

アクティビティレポート 2008

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	伊藤 紘一
分光化学研究室	
教授	古川 行夫
客員講師	細井 宜伸
電子状態理論研究室	
教授	中井 浩巳
助教	今村 穰
助手	渥美 照夫
客員講師	小林 正人
客員講師	佐藤 健
客員研究助手	菊池 那明
日本学術振興会特別研究員(DC)	赤間 知子

• 有機化学部門

化学合成法研究室	
教授	中田 雅久
助手	田中 奈津美
助手	野口 直義
助手	林 伸行
日本学術振興会特別研究員(DC)	阿部 正人
機能有機化学研究室	
教授	鹿又 宣弘
反応有機化学研究室	
教授	柴田 高範
助教	遠藤 恆平
日本学術振興会特別研究員(DC)	土釜 恭直
日本学術振興会特別研究員(DC)	神田 和正

- 無機・分析化学部門

無機反応化学研究室
教授

石原 浩二

錯体化学研究室
教授

山口 正

- 生命化学部門

先端システム医生物工学研究室
特任教授
助手

浅野 茂隆
舟山 景士

分子生物学研究室
教授

寺田 泰比古

生物分子化学研究室
教授
日本学術振興会特別研究員(DC)

小出 隆規
山崎 ちさと

ケミカルバイオロジー研究室
准教授

中尾 洋一

構造化学研究室（伊藤研究室）

研究レビュー

（１）ジメチルエーテル(DME)とジメチルサルスフィド(DMS)の Cu(110)表面吸着構造に関する DFT 計算による研究

我々は以前に超高真空条件下 80K での DME と DMS の Cu(110)表面における吸着構造を赤外反射(IRA)スペクトル測定結果から、DME は吸着種の C_2 対称軸が、基板表面に垂直な状態をとるのに対して、DMS は C_2 対称軸を基板法線から傾けた吸着状態をとることを明らかにした。本研究では、これらの結論の妥当性と吸着種の吸着サイト (on-top サイトか bridge サイトかなど) の決定を目的に Cu 原子の数が 26-34 個で 3 層からなる Cu(110)クラスターに吸着させた DME および DMS について種々の吸着モデルに対して B3LYP 汎関数を用いた DFT 計算により (C、S、O、H 原子には 6-311++G** 基底を、Cu 原子には Hay と Wadt による有効コアポテンシャル基底 (LANL2MB) を採用した。) 吸着エネルギーと振動計算を行った。その結果、DME/Cu(110)では、分子面を $\langle 001 \rangle$ 方向に平行、 C_2 軸を基板に垂直にした吸着構造(long-bridge site)が、また、DMS/ Cu(110)については、on-top サイトをとり分子面を基板法線から約 27° 傾けた吸着構造が、それぞれ吸着エネルギー的に有利、かつ IRAS スペクトルを再現することを明らかにした。DME は O 原子の 2p-lone pair 軌道、DMS では S 原子の 3p-lone pair 軌道の銅原子への配位が吸着の主要因となっているが、両者の吸着サイトの相違は p-軌道の張り出しの大きさの相違によると考えられる。

（２）ATR-IR 分光法を用いたポリ-L-グルタ

ミン酸ナトリウム塩 (PGA) とポリ-L-リジン塩酸塩 (PLL) などとの交互積層膜の構造に関する研究

マイナス電荷を持つ PGA 水溶液とプラス電荷を持つ PLL 水溶液に交互に基板を浸漬して薄膜を形成するいわゆる Layer-by-layer(LbL)積層法は、簡便かつ再現性の優れた機能性薄膜作成法として注目されている。特に PGA/PLL 積層膜は生体関連分子での LbL 法研究のプロトタイプとして多くの研究者による報告があり、積層過程で PGA と PLL の反対電荷同士が中和(charge compensation)して anti-parallel pleated sheet (β^-) 構造を形成されると考えられてきた。本研究では ATR フローセルを用いて、PGA と PLL 水溶液を交互に流して Ge 基板に形成される積層膜の構造の詳細を検討することにより、従来の機構は間違っていて、積層時に界面に形成される少量の β^- 構造が核となって PLL 積層時には PLL のみからなる β^- 構造が、PGA 積層時には、PGA のみからなる β^- 構造が形成されることを明らかにした。したがって charge compensation は、PGA または PLL と溶液中の対イオン間で進行する。

（３） α -ヘリックスおよび β -構造をとる L-アラニンオリゴマーの 200-0 cm^{-1} 領域の振動スペクトル計算

ポリ-L-アラニンの THz 領域のスペクトル解析を行う為に L-アラニン残基数が 5-32 の α -ヘリックスおよび β -構造をなすオリゴマーについて B3LYP/6-31G レベルでの 200-0 cm^{-1} 領域振動スペクトル計算と観測されるバンドの帰属を行った。

研究業績

• 原著論文

1. “Reinvestigation of the buildup mechanism of alternate multilayers consisting of poly(L-glutamic acid) and poly(L-, D- and DL-lysines)”,
K.Itoh, S.Tokumi, K.Kimura and A.Nagase,
Langmuir **24**(2008), 13426-13433.
2. “Infrared absorption and DFT calculation studies on the adsorption structures of nitromethane on the single crystals of Cu and Ag”,
K.Itoh, A.Iwa, Y.Uriu and K.Kadokura,
Surface Sci. **602**(2008), 2148-2156.
3. “A study on molecular structures at free surfaces of n-heptadecane liquid by external infrared reflection spectroscopy”,
M.Yamamoto, M.Suzuki, T.Kimura and K.Itoh,
J. Phys. Chem. C **112**(2008), 13232-13239.
4. “Interaction between a liquid crystalline molecule (4'-pentyl-4-cyanobiphenyl) and a poly(vinyl alcohol) Derivative containing an azobenzene group at the air-water interface: Sum frequency generation spectroscopic study”,
C.Ohe, M.Arai, H.Kamijo, M.Adachi, H.Miyazawa, K.Itoh and T.Seki,
J. Phys. Chem. C **112**(2008), 6359-6365.
5. “Sum frequency generation spectroscopic study on photoinduced isomerization of poly(vinyl alcohol) containing azobenzene side chain at the air-water interface”,
C.Ohe, H.Kamijo, M.Arai, A.Adachi, H.Miyazawa, K.Itoh and T.Seki,
J. Phys. Chem. C **112**(2008), 172-181.

• 招待講演

1. “Sum frequency generation spectroscopy on biological membrane models”, CRC International Symposium on Bio-interface and Biomass Conversion, 30 Oct., Sapporo, Japan.

分光化学研究室（古川研究室）

研究レビュー

(1) ストークスとアンチストークスラマン散乱を用いた有機発光ダイオードの温度測定

ガラス/銅フタロシアニン（CuPc）/NPD/Alq₃/LiF-Al 構造をもつ有機発光ダイオードのストークスとアンチストークスラマン散乱を 633 nm レーザー光で測定した。観測されたバンドは、すべて CuPc に帰属された。483 cm⁻¹ 振動のアンチストークスとストークスラマンバンドの強度比から温度を決定した。400 mA の定電流で発光させた場合、温度は 140 °C で、熱電対で測定したガラス表面の温度 81 °C よりもかなり高い温度であった。

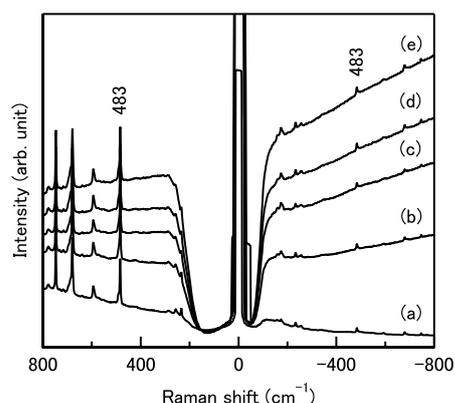


図 1. ストークス・アンチストークスラマン散乱。励起レーザー光波長は 633 nm。発光ダイオードの電流は、(a) 0, (b) 100, (c) 200, (d) 300, (e) 400 mW。

1. *Jpn. J. Appl. Phys.*, **47**, 2172 (2008).

