴と蛍光分子の相互作用を近接場時間分解蛍光顕微鏡により空間と時間の両軸から評価した。その結果、プレート近傍において分子との相互作用が増強されること、また励起過程の増強と放射過程の増強の空間特性が異なることが明らかとなった。

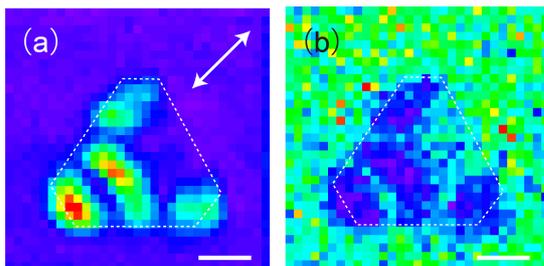


図 2. 金三角形プレート（一辺 670 nm）の(a)近接場二光子励起像と (b) 蛍光寿命像。

### (3) 化学修飾による金ナノ粒子集合体と分子間の相互作用制御

プラズモン増強場を分子センシングや光化学反応に利用するためには、プラズモンと分子の相互作用を精密に制御する必要がある。本研究では、液-液界面に自己集合させた金ナノ粒子薄膜と分子との相互作用を化学的に制御することを計画した。金ナノ粒子をアミノ酸で修飾し、溶液の pH を変化させることで、薄膜表面の電荷を操作してプラズモンと分子との相互作用をクーロン力により化学的に制御した。また、同様の原理を用いて、種類の異なる分子を分散した系において、相互作用する分子の選択制御を達成した。

### (4) カーボンドットの発光増強

カーボンドットは、化学的安定性と光安定性の両方の特性を示す発光材料である。しかしながら、発光効率が低く、効率の向上が求められている。本研究では、電子線照射によりカーボンドットと金属ナノ粒子を同時に作製する手法を構築した。カーボンドットの発光は可視域全体をカバーする。この発光が金属ナノ粒子に誘起されるプラズモン増強場により数倍増強することが明らかとなった。また、これにより偏光特性の制御が実現することを明らかにした。

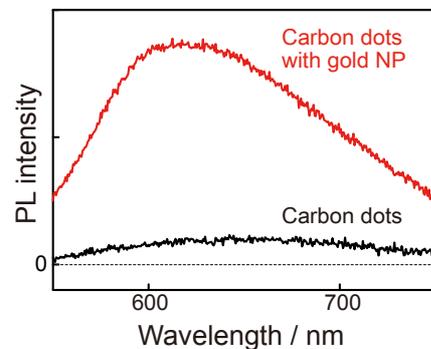


図 3. カーボンドット（黒線）とカーボンドット-金ナノ粒子複合体（赤線）の発光スペクトル。

## 論文・総説・その他

### ● 原著論文

1. K. Imaeda, K. Tawa, K. Imura, “Nanoscopic Visualization of Fluorescence Excitation Probability on Two-Dimensional Periodical Gold Nanohole Array”, *Chem. Lett.* 48, 1119-1121 (2019).
2. K. Imaeda, W. Minoshima, K. Tawa, K. Imura, “Direct Visualization of Near-Field Distributions on a Two-Dimensional Plasmonic Chip by Scanning Near-Field Optical Microscopy”, *J. Phys. Chem. C* 123, 10529-10535 (2019).
3. S. Noda, S. Hasegawa, H. Hamada, S. Kobatake, K. Imura, “Plasmon enhanced optical responses of diarylethene molecules adsorbed on gold nanorods”, *Chem. Lett.* 48, 537-540 (2019).
4. Y. Kamura, K. Imura, “Space-Selective Fabrication of Light Emitting Carbon Dots in Polymer Films Using Electron-Beam-Induced Chemical Reactions”, *ACS Omega* 4, 3380 (2019).
5. T. Matsuura, K. Imaeda, S. Hasegawa, H. Suzuki, K. Imura, “Characterization of Overlapped Plasmon Modes in Gold Hexagonal Plate Revealed by Three-Dimensional Near-Field Optical Microscopy”, *J. Phys. Chem. Lett.* 10, 819 (2019).

### ● 解説と本

1. 今枝佳祐, 井村考平, “二次元プラズモンの空間と分光の共鳴特性”, 光化学 50, 193 (2019).

### ● 学会発表

1. 長谷川誠樹, 今枝佳祐, 井村考平, “金ナノプレートにおけるプラズモンモードの形状依存性と光電場増強”, 日本化学会第 99 春季年会, 2019 年 3 月, 神戸.
2. 香村惟夫, 井村考平, “電子線照射を利用したカーボンドットの空間選択的生成”, ナノ学会第 17 回大会, 2019 年 5 月, 鹿児島.
3. 川嶋健哉, 今枝佳祐, 井村考平, “金属ナノ構造体に誘起されるプラズモンの化学的制御”, 2019 年度日本分光学会年次講演会, 2019 年 5 月, 京都.
4. 鈴木啓真, 今枝佳祐, 溝端秀聡, 井村考平, “金ナノロッドにおける光近接場空間分布の観測”, 2019 年度日本分光学会年次講演会, 2019 年 5 月, 京都.
5. 長谷川誠樹, 今枝佳祐, 井村考平, “金属メゾプレートにおける高次プラズモンモードの可視化と非線形蛍光分光への応用”, 第 13 回分子科学討論会, 2019 年 9 月, 名古屋.
6. 香村惟夫, 井村考平, “カーボンドットの空間選択的合成とその光物性制御”,

- 第 13 回分子科学討論会, 2019 年 9 月, 名古屋.
7. 松浦拓哉, 井村考平, “シリコンナノ粒子に光励起される Mie 共鳴の近接場分光特性”, 第 13 回分子科学討論会, 2019 年 9 月, 名古屋
  8. 川嶋健哉, 三沢悟, 今枝佳祐, 井村考平, “金ナノロッドの光誘起形状制御”, 第 13 回分子科学討論会, 2019 年 9 月, 名古屋
  9. 乙部隼也, 松浦拓哉, 井村考平, “金ナノキューブにおけるプラズモンモードの立体的評価”, 第 80 回応用物理学会秋季学術講演会, 2019 年 9 月, 札幌
  10. 神保敦子, 井村考平, “液-液界面に作製した金ナノ粒子薄膜プラズモンの化学的制御”, 第 80 回応用物理学会秋季学術講演会, 2019 年 9 月, 札幌.
  11. 財間詩乃, 今枝佳祐, 井村考平, “金ナノプレートプラズモンにおける表面ラフネス依存性”, 第 80 回応用物理学会秋季学術講演会, 2019 年 9 月, 札幌.
  12. 横澤旭美, 松浦拓哉, 長谷川誠樹, 今枝佳祐, 井村考平, “近接場分光イメージングによるプラズモン-エキシトン相互作用の究明”, 第 80 回応用物理学会秋季学術講演会, 2019 年 9 月, 札幌.
  13. 飯島遥, 上田慎二, 長谷川誠樹, 井村考平, “化学合成金ナノプレートにおけるプラズモン増強第二高調波発生”, 第 80 回応用物理学会秋季学術講演会, 2019 年 9 月, 札幌.
  14. 長谷川誠樹, 今枝佳祐, 井村考平, “単一金メソプレートに励起される高次プラズモン共鳴とその蛍光増強”, 第 9 回 CSJ 化学フェスタ, 2019 年 10 月, 東京.
  15. S. Hasegawa, K. Imaeda, K. Imura, “Fluorescence Enhancement by High-Order Plasmon Modes Excited on Single Gold Mesoplates”, 高次複合光応答 最終国際会議・最終公開シンポジウム, 2019 年 10 月, 大阪.
  16. K. Imaeda, T. Matsuura, S. Hasegawa, K. Imura, “Near-Field Optical Imaging of Plasmon Modes Induced in Two-Dimensional Gold Nanoplates”, Materials Research Meeting 2019, 2019 年 12 月, 横浜.
  17. S. Hasegawa, K. Imaeda, K. Imura, “Plasmon enhanced molecular fluorescence near single gold mesoplates”, Materials Research Meeting 2019, 2019 年 12 月, 横浜.

● **招待・依頼講演**

1. 井村考平, “金属メソ構造の光物性とその制御”, ナノ学会第 17 回大会, 2019 年 5 月, 鹿児島.
2. 井村考平, “ナノスケール・マルチ発光パターン作製技術”, 新技術説明会, 2019 年 6 月, 東京.
3. Kohei Imura, “Advanced function control of photochemical reactions using

mesoscopic structures”, 高次複合光応答 最終国際会議・最終公開シンポジウム, 2019年10月, 大阪.

4. Kohei Imura, “Spatio-Temporal Responses of Plasmons Excited in Metal Nanostructures”, The International Symposium on Plasmonics and Nano-photonics, Kobe, 2019年11月.

