

# アクティビティレポート2009

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

助手 瀬戸 啓介

#### 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

客員研究員 菊池 那明

日本学術振興会特別研究員(DC) 赤間 知子

#### 光物理化学研究室

准教授 井村 考平

□ 有機化学部門

化学合成法研究室

教授	中田 雅久
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
日本学術振興会特別研究員(DC)	松木 (大塚) 麻衣子

□ 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

浅野 茂隆

助手

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

小出 隆規

日本学術振興会特別研究員(DC)

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

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リン光有機ELの温度測定

ITO/NPD/CBP:Btp<sub>2</sub>Ir(acac) (15 wt%) /BALq/Alq<sub>3</sub>/ LiF-Al 構造をもつリン光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 532 nm レーザー光で測定した。三重項励起状態からの強いリン光を示す物質である Btp<sub>2</sub>Ir(acac)の 283 cm<sup>-1</sup>振動のアンチストークスとストークスラマンバンドが観測された。これらバンドの強度比から発光層の温度を決定した。400 mA の定電流で発光させた場合、温度は 89 °C で、熱電対で測定したガラス表面の温度 26 °C よりもかなり高い温度であった。

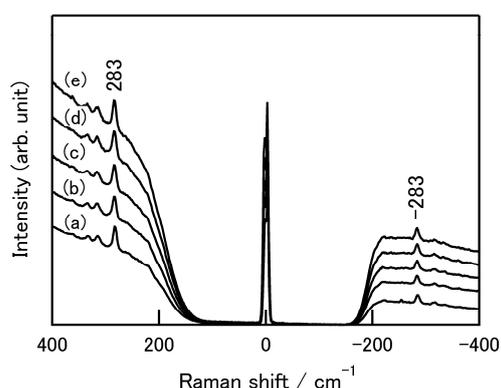


図 1. ストークス・アンチストークスラマン散乱。励起レーザー光波長は 532 nm。発光ダイオードの電流は、(a) 0, (b) 100, (c) 200, (d) 300, (e) 400 A/m<sup>2</sup>。

(2) 化学ドーピングした有機半導体のラマンスペクトル

化学ドーピングは、有機化合物から電子を引き抜いたり、電子を供与する方法として知られている。有機発光ダイオードの電子輸送層にドナードーピングすることにより、電子輸送層の電気伝導度が大きくなり、デバイスの電力効率が向上する。アルカリ金属を電子輸送材料 (Bphen, BCP, Alq<sub>3</sub>) と共蒸着し、ラマンスペクトルを測定した。図 2 にドーピングした BCP のラマンスペクトルを示した。アルカリ金属をドーピングすると、アニオンやジアニオンが生成した。炭酸セシウムを共蒸着した場合にも、アニ

オン種が生成することがわかった。炭酸セシウムは熱分解してセシウムドーピングが起こると考えられる。

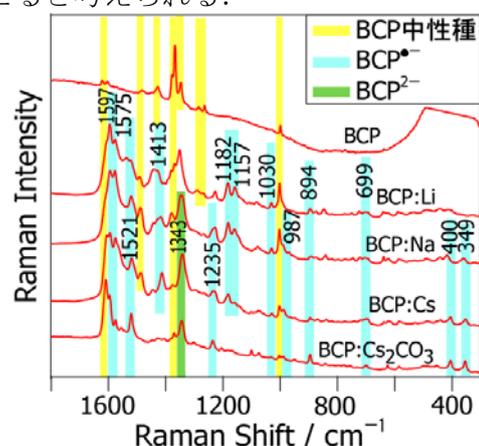


図 2. BCP とドナードーピングした BCP のラマンスペクトル。励起光波長、532 nm。

(3) 有機半導体単結晶の偏光ラマンスペクトル

有機薄膜トランジスタで使用されている多結晶薄膜における結晶ドメインの結晶軸配向を評価するための基礎として、テトラセン単結晶と銅フタロシアニンβ型単結晶の偏光ラマンスペクトルを研究した。銅フタロシアニン結晶 (単斜晶系, 空間群 P2<sub>1</sub>/n, Z = 2) では、*b* 軸に平行な直線偏光で励起して、*b* 軸に平行な偏光成分をもつラマン散乱光を観測したスペクトルを図 3 に示した。結晶の A<sub>g</sub> と B<sub>g</sub> 振動の分裂は観測されず、これらのバンドが重なっているとして、気体分子配向モデルを仮定して解析し、5 本の a<sub>1g</sub> バンド、5 本の b<sub>1g</sub> バンド、6 本の b<sub>2g</sub> バンドのラマンテンソル成分を決定した。

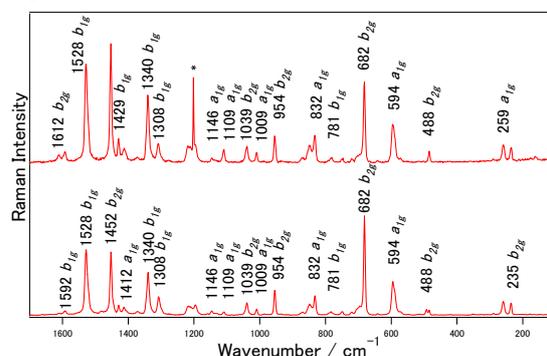


図 3. 銅フタロシアニンβ型単結晶の偏光ラマンスペクトル。励起光波長、532 nm。

## 研究業績

### ● 原著論文

1. "Synthesis and Properties of Stable 1,2-Bis(metallocenyl)disilenes: Novel d- $\pi$  Conjugated Systems with a Si=Si Double Bond"  
(A. Yuasa), (T. Sasamori), Y. Hosoi, Y. Furukawa, and (N. Tokitoh)  
*Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **82**(7), 793–805 (2009).

### ● 総説, 単行本など

1. 「赤外分光による有機デバイスのキャリアに関する研究」  
古川行夫  
応用物理学会有機分子・バイオエレクトロニクス分科会会誌, **20**(4), 227–232 (2009).
2. 日本分光学会編, 「赤外・ラマン分光法」, 分光測定入門シリーズ 6, 講談社サイエンティフィク, 東京, pp. 1–62, 69–120, 2009年.

### ● 依頼講演

1. 「有機 EL のラマン・赤外分光分析」  
日本化学会第 89 春季年会, 日本大学船橋キャンパス (船橋), 2009 年 3 月.
2. 「IR・ラマン分光法による有機薄膜の構造解析」  
2009 年度高分子表面研究会, 東京理科大学 (東京), 2009 年 10 月 30 日.
3. 「研究開発と IR 分光」  
第 31 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), 2009 年 12 月 4 日.

### ● 受賞

1. 日本化学会 BCSJ 賞, 古川行夫, 2009 年 7 月.
2. 日本分光学会年次講演会若手ポスター賞, 瀬山耕平, 2009 年 11 月.
3. 日本分光学会年次講演会若手講演賞, 瀬戸啓介, 2009 年 11 月.
4. 第 27 回応用物理学会講演奨励賞, 田中祐美子, 2009 年 11 月

### ● 競争的資金

1. 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)
2. グローバル COE「実践的的化学知」教育研究拠点 (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、これまでに提案してきた分割統治(DC)電子相関法をより高精度な電子相関理論である CCSD(T)法に拡張した。その結果、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)。

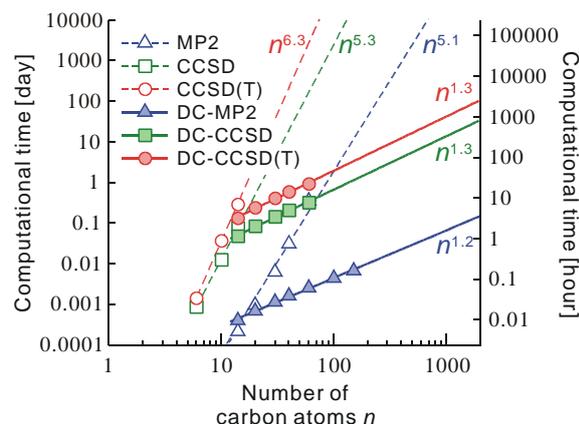


図 1. DC-CCSD 法と従来法の計算時間の比較。

10. *J. Chem. Phys.*, **131**, 114108 (2009).