(2) ラマンバンドの波数と温度の関係を用いた有機発光ダイオードの有機層の非接触温度測定

NPD と CuPc のラマンバンド波数の温度依存性を 25 から 191 °C の範囲で測定した。NPD の 1607 cm⁻¹ バンドと CuPc の 1531 cm⁻¹ バンドに関して、それぞれ 92 と 191 °C 以下の範囲で、波数と温度は線形であった。最小 2 乗法により波数と温度の関係式を求めた。これらの関係式を用いて、動作している有機発光ダイオードの NPD と CuPc の温度を求めた。NPD と CuPc の温度は、熱電対で測定したガラス表面の温度よりも高

く、NPD の温度は CuPc よりも少し高い値であった。

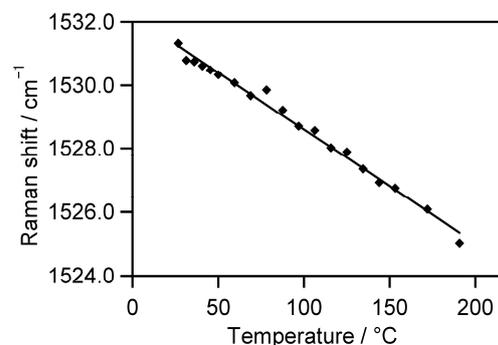


図 2. 銅フタロシアニンの 1531 cm⁻¹ 付近のバンド波数の温度依存性。

3. *Jpn. J. Appl. Phys.*, **47**, 3537 (2008).

(3) ペンタセン薄膜トランジスタに関する顕微ラマン分光

顕微ラマン分光により、薄膜トランジスタ (TFT) に使用されているペンタセン薄膜の分子配向を研究した。1533 cm⁻¹ (A_g) バンドに対する 1596 cm⁻¹ (B_{3g}) バンドの相対強度が小さいほど、ペンタセン分子の長軸は基板面から垂直に近くなる。ボトムコンタクト型 TFT では Au 電極と SiO₂ チャネル領域で分子配向が異なり、Au 上では傾き角が大きくなっている。また、トップコンタクト型 TFT では、金電極近傍で分子長軸の傾き角が大きく、電極近傍での構造の乱れがあることが分かった。

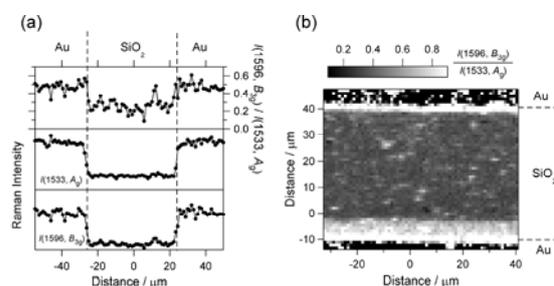


図 3. (a) ボトムコンタクト型 TFT における $I(1596)/I(1533)$, (b) トップコンタクト型 TFT における $I(1596)/I(1533)$ の 2 次元イメージ。Au 電極近傍で構造の乱れが観測されている。

7. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **491**, 317 (2008).

研究業績

● 原著論文

1. "Temperature Measurements of Organic Light-Emitting Diodes by Stokes and Anti-Stokes Raman Scattering"
H. Tsuji, (A. Oda), (J. Kido), T. Sugiyama, and Y. Furukawa
Jpn. J. Appl. Phys., **47**(4), 2171–2173 (2008).
2. "Temperature Measurements of the PEDOT-PSS Layer in a Polymer Light-Emitting Diode by Stokes and anti-Stokes Raman Scattering"
T. Sugiyama, H. Tsuji, and Y. Furukawa
Chem. Phys. Lett., **453**(4–6), 238–241 (2008).
3. "Noncontact Temperature Measurements of Organic Layers in an Organic Light-Emitting Diode by Wavenumber–Temperature Relations of Raman Bands"
T. Sugiyama and Y. Furukawa
Jpn. J. Appl. Phys., **47**(5), 3537–3539 (2008).
4. "Generation, Isolation, and Reactivity of a Kinetically Stabilized Diphosphene Anion Radical"
(N. Nagahora), (T. Sasamori), Y. Hosoi, Y. Furukawa, and (N. Tokitoh)
J. Organometallic Chem., **693**(4), 625–632 (2008).
5. "1,2-Bis(ferrocenyl)disilene: A Multistep Redox System with an Si=Si Double Bond"
(T. Sasamori), (A. Yuasa), Y. Hosoi, Y. Furukawa, and (N. Tokitoh)
Organometallics, **27**(14), 3325–3327 (2008).
6. "Synthesis and Reactions of a Stable 1,2-Diaryl-1,2-dibromodisilane: A Precursor for Substituted Disilenes and a 1,2-Diaryldisilyne"
(T. Sasamori), (K. Hironaka), (Y. Sugiyama), (N. Takagi), (S. Nagase), Y. Hosoi, Y. Furukawa, and (N. Tokitoh)
J. Am. Chem. Soc., **130**(42), 13856–13857 (2008).
7. "Micro-Raman Spectroscopy on Pentacene Thin-Film Transistors"
Y. Hosoi, D. M. Deyra, K. Nakajima, and Y. Furukawa
Mol. Cryst. Liq. Cryst., **491**(1), 317–323 (2008).

● 総説など

1. 「赤外・ラマン分光による有機デバイス中の有機薄膜分析」
古川行夫
応用物理, **77**(11), 1337–1340 (2008).
2. 「赤外分光による有機薄膜の配向解析」
古川行夫, 細井宜伸
有機薄膜形成とデバイス応用展開, 大森裕監修, 第4章第5節, シーエムシー出版, 東京, pp. 201–206 (2008).

● 招待・依頼講演

1. 「振動分光法を用いた有機デバイスの構造解析」
富士フイルム(株)解析技術センターゼミ，神奈川，2008年6月12日.
2. 「導電性高分子における電気伝導とその評価法」
技術情報協会セミナー「導電性高分子における合成法・ドーピングと評価・各種応用展開～有機EL，大容量キャパシタ，コンデンサ，色素増感太陽電池への応用～」，きゅりあん（東京），2008年6月23日.
3. 「有機デバイスの赤外分光」
バリアン FT-IR 技術セミナー「表面，界面，微小領域における分光分析」，東京コンファレンスセンター（東京），2008年7月1日.
4. 「有機デバイスの赤外分光」
バリアン FT-IR 技術セミナー「表面，界面，微小領域における分光分析」，千里ライフサイエンスセンター（大阪），2008年7月4日.
5. 「有機デバイス中の有機超薄膜の赤外・ラマン分光分析」
「有機デバイスの表面/界面分析技術セミナー」ソニー株式会社厚木 TEC（厚木），2008年10月6日.
6. 「研究開発と IR 分光」
第 28 回湘南ハイテクセミナー—研究開発と分析技術—，KU ポートスクウェア（横浜），2008年12月4日.

● 受賞

1. 日本分光学会年次講演会優秀学生ポスター賞，添田有貴，2008年11月.

● 競争的資金

1. 文部科学省科学研究費補助金 萌芽研究「振動シュタルク効果の新しい測定法と解析法の開発」（代表）
2. 文部科学省科学研究費補助金 学術創成研究「高周期典型元素不飽和化合物の化学：新規物性・機能の探求」（分担）
3. グローバル COE「実践的的化学知」教育研究拠点（分担）
4. ハイテクリサーチセンター「分子設計による機能性新素材の開発」（分担）

電子状態理論研究室（中井研究室）

研究レビュー

(1) 分割統治クラスター展開法の開発

本研究では、昨年提案した分割統治(DC)電子相関法を高精度な電子相関離村であるクラスター展開法に拡張した。その結果、図1のように、通常、分子サイズ N の5乗($O(N^5)$)に比例した計算時間が $O(N)$ にまで落とすことに成功した。

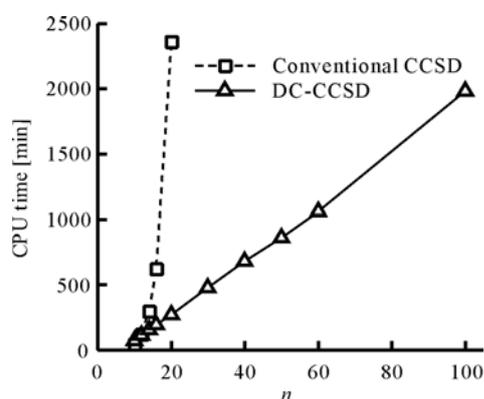


図1. DC-CCSD 法と従来法の計算時間の比較。

10. *J. Chem. Phys.*, **129**, 044103 (2008).