- **受賞**

1. 長谷川誠樹, 第9回CSJ化学フェスタ, 優秀ポスター発表賞
2. 長谷川誠樹, 関根吉郎賞

- **競争的資金**

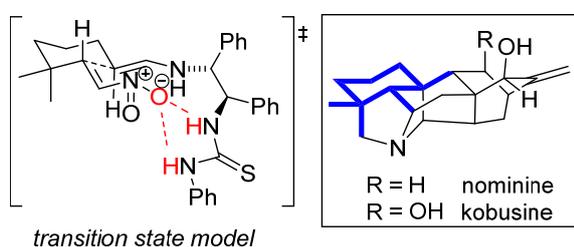
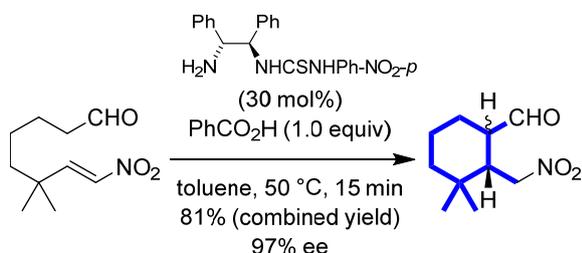
1. 文部科学省 科学研究費補助金 基盤研究 B 「金属ナノ構造体における光励起状態の時空間コヒーレント制御と光伝搬制御への応用」(研究代表, 平成28-31年度)
2. 平成31年度物質・デバイス領域共同研究拠点「金属および半導体ナノ構造体における光磁気共鳴モードの近接場分光研究」(研究代表, 平成31年度)

- **学内研究助成**

1. 特定課題研究助成(基礎助成) 「ナノ物質を用いた光温度計測法の開発」(研究代表, 平成31年度)

研究レビュー

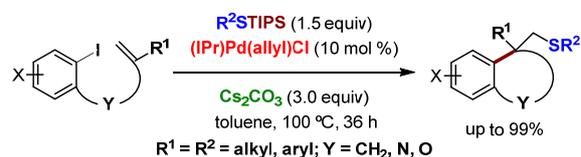
(1) Preparation of a Chiral Building Block by an Organocatalytic Asymmetric Intramolecular Michael Reaction



有機不斉触媒を用いた触媒的不斉分子内マイケル反応の開発により、テルペン類の不斉全合成に有用な新規キラルビルディングブロックの調製に成功した。パラニトロフェニル基を置換基として有するチオウレアを結合したキラル二級アミンを安息香酸存在下に有機触媒として用いると、アルデヒドとニトロアルケンを分子内に持つ化合物の触媒的不斉分子内マイケル反応が進行し、新規キラルビルディングが高収率、高エナンチオ選択的に得られることを見出した。チオウレアとニトロ基間の水素結合（上記）が遷移状態の安定化に寄与していると考えられる。アルデヒドは $\alpha$ 位がエピメリ化しやすいため生成物はジアステレオマー混合物であったが、両ジアステレオマーは同じ光学純度を示したため、反応終了後にエピメリ化したことが分かった。両ジアステレオマーは、アルデヒド $\alpha$ 位における炭素-炭素結合生成反応において同一化合物を与えると予想されるため、各種含窒素テルペン類の不斉全合成への有効活用が期待される。

*Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 1033-1036.

(2) Palladium-Catalyzed Carbothiolation via Trapping of the  $\sigma$ -Alkyl Palladium Intermediate with RSTIPS



パラジウム触媒による全炭素四級不斉中心の形成を伴うアルケンの分子内カルボチオ化に成功した。末端に置換基をもたない二置換アルケンの結合したハロゲン化アリールはパラジウム触媒の作用により、全炭素四級不斉中心の構築を伴い、一級の $\sigma$ -アルキル錯体を与える。この $\sigma$ -アルキル錯体から炭素-硫黄結合を生成する反応はこれまでに報告例がなかった。本研究においては、トルエン中、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, (IPr)Pd(allyl)Clの存在下、この $\sigma$ -アルキル錯体に各種チオール、TIPS エーテルを作用させると炭素-硫黄結合が生成することを初めて示した。本反応の進行にはCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, (IPr)Pd(allyl)ClおよびチオールのTIPS エーテルの同時使用が必須であった。Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>非存在下では反応は全く進行しない。K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>の使用も同等の結果を与えたが、副生成物を全く与えないCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>が最適であった。リン系配位子はカルボヨード化を進行させたが、NHC配位子はカルボヨード化を進行させなかった。(IPr)Pd(cinnamyl)Clも有効であったが、収率は若干低かった。チオールの残存が収率低下の原因であり、TIPS エーテルの純度が重要であることも明らかにした。開発した反応は幅広いチオールに適用可能であった。不斉配位子を用いる不斉触媒反応への展開とともに、生成物は多彩な官能基変換が可能であり、基質適用範囲も広いため、生物活性天然物の全合成へ活用が期待される。

*Org. Lett.* **2019**, *21*, 8280-8284.

## 研究業績

### • 原著論文

1. “Preparation of a Chiral Building Block by an Organocatalytic Asymmetric Intramolecular Michael Reaction”  
Sato, Y.; Hosoya, Y.; Kobayashi, I.; Adachi, K.; Nakada, M. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, 8, 1033-1036.
2. “Palladium-Catalyzed Carbothiolation via Trapping of the  $\sigma$ -Alkyl Palladium Intermediate with RSTIPS”  
Hosoya, Y.; Kobayashi, I.; Mizoguchi, K.; Nakada, M. *Org. Lett.* **2019**, 21, 8280-8284.

### • 総説と本

1. “Enantioselective Total Synthesis of the Antitumor Polycyclic Natural Products, FR182877 and Taxol” in Cutting-Edge Organic Synthesis and Chemical Biology of Bioactive Molecules - The Shape of Organic Synthesis to Come”  
Nakada, M. *Springer* **2019**. ISBN 978-981-13-6243-9

### • 学会発表

1. “不斉有機触媒反応を経由するアチサン型ジテルペン骨格の高立体選択的構築”  
佐藤佑介, 細谷洋介, 関田寛子, 足立恭平, 小林一平, 中田雅久  
日本化学会第 99 春季年会, 2019 年 3 月 18 日 (月), 兵庫 (口頭発表).
2. “Cotylenin A 糖部位の合成”  
長田龍之助, 上森理弘, 中田雅久  
日本化学会第 99 春季年会, 2019 年 3 月 18 日 (月), 兵庫 (口頭発表)
3. “First Enantioselective Total Synthesis of Cotylenin A”  
Masahiro, Uwamori; Ryunosuke Osada; Ryoji Sugiyama; Masahisa Nakada  
日本化学会第 99 春季年会, 2019 年 3 月 18 日 (月), 兵庫 (口頭発表)
4. “Highly Enantio- and Stereoselective Construction of *ent*-Atisane Scaffold via Organocatalytic Asymmetric Intramolecular Michael Reaction and [4+2] Cycloaddition”  
Hiroko Sekita, Yusuke Sato, Ikumi Kobayashi, Yosuke Hosoya, Kyohei Adachi, Ippei Kobayashi and Masahisa Nakada  
27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress, September 3, 2019, Osaka. (ポスター発表)

### • 招待講演

1. “培養による供給が途絶えた中分子抗がん剤候補コチレニン A の化学合成による供給を目指して”  
中田雅久  
日本化学会第 99 春季年会ハイライト講演, 2019 年 3 月 6 日 (水), 東京 (口頭発表・招待講演).
2. “八員炭素環を含む生物活性天然物の不斉全合成”  
中田雅久  
第 7 回新学術領域研究「反応集積化が導く中分子戦略：高次生物機能分子の創製」若手シンポジウム, 2019 年 7 月 20 日 (土), 北海道 (口頭発表・招待講演).
3. “有用な生物機能多環式中分子の効率的な不斉全合成—反応集積化に基づく効率化への挑戦—”

中田雅久

文科省科研費新学術領域研究「反応集積化が導く中分子戦略：高次生物機能分子の創製」特別企画：精密化学合成が拓く新しい分子化学

日本化学会秋季事業 第9回CSJフェスタ2019, 2019年10月17日(木), 東京  
(口頭発表・招待講演).

4. “Preparation of Cyclic  $\alpha$ -Alkylidene  $\beta$ -Oxo Imides Using a Flow Microreactor System”

Masahisa Nakada

The 18th Asian Chemical Congress and The 20<sup>th</sup> General Assembly of The Federation of Asian Chemical Societies (ACC 2019), December 12, 2019, Taipei, Taiwan (口頭発表・招待講演).

5. “Enantioselective Total Synthesis of Cotylenin A”

Masahisa Nakada

The 2nd NCTU Conference on Advanced Organic Synthesis, December 13, 2019, Hsinchu, Taiwan (口頭発表・招待講演).

- 受賞

上森 理弘 日本化学会第99春季年会(2019) 優秀講演賞(学術)

- 報道

1. “培養による供給が途絶えた中分子抗がん剤候補コチレニン A の化学合成による供給を目指して”

中田雅久

第99春季年会記者会見, 2019年3月6日(水), 東京

2. コチレニン A 合成で新たな抗ガン剤期待

注目集めるハイライト講演

科学新聞, 2019年3月15日(金), 第3720号.

- 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」(研究代表者, 総括班(A02班班長), 平成27-令和1年度)

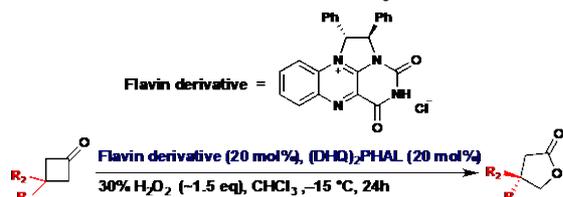
文部科学省 科学研究費補助金 基盤研究 B(一般) 「縮環部全炭素四級不斉中心の構築と異種生物活性多環式化合物の不斉全合成に関する研究」, (研究代表者, 令和1-3年度)

- 学内研究助成

特定課題研究助成(新展開支援)「抗腫瘍性抗生物質 SF2575 の不斉全合成研究」(研究代表, 2019年度)

研究レビュー

(1) Stereoselective Baeyer–Villiger oxidation of 3-substituted cyclobutanones



生体内酸化還元反応を司る補酵素フラビン誘導体は、生体外でも多彩な反応を促進する低環境負荷型触媒となる。当研究室では、フラビン誘導体および光学活性な天然物アルカロイド誘導体との自己集合触媒を用いて、低環境負荷型の高立体選択的バイヤービリガー反応を開発した。即ち、3-置換シクロブタノンから光学活性なγ-ラクトンが得られる。しかし芳香族基が必須であるなど基質汎用性が狭いため、その改善を目指して研究を進めている。

その一環として基質-立体選択性の相関性を得るため、様々な 3-アリールシクロブタノンをこれまでに得た最適条件下で反応を行い生成物の光学活性を測定した (下表)。

Entry	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub>	Conv. / % <sup>a)</sup>	e.e. / % <sup>b)</sup>
1	Ph, H	96.8	90.3
2	<i>o</i> -Br-Ph, H	96.7	94.6
3	<i>o</i> -NH <i>Boc</i> -Ph, H	97.8	95.3
4	<i>o</i> -NHAc-Ph, H	-	-
5	<i>p</i> -Br-Ph, H	99.8	93.7
6	<i>p</i> -NH <i>Boc</i> -Ph, H	79.6	81.7 <sup>c)</sup>
7	<i>p</i> -NHAc-Ph, H	-	-
8	<i>p</i> -Me-Ph, H	94.9	-
9	Ph, Me	30.2	56.6
10	<i>o</i> -Br-Ph, Me	34.0	-43.4

a) determined by GC analysis using internal standard (styrene).

b) determined by HPLC analysis.