### (2) 弱い相互作用を扱うための DFT 法の開発

DFT 法は、比較的高精度に大規模系を計算できる方法であるが、標準的な交換相関汎関数では、分散力を記述できないという問題があった。本研究では、局所応答近似に基づいて分散力を非経験的に算出する LRD 法を考案し、弱い相互作用の高精度かつ効率的な計算を可能にした。

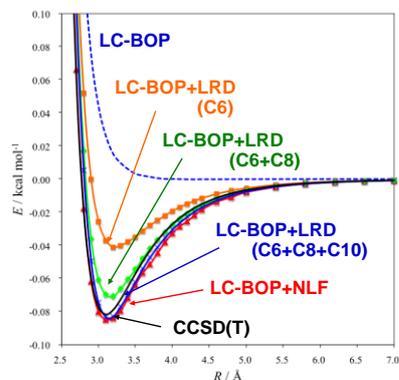


図 2. LRD 法と従来法による Ne ダイマーのポテンシャル曲線の比較。

11. *J. Chem. Phys.*, **131**, 224104 (2009)

### (3) 非断熱分子理論の発展

本研究では、これまでに開発してきた電子・核軌道(NOMO)理論に対して、DFT法を適用するために電子・核相関汎関数を開発した。さらに、振動結合状態で有名な  $H^+(NH_3)_2$  に適用し、その有用性を確かめた(図 3)。

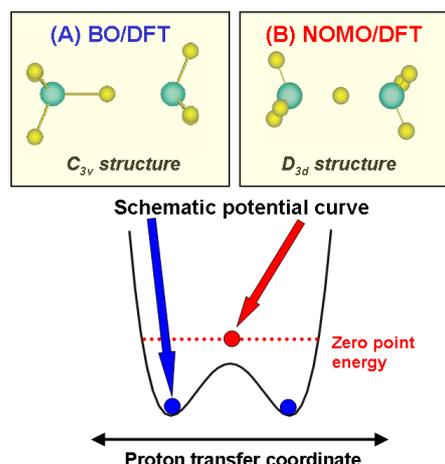


図 3.  $H^+(NH_3)_2$  におけるプロトン移動のポテンシャル曲線と NOMO/DFT 法と従来法の最適化構造の比較。

9. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **82**, 1133 (2009).

### (4) 縮退励起状態に対する凍結軌道解析

本研究では、縮退系の励起状態分裂を凍結軌道解析(FZOA)を用いて検討した。DFT, HF およびそのハイブリッドでは、A 項の軌道エネルギー差(バンドギャップ)に大きな違いがあるが、B, C 項の寄与により最終的なエネルギー準位が近づくことが明らかとなった(図 4)。

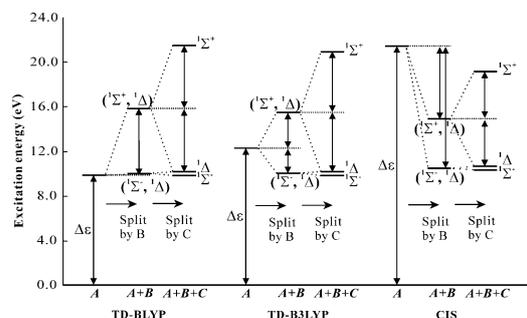


図 4. CO 分子の励起エネルギー分裂の模式図。

8. *Chem. Lett.*, **38**, 528 (2009).

## 研究業績

### • 原著論文

1. “UV-visible,  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopic studies on the interaction between protons or alkaline earth metal ions and the benzoate ion in acetonitrile”  
M. Hojo, T. Ueda, M. Ike, M. Kobayashi, H. Nakai  
*J. Mol. Liquids*, **145** (3), 152–157 (2009).
2. “Implementation of divide-and-conquer (DC) electronic structure code to GAMESS program package”  
M. Kobayashi, T. Akama, H. Nakai  
*J. Comput. Chem. Jpn.*, **8** (1), 1–12 (2009) (**Paper Award**).
3. “Density functional study for sugar-base correlation of nucleoside cytidine and its fragments”  
S. Saha, F. Wang, T. Tsuchimochi, A. Nakata, Y. Imamura, H. Nakai  
*Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **82** (2), 187–195 (2009).
4. “Dual-level hierarchical scheme for linear-scaling divide-and-conquer correlation theory”  
M. Kobayashi, H. Nakai  
*Int. J. Quant. Chem.*, **109** (10), 2227–2237 (2009).
5. “One-body energy decomposition schemes revisited: Assessment of Mulliken-, grid-, and conventional energy density analyses”  
Y. Kikuchi, Y. Imamura, H. Nakai  
*Int. J. Quant. Chem.*, **109** (11), 2464–2473 (2009).
6. “Electronic temperature in divide-and-conquer electronic structure calculation revisited: Assessment and improvement of self-consistent field convergence”  
T. Akama, M. Kobayashi, H. Nakai  
*Int. J. Quant. Chem.*, **109** (12), 2706–2713 (2009).
7. “Quantitative approach to the understanding of catalytic effect of metal oxides on the desorption reaction of  $\text{MgH}_2$ ”  
H. Hirate, Y. Saito, I. Nakaya, H. Sawai, H. Yukawa, M. Morinaga, T. Baba, H. Nakai  
*Int. J. Quant. Chem.*, **109** (12), 2793–2800 (2009).
8. “Extension of frozen orbital analysis to the Tamm-Dancoff approximation to time-dependent density functional theory”  
Y. Imamura, T. Baba, H. Nakai  
*Chem. Lett.*, **38** (6), 528–529 (2009).
9. “Extension of density functional theory to nuclear orbital plus molecular orbital theory: Self-consistent field calculations with the Colle-Salvetti electron-nucleus correlation functional”  
Y. Imamura, Y. Tsukamoto, H. Kiryu, H. Nakai  
*Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **82** (9), 1133–1139 (2009) (**Selected Paper**).

10. “Divide-and-conquer-based linear-scaling approach for traditional and renormalized coupled cluster methods with single, double, and noniterative triple excitations”  
M. Kobayashi, H. Nakai  
*J. Chem. Phys.*, **131** (11), 114108 1–9 (2009).
11. “Density functional method including weak interactions: dispersion coefficients based on the local response approximation”  
T. Sato, H. Nakai  
*J. Chem. Phys.*, **131** (22), 224104 1–12 (2009) (**Top 20 Most Downloaded Articles–December 2009; Editor’s Choice–2009**).

- 総説・著書

1. 「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』*, 76–77 (2009).
2. 「化学の領域を広げる巨大分子の電子状態計算」  
小林正人, 中井浩巳  
*化学*, **64** (1), 38–42 (2009).
3. “Rules for excited states of degenerate systems: Interpretation by frozen orbital analysis”  
H. Nakai  
pp. 363–395 in *Advances in the Theory of Atomic and Molecular Systems: Conceptual and Computational Advances in Quantum Chemistry’ Progress in Theoretical Chemistry and Physics*, P. Piecuch, J. Maruani, G. Delgado-Barrio, S. Wilson (Eds.) (Springer, 2009).

- 招待講演（国際会議）

1. “Density functional study on core excitation and weak interaction”, H. Nakai, *The 3<sup>th</sup> Japan-Czech-Slovak Symposium on Theoretical and Computational Chemistry*, (Bratislava, Slovakia), September 9–12, 2009.
2. “Novel approaches for core excitations and weak interactions in density functional theory”, H. Nakai, *14<sup>th</sup> Quantum Systems in Chemistry and Physics (QSCP-XIV)*, (Escorial, Castilia, Spain), August 13–18, 2009.
3. “WFT and DFT study on weakly interacting systems”, H. Nakai, *The 4th Asian Pacific Conference on Theoretical & Computational Chemistry (APCTCC-4)*, Legend Water Chalets (Port Dickson, Malaysia), December 21–23, 2009.