(2) AIMD シミュレーションの高速化

本研究では、AIMD シミュレーションにおいて計算のボトルネックとなる SCF 計算の収束性を改善することにより高速化を図った。従来、SCF 計算の初期値は直前の MD ステップの情報のみを用いているが、本研究では過去の数ステップの情報から予測する(LIMO)こととした。その結果、従来法の約 2-3 倍の高速化に成功した(表1)。

表1. LIMO 法と従来法と計算時間の比較。

System		Conventional		LIMO	
		\overline{N}_{SCF}	\overline{T}_{Total}	\overline{N}_{SCF}	\overline{T}_{Total}
CH ₃ OH	Methanol	7.99	5.4	3.13 (39.2%)	3.1 (57.5%)
C ₆ H ₆	Benzene	9.78	32.9	3.12 (31.9%)	16.6 (50.3%)
(H ₂ O) ₁₄	Water cluster	8.98	303.6	3.05 (33.9%)	146.0 (48.1%)
C ₈ H ₈ N ₆ O ₆	TATB	13.26	406.6	4.51 (34.0%)	178.9 (44.0%)
C ₂₀ H ₂₈ O	Retinal	9.76	819.4	3.57 (36.6%)	405.6 (49.5%)
C ₄₇ H ₅₁ NO ₁₄	Taxol	9.68	8605.8	3.64 (37.6%)	4440.7 (51.6%)
C ₅₂ H ₉₀ N ₆ O ₁₈	Valinomycin	8.02	14943.6	3.28 (40.9%)	8602.4 (57.6%)

4. *J. Chem. Phys.*, **128**, 094101 (2008).

(3) 新しい対角化アルゴリズムの検討

通常、対角化手法は、小さい(大きい)固有値から順にすべてを求めるというのが一般的である。そのため、内殻励起のように高励起状態を求めることはしばしば困難となる。そこで本研究では、最近提案された櫻井-杉浦アルゴリズムを実装し、その有効性を確認した(図2)。

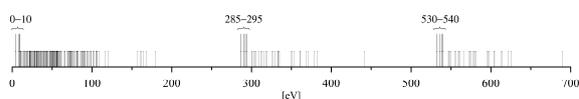


図2. ホルムアルデヒドの励起エネルギー。SS法では価電子、C(1s)及びO(1s)内殻励起状態(0-10, 285-295, 530-540 eV)が直接求められる。

7. *J. Comput. Chem.*, **29**, 2311 (2008).

(4) 6配位炭素化合物の理論設計

本研究では、既に合成されている5配位炭素化合物の類推から、いくつかの6配位候補化合物を予測し、理論的にそれらの安定性を検討した。その結果、安定な6配位化合物を見出すことに成功した。また、その結合は分子軌道の解析から3中心4電子(3c-4e)結合であることも確認した(図3)。

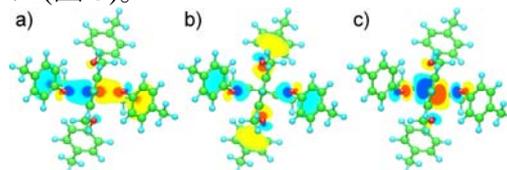


図3. 6配位炭素化合物における3c-4e結合に対応する(a)結合性、(b)非結合性、(c)反結合性軌道。

8. *Chem. Phys. Lett.*, **460**, 37 (2008).

(5) 核・電子軌道理論における核-電子相関汎関数の開発

核・電子軌道(NOMO)理論はこれまで波動関数理論に基づいて開発してきた。本研究では、比較的高精度で計算コストの小さい密度汎関数理論(DFT)に拡張するために核-電子相関汎関数を開発し、その有効性を確認した。

1. *J. Comput. Chem.*, **29**, 735 (2008).

研究業績

• 原著論文

1. “Colle-Salvetti-type correction for electron-nucleus correlation in the nuclear orbital plus molecular orbital theory”
Y. Imamura, H. Kiryu, and H. Nakai
J. Comput. Chem., **29**(5), 735–740 (2008).
2. “Energy density analysis for second-order Møller-Plesset perturbation theory and coupled cluster theory with singles and doubles: Applications to C₂H₄-CH₄ complexes”
Y. Imamura and H. Nakai
J. Comput. Chem., **29**(10), 1555–1563 (2008).
3. “Estimation of redox potential of strained Si by density functional theory calculation”
K. Sakata, S. Ishizaki, H. Nakai, and T. Homma,
J. Phys. Chem. C, **112**(10), 3538–3542 (2008).
4. “Molecular orbital propagation to accelerate self-consistent-field convergence in an *ab initio* molecular dynamics simulation”
T. Atsumi and H. Nakai
J. Chem. Phys., **128**(9), 094101 1–9 (2008).
5. “Analysis on Excitations of Molecules with I_h Symmetry: Frozen Orbital Analysis and General Rules”
T. Baba, Y. Imamura, M. Okamoto, and H. Nakai
Chem. Lett., **37**(3), 322–323 (2008).
6. “Natural bond orbital based energy density analysis for correlated methods: Second-order Møller-Plesset perturbation and coupled-cluster singles and doubles”
Y. Imamura, T. Baba, and H. Nakai
Int. J. Quant. Chem., **108**(8), 1316–1325 (2008).
7. “Application of the Sakurai-Sugiura projection method to core-excited-state calculation by time-dependent density functional theory”
T. Tsuchimochi, M. Kobayashi, A. Nakata, Y. Imamura, and H. Nakai
J. Comput. Chem., **29**(14), 2311–2316 (2008).
8. “Discovery of hexacoordinate hypervalent carbon compounds: Density functional study”
Y. Kikuchi, M. Ishii, K.-y. Akiba, and H. Nakai
Chem. Phys. Lett., **460**(1–3), 37–41 (2008).
9. “Determination of active sites based on unified analysis of potential energy profile in chemical reaction: application to C-H activation of methane by Ti(IV)-imido complex”
H. Nakai, J. Suzuki, and Y. Kikuchi
Chem. Phys. Lett., **460**(1–3), 347–351 (2008).

10. “Extension of linear-scaling divide-and-conquer-based correlation method to coupled cluster theory with singles and doubles excitations”
M. Kobayashi and H. Nakai
J. Chem. Phys., **129**(4), 044103 1–9 (2008).

- 総説・著書

1. “New expression of the chemical bond in hydrides using atomization energies”
Y. Shinzato, H. Yukawa, M. Morinaga, T. Baba, and H. Nakai
Adv. Quant. Chem., **54**, 145–160 (2008).
2. 「メソ物質設計のための線形スケーリング量子化学計算」
中井浩巳
化学と工業, **61**(10), 961 (2008).
3. 「エネルギー密度解析による表面モデルの検証および触媒作用の解明」
中井浩巳, 菊池那明, 今村穰
触媒, **50**(7), 601–607 (2008).
4. 「インシリコケミストリー～高性能量子化学計算環境の構築」
中井浩巳
日経BP ムック『早稲田産学連携レビュー2009』, 72-73 (2008).

- 招待講演

1. “Combination of divide-and-conquer method and energy density analysis for linear scaling correlated calculations”, *48th Sanibel Symposium*, St. Simons Island (Georgia, USA), February 21–29, 2008.
2. “Excited states for degenerate systems”, *The Thirteenth International Workshop on Quantum Systems in Chemistry and Physics (QSCP-XIII)*, Michigan State University, USA, July 6–12, 2008.
3. “Linear scaling correlated techniques based on divide-and-conquer method”, *The Sixth Congress of the International Society for Theoretical Chemical Physics (ISTCP-VI)*, University of British Columbia in Vancouver, Canada, July 19–24, 2008.
4. “Development of linear scaling techniques based on divide-and-conquer method”, *The Fifth DV-Xa International Workshop*, Himeji, Japan, August 6–8, 2008.
5. “Development of linear-scaling electronic structure calculations based on divide-and-conquer method”, *Eighth Triennial Congress of the World Association of Theoretical and Computational Chemists (WATOC 2008)*, Sydney, Australia, September 13–20, 2008.

6. “Acceleration of SCF convergence in ab initio direct molecular dynamics simulations”, *The International Conference on the Theory and Applications of Computational Chemistry in 2008 (TACC2008)*, Shanghai, China, September 23–27, 2008.
7. “Divide-and-conquer electronic structure method: Extension to post-HF correlation theories”, *The International Conference on the Theory and Applications of Computational Chemistry in 2008 (TACC2008)*, Shanghai, China, September 23–27, 2008.

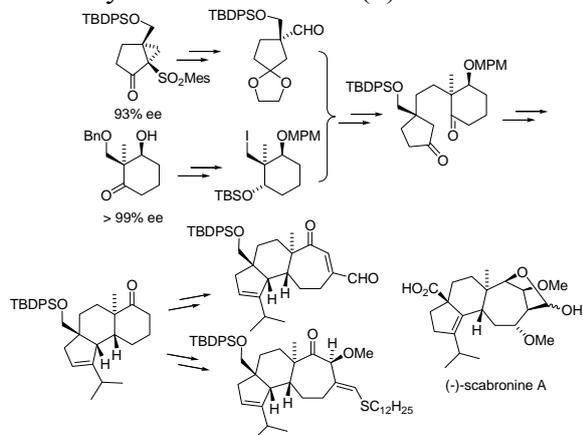
- 競争的資金

1. 文部科学省 科学研究費補助金 特定領域研究『実在系の理論化学』, 「高速化量子ダイナミクス理論の開発」(研究代表, 平成 18-21 年度) .
2. 文部科学省 科学技術試験研究委託業務『最先端・高性能汎用スーパーコンピュータの開利用』“次世代ナノ統合シミュレーションソフトウェアの研究開発”, 「固体触媒の励起過程を取り扱う理論的手法の開発と酸化チタン系への応用」(分担研究代表, 平成 18-22 年度) .
3. 文部科学省 私立大学学術研究高度化推進事業 ハイテク・リサーチ・センター整備事業 「分子設計による機能性新素材の開発」, (研究分担, 平成 18-20 年度) .
4. 文部科学省 グローバル COE 『実践的的化学知』教育研究拠点, 「メソ量子化学」(事業推進担当者, 平成 19-21 年度) .