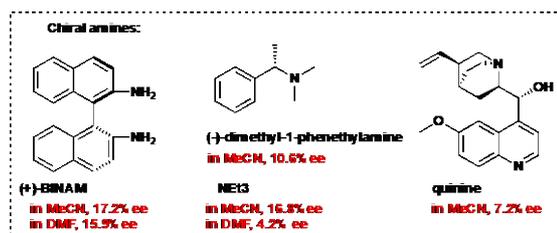
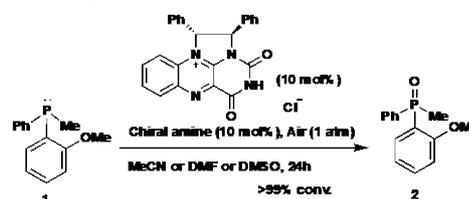
c) determined after *Boc* cleavage.

これよりアリール基の  $\sigma$ 置換基の有無により立体選択性が大きく影響され、特に電子吸引基存在下で選択性向上が見られる。現在その要因を明らかにするため、速度論及び同位体効果の解析、計算化学による遷移状態の構造解析などを検討中である。

(2) Stereoselective oxidation of *P*-chiral phosphorous compounds

リン不斉中心のある化合物は製薬、触媒、機能性材料などの様々な分野に応用されるが、その立体選択的合成法は光学分割や当論量の補助剤が必要なものが主流である。この現状を踏まえ、当研究室ではフラビン誘導体触媒による高立体選択的酸化反応を用いたリン不斉化合物合成法の研究に取り組んでいる。

最も利便性の高いホスフィン系化合物の酸化を検討することとし、化合物 1 をモデル基質として酸化を試みたところ、酸化剤として空気を用いる場合に最も良好な結果が得られた。



更に検討の結果、特定の極性溶媒中においてのみ反応がアミンにより促進され、特に触媒量のピナフチルアミン存在下では約 18% ee の立体選択性で化合物 2 が得られた。この反応条件では転換率 50% の選択性が 100% になっても低下しないこと、EPR 解析より反応にラジカル種が関与していることから、反応系中でリン不斉中心の立体反転が起こっていることが示唆された。今後は、立体反転機構の解明とそれを利用した動的速度論的光学分割、およびピナフチルアミン誘導体とフラビン誘導体のスクリーニングによる立体選択性の最適化を目指す予定である。

## 研究業績

- 学会発表

1. Junya Fujimoto, Eika Sarga, Ziyang Jin, Kana Yamamoto, "Reactions promoted by Flavin co-factor derivatives", Gordon Research Conference, Organic Reactions and Processes, July 21-26, 2019, Easton, MA, USA
2. Junya Fujimoto, Kana Yamamoto, "Stereoselective Baeyer-Villiger oxidation of cyclobutanones mediated by flavinium-Cinchona alkaloid dimer", 日本化学会第 100 春期年会、2020 年 3 月 22-25 日、東京
3. Ziyang Jin, Kana Yamamoto, "Stereoselective oxidation of *P*-chirogenic phosphorous compounds promoted by Flavin co-factor derivatives", 日本化学会第 100 春期年会、2020 年 3 月 22-25 日、東京

- 招待講演

1. 山本佳奈、"Reactions promoted by Flavin cofactor derivatives"、第 2 回グリーン合成 & 触媒名古屋セミナー (NSGSC-2) 2019 年 12 月 17 日、名古屋

- 競争的資金

1. 上原記念生命科学財団平成 30 年度研究助成金  
「補酵素フラビン誘導体を基盤とする、低環境負荷型（位置および立体選択的）酸化反応触媒とその応用」（代表、令和元年度）
2. 日本学術振興会 (JSPS) 学術研究助成基金助成金 基盤研究 (C) 「分子集合を基盤とする、フラビン誘導体による酸化反応の開発」（代表、令和 1-3 年度）

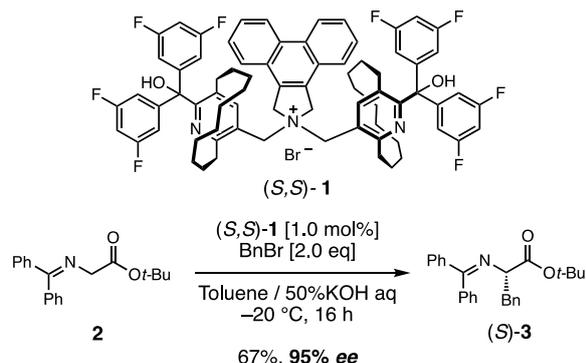
- 学内研究助成

1. 特定課題（研究基盤形成）「リン原子の立体選択的酸化を鍵とする、リン原子修飾オリゴヌクレオチドの不斉合成」（代表、令和元年度）
2. 特定課題（若手・アーリーキャリア支援）「分子集合を鍵とする、補酵素フラビン誘導体による立体選択的バイヤービリガー反応の開発」（代表、令和元年度）

## 研究レビュー

## (1) 含フッ素面不斉相間移動触媒による高立体選択的C-C結合形成反応

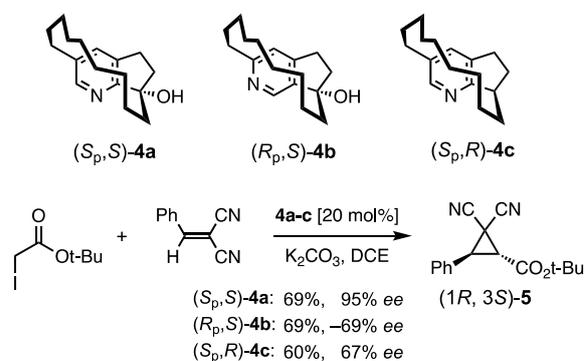
比較的酸性度の高いヒドロキシ基を導入した新規含フッ素面不斉相間移動触媒 (*S,S*)-**1** を合成した。本触媒を用い、水・有機溶媒二相系におけるグリシン誘導体 **2** の不斉ベンジル化反応を検討したところ、極めて高いエナンチオ選択性で反応が進行し、(*S*)-フェニルアラニン誘導体 **3** が 95% *ee* で得られた。その他のアミノ酸誘導体を与える炭素-炭素結合形成反応についても 90% *ee* 以上の高いエナンチオ選択性を示した。本反応は触媒量 1 mol%において良好に反応が進行しており、これまでに開発した面不斉相間移動触媒の中で最も優れた不斉誘起能を示すことが明らかとなった。



## (2) 擬面不斉ピリジナルカノール触媒を用いた不斉シクロプロパン化

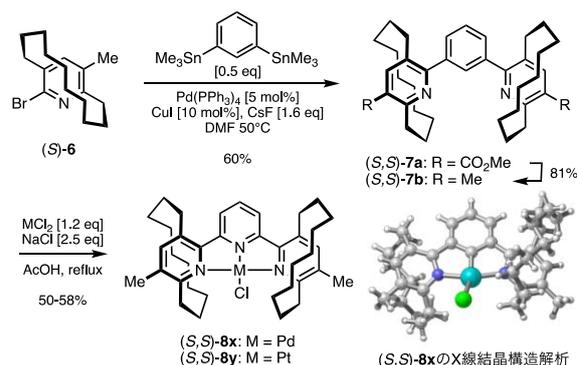
面不斉を有する[10]パラピリジノファンは有機触媒として高い不斉誘起能を示すものの、高温で起こるラセミ化の抑制が課題であった。本研究では擬面不斉を有する縮環ピリジナルカノール **4a,b** に注目し、それらの短工程合成法の開発と触媒的不斉シクロプロパン化反応を行った。触媒 (*S<sub>p</sub>,S*)-**4a** を用いた反応ではシクロプロパン誘導体 (1*R*,3*S*)-**5** が 95% *ee* で得られ、**4a** の極

めて高い不斉誘起能が明らかとなった。異性体 (*R<sub>p</sub>,S*)-**4b** や、ヒドロキシ基のない (*S<sub>p</sub>,R*)-**4c** では **5** の不斉収率が低下することから、ピリジン窒素近傍にヒドロキシ基を有する触媒設計が効果的であることが示された。



## (3) 面不斉ジピリジルベンゼン骨格を有するピンサー型金属錯体の合成

ベンゼン環に2つの[10]パラピリジノファンを有するピンサー型面不斉ジピリジルベンゼン配位子を設計した。ブROMOピリジノファン (*S*)-**6** と 1,3-ビストリメチルスタニルベンゼンを DMF 中で Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> を触媒としてカップリングさせることで、配位子 **7a** を 60%収率で合成した。その後、3工程収率 81%でメチル基に変換し、**7b** を Pd, Pt と錯形成させ、ピンサー錯体 (*S,S*)-**8x,y** をそれぞれ 58%および 50%収率で合成した。また、X線構造解析から金属周りが歪んだ4配位構造となることを見いだした。



## 研究業績

### ● 国際学会

1. “Parapyrazinophane - An Intrinsically Chiral Diazine-cyclophane and the Kinetics of Its Racemization”  
Y. Miyashita, M. Kakinuma, Y. Ono, N. Kanomata,  
27th International Congress of Heterocyclic Chemistry, Kyoto, September, 2019.
2. “Asymmetric Catalysis of Racemization-Free Planar-Chiral Pyridinophanes Including Hemiacetal and Acetal Skeletons”  
Y. Miyashita, N. Kanomata,  
27th International Congress of Heterocyclic Chemistry, Kyoto, September, 2019.
3. “Highly Efficient Asymmetric Total Synthesis of (-)-Dehydro-exo-Brevicomine via Photoisomerization-Acetalization Strategy”  
T. Masuda, K. Mukai, Y. Miyoshi, N. Kanomata,  
27th International Congress of Heterocyclic Chemistry, Kyoto, September, 2019.
4. “Stereocontrol of planar-chiral bridged isonicotinamide via crystallization-induced asymmetric transformation”  
R. Ono, Y. Tago, Y. Miyashita, N. Kanomata,  
31st International Symposium on Chiral Discrimination (ISCD31, Chilarity2019),  
Bordeaux in France, July, 2019.