## ● 招待講演（国内学会・シンポジウム）

1. “分割統治法に基づく次世代理論化学計算手法の開発”，中井浩巳，スーパーコンピュータワークショップ2009『次世代理論化学の新展開と超並列計算への挑戦』，岡崎コンファレンスセンター(岡崎)，2009年1月19~21日。
2. “TDDFT：量子化学的アプローチの現状と今後”，中井浩巳，次世代スーパーコンピュータプロジェクト ナノ分野グランドチャレンジ研究開発 ナノ統合拠点物性科学WG連続研究会『TDDFT：光応答計算の基礎，応用と展開』，キャンパス・イノベーションセンター東京(東京)，2009年3月18日。
3. “分割統治(DC)電子状態計算法の開発と GAMESS への実装”，中井浩巳，量子化学研究協会シンポジウム「革新的量子化学の展開」，キャンパスプラザ京都(京都)，2009年5月1日。
4. “表面反応系に対する量子化学計算の最近の発展”，中井浩巳，次世代スーパーコンピュータプロジェクト ナノ分野グランドチャレンジ研究開発 ナノ統合拠点分子科学WG物性科学WG共同連続研究会『燃料電池(その3)』，東京大学 山上会館(東京)，2009年11月16~17日。
5. “非経験的シミュレーションの高速化手法の開発”，中井浩巳，自然科学研究機構連携プロジェクト「自然科学に於ける階層と全体」シンポジウム，TKP 熱海研修センター(静岡)，2009年12月24~25日。

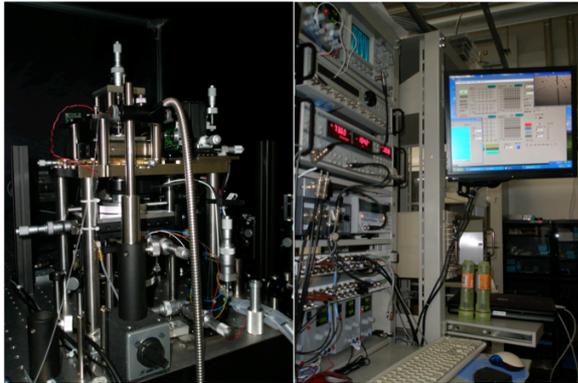
## ● 競争的資金

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 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19-23年度）

## 研究レビュー

### （１）非線形近接場顕微装置の製作

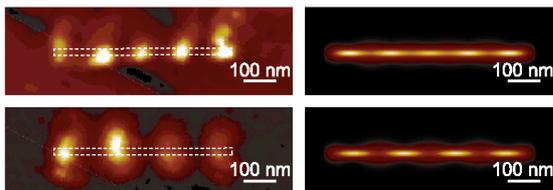
回折限界を越える空間分解能を有する近接場光学顕微鏡を自作し、これにフェムト秒パルス光源を組み合わせて非線形近接場光学顕微鏡を製作した。時間分解能，空間分解能をそれぞれ 100 fs，50 nm と決定した。



近接場光学顕微鏡（左）と制御装置（右）

### （２）プラズモン波動関数の可視化

金ナノ構造体の光学特性を近接場光学顕微鏡により研究した。ナノ構造体の近接場透過スペクトルは、可視から近赤外域に吸収帯を示し顕著なサイズ・形状依存性を示した。拡張ミー計算結果との比較から、吸収帯をプラズモン共鳴に帰属した。共鳴波長で観察した近接場二光子励起像は、特徴的な空間構造を示した。光状態密度計算との比較から、可視化される空間構造を励起波長に共鳴するプラズモン波動関数に帰属した。



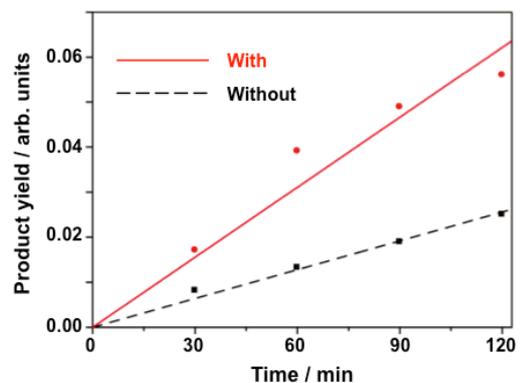
金ナノロッドの近接場光学像（左）と光状態密度計算の結果（右）。上は波長 780 nm，下図は波長 900 nm.

### （３）鎖状連結ナノ構造体の分光研究

貴金属ナノ粒子が鎖状に連結した構造体は、それぞれのナノ粒子に励起されるプラズモンが相互作用し特異な光学特性を示すことが期待される。特に、ナノ粒子の内部と外部とで元素成分が異なるコアシェル構造では、粒子間に加えて粒子内でのプラズモン相互作用もともなうため、新規な特性が期待される。本年度は、コアシェル微粒子の合成を進めると共に、一般化ミー計算による光学特性の研究を行った。

### （４）プラズモン光電場の化学反応への応用

フォトクロミック分子（ジアリールエテン）における二光子誘起反応のプラズモン光増強場の影響について研究した。フォトクロミック分子を含む溶液と、フォトクロミック分子と（プラズモン光電場を誘起する）金ナノロッドを含む混合溶液を別々に調整し、フェムト秒近赤外光パルスによる二光子反応の照射時間依存性を測定した。反応速度の比較から、プラズモン光電場による反応速度の増大を確認した。



フォトクロミック分子二光子誘起反応の照射時間依存性。プラズモン光電場：あり（実線），なし（破線）。

## 論文・総説・その他

### ● 原著論文

1. K. Imura, H. Okamoto, “Properties of photoluminescence from single gold nanorods induced by near-field two-photon excitation”, *J. Phys. Chem. C* **113**, 11756-11759 (2009).
2. K. Imura, Y. C. Kim, S. Y. Kim, D. H. Jeong, H. Okamoto, “Two-photon imaging of localized optical fields in the vicinity of silver nanowires using a scanning near-field optical microscope”, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **11**, 5876-5881 (2009).
3. Y. Jiang, N. N. Horimoto, K. Imura, H. Okamoto, K. Matsui, R. Shigemoto, Bio-imaging with two-photon induced luminescence from gold triangular nanoplates and nanoparticle aggregates, *Adv. Mater.* **21**, 2309-2313 (2009).

### ● 総説など

1. H. Okamoto, K. Imura, Near-field optical imaging of enhanced electric fields and plasmon waves in metal nanostructures, *Prog. Surf. Sci.* **84**, 199-229 (2009).
2. 岡本裕巳, 井村考平, “増強電場の空間分布と波動関数の近接場イメージング”, *機能材料*, **29**, 49-55 (2009).
3. H. Okamoto, K. Imura, “Near-field optical imaging of localized plasmon resonances in metal nanoparticles”, *Molecular Nano Dynamics, Volume I: Spectroscopic Methods and Nanostructures*, eds. H. Fukumura, M. Irie, Y. Iwasawa, H. Masuhara, K. Uosaki, Wiley-VCH, Weinheim, pp. 39-54 (2009).

### ● 招待・依頼講演

1. 井村考平, 岡本裕巳, 「近接場光学顕微鏡による局在プラズモンの研究」, 応用物理学会シンポジウム「プラズモニクスと分子制御」, 神奈川, 2010年3月.
2. 井村考平, 岡本裕巳, 「プラズモニック物質のナノ分光研究」, 理研シンポジウム/第1回日本分光学会ナノ分光部会シンポジウム「SPMを用いたナノ分光及びセンシング技術」, 和光, 2009年11月.
3. K. Imura, H. Okamoto, “Optical imaging of plasmon wavefunctions and optical fields in noble metal nanostructures”, Japan-Taiwan Symposium, Taiwan, March 2010.
4. K. Imura, H. Okamoto, “Visualization of plasmonic wavefunctions and optical fields using near-field optical microscope”, The 7th Asia-Pacific Conference on Near-Field Optics, Jeju, Korea, November 2009.

