

# アクティビティレポート2011

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

助教

酒井 平祐

#### 電子状態理論研究室

教授

中井 浩巳

次席研究員

今村 穰

招聘研究員

菊池 那明

客員講師

小林 正人

助教

サパパコーン・パシヤリーナ

助手

赤間 知子

助手

清野 淳司

#### 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

助教

丹羽 節

#### 機能有機化学研究室

教授

鹿又 宣弘

助手

小川 熟人

#### 反応有機化学研究室

教授

柴田 高範

助手

竹林 智司

### ・ 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

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

助手

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

客員教授

伏谷 伸宏

客員研究員

児玉 公一郎

客員研究員

蕨 薫

研究レビュー

(1) 位置規則性ポリ(3-オクチルチオフェン) (P3OT) と PCBM の混合膜の光誘起赤外吸収

位置規則性ポリ(3-オクチルチオフェン) (P3OT) と [6,6]-phenyl-C<sub>61</sub>-butyric acid methyl ester (PCBM) の混合物 (pn-バルクヘテロ接合) は、有機薄膜太陽電池の材料として、高い光電変換効率を示す。有機薄膜太陽電池では、太陽光により発生する励起状態から電荷分離をへて、自由に動くことができる正と負のキャリアが発生して、それらが電極に到達することにより電池として動作する。正キャリアは P3OT 上に生成し、正ポーラロンと呼ばれている。正ポーラロンは、非常に強い赤外吸収を与えることが知られており、赤外分光により、正ポーラロンを直接、観測することが可能である。本研究では、FT-IR 差赤外分光法を用いて、P3OT/PCBM 混合物薄膜の光誘起赤外吸収を測定し、その温度変化から、キャリア再結合過程に関する活性化エネルギーを求めた。

P3OT/PCBM 混合物フィルム (P3OT と PCBM の重量比, 1:0.7 ; 15 mol%) の光誘起赤外吸収 (78 K) を図 1(a) に示した。幅広い吸収に複雑な微細構造をもつスペクトルが観測された。これは、ポーラロンの電子吸収帯と振動遷移の干渉効果に由来することが報告されている。温度を変えて、光誘起赤外吸収を測定すると、温度が高くなると吸収強度が弱くなった。この結果は、正ポーラロンと負キャリア (PCBM のアニオンラジカル) の再結合速度が速くなったことを示唆している。そこで、正キャリア P と負キャリア N の再結合過程を以下の速度方程式で表した。

$$\frac{d[P]}{dt} = \phi I_a - k_r [P][N] \quad (1)$$

ここで、 $I_a$  は励起状態の生成速度で、 $\phi$  は電荷分離の有効効率、 $k_r$  は再結合速度定数である。正キャリアの吸光度は  $A = \sigma l [P]$  と表される。速度定数  $k_r$  が、活性化エネルギー  $\Delta E$  を用いて、次式で表されるとする。

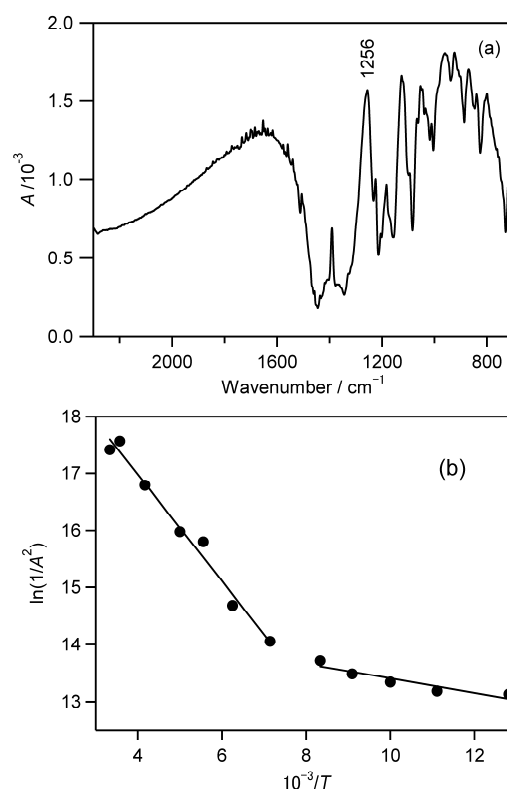


図 1 (a) P3OT/PCBM 混合物フィルムの光誘起赤外吸収(78 K)と(b) 1256 cm<sup>-1</sup>の吸光度の ln(1/A<sup>2</sup>) 対 1/T プロット。