化学合成法研究室 (中田研究室)

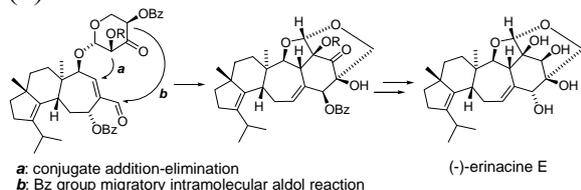
研究レビュー

(1) Synthetic Studies on (-)-Scabronine A



scabronine A の立体選択的骨格構築.
Tetrahedron Lett. **49**, 1518-1522 (2008).

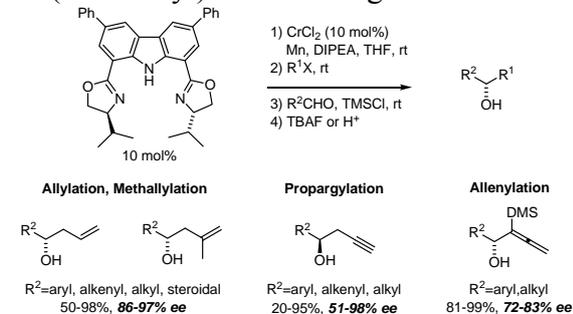
(2) Biomimetic Total Synthesis of (-)-Erinacine E



(-)-erinacine E の世界初不斉全合成. 日本から唯一 *JACS* virtual issue #1 に掲載される.

J. Am. Chem. Soc. **130**, 1150–1151 (2008)
(*JACS* virtual issue #1).

(3) Catalytic Asymmetric Nozaki-Hiyama Reactions with A Tridentate Bis(oxazolonyl)carbazole Ligand

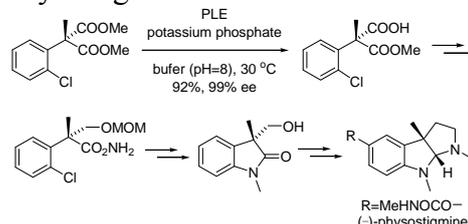


新規不斉三座配位子を用いる触媒的不斉野崎 - 檜山反応.

Chem. Rec. **8**, 169–181 (2008).

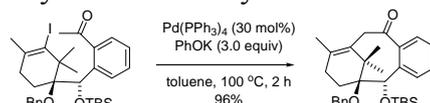
(4) Formal Total Synthesis of

(-)-Physostigmine



(-)-physostigmine の形式的不斉全合成.
Heterocycles **76**, 183–190 (2008).

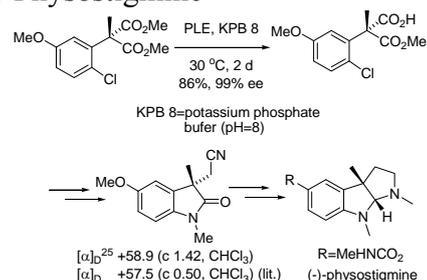
(5) Synthetic Studies on the Taxane Skeleton: Effective Construction of the Eight-membered Carbocyclic Ring by Palladium-catalyzed Intramolecular α -Alkenylation of Methyl Ketone



タキサン骨格の構築研究: Pd 触媒によるメチルケトンの分子内 α -アルケニル化反応による効率的構築.

Tetrahedron Lett. **49**, 4754–4757 (2008).

(6) Preparation of a Chiral Building Block with a Stereogenic Benzylic Quaternary Carbon Center and Formal Total Synthesis of (-)-Physostigmine



不斉四級炭素を有する chiral buildingblock の創製と (-)-physostigmine の形式的不斉全合成.

Tetrahedron: Asymmetry, **19**, 2304–2309 (2008).

(7) Total Synthesis of (+)-Allocyathin B₂, (-)-Erinacine B, and (-)-Erinacine E

(+)-allocyathin B₂, (-)-erinacine B, と (-)-erinacine E の全合成

J. Synth. Org. Chem. **66**, 1116–1125 (2008).

研究業績

• 原著論文

1. “Synthetic Studies on (–)-Scabronine A”
Watanabe, H.; Nakada, M.
Tetrahedron Lett. **2008**, *49*, 1518-1522.
2. “Biomimetic Total Synthesis of (–)-Erinacine E”
Watanabe, H.; Nakada, M.
J. Am. Chem. Soc. **2008**, *130*, 1150–1151.
JACS virtual issue #1.
3. “Catalytic Asymmetric Nozaki-Hiyama Reactions with A Tridentate Bis(oxazoliny)carbazole Ligand”
Inoue, M.; Suzuki, T.; Kinoshita, A.; Nakada, M.
Chem. Rec. **2008**, *8*, 169–181.
4. “Formal Total Synthesis of (–)-Physostigmine”
Asakawa, K.; Noguchi, N.; Nakada, M.
Heterocycles **2008**, *76*, 183–190.
5. “Synthetic Studies on the Taxane Skeleton: Effective Construction of the Eight-membered Carbocyclic Ring by Palladium-catalyzed Intramolecular α -Alkenylation of Methyl Ketone”
Utsugi, M.; Kamada, Y.; Miyamoto, H.; Nakada, M.
Tetrahedron Lett. **2008**, *49*, 4754–4757.
6. “Total Synthesis of (+)-Allocyathin B₂, (–)-Erinacine B, and (–)-Erinacine E”
Watanabe, H.; Takano, M.; Nakada, M.
J. Synth. Org. Chem. **2008**, *66*, 1116–1125.
7. “Preparation of a Chiral Building Block with a Stereogenic Benzylic Quaternary Carbon Center and Formal Total Synthesis of (–)-Physostigmine”
Asakawa, K.; Noguchi, N.; Takashima, S.; Nakada, M.
Tetrahedron: Asymmetry, **2008**, *19*, 2304–2309.

• 解説

1. 「プラテンシマイシンは人類の救世主となるか？」
中田雅久
化学、**2008**, *63*, (11), 68–69.

• 招待講演

1. “生物活性多環式天然物の収束的不斉全合成”，中田雅久，文部科学省科学研究費補助金特定領域研究「生体機能分子の創製」取りまとめシンポジウム（東京）2008年6月.

2. 「新合成ルートによるタキソールの収束的不斉全合成への挑戦」, 中田雅久, 高知大学学術講演会, 2008 年 9 月.

- 国際会議

1. “Enantioselective Total Synthesis of Bioactive Polycyclic Natural Products”, Masahisa Nakada, *The 2nd Global COE International Symposium on Practical Chemical Wisdom*, Waseda University (Tokyo, Japan), July, 2008.

- 特許

1. 新規 MK 8 3 8 3 類似体および農園芸用病害防除剤
特願 2008-61652
山本憲太郎、箕輪宣人、中田雅久

- 受賞

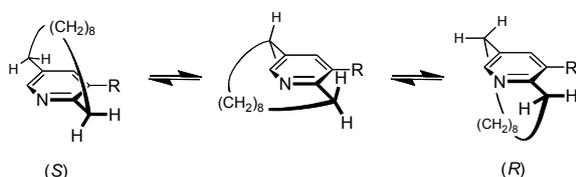
1. 「抗腫瘍活性化合物(-)-FR182877 の不斉全合成」,
第 3 回ロレアル・ユネスコ女性科学者日本奨励賞
田中奈津美
2. 「有用な生物活性天然物の精密不斉全合成に関する研究」
2008 年度 (第 1 回) 有機合成化学協会 アステラス製薬・生命有機化学賞
中田雅久

機能有機化学研究室（鹿又研究室）

研究レビュー

(1) Pyridinophane 誘導体の熱異性化速度に関する研究

Pyridinophane 上の置換基が架橋鎖の挙動にどのような影響を与えるかを調べる目的で、C-3 位に様々な置換基 R をもつ [10]parapyridinophane を合成し、熱異性化の動力学的パラメータ測定とを行った。その結果、置換基 R が嵩高いほど ΔG^\ddagger が低下し、フリッピングが起こりやすくなることがわかった。また、X 線結晶構造解析により詳細な架橋鎖の立体構造を解析したところ、結晶状態においても架橋鎖の一部が窒素原子側に押し出される配座変化が観測された。これらの結果から、嵩高い置換基 R による Pyridinophane 架橋鎖の押し出し効果を確認した。