### ● 学会発表

1. 菊池惇人, 菊池貴大, 宮下裕輔, 鹿又宣弘, 「架橋鎖の立体反転を抑制した面不斉ピリジンアルカノールの合成と不斉シクロプロパン化反応」, モレキュラー・キラリティー2019, 金沢, 2019年6月.
2. 佐藤航, 鹿又宣弘, 「ヒドロキシ基を有する新規面不斉相間移動触媒の合成とその不斉誘起効果」, 日本化学会第99春季年会, 神戸, 2019年3月.
3. 中嶋守, 鹿又宣弘, ” Direct 4'-substitution of planar-chiral terpyridine via iridium-catalyzed C-H borylation,” 日本化学会第99春季年会, 神戸, 2019年3月.
4. 小野龍太郎, 田子雄一郎, 鹿又宣弘, 「面不斉を有する架橋イソニコチン酸誘導体の合成と光学分割」, 日本化学会第99春季年会, 神戸, 2019年3月.
5. 山口大介, 渡辺樹, 鹿又宣弘, 「面不斉ジピリジルベンゼン骨格を有する新規ピンサー型金属錯体の合成」, 日本化学会第99春季年会, 神戸, 2019年3月.

### ● 競争的資金

1. 環境省 二酸化炭素の資源化を通じた炭素循環社会モデル構築促進事業, 「低濃度二酸化炭素回収システムによる炭素循環モデル構築実証」(研究分担者)

### ● 学内研究助成

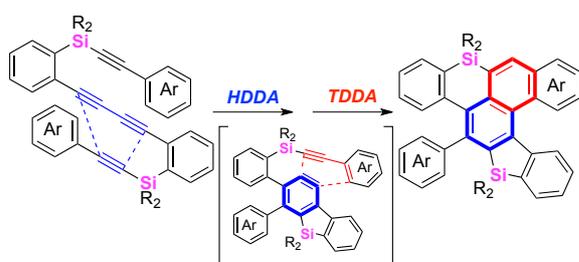
1. 三菱マテリアル株式会社—早稲田大学理工学術院包括協定にともなう研究助成, 「光異性を鍵反応とする性フェロモン(-)-デヒドロ-*exo*-ブレビコミンの高効率不斉全合成研究」(研究代表者)
2. 特定課題研究助成費(研究基盤形成), 「新たな擬面不斉ピリジンの設計・合成と不斉触媒機能評価用」(研究代表者)

## 反応有機化学研究室（柴田研究室）

### 研究レビュー

#### (1) 連続的分子内 Dehydro-Diels-Alder 反応による含ケイ素縮合多環式化合物の合成

一般的な Diels-Alder 反応が 1,3-ジエンとアルケンとの[4+2]付加環化であるのに対し、アルケン部位に代えてアルキン部位を基質の一部に含んだ環化は dehydro(脱水素型)-Diels-Alder (DDA) 反応と呼ばれる。本研究では、ケイ素架橋のテトラインを加熱したところ、2種類の DDA 反応が連続的に進行し、含ケイ素七環式化合物が得られた。本反応では、最初 1,3-ジエン部分とアルキン部分の分子内環化により、ベンザイン中間体が生成し、さらにアリールアルキン部分との分子内環化により、縮合多環式化合物を与えていると考えられる。また実験的、ならびに計算化学的機構解析より、本反応では架橋部のケイ素原子が重要であり、さらに協奏的に進行していることが示唆された。また、得られた環化体中の芳香環が特異な 1,3-ジエン活性を示し、酸素との間でも [4+2]付加環化が進行することを見いだした。

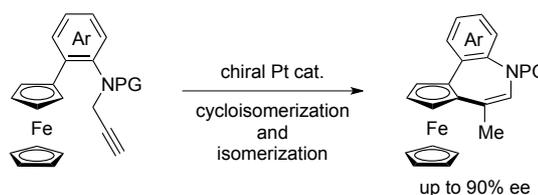


3. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 6715.

#### (2) キラル白金触媒によるアゼピンが縮環した面不斉フェロセンの不斉合成

異なる二つの置換基を持つ面不斉フェロセンは不斉配位子などに用いられ、様々な触媒的不斉合成法が開発された。中でも、環化異性化を用い、六員環が縮環した面不斉フェロセンの不斉合成は当研究室を含めていくつか報告されている。一方、七員環が縮環した面不斉フェロセンの触媒的不斉合成例はない。本研究では、キラル白金

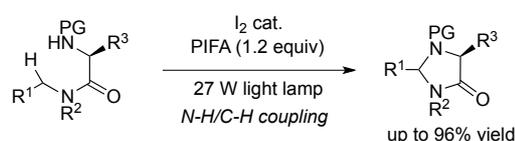
触媒を用いた 7-*exo-dig* 選択的な環化異性化によりアゼピンが縮環した面不斉フェロセンの不斉合成に成功した。すなわち、2-プロパルギルアミノフェニルフェロセン誘導体にキラル白金触媒を作用させると、7-*exo-dig* 選択的な環化異性化、続く *exo* オレフィン部位の異性化により、面不斉フェロセンを高い不斉収率で得ることができた。



4. *Organometallics* **2019**, *38*, 4029.

#### (3) ヨウ素触媒と光照射による脱水素型 4-イミダゾリジノン類の不斉合成

脱水素型 N-H/C-H カップリング反応は、含窒素有機化合物を直接的に合成可能な原子効率の高い手法であり、これまで主に遷移金属触媒を用いた反応が報告されている。しかしながら遷移金属は一般に高価であり、毒性を有する場合もあるため、近年ヨウ素や超原子価ヨウ素が代替物として研究されている。今回、アルキルアミンおよびアミノ酸から合成した原料に対し光照射し、ヨウ素触媒存在下、当量の超原子価ヨウ素を作用させると、脱水素型 N-H/C-H カップリングが進行し、4-イミダゾリジノン類が効率的に得られた。この反応は可視光によって促進され、遮光すると反応は進行せず、また光の強度をあげると収率が向上した。本反応により、中程度から高収率で合成中間体として有用な光学活性 4-イミダゾリジノン誘導体を与える。



8. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 12773.

## 研究業績

### • 原著論文

1. “Synthesis of Indolo[1,2-*a*]indole Derivatives by Cationic Au(I)-catalyzed Exo-selective Cycloisomerization and Their Photophysical Properties”  
Madhurima Hazra, Daisuke Inoue, Mamoru Ito, Kyalo Stephen Kanyiva, and Takanori Shibata  
*Heterocycles*, **2019**, *99*, 1412-1422; DOI: 10.3987/COM-18-S(F)88  
Highlighted in *Synfacts* **2019**, 0350.
2. “Enantioselective Synthesis of Nine- to Eleven-Membered Cyclic Polyphenylenes Containing Heteroatoms by Catalytic Intramolecular [2+2+2] Cycloaddition”  
Takanori Shibata, Toru Fusamae, Hideaki Takano, Natsuhiko Sugimura, Kyalo Stephen Kanyiva  
*Asian J. Org. Chem.*, **2019**, *8*, 970-977; DOI: 10.1002/ajoc.201900051  
Special Issue on Heterocyclic Chemistry
3. “Consecutive HDDA and TDDA reactions of silicon-tethered tetraynes for the synthesis of dibenzosilole-fused polycyclic compounds and their unique reactivity”  
Akihito Mitake, Rikako Nagai, Ayato Sekine, Hideaki Takano, Natsuhiko Sugimura, Kyalo Stephen Kanyiva, and Takanori Shibata  
*Chem. Sci.*, **2019**, *10*, 6715-6720; DOI: 10.1039/C9SC00960D
4. “Catalytic Enantioselective Synthesis of Azepine-Fused Planar-Chiral Ferrocenes by Pt-Catalyzed Cycloisomerizations”  
Mamoru Ito, Moeka Okamura, Kyalo Stephen Kanyiva, and Takanori Shibata  
*Organometallics*, **2019**, *38*, 4029-4035; DOI 10.1021/acs.organomet.9b00422  
Special Issue of "Asymmetric Synthesis Enabled by Organometallic Complexes”
5. “Iodine-Catalyzed Synthesis of Chiral 4-Imidazolidinones Using  $\alpha$ -Amino Acid Derivatives via Dehydrogenative N-H/C(sp<sup>3</sup>)-H Coupling”  
Kyalo Stephen Kanyiva, Marina Tane, and Takanori Shibata  
*J. Org. Chem.*, **2019**, *84*, 12773-12783: doi.org/10.1021/acs.joc.9b01154
6. 「カチオン性イリジウム触媒を用いた均一系触媒反応における相対論効果」  
高島 千波, 五十幡 康弘, 栗田 久樹, 高野 秀明, 柴田 高範, 中井 浩巳  
*J. Comput. Chem., Jpn.*, **2019**, *18*, 136-138; doi.org/10.2477/jccj.2019-0021

### • 論説・総説

1. “Recent Advances of Biphenylene: Synthesis, Reactions and Uses”  
Hideaki Takano, Takeharu Ito, Kyalo Stephen Kanyiva, and Takanori Shibata  
*Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, *57*, 2871-2883 (minireview): doi.org/10.1002/ejoc.201900111  
Selected as a cover picture
2. 「ヘテロ原子を含む環状ポリアリレン類の触媒的不斉合成」  
柴田 高範  
有機合成化学協会誌、**2019**, *77*, 1005-1013:

doi.org/10.5059/yukigoseikyokaishi.77.1005

3. “Rhodium(I)-catalyzed reactions via carbon-hydrogen bond cleavage”  
Takanori Shibata  
In “Rhodium Catalysis in Organic Synthesis” Edited by Ken Tanaka, 2019, pp277-297.
4. 「Ir 触媒芳香族 C-H カップリング反応」  
柴田 高範  
「直接的芳香族カップリング反応の設計と応用」第 5 章、pp54-62.