5. K. Imura, H. Okamoto, “Near-field optical imaging of plasmonic nanostructures,” Japan-Korea Symposium on Molecular Science 2009 “Chemical Dynamics in Materials and Biological Molecular Sciences”, Awaji, Japan, July 2009.

● **競争的資金**

1. 科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 さきがけ研究「プラズモニック物質の波動関数の光制御とその応用」(研究代表, 平成 19-22 年度) .
2. 文部科学省 科学研究費補助金 基盤研究 A 「ナノ微粒子系の波動関数と励起状態の動的挙動」(分担, 平成 18-21 年度)
3. 文部科学省 科学研究費補助金 特定領域研究 「近接場顕微分光法に基づく光反応場の動的可視化・制御」(分担, 平成 19-22 年度)
4. 光科学技術振興財団 平成 21 年度研究助成金 「ナノボイド構造におけるプラズモン励起に関する研究」, (研究代表, 平成 21 年度)

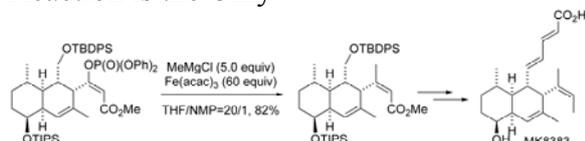
● **学内研究助成**

1. 特定課題 研究助成 「ナノボイド構造を用いた高感度分子検出」(研究代表, 平成 21 年度)

# 化学合成法研究室 (中田研究室)

## 研究レビュー

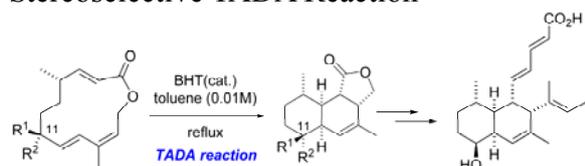
### (1) Asymmetric Total Synthesis of MK8383: The Iron-mediated Coupling Reaction is the Only



側鎖のメチル基導入のカップリング反応において鉄触媒が唯一有効である事を見出し、MK8383の世界初全合成を達成。

*Tetrahedron Lett.* **50**, 232–235 (2009).

### (2) Alternative Synthetic Approach for (+)-Phomopsidin via the Highly Stereoselective TADA Reaction

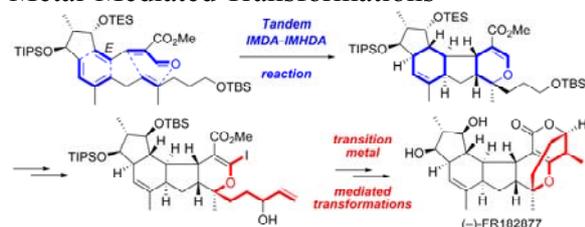


R<sup>1</sup>=OTIPS, R<sup>2</sup>=H: 63%, dr= 2:1 (previous work)  
R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=OTIPS: 86%, dr=16:1 (this work)

C11位の立体配置が渡環型 Diels-Alder 反応の立体選択性と密接に関係していることを見出し、収率と立体選択性の大幅な向上を果たし、(+)-phomopsidinの改良不斉全合成の新ルート開発に成功した。

*Tetrahedron* **65**, 888–895 (2009).

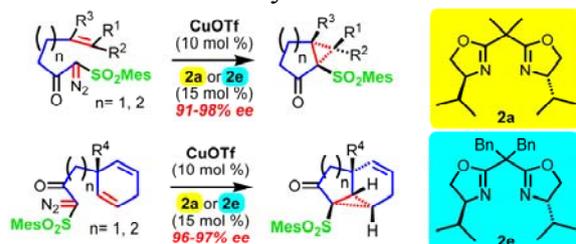
### (3) Total Synthesis of (-)-FR182877 through the Tandem IMDA-IMHDA Reaction and the Stereoselective Transition Metal-Mediated Transformations



ワンポット連続[4+2]型反応による鎖状化合物からのA-D環構築と分子内溝呂木-Heck反応による高歪七員環構築に基づく(-)-FR182877の不斉全合成。

*Angew. Chem., Int. Ed.* **48**, 2580–2583 (2009).

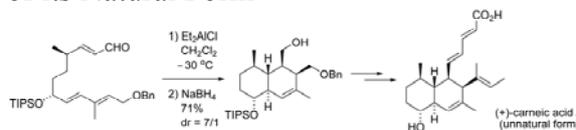
### (4) Development of Catalytic Asymmetric Intramolecular Cyclopropanation for $\alpha$ -Diazo- $\beta$ -Keto Sulfones and Applications to Natural Product Synthesis



$\alpha$ -Diazo- $\beta$ -Keto Sulfonesの合成法と触媒的不斉分子内シクロプロパン化反応の開発とその天然物合成への活用に関する personal review.

*Synlett* **76**, 1695–1712 (2009).

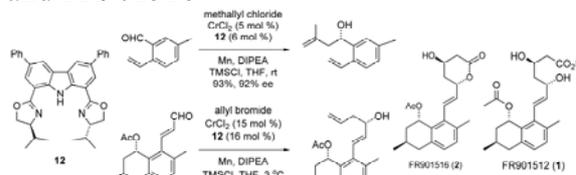
### (5) Asymmetric Total Synthesis of (+)-Carneic Acid A and Structure Revision of its Natural Form



立体選択的分子内 Diels-Alder 反応によるトランスデヒドロデカリン骨格の構築を基軸とする(+)-carneic acid Aの世界初不斉全合成と絶対配置の訂正。

*Tetrahedron Lett.* **50**, 5372–5375 (2009).

### (6) Structure Elucidation and Enantioselective Total Synthesis of the HMG-CoA Reductase Inhibitors, FR901512 and FR901516



独自に開発した触媒的不斉野崎-檜山アリル化、メタリル化反応を活用したHMG-CoA還元酵素の強力な阻害剤、FR901512, FR901516の世界初エナンチオ選択的不斉全合成と構造決定の review.

*Synthesis*, 3694–3707 (2009).

## 研究業績

### • 原著論文

1. “Asymmetric Total Synthesis of MK8383: The Iron-mediated Coupling Reaction is the Only Effective Method for the Construction of the (Z)-Trisubstituted Side-chain Alkene”  
Hayashi, N.; Nakada, M.  
*Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 232–235.
2. “Alternative Synthetic Approach for (+)-Phomopsidin via the Highly Stereoselective TADA Reaction”  
Hayashi, N.; Suzuki, T.; Usui, K.; Nakada, M.  
*Tetrahedron* **2009**, *65*, 888–895.
3. “Total Synthesis of (–)-FR182877 through the Tandem IMDA-IMHDA Reaction and the Stereoselective Transition Metal-Mediated Transformations”  
Tanaka, N.; Suzuki, T.; Matsumura, T.; Hosoya, Y.; Nakada, M.  
*Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2580–2583.
4. “Development of Catalytic Asymmetric Intramolecular Cyclopropanation for  $\alpha$ -Diazo- $\beta$ -Keto Sulfones and Applications to Natural Product Synthesis”  
Honma, M.; Takeda, H.; Takano, M.; Nakada, M.  
*Synlett* **2009**, 1695–1712 (Accounts).
5. “Asymmetric Total Synthesis of (+)-Carneic Acid A and Structure Revision of its Natural Form”  
Yamakoshi, S.; Hayashi, N.; Suzuki, T.; Nakada, M.  
*Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5372–5375.
6. “Structure Elucidation and Enantioselective Total Synthesis of the HMG-CoA Reductase Inhibitors, FR901512 and FR901516”  
Inoue, M.; Nakada, M.  
*Synthesis*, **2009**, 3694–3707.

### • 解説

1. 「野崎 - 檜山 - 岸 (NHK) 反応有機クロム化合物の調製と反応」  
中田雅久  
化学と教育、**2009**, *57*(9), 410-411.
2. 「抗腫瘍性化合物 FR182877 の不斉全合成」  
中田雅久  
ファルマシア、**2009**, *45*, (5), 451–456.