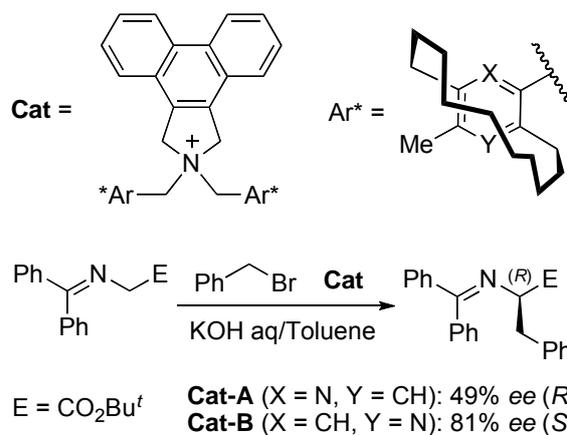


Entry	R	ΔG^\ddagger [kJ/mol]
1	Me	119.3
2	CH ₂ OH	120.9
3	CO ₂ Me	116.6
4	C(Ph) ₂ OH	111.7
5	C(Ph) ₂ OTMS	113.7

(2) 面不斉 pyridine を持つ相間移動触媒の合成と不斉反応

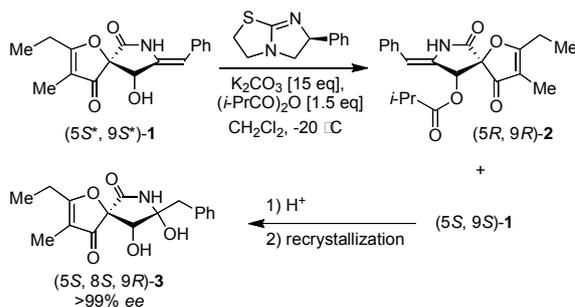
我々は複数の面不斉 Pyridinophane を有する新規四級アンモニウム塩の合成と、相間移動触媒活性について検討を行っている。本研究では図に示した **Cat-A** 触媒を用いる glycine 誘導体の不斉ベンジル化反応を行ったところ、生成物として (*R*)-phenylalanine 誘導体が 49% ee の不斉収率で得られた。この結

果は、我々が従来から用いてきた **Cat-B** 触媒による結果、すなわち (*S*)-phenylalanine 誘導体が 81% ee で得られることとは好対照であり、触媒中の pyridinophane 窒素の位置が主生成物の立体化学を決定する上で極めて重要であることが明らかとなった。



(3) 血管新生抑制剤 azaspirene モデル分子の不斉合成

血管新生抑制作用を有する (-)-azaspirene のモデル分子として、5 員環スピロ構造を有する化合物 **3** を合成した。合成中間体 **1** を Birman 試薬を用いた速度論的分割に付したところ、アシル化体である **2** の他にエナンチオ過剰率の高い **1** が回収された。この **1** を酸性条件で水和し、天然型と同じ立体化学を有するモデル分子として (*5S*, *8S*, *9R*)-**1** の不斉合成を達成した。



研究業績

● 原書論文

1. “Anti-Tumorigenesis of Hollow Calcium-Phosphate Microsphere Loaded with Anti-Angiogenic Agent”
M. Aizawa, T. Ohno, N. Kanomata, K. Yano, M. Emoto, *Key Engineering Materials* **2008**, 361-363, 1215-1218.

● 国際学会

1. “Remote steric effect on enantioselective cyclopropanation reactions with planar-chiral pyridinophanes”
N. Kanomata, R. Sakaguchi, K. Kimura, H. Kubota, and K. Sekine,
235th American Chemical Society National Meeting, New Orleans, U.S.A., April, 2008.
2. “Efficient synthesis of C_2 -symmetric planar-chiral bipyridines and their asymmetric cyclopropanation reactions”
K. Nishimura and N. Kanomata,
236th American Chemical Society National Meeting, Philadelphia, U.S.A., August, 2008.

● 競争的資金

1. 特定課題研究助成費（一般助成）、「新規面不斉有機触媒の開発とその不斉反応への応用」（代表者，平成 20 年度）
2. 科学研究費補助金，基盤研究 C（19550112）、「架橋鎖の構造特性を活かした面不斉ピリジンの反応制御とその応用」（代表者，平成 19-20 年度）
3. 私立大学学術研究高度化推進事業・学術フロンティア推進事業，「高度先進医療を支援するハイパフォーマンスバイオマテリアルの創製とその医療用デバイスとしての応用」（研究分担，平成 18-22 年度）
4. 私立大学学術研究高度化推進事業・学術フロンティア推進事業，「次世代機能材料「漆」の高度利用に関する学際的研究」（研究分担，平成 19-23 年度）
5. 東京応化科学技術振興財団，第 30 回国際交流助成，「Remote steric effect on enantioselective cyclopropanation reactions with planar-chiral pyridinophanes」（代表者，平成 20 年度）

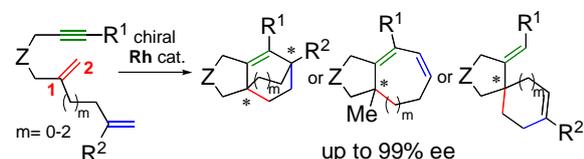
反応有機化学研究室（柴田研究室）

研究レビュー

(1) 分岐型エンジンの付加環化反応による光学活性多環状化合物の合成

遷移金属触媒を用いる不斉付加環化反応は、光学活性環状化合物を合成する上で、最も原子効率が高い手法である。これまでに多くの分子内反応が報告されているが、そのほとんどがアルキンやアルケンなどの反応部位が直鎖上に位置する直線型化合物を基質として用いている。

本研究では、分岐型化合物に着目し、キラル Rh 触媒を用いて、1,1-二置換オレフィンで架橋されたエンジンの反応を検討した。その結果、置換基(R¹, R²)の構造や、架橋部の長さ(m)により反応経路が異なり、縮環型三環性、二環性、スピロ型二環性などの種々の多環状化合物が極めて高不斉収率で得られた。いずれも従来構築が困難な不斉四級炭素を含む骨格である。



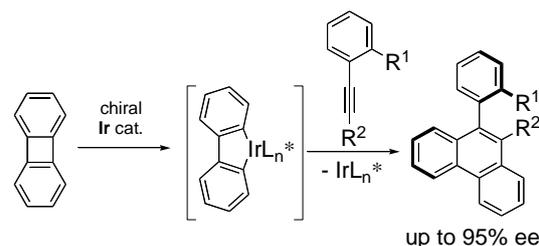
4. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 3451-3457.

(2) 炭素-炭素結合の切断を利用した軸不斉化合物の触媒的合成

C-H 結合など不活性結合の遷移金属触媒による活性化を基点する官能基化は、その高い原子効率から近年の有機合成における主要テーマのひとつである。そして、従来反応性に乏しく、直接的な変換が困難とされている C-C 単結合も、遷移金属により合成変換が可能となった。しかしながら、一般的に過酷な反応条件を必要とし、不斉反応へ展開した報告例は極めて少ない。

本研究では、歪みをもつ四員環骨格を有するビフェニレンに着目し、遷移金属による炭素-炭素結合の切断により得られるジベンゾメタラシクロペンタジエン

の不斉反応における利用を検討した。その結果、キラル Ir 触媒を用いて、*ortho* 置換アリールアルキンとの反応を行ったところ、軸不斉を有する光学活性フェナントレン誘導体を得られた。本結果は C-C 結合切断を基点する触媒的不斉反応の数少ない例のひとつと言える。

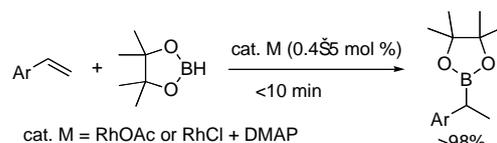


5. *Synlett*, **2008**, 765-768.

(3) Rh 触媒によるスチレン誘導体の迅速ヒドロホウ素化反応

ヒドロホウ素化反応は、炭素-炭素多重結合の官能基化手法として、全合成研究過程に広く用いられる有用な反応である。しかし、基質やホウ素試薬の種類により反応性が大きく異なるため、位置選択性の低下や副反応の競合という問題が未だ解決されていない。

本研究では、触媒構造を独自に設計することで、ヒドロホウ素化反応の迅速化に成功した。触媒として酢酸ロジウム錯体を用いると反応が 10 分間以内に完結し、ほぼ定量的、かつ完全な位置選択性で望みの生成物を与える。また塩化ロジウム錯体と DMAP 添加剤を組み合わせることで、同様の反応加速効果を見出し、低触媒量(0.4 mol%)でも触媒効率に変化がないことを明らかにした。これらは実用的なヒドロホウ素化反応と言える。



7. *Organometallics*, **2008**, *27*, 5390-5393.