● 招待講演

1. “Consecutive Dehydro-Diels-Alder Reactions of Sulfur- or Silicon-Tethered Tetraynes Containing a 1,3-Diyne Moiety: TDDA vs HDDA Reaction”  
Takanori Shibata  
International Congress on Pure & Applied Chemistry (ICPAC) Yangon 2019, ヤンゴン (ミャンマー)、2019 年 8 月.
2. “Silver-Catalyzed Synthesis of Coumarins and Oxindoles Using  $\alpha$ -Amino Acid Sulfonamides”  
Kyalo Stephen Kanyiva  
4th African International Biotechnology and Biomedical Conference (AIBBC 2019), モンバサ (ケニア)、2019 年 8 月.

● 競争的資金

1. 文部科学省科学研究補助金 基盤研究 C 「触媒的不斉デヒドロ Diel-Alder 反応による縮合多環式複素芳香環の構築」  
柴田 高範 (代表)
2. 早大理工総研-JXTG エネルギーFS 研究助成  
柴田 高範 (代表)
3. 文部科学省科学研究補助金 基盤研究 C 「アミノ酸をテンプレートとするスルホニル化ならびにトリフルオロメチル化剤の開発」  
カニヴァ ステイヴイン キャロ (代表)
4. 文部科学省科学研究補助金 特別研究員奨励費 「触媒的不斉炭素-炭素結合活性化反応を利用した歪んだ縮合多環式芳香族化合物の創製」  
高野 秀明 (代表)

## 研究レビュー

### (1) 発光性イリジウム(III)錯体をベースとした高選択的アルミニウムイオンセンサーの開発

シクロメタレート型イリジウム錯体は配位子の構造によって様々な発光色を生み出すことから、イオンとの反応によって色調変化を引き起こすイオンセンサーへの応用が期待されている。本研究では、イリジウム中心に配位することでねじれたジオール反応部位を生み出す 2,2'-bipyridine-3,3'-diol 配位子に着目し、この配位子を持つ錯体がアルミニウムイオンに対して選択的な Turn-on 型発光応答性を示すことを明らかにした。*Inorg. Chem.* **2019**, *58*, 9663–9671.

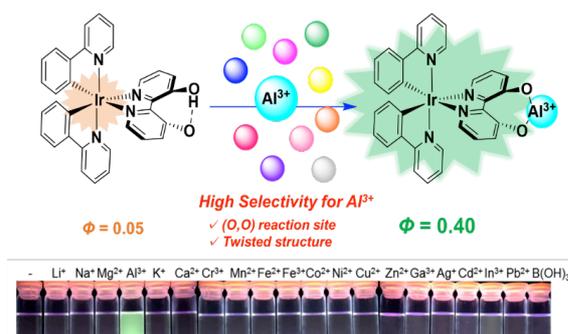


Fig. 1. 本研究で合成したアルミニウムイオン高選択的イリジウム錯体の発光応答性

### (2) フッ化物イオン比色センサーの開発

過剰なフッ化物イオンの体内への蓄積は人体へ有害であることから、簡便なフッ化物イオンの検出は重要な課題である。本研究ではフッ化物イオンに反応して劇的な色調変化を示す種々の  $\sigma$ -アゾ型ホウ素化合物を合成し、フッ化物イオンに対する応答性を評価した。溶液中で最も高い反応性を示した **B(pin)-4** を吸着した試験紙は、フッ化物イオン溶液の滴下によって橙色から紫色へ変化した。この試験紙は 0.01 M オーダーのフッ化物イオンを目視で検出可能である。

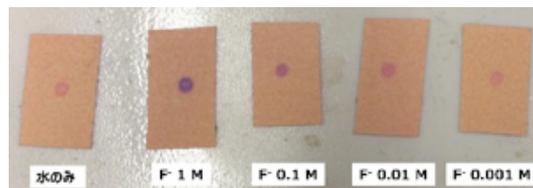


Fig. 2. F<sup>-</sup>添加による **B(pin)-4** 吸着試験紙の色変化

### (3) ボロン酸とボロン酸イオンの反応性の逆転

ボロン酸(RB(OH)<sub>2</sub>)とボロン酸イオン(RB(OH)<sub>3</sub><sup>-</sup>)の反応性を正しく理解することは、より優れたボロン酸型糖センサーの開発の基礎となる。

本研究ではRB(OH)<sub>2</sub>とRB(OH)<sub>3</sub><sup>-</sup>の反応性の逆転が起こるかどうかを実験的に確かめることを目的として、速度論的測定と解析を行った。その結果、Fig. 3に示すように、RB(OH)<sub>2</sub>の速度定数の対数值(log *k*<sub>1</sub>)とボロン酸のp*K*<sub>a</sub><sup>B</sup>(p*K*<sub>a</sub><sup>B</sup>)の間、及びRB(OH)<sub>3</sub><sup>-</sup>の速度定数の対数值(log *k*<sub>2</sub>)とp*K*<sub>a</sub><sup>B</sup>の間に、それぞれ直線自由エネルギー関係(LFER)が成り立ち、p*K*<sub>a</sub><sup>B</sup>の増加に伴いlog *k*<sub>1</sub>は減少し、log *k*<sub>2</sub>は増加するため、あるp*K*<sub>a</sub><sup>B</sup>値で両直線は交差し、十分高いp*K*<sub>a</sub><sup>B</sup>のボロン酸では反応性が逆転することが示された。なぜこのような現象が起こるのかは、ボロン酸とボロン酸イオンの反応機構の違いに基づいて報文中で詳細に議論した。*J. Org. Chem.*, in press.

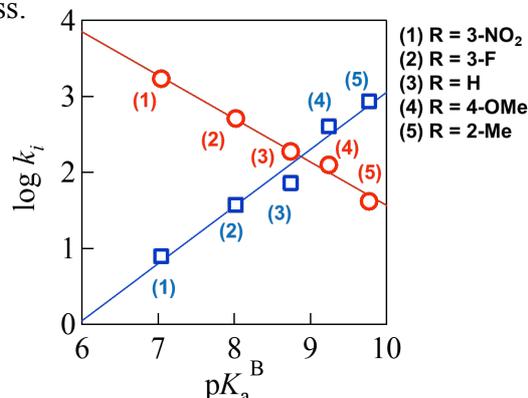


Fig. 1. Plots of log *k*<sub>*i*</sub> {*i* = 1 (○), 2 (□)} vs. p*K*<sub>a</sub><sup>B</sup> for the reactions of RB(OH)<sub>2</sub> (○) and RB(OH)<sub>3</sub><sup>-</sup> (□) with ARS.

## 研究業績

### ・ 原著論文

1. “Detailed Reaction Mechanisms of 4-Pyridylboronic Acid and (N-Methyl)-4-Pyridinium Boronic Acid with D-Sorbitol in Aqueous Solution”, Daisuke Kusuyama, Yuta Samukawa, Tomoaki Sugaya, Satoshi Iwatsuki, Masahiko Inamo, Hideo D. Takagi, and Koji Ishihara, *ChemistrySelect*, 4, 4944-4951 (2019).
2. “Highly Selective Aluminum(III) Ion Sensing with Luminescent Iridium(III) Complexes Bearing a Distorted 2,2'-Bipyridine-3,3'-diol Moiety Utilizing a Rigidified Seven-Membered Chelate Ring”, Yota Suzuki, Ibuki Mizuno, Yui Tabei, Yuri Fujioka, Kazuteru Shinozaki, Tomoaki Sugaya, and Koji Ishihara, *Inorg. Chem.*, 58, 9663-9671 (2019). **“Selected as Supplementary Cover”**
3. “Reactivity of Boronic Acids toward Catechols in Aqueous Solution”, Yota Suzuki, Daisuke Kusuyama, Tomoaki Sugaya, Satoshi Iwatsuki, Masahiko Inamo, Hideo D. Takagi, and Koji Ishihara, *J. Org. Chem.*, doi.org/10.1021/acs.joc.9b03326.