### • 招待講演

1. 「有用な生物活性多環式天然物の精密不斉全合成に関する研究」, 中田雅久, 第

95 回有機合成シンポジウム (東京) 2009 年 6 月.

2. 「生物活性多環式天然物の不斉全合成」, 中田雅久, 中外製薬株式会社御殿場研究所学術講演会, 2009 年 7 月.
3. 「有用な生物活性天然物の精密不斉全合成に関する研究」, 中田雅久, アステラス製薬株式会社化学研究所学術講演会, 2009 年 7 月.

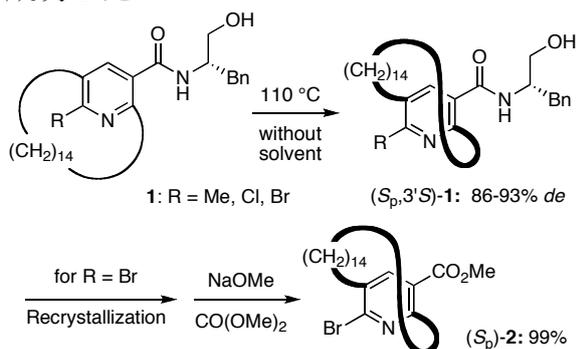
● 学会・シンポジウム関係

1. 有機合成化学協会関東支部常任幹事・監事
2. 第 57 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム (2009 年 5 月 9 日, 10 日, 西早稲田キャンパス) 実行委員長

## 研究レビュー

## (1) 異性化晶出法を用いる[14](2,5)ピリジノファンの面不斉立体制御

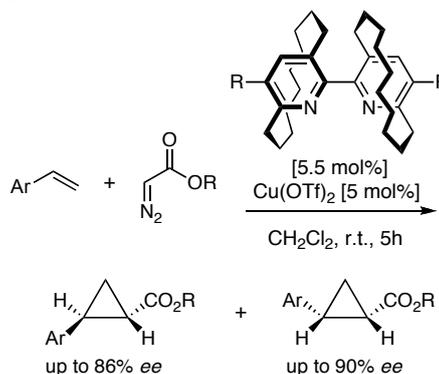
長い炭素架橋鎖を有する[13]-および[14]-(2,5)ピリジノファンの様々な誘導体を合成し、異性化晶出に適合する化合物の探索とその効率的な面不斉立体制御について検討した。その結果、[13](2,5)ピリジノファンでは異性化晶出に適した化合物を確認できなかったが、架橋鎖が一炭素長い[14](2,5)ピリジノファン誘導体 **1** で異性化晶出に適した化合物を見だし、ピリジン環 6 位のメチル体、クロロ体、ブromo体においては 86-93% *de* で面不斉の立体制御が可能であることを明らかにした。また、特にブromo体の異性化に関する速度論的な解析を行った結果、その面不斉は異性化晶出法が確立している[10](2,5)ピリジノファンとほぼ同程度の安定性を有していることが明らかとなった。さらにキラル補助基の除去が効率的に進行し、面不斉のみを有する (*S*)-**2** の合成に成功した。



## (2) ビピリジノファン触媒の創製と不斉シクロプロパン化への応用

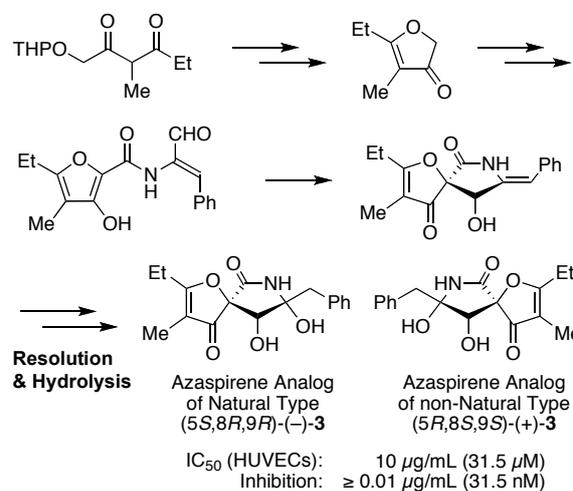
C<sub>2</sub> 対称を有する面不斉ビピリジン合成し、銅触媒によるシクロプロパン化の不斉配位子としてどのような不斉誘導機能を示すか、検討を行った。その結果、様々なスチレン誘導体とジア

ゾ酢酸エステルとのシクロプロパン化反応において、トランス体が最大 86% *ee*、シス体が最大 90% *ee* で得られることを見いだした。



## (3) 血管新生抑制剤 azaspirene モデル分子の合成とその生物活性

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** の効率合成法について検討するとともに、ヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVECs) における管腔形成抑制効果について活性試験を行った。その結果、両鏡像異性体とも IC<sub>50</sub> 値が 10 μg/ml (31.5 μM) と互いにほぼ同等の値を示し、両鏡像異性体にそれぞれ血管新生抑制作用が確認された。



## 研究業績

### ● 原書論文

1. “Synchronized stereocontrol of planar chirality by crystallization-induced asymmetric transformation”  
N. Kanomata, G. Mishima, J. Onozato,  
*Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 409-412.
2. “Synthesis of planar-chiral bridged bipyridines and terpyridines by metal-mediated coupling reactions of pyridinophanes”  
N. Kanomata, J. Suzuki, H. Kubota, K. Nishimura, T. Enomoto  
*Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2740-2743.

### ● 国際学会

1. “Planar-chiral Pyridinophane: A Fascinating “Less Developed” Chiral Source for Asymmetric Reactions”  
N. Kanomata, R. Sakaguchi, K. Nishimura, H. Kubota, K. Kimura,  
2nd NTU- Waseda University Joint Symposium in Chemistry 2009, Singapore, March, 2009.
2. “Planar-chiral pyridinophanes as new synthetic tools for enantioselective cyclopropanation reactions”  
N. Kanomata,  
22nd International Congress of Heterocyclic Chemistry, St. John’s in Canada, August, 2009.
3. “Catalytic cyclopropanation reactions via pyridinium ylides generated from coppercarbenoid complexes”  
H. Tanaka, N. Kanomata,  
22nd International Congress of Heterocyclic Chemistry, St. John’s in Canada, August, 2009.
4. “Substituent effects on rope-skipping isomerization of planar-chiral parapyridinophanes”  
Y. Ueda, K. Kimura, N. Kanomata,  
22nd International Congress of Heterocyclic Chemistry, St. John’s in Canada, August, 2009.
5. “Enantioselective Catalytic Cyclopropanation via Planar-Chiral Pyridinium Ylides Generated from Copper Carbenoid Complexes”  
H. Tanaka, N. Kanomata,  
The 11th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry, Kyoto, November, 2009.

### ● 競争的資金

1. 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)
2. 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)
3. 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業, 「生物学・化学・情報科学融合のための

戦略的先進理工学研究基盤の形成」(研究分担, 平成 21-25 年度)

● 学内研究助成

1. 特定課題研究助成費 (重点助成), 「様々な長さの架橋鎖を持つ面不斉ピリジンの高度立体制御」(代表者, 平成 21-22 年度)

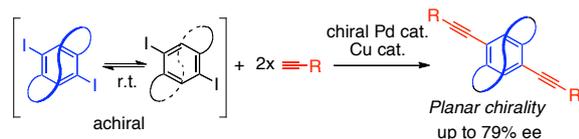
## 反応有機化学研究室（柴田研究室）

### 研究レビュー

#### (1) 不斉 Sonogashira カップリングによるキラルパラシクロファン合成

パラジウム触媒によるクロスカップリングは、有機合成化学において、最も重要な炭素-炭素結合生成反応のひとつであり、不斉反応への展開も数多く報告されている。その中で末端アルキンとアリールハライドの  $C_{sp}-C_{sp^2}$  カップリングである Sonogashira 反応は、アルキニル基の導入のために汎用される反応である。

本研究では、室温では長い架橋鎖部分がフリップし不斉を持たないジヨードパラシクロファンに対し、キラル Pd 触媒を用いることにより「つかえ棒」のように2つの剛直なアルキニル基を導入することで面不斉の創製に成功した。本反応は、エナンチオ選択的不斉 Sonogashira カップリングの最初の例である。一方合成的側面としては、パラシクロファン類の不斉合成の新アプローチであり、かつこれまで報告されているエナンチオ選択的な反応の中で、最も高い不斉収率を達成した。



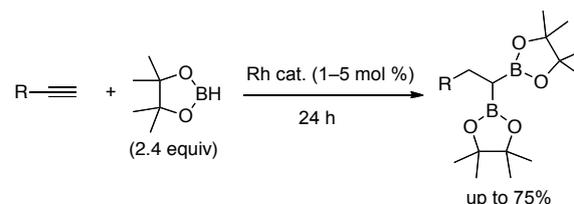
1. *Chem. Commun.* **2009**, 1870-1872.