10. *Synlett*, **2008**, 3231-3233.

研究業績

• 原著論文

1. “Iridium-catalyzed consecutive and enantioselective [2+2+2] cycloaddition of tetraynes and hexaynes for the construction of axially chiral biaryl system”
Shibata, T.; Yoshida, S.; Arai, Y.; Otsuka, M.; Endo, K.
Tetrahedron, **2008**, *64*, 821-830.
2. “Rh-catalyzed intermolecular and enantioselective [4+2] cycloaddition of 1,3-dienes with dimethyl acetylenedicarboxylate”
Shibata, T.; Fujiwara, D.; Endo, K.
Org. Biomol. Chem., **2008**, *6*, 464-467.
3. “Carbonylative and hydrosilylative carbocyclization of 1,5-diynes for the synthesis of cyclic dienones”
Shibata, T.; Nakagawa, N.; Ueno, Y.; Endo, K.
Organometallics, **2008**, *27*, 1342-1344.
4. “Enantioselective syntheses of various chiral multicyclic compounds with quaternary carbon stereocenters by catalytic intramolecular cycloaddition”
Shibata, T.; Tahara, Y.; Tamura, K.; Endo, K.
J. Am. Chem. Soc., **2008**, *130*, 3451-3457.
5. “Iridium-catalyzed enantioselective formal [4+2] cycloaddition of biphenylene and alkynes for the construction of axial chirality”
Shibata, T.; Nishizawa, G.; Endo, K.
Synlett, **2008**, 765-768.
6. “Rhodium-catalyzed intramolecular cycloaddition of cyclopropene-ynes triggered by carbon-carbon bond cleavage”
Shibata, T.; Maekawa, S.; Tamura, K.
Heterocycles, **2008**, *76*, 1261-1270.
7. “Counteranion-accelerated Rh(I)OAc-catalyzed regioselective hydroboration of vinylarenes”
Endo, K.; Hirokami, M.; Shibata, T.
Organometallics, **2008**, *27*, 5390-5393.
8. “Highly diastereo- and enantioselective construction of both central and axial chiralities by Rh-catalyzed [2+2+2] cycloaddition”
Shibata, T.; Otomo, M.; Tahara, Y.; Endo, K.
Org. Biomol. Chem., **2008**, *6*, 4296-4298.
9. “Cationic iridium-BINAP complex-catalyzed addition of aryl ketones to alkynes and alkenes via directed C-H bond cleavage”
Tsuchikama, K.; Kasagawa, M.; Hashimoto, Y.; Endo, K.; Shibata, T.
J. Organomet. Chem., **2008**, *693*, 3939-3942.

10. "DMAP-Accelerated rhodium(I) chloride catalyzed hydroboration of vinylarenes"
Endo, K.; Hirokami, M.; Takeuchi, K.; Shibata, T.
Synlett, **2008**, 3231-3233.

- 論説・総説

1. "Recent advances in enantioselective [2+2+2] cycloaddition"
Shibata, T.; Tsuchikama, K.
Org. Biomol. Chem., **2008**, *6*, 1317-1323.
本論文は、"Hot Articles"に選出されました。さらに Top 10 most downloaded OBC articles in April 2008 に選出されました。
2. 「触媒的不斉付加環化反応によるキラル環状化合物の合成」
柴田 高範, 土釜 恭直
Fine Chemicals, **2008**, *37*, 55-67.

- 招待講演

1. "Enantioselective Cycloaddition for the Synthesis of Chiral Multicyclic Compounds"
柴田 高範
1st International Workshop in Organic and Organometallic Chemistry, 名古屋大学 (名古屋), 2008 年 3 月 13 日.
2. "Enantioselective Cycloaddition for the Synthesis of Chiral Multicyclic Compounds"
柴田 高範
Taiwan-Japan International Symposium on Organic Chemistry and Molecular Science, 台湾科技大学(台北, 台湾), 2008 年 4 月 17~20 日.
3. "Ir- and Rh-catalyzed Enantioselective Cycloadditions"
柴田 高範
SIOC seminar 2008, Shanghai Institute of Organic Chemistry Chinese Academy of Sciences (上海, 中国), 2008 年 9 月 3 日.
4. "Ir- and Rh-catalyzed Enantioselective Cycloadditions"
柴田 高範
2008 Science Seminar, WuXi PharmaTech (上海, 中国), 2008 年 9 月 4 日.
5. "Rh(I)OR as Finely Tunable Base Catalyst"
遠藤 恒平
18th International Symposium on Fine Chemistry and Functional Polymers (FCFP-XVIII) & IUPAC 4th International Symposium on Novel Materials and Synthesis (NMS-IV) (鎮江, 中国), 2008 年 10 月 15~18 日.

- 国際会議

1. “Rh-Catalyzed Enantioselective Cycloaddition for the Synthesis of Chiral Multicyclic Compounds”
Shibata, T.; Tahara, Y.; Tamura, K.; Endo, K.
International Conference on Organometallic Chemistry, University of Rennes (レンヌ, フランス), 2008年7月14～18日.

- 競争的資金

1. 文部科学省科学研究補助金 基盤研究(S)「不斉自己触媒反応における不斉の発生・増幅と伝播の研究」(分担)
2. 文部科学省科学研究補助金 基盤研究(B)「触媒的付加環化反応を用いる新規不斉骨格の創製」(代表)

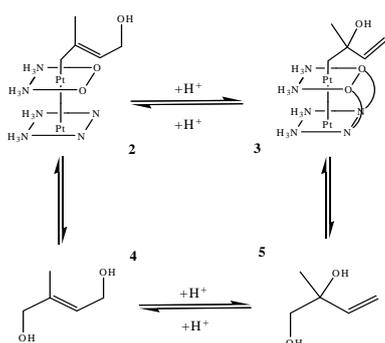
無機反応化学研究室（石原研究室）

研究レビュー

(1) ピバリン酸アミド架橋白金(III)二核錯体とイソプレンとの反応-1,2-diol および 1,4-diol の生成反応機構-

アミド架橋白金(III)二核錯体は、結合軸上下方向に置換活性部位をもち、ハロゲン化物イオン(X⁻)等と容易に反応するだけでなく、さまざまなオレフィンとも反応し、ジオール、ケトン、エポキシドなどを触媒的に生成することがわかっている。我々はこれまで X⁻による置換反応や、オレフィンとの反応の精密測定を行うことにより、詳細な反応機構の解明を行ってきた。

ピバリン酸アミドを架橋配位子とする白金(III)二核錯体(HH-[Pt^{III}₂(NH₃)₄(μ-pivalamidato)₂(H₂O)₂]⁴⁺, **1**)は、イソプレン(2-methyl-1,3-butadiene)と反応し、H₂Oの求核攻撃によって、1,4-付加錯体(**2**)と1,2-付加錯体(**3**)を生成する。これらの付加錯体は、更に H₂O の求核攻撃を受け、それぞれ 1,4-diol(**4**)と 1,2-diol(**5**)を生成する(Scheme 1)が、生成物のモル比は付加錯体のモル比と一致しない。本研究ではその理由を反応機構論的に明らかにした。



Scheme 1

錯体(**2**)と錯体(**3**)から 1,4-diol(**4**)と 1,2-diol(**5**)が生成する反応は、図 1 のように二段階の逐次反応として観察された。詳しい解析の結果、一段目の反応では、錯体(**2**)と錯体(**3**)の間の異性化反応と、水分子が錯体(**2**)へ求核攻撃することによる 1,4-diol(**4**)の生成反応が

併発して起こり、二段階目の反応では、安定であると考えられる、1,4-diol(**4**)からそれより不安定な 1,2-diol(**5**)への異性化反応が一方向的に起こっていることがわかった(投稿準備中)。

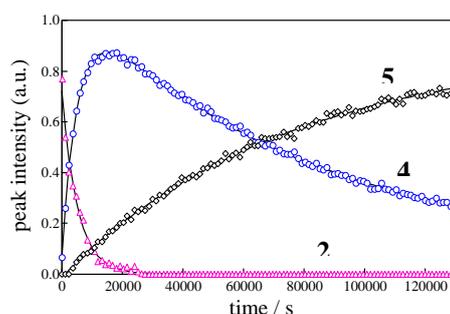


図1. ¹H NMRスペクトルのピーク強度の時間変化
T = 30 °C, [DClO₄] = 0.30 M, I = 1.0 M.
(50% AN-d₃/50% D₂O (v/v) 中)