$$k_r = C e^{-\Delta E/k_B T} \quad (2)$$

ここで、 $k_B$  はボルツマン定数、 $C$  は比例定数である。定常状態近似をすると、

$$\ln \frac{1}{A^2} = -\frac{\Delta E}{k_B T} + C' \quad (3)$$

となる。したがって、 $\ln(1/A^2)$  を  $1/T$  に対してプロットすると、その傾きから  $\Delta E$  を求めることができる。

図 1(b)に、1256 cm<sup>-1</sup>の吸光度に関して、 $\ln(1/A^2)$  を  $1/T$  に対してプロットした。130 K より低い温度と高い温度で二つの直線で近似できる。このような現象は、活性化エネルギーの異なる 2 種類の並列過程が存在することを示している。傾きから、活性化エネルギーを求めると、11 と 80 meV であった。80 meV は正キャリアの高分子鎖間移動に伴うトラップに由来すると考えた。

## 研究業績

### ● 原著論文

1. "Molecular Stacking Induced by Intermolecular C-H...N Hydrogen Bonds Leading to High Carrier Mobility in Vacuum-Deposited Organic Films"  
D. Yokoyama, H. Sasabe, Y. Furukawa, C. Adachi, and J. Kido  
*Adv. Funct. Mater.*, **21**, 1375–1382 (2011).

### ● 総説, 単行本など

1. 「赤外分光測定法-基礎と最新手法 第Ⅱ部各種測定法 第11回 19. フーリエ変換ラマン分光法」  
古川行夫  
分光研究, **60**, 205–212 (2011).

### ● 招待・依頼講演

1. "Infrared and Raman Spectroscopy of Organic Electronic Devices"  
Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia, April 25, 2011.
2. "Infrared Studies of Organic Solar Cells"  
International Symposium on Functional Materials Science, Bali, Indonesia, April 27 and 28, 2011.
3. "Raman and Infrared Studies of Organic Electronic Devices"  
National Chiao Tung University, Hsinchu, Taiwan, May 13, 2011.
4. "Infrared and Raman Spectroscopy of Organic Thin Films Used for Electronic Devices"  
Sixth International Conference on Advanced Vibrational Spectroscopy (ICAVS-6), Sonoma, CA, USA, June 12-17, 2011.
5. "Infrared and Raman Spectroscopy of Organic Light-Emitting Diodes, Thin-Film Transistors, and Solar Cells"  
Waseda University Day at Tsinghua, Tsinghua University, Beijing, P. R. China, November 28, 2011.
6. 「赤外・ラマン分光法による有機薄膜の構造解析」  
株式会社三菱化学科学技術研究センター, 2011年4月8日.
7. 「赤外・ラマン分光法による有機薄膜の構造解析」  
株式会社 ADEKA, 2011年5月10日.
8. 「顕微ラマン分光法による有機薄膜の構造解析」  
Inside Raman, Tokyo Seminar 2011, レニショー株式会社ラマンセミナー, 新宿区立角筈区民ホール, 東京, 2011年11月17日.