#### (2) 連続的ヒドロホウ素化反応による1,1-アルキルジボロン酸エステル合成

これまでに数多くの有機ホウ素化合物の合成法が報告され、合成中間体として活用されてきた。しかし、一つの炭素上に二つのホウ素原子が置換した1,1-アルキルジボロン化合物の報告例は少ない。なかでも、安定なホウ酸エステル部位を有する類縁体の効率的合成法は知られていなかった。

本研究では、ロジウム触媒を用いる末端アルキン類の連続的ヒドロホウ素化反

応に着目した。触媒として塩化ロジウム錯体を用い、様々な末端アルキンのヒドロホウ素化反応を行ったところ、目的の1,1-アルキルジボロン酸エステルを選択的に良好な収率で得ることに成功した。

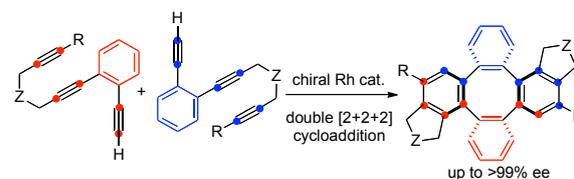


3. *Synlett* **2009**, 1331-1335.

#### (3) 分子間、分子内の連続的[2+2+2]付加環化反応によるテトラフェニレン合成

テトラフェニレンとは、4つのベンゼンが全てオルト位で連結した環状化合物である。中心部分のオクタテトラエン骨格は、剛直な鞍型構造であり、ベンゼン環上への置換基の導入によりキラル化合物となり、新規な光学活性  $\pi$  電子共役系化合物として期待されている。

本研究では、ベンゼン環のオルト位にエチニル基と1,6-ジイン部分を有するトリインを基質として用い、キラル Rh 触媒存在下反応させた。その結果、最初に分子間で1,6-ジイン部分とエチニル基が反応し、引き続き分子内で未反応のエチニル基と1,6-ジインが反応することにより、連続的 [2+2+2]付加環化反応が進行し、キラルな置換テトラフェニレン化合物が高不斉収率で得られた。本法は、新規かつ簡便なテトラフェニレン骨格構築法であるのみならず、初めての高エナンチオ選択的な合成例である。



5. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8066-8069.

## 研究業績

### • 原著論文

1. “The first asymmetric Sonogashira coupling for the enantioselective generation of planar chirality in paracyclophanes”  
Kanda, K.; Koike, T.; Endo, K.; Shibata, T.  
*Chem. Commun.* **2009**, 1870-1872.
2. “Cationic Ir(I)-Catalyzed  $sp^3$  C-H Bond Alkenylation of Amides with Alkynes”  
Tsuchikama, K.; Kasagawa, M.; Endo, K.; Shibata, T.  
*Org. Lett.* **2009**, *11*, 1821-1823.  
本論文は、*Synfacts* (Highlights in Current Synthetic Organic Chemistry), **2009**, 782 で紹介されました。
3. “Synthesis of 1,1-Organodiboronates via Rh(I)Cl-Catalyzed Sequential Regioselective Hydroboration of 1-Alkynes”  
Endo, K.; Hirokami, M.; Shibata, T.  
*Synlett* **2009**, 1331-1335.
4. “Enantioselective Synthesis of Chiral Tripodal Cage Compounds by [2+2+2] Cycloaddition of Branched Triynes”  
Shibata, T.; Uchiyama, T.; Endo, K.  
*Org. Lett.* **2009**, *11*, 3906-3908.  
本論文は、*Synfacts* (Highlights in Current Synthetic Organic Chemistry), **2009**, 1364 で紹介されました。
5. “Catalytic Enantioselective Synthesis of Chiral Tetraphenylenes: Consecutive Inter- and Intramolecular Cycloadditions of Two Triynes”  
Shibata, T.; Chiba, T.; Hirashima, H.; Ueno, Y.; Endo, K.  
*Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8066-8069.  
本論文は、同誌のVIP (Very Important Paper)に選定されました。さらに同誌の Highlights でも紹介されました。
6. “Iridium-Catalyzed Selective Synthesis of 4-Substituted Benzofurans and Indoles via Directed Cyclodehydration”  
Tsuchikama, K.; Hashimoto, Y.; Endo, K.; Shibata, T.  
*Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2850-2854.  
本論文は、*Synfacts* (Highlights in Current Synthetic Organic Chemistry), **2010**, 153 で紹介されました。

### • 論説・総説

1. “二酸化炭素を炭素源とする穏和な触媒反応開発”  
遠藤 恆平  
*有機合成化学協会誌 (Review de Debut)*, **2009**, *67*, 651-652.

• 招待講演

1. “Enantioselective Synthesis of Axially Chiral Polyaryls using Ir-catalyzed [2+2+2] Cycloaddition”  
柴田 高範  
2nd NTU-Waseda Seminar (シンガポール, シンガポール), 2009年3月13日.
2. “Enantioselective Synthesis of Chiral Multicyclic Compound by [2+2+2] Cycloaddition”  
柴田 高範  
The Symposium on Chiral Science & Technology: Mesochemistry & Chemical Wisdom (東京、日本), 2009年9月24日.
3. “Enantioselective Synthesis of Chiral Multicyclic Compounds by Ir or Rh-Catalyzed Cycloadditions”  
柴田 高範  
RWTH Aachen University, (アーヘン, ドイツ), 2009年11月30日.
4. “Enantioselective Synthesis of Chiral Multicyclic Compounds by Ir or Rh-Catalyzed Cycloadditions”  
柴田 高範  
Köln University (ケルン, ドイツ), 2009年12月2日
5. “Enantioselective Construction of New Cyclic Chiral Skeletons Using [2+2+2] Cycloaddition”  
柴田 高範  
Catalysis and Fine Chemicals 2009 (ソウル、韓国), 2009年12月17日.
6. “Development of Metal-Linked Molecular Catalyst”  
遠藤 恒平  
International Symposium on Chiral Compounds and Special Polymers (CCSP) (哈爾濱, 中国), 2009年7月13~16日.
7. “複核金属分子触媒の設計：等価な反応活性点の同時多発制御”  
遠藤 恒平  
若手研究者のためのセミナー, 有機合成化学協会関東支部, 2009年12月12日

• 国際会議

1. “Chiral Ir and Rh Complex-Catalyzed Cycloaddition for the Synthesis of Chiral Multicyclic Compounds”  
柴田 高範, 土釜 恭直  
15th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 15) (グラスゴー, 英国), 2009年7月28日.
2. “Enantioselective construction of new chiral skeleton by [2+2+2] cycloaddition”  
柴田 高範

The 238th ACS National Meeting (ワシントン, 米国), 2009年8月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」柴田 高範 (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」柴田 高範 (代表)
3. 文部科学省科学研究補助金 若手研究(B)「金属触媒反応における「金属外圏制御」設計戦略の開拓」遠藤 恆平 (代表)