(2) フェニルボロン酸に対する乳酸の反応性

L-lactate は重要な代謝物質であるが、近年、L-lactate を in vivo で定量するためのボロン酸センサーが開発されている。本研究では、ボロン酸のどの化学種が乳酸のどの化学種をセンシングしているのかを明らかにする目的で研究を行った。

乳酸は、多くのジオールやジカルボン酸とは異なり、ボロン酸に対して、中性の化学種(H₂L)よりもプロトン解離した HL⁻の方が反応活性であると報告されている。このことを確認するために、酸性水溶液中で精密測定を行った結果、HL⁻の方が H₂L よりも約 30 倍反応活性であることがわかった。また、我々は、最近、従来常識とされてきたボロン酸の反応性に関する認識が誤りであることを示したが、塩基性水溶液で測定を行った結果、我々のこれまでの研究結果と同様、四配位ボロン酸イオンよりも三配位ボロン酸の方が反応活性であり、センシングの反応は、ボロン酸およびボロン酸イオンと HL⁻との反応であることが明らかになった(投稿準備中)。

研究業績

- 原著論文

1. “Optimization of conditions for the determination of boron by a ruthenium(II) complex having diol moiety: A mechanistic study”, Eiko Nakano, Satoshi Iwatsuki, Masahiko Inamo, Hideo D. Takagi, and Koji Ishihara, *Talanta*, **74**, 533-538 (2008).
2. “Kinetic evidence for high reactivity of 3-nitrophenylboronic acid compared to its conjugate boronate ion in reactions with ethylene and propylene glycols”, Chiaki Miyamoto, Kazunori Suzuki, Satoshi Iwatsuki, Masahiko Inamo, Hideo D. Takagi, and Koji Ishihara, *Inorg. Chem.*, **47**, 1417-1419 (2008).

分子生物学研究室（寺田研究室）

研究レビュー

分子生物学研究室は 2008 年度に開設された。当研究室では、Aurora-B リン酸化酵素の遺伝子クローニングに世界で最初に成功し、分裂期において不可欠の機能を持つことを示した。Aurora-B とともに Aurora-A の動物細胞における分裂期における分子機能に関して、セントロメア、クロマチンと中心体からそれぞれの機能解析を行った。

（１） 中心体成熟における Aurora-A の機能解析

中心体は細胞周期の G2 期から M 期にかけて γ -TuRC (γ 環状複合体) が中心体に集積し、微小管形成中心(MTOC)として機能することが知られている。近年になって、Aurora-A がこのステップに不可欠のリン酸化酵素であることが明らかになったが、Aurora-A がどのようにして γ -TuRC を中心体へターゲットしているのかは不明だった。我々は、酵母 two-hybrid スクリーニングを行い、ショウジョウバエの Aurora-A タンパク質に結合する中心体タンパク質として CNN(Centrosomin)遺伝子を単離し、これが中心体成熟の制御を行うこと、 γ -TuRC との結合領域が CNN の N 末部位にあることを明らかにした。さらに、この部位のアミノ酸配列が出芽酵母からヒトに至るまで高度に保存されていることを証明し、ヒトの CNN ホモログとして、CDK5RAP2 の遺伝子単離に成功した。さらに培養細胞では CDK5RAP2 タンパク質は中心体に局在し、このタンパク質の N 末部位が γ -TuRC と相互作用すること、MTOC の活性を持つことを示すことから、CNN の機能的なホモログであることを証明した。

（２） 紡錘体形成における Aurora-A の機能解析

紡錘体形成における Aurora-A の機能を明らかにする目的でヒト Aurora-A タンパク質に結合するタンパク質を酵母 two-hybrid スクリーニングを行い単離した。これらの遺伝子の中で、脱リン酸化酵素の一つである PP2A の触媒サブユニットと、PP2A の制御因子が Aurora-A の非触媒部位である N 末に結合することを、*in vitro* でのリコンビナントタンパク質の結合実験、培養細胞での *in vivo* の実験から明らかにした。また、三者は分裂期では中心体で複合体を形成していることも証明した。PP2A の機能欠損の表現型は、中心体の微小管重合の異常および、二極性の紡錘体形成の異常が起きることが知られていて、これらの表現型は Aurora-A のそれと一致する。このことから、上記の三者の複合体は複合体形成だけではなく、機能的にも相互関係があることを明らかにした。

（３） 分裂期クロマチン再編成における Aurora-B の機能解析

Aurora-B は INCENP と Survivin とともに複合体を形成し、分裂期の制御を行っている。Aurora-B はヒストン H3 のリン酸化酵素として 10 番目のセリン部位をリン酸化し、HP1 のクロマチンからの離脱が起きることを明らかにした。INCENP とタンパク質の相互作用をする遺伝子として新たにクロマチンサイレンシングに関するタンパク質の複合体を発見し、分裂期におけるヘテロクロマチンの崩壊とともに、サイレンシングタンパク質の崩壊が同時に起きることも明らかにした。今後、分裂期になぜ、このようなダイナミックなクロマチン再編成が起きるのか、その生理的な役割を明らかにする。

研究業績

- 学会発表

「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」
細胞周期フロンティア第2回班会議（御殿場），2008年9月8～10日.

- 競争的資金

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」（研究代表，平成20-21年度）.

生物分子化学研究室（小出研究室）

研究レビュー

生物分子化学研究室は昨年（2007年）度開設された。当研究室では、我々の体の中で最も多量に存在し、かつ3重らせんという特異な構造を持つ蛋白質「コラーゲン」を題材とした総合的な研究を展開している。

（1）合成ペプチドの自己集合による人工コラーゲンゲルの創製

当研究室では、安全かつ高機能なバイオマテリアルとして使用可能な完全人工コラーゲンの創製を目指している。我々は、ペプチドの自己集合を利用した人工コラーゲン様超分子ゲルの作成に成功し、再生医療・医療工学分野で応用可能な培養基材としての可能性を見出した。また、配列の末端にビオチンを導入したABC型ヘテロ3量体型コラーゲン様ペプチドをアビジンによって架橋し、超分子ネットワークを形成させる分子デザインについても検討した。その結果、アビジン架橋により、デザインした3量体ペプチドを分子サイズ600 kDa以上に超分子化させることに成功した。

（2）細菌コラーゲナーゼ S3b ドメインとコラーゲンとの結合様式解析

ガス壊疽菌 *Clostridium histolyticum* 由来コラーゲナーゼ ColG の S3b ドメインは、コラーゲンに特異的に結合する。しかし、その結合様式は未だ解明されていなかった。我々は末端をスピンラベルしたコラーゲンペプチドを合成し、S3b-スピンラベルペプチド複合体を NMR で解析することにより、コラーゲンペプチドに対して S3b がどのような方向性で結合しているのかを明らかにした（図）。（北里大，松下博士，アーカンソー大，Philominathan 博士，Sakon 博士との共同研究）

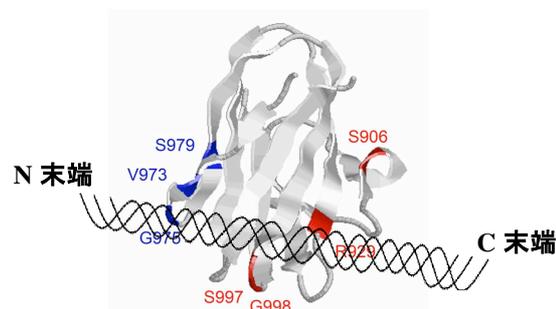


図 コラーゲナーゼ S3b ドメインとコラーゲンとの複合体

（3）コラーゲン3重らせん構造を基盤とした細胞内デリバリーツールの創製

分子中にアルギニン(Arg)残基を多く含むペプチドは効率的に細胞内に取り込まれることから、細胞へのデリバリーツールとして有用である。これまでに当研究室では、コラーゲン様3重らせん構造を基盤とした Arg-rich なペプチドが、培養 HeLa 細胞に効率的に取り込まれることを明らかにした。2008年は、3重らせん上の Arg 側鎖の密度分布と細胞内への移行効率との関係を調べ、コラーゲンペプチド上での Arg 側鎖の高密度化が細胞内移行性の効率を上げることを見出した。（京大，二木博士・中瀬博士との共同研究）

（4）コラーゲン上の蛋白質結合部位および熱安定性・疾患に関する変異のマッピング

コラーゲン上の蛋白質結合部位および熱安定性・疾患に関する変異に関する情報を1つのマップにすることで、それらの相関関係を調べた。その結果、コラーゲン上のタンパク質結合部位の分布とコラーゲン3重らせん構造の熱安定性に一部相関がみられた。また、コラーゲンの変異による疾患発症のメカニズムやコラーゲン結合タンパク質の作用機構について、新しい仮説を立てることができた。

研究業績

• 原著論文

1. “Artificial collagen gels via self-assembly of de novo designed peptides”
C.M. Yamazaki, S. Asada, K. Kitagawa, T. Koide
Biopolymers (Peptide Science), **90** (6), 816-823 (2008).