## ● 学会発表

1. ITO/MoO<sub>3</sub>/α-NPD 薄膜におけるα-NPD カチオンのラマンイメージング  
伊藤陽太, 古川行夫  
2011 年春季第 58 回応用物理学関係連合講演会 (神奈川工科大学, 神奈川, 2011 年 3 月)
2. 光誘起赤外分光法による P3HT/PCBM バルクヘテロ薄膜中のキャリア検出  
藤村秀俊, 梶山卓郎, 江口潤, 古川行夫  
2011 年春季第 58 回応用物理学関係連合講演会 (神奈川工科大学, 神奈川, 2011 年 3 月)
3. 赤外多入射角分光エリプソメトリーによる正孔輸送材料の分子配向解析  
横山大輔, 堤浩一, 鈴木道夫, 横山紀昌, 宮村将也, 古川行夫  
2011 年春季第 58 回応用物理学関係連合講演会 (神奈川工科大学, 神奈川, 2011 年 3 月)
4. 一軸配向したシングルサブミクロン共役高分子ファイバーの物性評価  
石井祐弥, 酒井平祐, 古川行夫, 村田英幸  
2011 年春季第 58 回応用物理学関係連合講演会 (神奈川工科大学, 神奈川, 2011 年 3 月)
5. ラマンおよび核磁気共鳴分光法による混合アミン溶液と CO<sub>2</sub> の反応に関する研究  
廣瀬正起, 阿部徹, 古川行夫, 山本浩之, 鹿又宣弘, 佐藤裕  
日本化学会第 91 春季年会 (神奈川大学, 横浜, 2011 年 3 月)
6. イッテルビウム触媒を用いたジヒドロピリジン類合成法の開発およびその蛍光特性  
武井遼, 阿部純也, 末木俊輔, 清水功雄, 瀬戸啓介, 古川行夫  
日本化学会第 91 春季年会 (神奈川大学, 横浜, 2011 年 3 月)
7. 光誘起赤外分光による P3HT/PCBM バルクヘテロ薄膜中のキャリア検出(2)  
藤村秀俊, 梶山卓郎, 江口潤, 古川行夫  
秋季第 72 回応用物理学学会学術講演会 (山形大学, 山形, 2011 年 9 月)
8. ナイロンを絶縁層に用いた有機電界効果トランジスタ型メモリー  
酒井平祐, 磯田隼人, 古川行夫  
秋季第 72 回応用物理学学会学術講演会 (山形大学, 山形, 2011 年 9 月)
9. 赤外・ラマン分光による P3HT:PCBM バルクヘテロ接合薄膜の固体構造に関する研究  
福田文彦, 古川行夫  
分子科学討論会 (札幌コンベンションセンター, 札幌, 2011 年 9 月)

10. ラマン分光法と密度汎関数法を用いた CBP のアモルファス状態の構造に関する研究  
石川智也, 古川行夫  
分子科学討論会 (札幌コンベンションセンター, 札幌, 2011年9月)
11. 光誘起赤外分光法を用いたポリ(3-アルキルチオフェン):PCBM 混合薄膜におけるキャリア再結合過程に関する研究  
江口潤, 古川行夫, 藤村秀俊, 相山卓郎  
分子科学討論会 (札幌コンベンションセンター, 札幌, 2011年9月)
12. ラマン分光法による五酸化バナジウムと有機半導体の相互作用に関する研究  
森田恵子, 古川行夫  
分子科学討論会 (札幌コンベンションセンター, 札幌, 2011年9月)

● 研究助成

1. グローバル COE 「実践的的化学知」教育研究拠点 (分担)
2. 早稲田大学特定課題研究助成費 特定課題 B
3. 早稲田大学理工学術院総合研究所・JX 日鉱日石エネルギー連携活動協定フェージビリティスタディ研究

# 電子状態理論研究室（中井研究室）

## 研究レビュー

### (1) 直線性条件による密度汎関数の開発

本研究では、Kohn-Sham (KS)型密度汎関数理論(DFT)の満たすべき物理条件として、軌道エネルギーが占有数の変化に対して一定であるという直線性条件を導き、それを利用した密度汎関数の開発を行った(図1)。これにより、価電子軌道のみならず内殻軌道の KS 軌道エネルギーがイオン化ポテンシャルの実験値を良く再現するようになった。

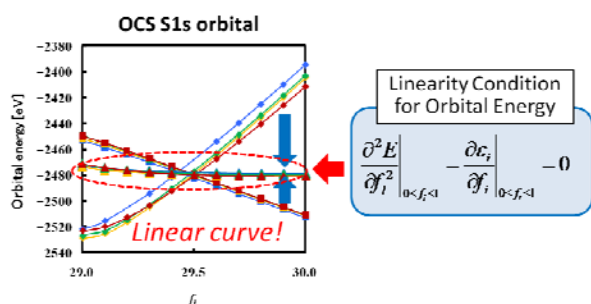


図1. 電子数変化に対する OCS 分子の KS 軌道エネルギー(S 原子 1s 軌道)の変化と直線性条件.