### ・ 国際学会発表

1. “Sensing mechanism of *o*-azophenylboronic acid-based chemosensors for saccharide: color change caused by solute-solvent interaction”,  
○Yota Suzuki, Koji Ishihara  
36th International Conference on Solution Chemistry, Xining (China), Aug. 2019. (Poster presentation)

### ・ 国内学会発表

1. “種々の *o*-アゾフェニルホウ素化合物によるフッ化物イオンのセンシング”  
○池田あゆみ, 鈴木陽太, 菅谷知明, 石原浩二  
第 79 回分析化学討論会, 福岡, 2019 年 5 月. (ポスター発表)
2. “アゾフェニルボロン酸型糖センサーの糖類に対する反応性と反応に伴う色調変化の検討”  
○鈴木陽太, 菅谷知明, 石原浩二  
第 79 回分析化学討論会, 福岡, 2019 年 5 月. (口頭発表)
3. “フェニルボロン酸型センサーのジオール類への反応性に関する反応論的研究”  
○鈴木陽太, 楠山大輔, 石原浩二  
日本分析化学会第 68 年会, 千葉, 2019 年 9 月. (口頭発表)
4. “Highly selective aluminum ion sensing with iridium(III) complexes bearing 2,2'-bipyridine-3,3'-diol: the effect of C<sup>N</sup> ligands on the sensing”

○Ibuki Mizuno, Yota Suzuki, Tomoaki Sugaya, Koji Ishihara  
第 69 回錯体化学討論会, 愛知, 2019 年 9 月. (口頭発表)

5. “ $\beta$ -diketonato  $\text{BF}_2$  錯体の発光特性を利用したボロン酸型糖センサーの合成と 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 69 回錯体化学討論会, 愛知, 2019 年 9 月. (ポスター発表)
6. “ピピリジンオール配位子を有する金属錯体の  $\text{Al}^{3+}$  に対する反応性と発光特性の評価”  
○田島佳奈, 水野息吹, 鈴木陽太, 菅谷知明, 石原浩二  
第 69 回錯体化学討論会, 愛知, 2019 年 9 月. (ポスター発表)
7. “ボロン酸部位を有する Ir(III)錯体の合成とその発光に及ぼす C^N 配位子の効果および pH 依存性”  
○芝巧規, 高田麻里, 菅谷知明, 石原浩二  
第 69 回錯体化学討論会, 愛知, 2019 年 9 月. (ポスター発表)
8. “2,2'-bipyridine-3,3'-diol 配位子を有する Ir(III)錯体による高選択性  $\text{Al}^{3+}$  センシング: C^N 配位子の影響”  
○水野息吹, 鈴木陽太, 菅谷知明, 石原浩二  
第 9 回 CSJ 化学フェスタ 2019, 東京, 2019 年 10 月. (ポスター発表)
9. “種々のオルトアミノメチルフェニルジボロン酸と D-グルコースの反応機構の解明”  
○大野裕樹, 鈴木陽太, 菅谷知明, 石原浩二  
第 9 回 CSJ 化学フェスタ 2019, 東京, 2019 年 10 月. (ポスター発表)
10. “ $\beta$ -diketonato  $\text{BF}_2$  錯体の発光特性を利用したボロン酸型糖センサーの合成と 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 9 回 CSJ 化学フェスタ 2019, 東京, 2019 年 10 月. (ポスター発表)
11. “o-アゾフェニルハウ素化合物によるフッ化物イオンの比色検出”  
○池田あゆみ, 鈴木陽太, 菅谷知明, 石原浩二  
第 9 回 CSJ 化学フェスタ 2019, 東京, 2019 年 10 月. (ポスター発表)
12. “ピピリジンオール配位子を有する  $d^6$  金属錯体の  $\text{Al}^{3+}$  に対する反応性と発光特性の評価”  
○田島佳奈, 水野息吹, 鈴木陽太, 菅谷知明, 石原浩二  
第 9 回 CSJ 化学フェスタ 2019, 東京, 2019 年 10 月. (ポスター発表)
13. “ボロン酸部位を有する  $\text{Ir}^{\text{III}}$  錯体の合成とその発光に及ぼす C^N 配位子の

効果および pH 依存性”

○芝巧規, 高田麻里, 菅谷知明, 石原浩二

第 9 回 CSJ 化学フェスタ 2019, 東京, 2019 年 10 月. (ポスター発表)

・ **学内研究助成**

特定課題「ボロン酸とボロン酸イオンの反応性の逆転に関する速度論的研究」

(石原浩二, 平成 31 年度)

若手研究者支援事業アリーバード「反応性の研究に基づいた分子設計による

比色フッ化物イオン検出試薬の開発及び検出能の最適化」

(鈴木陽太, 平成 31 年度)

・ **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)

日本学術振興会 科学研究費助成事業 特別研究員奨励費「ボロン酸型簡易血糖値定量試薬の開発」(鈴木陽太, 平成 31 年度)

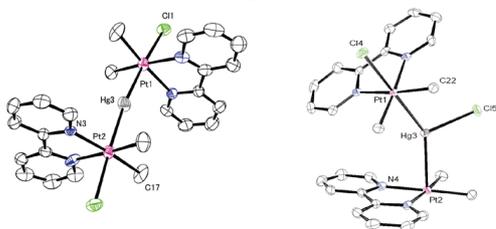
・ **受賞**

1. 池田あゆみ, 産業界シンポジウム若手ポスター賞, 第 79 回分析化学討論会, 2019 年 5 月.
2. 池田あゆみ, 若手ポスター賞, 第 79 回分析化学討論会, 2019 年 5 月.
3. 水野息吹, 優秀ポスター発表賞, 第 9 回 CSJ 化学フェスタ 2019, 2019 年 10 月

研究レビュー

(1) 金属-金属間結合の種類異なる Pt-Hg-Pt 型三核錯体の二種類の異性体

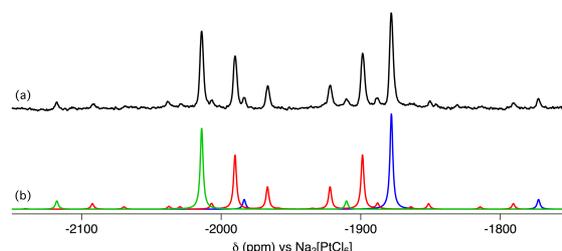
平面四配位型の白金のII価イオンの占有 $d_{z^2}$ 軌道はaxial方向に向いている孤立電子対であり、この軌道を用い白金が他の金属イオンに配位し、供与型金属-金属間結合を形成することが可能である。水銀(II)イオンをアクセプターとした場合、供与型金属-金属結合が形成される場合以外にも共有結合型の白金-水銀結合を有する錯体を得られることも知られている。ドナーの白金錯体を $[PtMe_2(bpy)]$ 、アクセプターを $HgCl_2$ として用い2:1で反応を行ったところ、共有結合型の金属-金属結合2個を有する三核錯体  $\{[PtMe_2(bpy)Cl]-\{Hg\}-[PtMe_2(bpy)Cl]\}$  およびその異性体である共有結合型の白金-水銀結合と供与結合型の白金→水銀結合を1個ずつ持つ三核錯体  $\{[PtMe_2(bpy)]\} \rightarrow \{HgCl\}-\{PtMe_2(bpy)Cl\}$  が得られた。前者のPt-Hg距離は2.5491(6), 2.5511(6) Åと短くとも共有結合型であることを示しており、後者のPt-Hg距離は2.5749(3), 2.6654(3) Åであり、一方の結合が明らかに長く供与結合型の白金-水銀結合であることを示している。



Pt-Hg-Pt錯体の二つの異性体

得られる異性体は再結晶溶媒の種類により異なり、ジメチルスルホキシドからは供与-共有結合型の錯体のみが得られたのに対して、ジクロロメタンからは両方の異性体が同時に析出した。これらのことから、溶液中で平衡に有ると考えられる。溶解度を上げるためドナーとして $[PtMe_2(Bu_2bpy)]$ を用いて $^1H$ -NMR測定を行ったところ速い異性化平衡反応が起こっていることが明らかになった。アクセプターとして $HgCl_2$ と $HgBr_2$ の混合物を用い、低温の $CDCl_3$ 溶液の $^{195}Pt$ -NMR測定したところハライド配位子の組み合わせが(Cl,Cl), (Br,Br)に加え(Cl,Br)の3種類の化学種のスペクトルが観測された(右上図)ことから異性化が起こらず共有結合型の三核錯体の

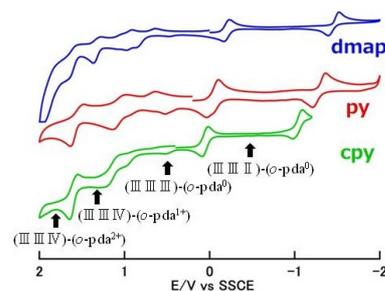
みが存在していることが明らかになった。非対称の(Cl,Br)錯体から白金間の結合定数 $^2J(Pt-Pt)$ が約6150Hzと求めた。この値は通常の直接結合を持つ複核錯体の $^1J(Pt-Pt)$ と比較しても大きな値でありPt-Hg-Pt間に非常に強い結合があることを示している。



Br-Cl 混合配位子系の  $^{195}Pt$ -NMR  
(上) 実測 (下) シミュレーション(Cl,Br)

(2) 酸化還元活性な配位子を有するオキソアセタト架橋 Ru 三核錯体

オキソアセタト架橋 Ru 三核錯体、 $[Ru_3O(CH_3COO)_6L_3]^{n+}$ 、は多段階の可逆な酸化還元挙動を示す。この Ru 三核錯体に酸化還元活性な配位子を導入した錯体に電荷移動異性体が存在する場合がある。酸化還元活性な $\sigma$ -phenylenediamine ( $\sigma$ pda)を持つ Ru 三核錯体は下図のようなサイクリックボルタモグラムを示す。電解電子スペクトル測定により、0 V および-1 V 付近の波はそれぞれ Ru 三核骨格の酸化還元過程に由来するものであり、1V 付近の波は Ru 骨格 1 電子と配位子 1 電子の計 2 電子過程に由来、1.5 V 付近の波は配位子の 1 電子過程に由来する波であることが帰属できる。単離状態において電荷移動異性体は確認されなかったが、1 V 付近の波が非可逆になっていることから、一電子酸化状態において  $Ru_3(III,III,IV)-\sigma$ pda と  $Ru_3(III,III,III)-\sigma$ pda $^+$ の二種類の電荷移動異性体が存在していると考えられる。



$\sigma$ -pda を有する Ru 三核錯体の CV

## 研究業績

### ● 原著論文

1. "Coordination Isomers of Trinuclear Pt<sub>2</sub>Hg Complex That Differ in Type of Metal–Metal Bond"  
T. Yamaguchi, K. Yoshiya  
*Inorg. Chem.* **58**, 9548-9552(2019)

### ● 国内学会発表

1. 「酸化還元活性な *o*-phenylenediamine を配位子として有するオキソアセタト架橋 Ru 三核錯体の合成と電気化学的性質」  
西海 遼太・見瀬 皓祐・山口 正, 錯体化学会第 69 回討論会
2. 「酸化還元誘起電子移動を示すビス(*N,N'*-ジアリールセミベンゾキノンジイミナト)銅(I)」  
小井戸 樹・山口 正, 錯体化学会第 69 回討論会
3. 「ビス(*N,N'*-ジフェニルセミベンゾキノンジイミナト)銅(I)の酸化還元誘起電子移動」  
小井戸樹・山口 正・大下剛史, CSJ 化学フェスタ 2019

## 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、絨毛関連タンパク質、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 などの増殖因子に応答し、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 の絨毛形成調節制御: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、絨毛抑制因子である、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)

“Aurora B activity is regulated by SET/TAF1 on Sgo2 at the inner centromere”

*Journal of Cell Biology*. 2019 October 9, **218**(10) 3223-3236.