• エッセイ

1. 「コラーゲン、コラーゲンペプチドあるいは似非（えせ）科学と科学リテラシーについて」
小出隆規, *Peptide Newsletter Japan*, No. 70, 11-13 (2008).

• 招待講演

1. “コラーゲンの機能探索～コラーゲン結合蛋白質からのアプローチ～”, 大分大学先端医工学研究センターセミナー (大分), 2008年1月11日.
2. “コラーゲンとペプチド”, 日本ペプチド学会市民フォーラム 2008 (東京), 2008年11月1日.
3. “コラーゲン様ポリペプチドの機能と動態評価”, 芝浦工業大学先端工学研究機構シンポジウム (東京), 2008年12月13日.

• 国際会議

1. “Totally synthetic collagen-like gels by intermolecular folding of designed peptides”, Chisato M. Yamazaki, Shinichi Asada, Kouki Kitagawa, Takaki Koide, *30th European Peptide Symposium* (Helsinki, Finland), 2008年9月1～6日.

• 競争的資金

1. 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 「創薬を目指したコラーゲンのケミカルバイオロジー」 (研究代表, 平成 19-22 年度) .
2. 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 「細菌性コラゲナーゼの基質結合ドメインを用いた薬物送達システムの開発型研究」 (分担, 平成 20-22 年度) .
3. 特定課題 A (一般) 「コラーゲン様構造を基盤とした細胞内デリバリーツールの開発」 (研究代表, 平成 20 年度) .
4. 特定課題 B 「コラーゲンからの創薬研究」 (研究代表, 平成 20 年度) .

ケミカルバイオロジー研究室（中尾研究室）

研究レビュー

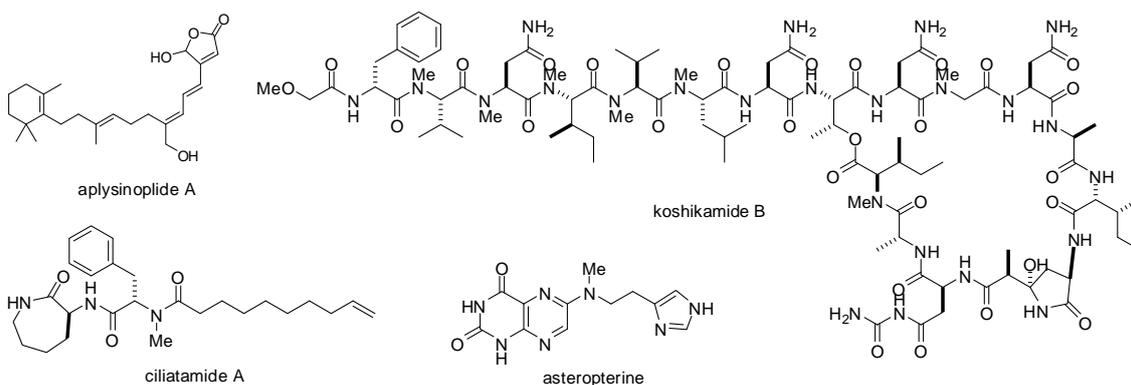
（１）海洋無脊椎動物の採集

九州地方（対馬、五島列島、天草、甞島）、伊豆諸島（三宅島）、および房総半島など日本周辺の各海域において、海綿動物、原索動物（ホヤ類）、腔腸動物（軟サンゴ類）を中心に海洋無脊椎動物約 200 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整した。



（２）海洋生物由来の生物活性物質の探索

海洋無脊椎動物（海綿 4 種）から合計 8 個の新規化合物を単離構造決定した。すなわち、海綿 *Aaptos ciliata* からは抗マラリア・抗リーシュマニア原虫活性を有する 3 種の新規リポペプチド ciliatamides 類を、*Theonella* 属の海綿からは細胞毒性物質として新規環状ペプチド koshikamide B を、海綿 *Aplysinopsis digitata* からは 3 種の新規 manoalides 誘導体



を、海綿 *Asteropus simplex* からは新規カテプシン B 阻害剤 asteropterin をそれぞれ得ることができた。

[5] *J. Nat. Prod.* 71, 469-472, (2008).

[1] *J. Org. Chem.* 73, 7889-7894, (2008).

[3] *J. Nat. Prod.* 71, 1089-1091, (2008).

[2] *Tetrahedron Lett.* 49, 4186-4188, (2008).

（３）強力な細胞毒性物質 kulokekahilide-2 の全合成と構造訂正

ハワイ産の軟体動物 *Philinopsis speciosa* から単離された kulokekahilide-2 について全合成を行い、構造訂正をするとともに構造-活性相関を明らかにした。

[6] *Tetrahedron Lett.* 49, 1163-1165, (2008).

（４）ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤 azumamides 類の生物活性

鹿児島県産の海綿 *Mycale izuensis* から単離した HDAC 阻害剤である azumamides 類について、HDAC の各サブタイプに対する阻害活性を調べるとともに、azumamide E について、マウス iPS 細胞を用いた *in vitro* 血管構築系を用いて血管新生阻害活性を調べ、顕著な活性を確認した。

[4] *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18, 2982-2984, (2008).

[出願特許 1]

研究業績

● 原著論文

1. Araki, T.; Matsunaga, S.; Nakao, Y.; Furihata, K.; West, L.; Faulkner, D. J.; Fusetani, N. Koshikamide B, a cytotoxic peptide lactone from a marine sponge *Theonella* sp. *J. Org. Chem.* **73**, 7889-7894, (2008).
2. Murayama, S.; Nakao, Y.; Matsunaga, S. Asteropterin, an Inhibitor of Cathepsin B, from the Marine Sponge *Asteropus simplex* *Tetrahedron Lett.* **49**, 4186-4188, (2008).
3. Ueoka, R.; Nakao, Y.; Fujii, S.; van Soest, R. W. M.; Matsunaga, S. Aplysinoplides A-C, Cytotoxic Manoalide Derivatives from the Marine Sponge *Aplysinopsis digitata* *J. Nat. Prod.* **71**, 1089-1091, (2008).
4. Nakao, Y.; Narazaki, G.; Hoshino, T.; Maeda, S.; Yoshida, M.; Maejima, H.; Yamashita, J. K. Evaluation of Antiangiogenic Activity of Azumamides by the *in vitro* Vascular Organization Model Using Mouse Induced Pluripotent Stem (iPS) Cells *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **18**, 2982-2984, (2008).
5. Nakao, Y.; Kawatsu, S.; Okamoto, C.; Okamoto, M.; Matsumoto, M.; Matsunaga, S.; van Soest, R. W. M.; Fusetani, N. Ciliatamides A-C, Bioactive Lipopeptides from the Deep-sea Sponge *Aaptos ciliata* *J. Nat. Prod.* **71**, 469-472, (2008).
6. Takada, Y.; Umehara, M.; Nakao, Y.; Kimura, J. Revised absolute stereochemistry of natural kulokekahilide-2, *Tetrahedron Lett.* **49**, 1163-1165, (2008).

● 国際シンポジウム

1. Nakao, Y. “Search for Chemical-“Epi”genetic Probes from Marine Invertebrates” Waseda-NUS Joint Symposium, Chemical Epigenomics -The fusion of Epigenetics, Stem Cell Biology and Chemical Biology. (主催)
2. Nakao, Y. “Marine Natural Products as Tool for Chemical Biology” The Second Waseda-NTU Symposium in Chemistry 2009.

- 出願特許

1. 米国仮出願特許：US 61/124,721

発明者：山下潤、中尾洋一

発明の名称：Evaluation of Antiangiogenic Activity of Azumamides by the *in vitro* Vascular Organization Model Using Mouse Induced Pluripotent Stem (iPS) Cells.

- 競争的資金

1. 科学研究費補助金 基盤研究(B)「幹細胞分化制御のケミカルバイオロジー」(研究代表、平成 19-21 年度) .
2. 東京応化科学技術振興財団「海洋天然化合物を用いたバイオプローブ分子の合成とケミカルバイオロジー研究への応用」(研究代表、平成 20 年度) .
3. 内藤記念特定研究助成金 (研究代表、平成 20 年度)

- 学内研究助成

1. 特定課題 A 研究助成「新規抗リーシュマニア剤の探索研究」(研究代表、平成 20 年度) .
2. 特定課題 B 研究助成「新規エピジェネティック治療薬の探索研究」(研究代表、平成 20 年度) .