研究レビュー

(1) HH 型  $\alpha$ -ピリドン架橋白金(II)二核錯体の異性化反応および分解反応の反応機構

$\alpha$ -ピリドン架橋配位子とする HH 型エチレンジアミン白金(II)二核錯体 ( $[\text{Pt}_2(\text{en})_2(\mu\text{-}\alpha\text{-pyridonato})_2]^{2+}$ ) は、水溶液中で HT 型錯体に分子内反応機構で異性化する (図 1)。

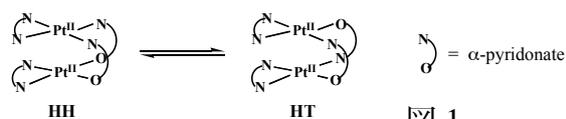


図 1

この錯体は中性付近の pH の水溶液中では HT 型に異性化するのみであるが、pH が下がるにつれ、単核錯体への分解反応も同時進行し、強酸性水溶液中では分解反応のみが起こる。これまで、異性化と分解の反応機構を詳細に明らかにするために、様々な pH 条件で反応に伴う  $^1\text{H}$  NMR スペクトルの時間変化の測定を行ってきたが、その過程で反応中間体と考えられる化学種の検出に成功した。現在、Scheme 1 のような反応機構を提案するに至っている。

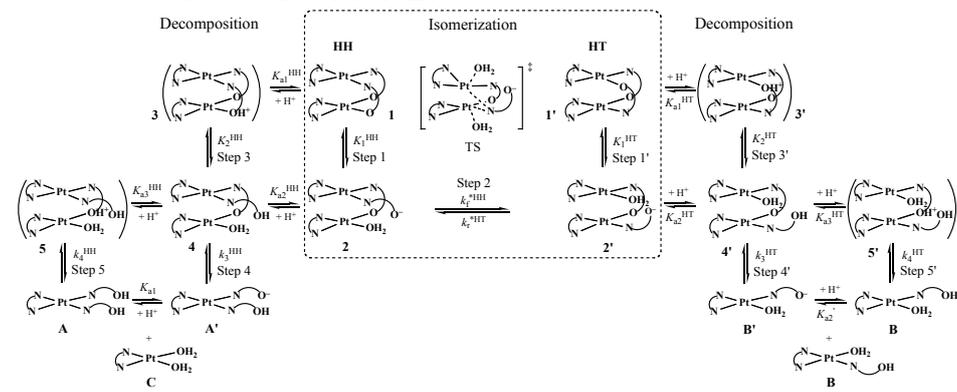
Scheme 1 において、HH 錯体 1 を水に溶かすと、微量の中間体 2 を生成し、2 は中間体 2' を経由して HT 錯体 1' に異性化するが、異性化平衡に達した溶液に酸を加えると、中間体 2 および 2' 中に単座配位している  $\alpha$ -pyridonate への  $\text{H}^+$  付加が起こり、それぞれ錯体 4 および 4' を生成するため、分解反応も同時進行

する。pH を変えることにより 2 と 4 および 2' と 4' の存在比が変化したことから、NMR により検出された化学種は中間体 4 および 4' であると考えられる(投稿準備中)。

(2) フェニルボロン酸に対する乳酸およびマンデル酸の反応性

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が、このセンサーは、生理学的 pH(7.40)において、血中濃度が特に高い glucose により妨害を受ける可能性がある。この pH で、乳酸( $\text{H}_2\text{L}$ )は  $\text{HL}^-$  として存在する一方、glucose は  $\text{H}_2\text{L}$  として存在する。ボロン酸に対する多くの配位子の反応性は  $\text{H}_2\text{L} > \text{HL}^-$  であるが、乳酸やマンデル酸は  $\text{HL}^- > \text{H}_2\text{L}$  であると報告されている。もしこのことが正しいければ、proton ambiguity の問題を回避でき、センサーとして働いているボロン酸の化学種を特定でき、また glucose による妨害の可能性を判断できる。

まず、フェニルボロン酸と乳酸およびマンデル酸の反応を酸性条件下で追跡し、 $\text{HL}^- > \text{H}_2\text{L}$  であることを確認した。次に塩基性条件下で反応を追跡した結果、主反応は  $\text{PhB}(\text{OH})_2$  と  $\text{HL}^-$  の反応であり、センシングは血中の glucose によりほとんど妨害を受けないことがわかった(投稿中)。



Scheme 1

・ **学内研究助成**

1. 特定課題 A 研究助成「アミド架橋白金(II)二核錯体の異性化反応機構」  
(研究代表, 平成 21 年度)
2. 特定課題 B 研究助成「ボロン酸の反応性に関する基礎研究ー糖類のセンシングと腫瘍治療への展開ー」  
(研究代表, 平成 21 年度)

## 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  $\gamma$ -TuRC ( $\gamma$  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  $\gamma$ -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、 $\gamma$ -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  $\gamma$ -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。さらに、種を超えて高度に保存された CNN の N 末部位(CNN box)と結合する新規

の中心体タンパク質を酵母 two-hybrid スクリーニングを行い単離した。現在、結合タンパク質の中心体における機能を解析している

### （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、その生理的な機能を明らかにする。

● **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」 特定領域研究「細胞周期フロンティア—増殖と分化相関」、平成 21 年 9 月 1～3 日 於安曇野

● **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

#### （1）合成ペプチドの自己集合によるバイオマテリアルの創製

細胞膜に存在する受容体、インテグリンに特異的に結合する Gly-Phe-Hyp-Gly-Glu-Arg (GFOGER)配列を組み込んだ3重らせん型人工コラーゲン様ペプチド超分子を作成し、ヒト繊維芽細胞培養系をもちいて評価した。細胞は、インテグリンを介してこの超分子マテリアル上で接着・伸展し、インテグリンからの特異的な細胞内情報伝達が確認された（図）。

（東京薬大・野水研、北里大・門谷博士との共同研究）

また、両末端にビオチンを付加したコラーゲン様ペプチドがアビジンにより架橋されると超分子化し、平方ミリメートルサイズのシートを形成しうることを見いだした。

#### GFOGER-containing supramolecule

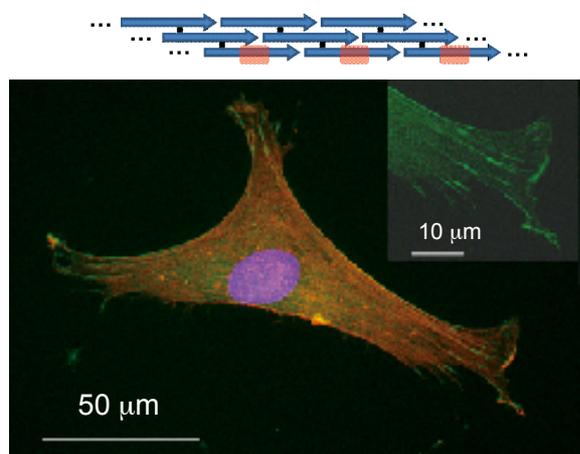


図 コラーゲン様ペプチド超分子上で接着・伸展するヒト真皮繊維芽細胞の蛍光抗体顕微鏡像  
アクチン（赤）、ビンキュリン（緑）、核（青）

#### （2）色素上皮由来因子(PEDF)とコラーゲンの特異的結合のメカニズム

PEDF は血管新生阻害活性と神経栄養

／分化活性を併せ持ち、細胞外マトリックス成分であるコラーゲンやヘパラン硫酸プロテオグリカン(HSPG)に結合する分泌タンパク質である。今回我々は、PEDF のコラーゲンに対する結合は、コラーゲン上のアミノ酸配列特異的であることを明らかにするとともに、その配列を同定することに成功した。コラーゲン上の PEDF 結合部位は、HSPG 結合部位と重複しており、PEDF のコラーゲンへの結合は、ヘパリンの添加により阻害された。このことから PEDF の血管新生阻害活性発現において、細胞外マトリックスと血管内皮細胞との相互作用が重要な役割を果たしていることが示唆された。