Yuichiro Asai, Koh Fukuchi, Yuji Tanno, Saki Koitabashi-Kiyozuka, Tatsuyuki Kiyozuka, Yuko Noda, Rieko Matsumura, Tetsuo Koizumi, Atsushi Watanabe, Kyosuke Nagata, Yoshinori Watanabe, Yasuhiko Terada.

## 国内学会:

「PP2A 阻害タンパク質 SET は、セントロメアにおいて Aurora B とともに張力センサーとして染色体分配を制御する」

第 42 回日本分子生物学会年会、2019 年 12 月 6 日、福岡

浅井裕一郎、松村理恵子、寺田泰比古

「Cdk1-mediated CAP body disassembly is required for proper chromosome segregation」

Yasuhiko Terada, Yuichiro Asai, Dai Kobayashi, Yurina Hasumi

第 37 回染色体ワークショップ・第 18 回核ダイナミクス研究会、12 月 22 日、新潟

「SET establishes chromosome bi-orientation by regulating activity of Aurora B and PP2A」

Yuichiro Asai, Koh Fukuchi, Eriko Matsumura, Yasuhiko Terada

第 37 回染色体ワークショップ・第 18 回核ダイナミクス研究会、12 月 23 日、新潟

## 国際学会:

“SET, PP2A inhibitor, fine-tunes Aurora B kinase activity at centromere in a tension-dependent manner for proper chromosome segregation”

American Society for Cell Biology EMBO meeting 2019, 2019 December 8, Washington DC

Yuichiro Asai, Koh Fukuchi, Yuji Tanno, Saki Koitabashi-Kiyozuka, Tatsuyuki Kiyozuka, Yuko Noda, Rieko Matsumura, Tetsuo Koizumi, Atsushi Watanabe, Yasuhiko Terada.

**研究助成金:**

東京都庁 (Blockbuster TOKYO)

第一三共株式会社・創薬共同研究プログラム

## 研究レビュー

### （１）変性コラーゲンを検出するペプチドのプロドラッグ化

がん周辺には3重らせん構造の一部がほどこけた変性コラーゲンが集積しているとされる。よって変性コラーゲンとハイブリッド形成するコラーゲン様ペプチドは、がんの画像診断や薬物送達のキャリアとして期待できる。しかし、既報のペプチドは自己集合能を有し、使用直前にペプチド溶液を加熱し変性させる必要があった。本研究では、直前に加熱処理せずとも、生理的 pH において変性コラーゲンへの結合能を獲得するよう設計することで、ペプチドのプロドラッグ化を目指した（図1）。

O-アシルイソペプチドユニットを導入したペプチドは、生理的 pH において O-N アシル転位し、転位前後で立体構造が変化する。そこで、このペプチドユニットを組み込んだコラーゲン様ペプチドを設計・合成した。各種解析を行った結果、このペプチドは目的とする性質を示した。今後は開発したペプチドに蛍光基や抗がん剤を結合させ、*in vivo* への応用を検討する。

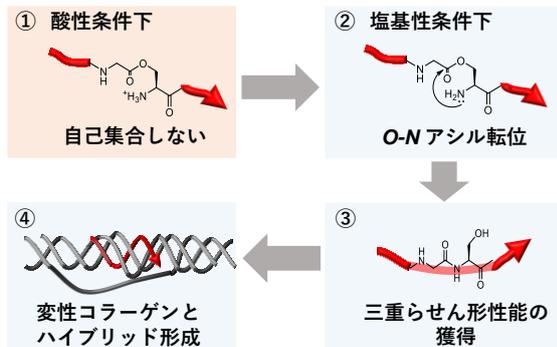


図1. 本研究のコンセプト。赤矢印は3重らせんを形成配列である Pro-Hyp-Gly (Hyp: 4-hydroxy proline)の繰り返しを表す。

### （２）人工コラーゲンをを用いた培養細胞の分化制御

天然コラーゲンは特徴的な3重らせん構造をとっており、この表面にはインテグリンやディスコイジンドメイン受容体などの受容体と結合するアミノ酸配列がいくつも提示されている。我々はこれまでに、この3重

らせん構造を模倣し、これら受容体結合モチーフを任意に組み込み、かつその量を調節することができる化学合成人工コラーゲンを開発している。本研究ではPC12細胞の神経様細胞への分化が、どのコラーゲン受容体によって制御されているのかを調べた。

これまでの検討から、インテグリン結合配列を組み込んだ人工コラーゲン上では神経成長因子 (NGF) 依存的なPC12細胞の分化が促進されることが分かっている。ここにディスコイジンドメイン受容体に結合する配列を追加した人工コラーゲン上では、その分化効率が用量依存的に異なっていた。このことから、コラーゲンから細胞に入力されるシグナル伝達経路にクロストークがあることが強く示唆された。

### （３）コラーゲンによる色素上皮由来因子 (PEDF) 生物活性発現の制御機構

色素上皮由来因子 (Pigment epithelium-derived factor, PEDF) は、血管新生阻害作用と神経分化・栄養作用を併せ持つ、コラーゲン結合タンパク質である。我々は大阪大学小林祐次研究室と共同で、化学合成したヘテロ3重らせん型コラーゲン様ペプチドと PEDF との共結晶解析を行い、PEDF によるコラーゲン認識機構の詳細を明らかにした。PEDF が結合するコラーゲンの領域は、細線維化時にテロペプチドと相互作用し、後に鎖間での架橋形成がなされる領域とオーバーラップしていた。また、PEDF の活性部位はコラーゲンと結合することによりマスクされていることも明らかになった。このことから PEDF は、分泌されたばかりの若いコラーゲンに結合し、コラーゲンの成熟に従って放出されてその活性を発現するものと考えられた。さらに、PEDF は、コラーゲン特異的分子シャペロンである HSP47 と同じ SERPIN ファミリーに属するタンパク質であるが、両者のコラーゲン認識機構は構造的に大きく異なっていた。このことから、両者コラーゲン結合能は、分子進化の過程においてそれぞれ独立に獲得されたものであることが明らかとなった。

## 研究業績など

### ● 原著論文

1. “A strategy for discovering heterochiral bioactive peptides by using the OB<sup>2</sup>nP library and SPOTs method”  
H. Udagawa, T.H. Yoneda, R. Masuda, T. Koide  
*ChemBioChem.* **20**, 2070-2073 (2019).
2. “Development of a collagen-like peptide polymer via end-to-end disulfide cross-linking and its application as a biomaterial”  
S.F. Ichise, S. Takeuchi, S. Aoki, K.C. Kuroda, H. Nose, R. Masuda, T. Koide  
*Acta Biomaterialia* **94**, 361-371 (2019).
3. “Structural optimization of cyclic peptides that efficiently detect denatured collagen”  
K.K. Takita, K.K. Fujii, K. Ishii, T. Koide  
*Org. Biomol. Chem.* **17**, 7380-7387 (2019).
4. “Lowering the culture temperature corrects collagen abnormalities caused by HSP47 gene knockout”  
K.K. Fujii, Y. Taga, T. Sakai, S. Ito, S. Hattori, K. Nagata, T. Koide  
*Scientific Reports.* **9**, 17433 (2019).

### ● 招待・依頼講演

1. 「3重らせんペプチドを基盤とした創薬研究」  
第35回創薬セミナー（北杜），2019年7月10日.
2. 「コラーゲンとペプチドに関する話」  
日本ペプチド学会市民フォーラム2019（東京），2019年10月26日.

### ● 受賞

1. 金井沙也伽  
「自発的な構造変換により変性コラーゲンへの結合能を獲得するペプチドの設計と合成」  
第51回結合組織学会学術大会 Young Investigator Award
2. 金井沙也伽  
「Peptide precursors that acquire collagen-hybridizing ability via O-to-N acyl migration」  
第56回ペプチド討論会 RSC Chemical Science Young Investigator's Oral Presentation Prize

### ● 競争的資金

1. 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（異分野融合型シーズ）「インジェクタブルな人工コラーゲンゲルの開発」（代表）
2. 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）

3. 2019 年度京都大学ウイルス・再生医科学研究所 共同研究課題「コラーゲン上のアミノ酸配列特異的な RNA アプタマーの取得と再生医科学研究への利用」(代表)

● 学内研究助成

1. 特定課題 (科研費連動)「コラーゲンの変性・リモデリングを標的とした診断薬および治療薬の開発」(代表)
2. 特定課題 (研究基盤形成)「血栓形成を抑制する人工コラーゲンコーティング剤の開発」(代表)
3. 2019 年度三菱マテリアルー理工学術院研究助成「生理条件でゲル化する人工コラーゲン前駆体の開発」(代表)
4. 理工学術院総合研究所「奨励研究」「生物活性を有する 3 重らせんペプチドの探索」(代表者：増田亮)

研究レビュー

（１）海洋無脊椎動物の採集

高知県沖ノ島、山口県牛島、対馬・五島・長崎周辺海域において、海綿動物 34 検体を含む海洋生物サンプル計 62 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。