（新潟薬大・北川研との共同研究）

#### （3）コラーゲンおよびコラーゲン結合タンパク質を標的とした創薬研究

タンパク質とコラーゲンとの結合を阻害する物質を探索するための *in vitro* high-throughput screening 系を構築した。この系をもちいて、上記 PEDF およびコラーゲン特異的分子シャペロンである HSP47 を標的とした阻害剤のスクリーニングを実施した。それぞれ約 1 万および 2 千の低分子量化合物から、いくつかのヒット化合物候補を選択した。（京大、大石博士との共同研究）

#### （4）ビブリオ菌コラゲナーゼの発現誘導機構

*Vibrio alginolyticus* コラゲナーゼの発現が、コラーゲン由来のペプチドによって誘導されることを明らかにした。現在その発現誘導機構について詳細を検討している。（北里大・松下教授との共同研究）

## 研究業績

### • 原著論文

1. “Unidirectional binding of clostridial collagenase to triple helical substrates”  
S.T.L. Philominathan, T. Koide, K. Hamada, H. Yasui, S. Seifert, O. Matsushita, J. Sakon  
*J. Biol. Chem.*, **284**, 10868-10876 (2009).
2. “Development of a high-throughput screening system for the compounds that inhibit collagen-protein interactions”  
H. Okano-Kosugi, O. Matsushita, S. Asada, A. B. Herr, K. Kitagawa, T. Koide  
*Anal. Biochem.*, **394**, 125-131 (2009).

### • 国際会議プロシーディング

1. “Totally synthetic collagen-like gels by intermolecular folding of designed peptides”  
C. M. Yamazaki, S. Asada, K. Kitagawa, T. Koide  
*Peptides 2008*, 458-459 (2009).

### • 招待講演

1. “コラーゲンのケミカルバイオロジー”，東京医科歯科大学 第 109 回 IBB Seminar (東京), 2009 年 12 月 17 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. 東京応化科学技術振興財団 第 23 回研究費の助成 「超分子型人工コラーゲンのデザインと合成」 (研究代表, 平成 21 年度) .
3. 持田記念医学薬学振興財団 第 27 回研究助成 「分子シャペロンを標的とした線維化疾患治療薬の探索研究」 (研究代表, 平成 21 年度) .
4. 医科学応用研究財団 平成 21 年度調査研究助成 「抗血小板薬の開発を目指した血小板コラーゲン受容体の活性化機構の解明とその阻害剤リードの探索」 (研究代表, 平成 21 年度) .
5. 特定課題 A (一般) 「コラーゲン 3 重らせんを模倣した新しいバイオマテリアルの創製」 (研究代表, 平成 21 年度) .
6. 特定課題 B 「コラーゲン様三重螺旋型ペプチドの薬物利用への可能性」 (研究代表, 平成 21 年度) .

研究レビュー

（１）海洋無脊椎動物の採集

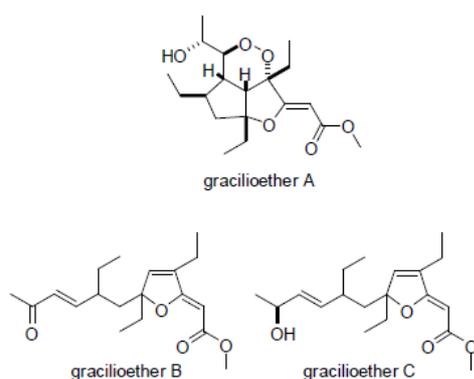
九州地方（天草、甌島、種子島）、伊豆諸島（式根島）、ヴェトナム（ニャチャン）、ミクロネシア（トラック環礁）などアジア・太平洋各海域において、海綿動物、原索動物（ホヤ類）、腔腸動物（軟サンゴ類）を中心に海洋無脊椎動物約 200 検体を採集した。これらのサンプルから、医薬品探索研究に用いるスクリーニング用サンプルを調整した。



ミクロネシアでの採集風景

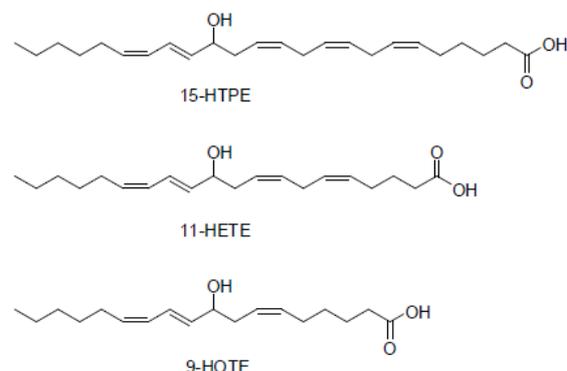
（２）海綿由来の抗原虫活性物質の探索

東シナ海の海底火山（大島新曾根）山頂（水深 150m）から採集した海綿 *Agelas gracilis* から、熱帯熱マラリア原虫 *Plasmodium falciparum* に対する抗原虫活性を示す 3 種の新規化合物 gracilioether 類を単離・構造決定した。



（３）軟サンゴ由来の血管新生阻害物質の探索

鹿児島県坊津で採集した軟サンゴ *Sinularia numerosa* から、血管新生阻害活性を示す 3 種類のアキシリピン 15-HTPE、11-HETE、および 9-HOTE を単離した。このうち 15-HTPE はこれまでに報告例がない新規のアキシリピンであった。これらの化合物は血管内皮細胞由来細胞株 EA.hy926 細胞の管腔形成を 20 $\mu$ M で阻害した。



（４）強力な細胞毒性物質 kulokekahilide-2 の分子内エステル交換体の同定

我々が以前ハワイ産の軟体動物 *Philinopsis speciosa* から単離した強力な細胞毒性物質 kulokekahilide-2 は、26 員環構造を有し、NMR 溶媒中で 2 種類のコンフォーマーとして存在することが知られている。一方、本化合物を溶液中で保存すると、時間とともに化学構造が変換することが認められるものの、その構造については明らかになっていなかった。今回、合成 kulokekahilide-2 を用いて、この構造変換反応を検証したところ、分子内でエステル交換反応が起きて新たに 24 員環構造を有する化合物が生じていることを明らかにした。26 員環体と 24 員環体の変換は数日間で平衡に達するため、新たに生成した化合物間で細胞毒性の差は認められなかった。

## 論文・総説・その他

### ● 原著論文

1. Ueoka, R.; Nakao, Y.; Kawatsu, S.; Yaegashi, J.; Matsumoto, Y.; Matsunaga, S.; Furihata, K.; van Soest, R. W. M.; Fusetani, N. Gracilioethers A-C, Anti-malarial Metabolites from the Marine Sponge *Agelas gracilis* *J. Org. Chem.* **74**, 4204-4207, (2009).
2. Umehara, M.; Takada, Y.; Nakao, Y.; Kimura, J. Intramolecular Ester Exchange of Potent Cytotoxic Kulokekahilide-2 *Tetrahedron Lett.* **50**, 840-843, (2009).
3. Yamashita, T.; Nakao, Y.; Matsunaga, S.; Oikawa, T.; Imahara, Y.; Fusetani, N. A New Antiangiogenic C<sub>24</sub> Oxylipin from the Soft Coral *Sinularia numerosa* *Bioorg. Med. Chem.* **17**, 2181-2184, (2009).

### ● 出願特許

1. 発明の名称：環状デプシペプチド  
出願日：平成21年2月2日  
発明者：木村純二、中尾洋一、梅原将洋  
出願番号：特願2009-21622
2. 発明の名称：環状デプシペプチド  
出願日：平成21年2月2日  
発明者：木村純二、中尾洋一、梅原将洋  
出願番号：特願2009-21621

### ● 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. 科学研究費補助金 基盤研究（B）海外学術調査「アジア・太平洋海域における有用海洋生物資源調査」（研究代表、平成 21-23 年度）
3. 内藤記念科学奨励金「エピジェネティクス制御を標的にした低分子天然化合物の探索」（研究代表、平成 21 年度）
4. アストラゼネカ・リサーチグラント（研究分担、平成 21 年度）

### ● 学内研究助成

1. 特定課題 B 研究助成「カリキュリン生産に関わる海洋微生物共生系のケミカルバイオロジー」（研究代表、平成 21 年度）