N 君がつり上げたマトウダイ

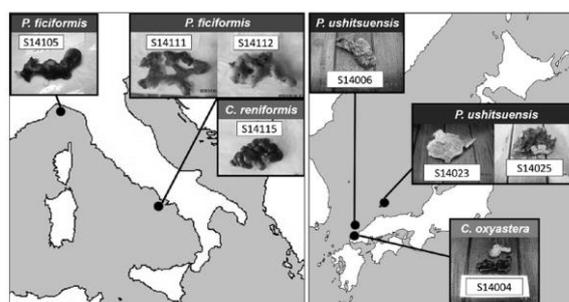


こちらは船員さんが釣ったクエ

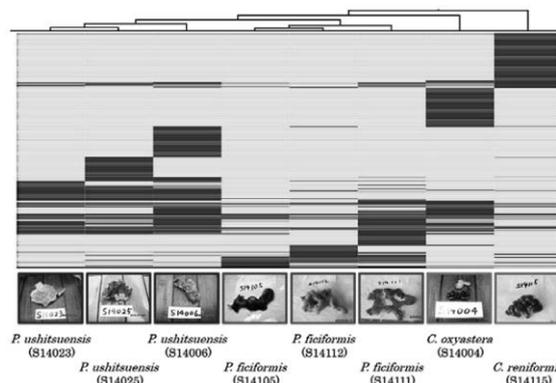
（２）海洋生物由来二次代謝産物の探索

イタリアと日本でそれぞれ採集した近

縁の海綿について、そこに含まれる二次代謝産物を網羅的に分析し、それらのクラスタリング解析を行った。

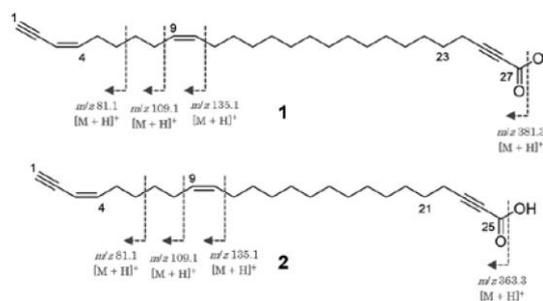


海綿サンプルの採集場所



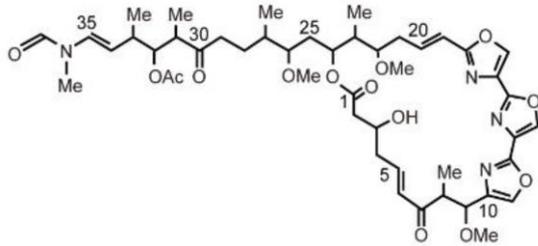
海綿抽出物のクラスタリング解析結果

以上の結果、イタリア・ポルトフィーノ産の海綿 *Petrosia ficiformis* にのみ含まれる新規化合物 1 および 2 を単離・構造決定した[総説 1, 海外学会発表 8].



化合物 1 および 2

宮城県鮫浦湾および鹿児島県伊唐海峡で採集した *Mycale* 属の海綿から単離した既知化合物 mycalolide 類について、細胞骨格および細胞分裂におよぼす影響を調べた[原著論文 1].



**mycalolide A**

一方、海洋生物由来抗原虫活性化合物の探索を行い、複数の新規化合物を得た[海外学会発表 2, 3 国内学会発表 4].

### (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および細胞分化におよぼす影響を指標として、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 国内学会発表 3 国内招待講演 1, 2, 3].

山口県光市で製造している海底湧海水を用いた”おいしい”塩について、塩に含まれる微量アミノ酸の定量分析法を開発した[特許出願中].



写真は光市でのゼミ合宿の一コマ  
(塩づくりで話題になった元日本代表 FW  
がどこかに写っています。)

また、本塩を用いた生ハムの仕込みを行い、熟成過程におけるうまみ成分や脂質成分の変化を分析するとともに、熟成に関わる微生物叢の変化についてもサンプリングを行っている[その他 1].



試作生ハムを使ったフレンチ



試作生ハムとバケットの組み合わせ  
ワインとの相性バッチリ

## 論文・総説・その他

### ● 原著論文

1. Hayashi-Takanaka, Y.; Kina Y.; Nakamura, F.; Yamazaki, S.; Harata, M.; van Soest, R. W. M.; Kimura, H.; Nakao, Y. Effect of mycalolides isolated from a marine sponge *Mycale* aff. *nullarosette* on actin in living cells. *Sci. Rep.*, 9, 7540, (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44036-2>
2. Nakamura, K.; Tsubokura, K.; Kurbangalieva, A.; Nakao, Y.; Murase, T.; Shimoda, T.; Tanaka, K. Efficient route to RIKEN click probes for glycoconjugation, *J. Carbohyd. Chem.*, 38:2, 127-138, (2019). DOI:10.1080/07328303.2019.1578886

### ● 総説

1. 町田光史, 親泊安基, 中尾洋一, 『海洋微生物共生系を支えるメカニズムの理解にむけた海洋天然化合物プロファイルの解析』, 生物工程学, 第97巻, 第9号, pp563-567, (2019).

### ● 海外学会発表

1. Sasaki, H.; Watanabe, A.; Nakayama, Y.; Nakamura, F.; Nakao, Y.; Shibata S. “The effect of combination with water-soluble and -insoluble dietary fiber on mice microbiota” ICoFF2019/ISNFF2019/ICPH2019, Kobe, 2019年12月3-4日.
2. Nakamura, F.; Suganuma, K.; Furuya, T.; Nakao Y. “Search for Anti-Protozoan Agents from Deep Sea Organisms” AFPS-ICAPPS 2019, Bali, 2019年10月24日.
3. Machida, K.; Oyadomari, Y.; Goto, Y.; Furuya, T.; Fusetani, N.; Nakao Y. ” A new anti-leishmanial compound, aurantoxide L isolated from a marine sponge” AFPS-ICAPPS 2019, Bali, 2019年10月26日.
4. Karino, Y.; Nakao Y. “Search for bioactive substances from Shiitake mushrooms (*Lentinula edodes*)” AFPS-ICAPPS 2019, Bali, 2019年10月24日.
5. Ikeda, K.; Arai, D.; Machida, K.; Hayashi-Takanaka, Y.; Kimura, H.; Fusetani, N.; Nakao Y. “Marine Natural Products that Control a Specific Set of Histone Modifications” XVI MaNaPro\_XI ECMNP, Peniche, 2019年9月5日.
6. Kamihira, R.; Nakao Y. “Preparation of Chemical Probes from Marine Natural Products” XVI MaNaPro\_XI ECMNP, Peniche, 2019年9月5日.
7. Nakamura, F.; Nakao Y. “Search for Marine Natural Products from the Mixtures of Marine Invertebrates in the Twilight Zone” XVI MaNaPro\_XI ECMNP, Peniche, 2019年9月2日.

8. Oyadomari, Y.; Machida, K.; Becking, L. E.; Bavestrello, G.; D'Auria, M. V.; Zampella, A.; Fusetani, N.; Nakao Y. "Isolation and Structure Elucidation of Ficiformylenes Isolated from the Italian Marine Sponges of *Petrosia ficiformis*" XVI MaNaPro\_XI ECMNP, Peniche, 2019年9月2日.

● **国内招待講演**

1. 中尾洋一, 『ココア主要成分テオブロミンの新たな生理作用』, 第24回 チョコレート・ココア国際栄養シンポジウム, 東京, 2019年9月13日.
2. 中尾洋一, 『ケミカルエピゲノミクスによる天然化合物の探索』, 第5回ケミカルバイオロジーチュートリアル, 埼玉, 2019年3月13日.
3. 中尾洋一, 『味噌に含有する抗ストレス物質の探索及びその成分を強化したみその製法について』, 「食」と「健康」ラボ研究会 第2回シンポジウム, 長野, 2019年1月15日.

● **国内学会発表**

1. 中村文彬, 齋藤紗季, 新井大祐, 中尾洋一, 『マウス神経幹細胞の形態変化を誘導する深海生物由来成分の研究』, 第42回日本分子生物学会年会, 福岡, 2019年12月4日.
2. 神平梨絵, 中尾洋一, 『Preparation of chemical probes from marine cyclic peptides』, 第42回日本分子生物学会年会, 福岡, 2019年12月4日.
3. 田中健太郎, 杉崎未来, 親泊安基, 新井大祐, 木村宏, 中尾洋一, 『バニラビーンズに含まれる生物活性成分の探索』, 第42回日本分子生物学会年会, 福岡, 2019年12月3日.
4. 町田光史, 親泊安基, Leontine E. Becking, 後藤康之, 中尾洋一, 『抗リーシュマニア活性を有する新規テトラミン酸グリコシドaurantoside L』, 第14回化学生態学研究会, 函館, 2019年6月28日.
5. 中村文彬, 中尾洋一, 『深海生物小断片混合物からの天然化合物の探索』, 第14回化学生態学研究会, 函館, 2019年6月28日.
6. 齋藤紗季, 中尾洋一, 『細胞毒性を有する海洋天然化合物の探索』, 第14回化学生態学研究会, 函館, 2019年6月28日.
7. 滝口ありさ, 狩野有花, 中尾洋一, 『神経分化調節活性を有する海洋天然化合物の探索』, 第14回化学生態学研究会, 函館, 2019年6月28日.
8. 千葉勇太, 町田光史, 中尾洋一, 『LC-MS分析を用いた海綿二次代謝産物の経時変化』, 第14回化学生態学研究会, 函館, 2019年6月28日.

● **競争的資金**

1. 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)
2. 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 「微生物間相互作用で導く未知微生物の培養化と増殖制御メカニズムの解明」(研究分担, 平成 31-33 年度)
3. 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**

1. 94 歳, 辰巳芳子さんからの伝言. 生ハムづくりを通して学んだ, 生きること, 考えること. クロワッサン 2019 年 8/25 号.