4. *J. Chem. Phys.*, **134**, 124113 (2011).  
12. *Chem. Phys. Lett.*, **513**, 130 (2011).

### (2) 高精度な非断熱理論の開発

当研究室では Born-Oppenheimer 近似に基づかず電子と原子核の波動関数を同時に決定する核・電子軌道(NOMO)理論を開発してきた。しかし、この理論では核-電子相関の効果的な取り込みが困難であり高精度化が難しかった。本研究では、核-電子間距離を露わに含んだガウス関数(ECG)を基底に導入することで、上記の困難を克服した。

9. *J. Chem. Phys.*, **135**, 024111 (2011).

### (3) 結合エネルギー解析法の再考

これまでに電子状態計算の結果から化学結合の強さを半定量的に見積る解析法がいくつか提案されてきた。本研究では従来法に対して数値検証し、特に多重結

合の評価が困難であることを明らかにした。その知見をもとに、より信頼性の高い解析方法を提案した(図2)。

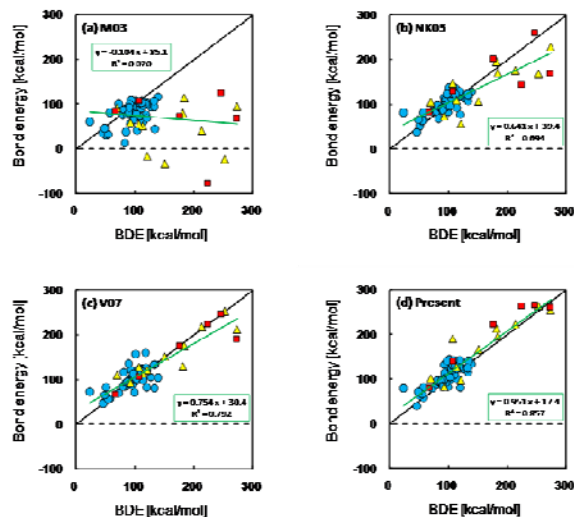


図2. 結合エネルギー解析法の数値検証.

8. *J. Chem. Phys.*, **135**, 124105 (2011).

### (4) 分割統治型摂動計算の2段階並列化

本研究では、当研究室で開発してきた分割統治(DC)型2次摂動(MP2)計算を超並列環境に対応させるべく2段階並列化アルゴリズムを開発した。従来の1段階並列化に比べて速度向上率が上がり、また、計算系が大きくなるほど多数のコアでも速度向上率が低下しないことが明らかとなった(図3)。

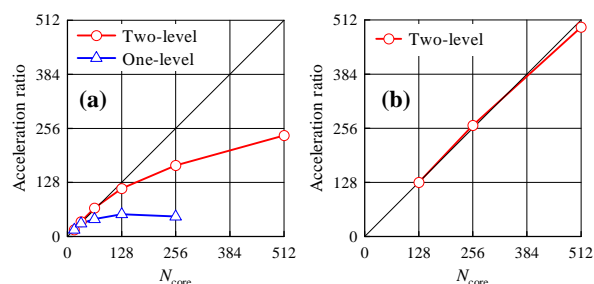


図3. 2段階並列化に基づくDC-MP2計算。(a) アラニン20量体, (b) アラニン40量体.

13. *J. Comput. Chem.*, **32**, 2756 (2011).



## 研究業績

### • 原著論文(査読あり)

1. “Reconsidering an analytical gradient expression within a divide-and-conquer self-consistent field approach: exact formula and its approximate treatment”  
M. Kobayashi, T. Kunisada, T. Akama, D. Sakura, H. Nakai  
*J. Chem. Phys.*, **134** (3), 034105 (11 pages) (2011).
2. “Interpretation of intermolecular geometric isotope effect in hydrogen bonds: nuclear orbital plus molecular orbital study”  
Y. Ikabata, Y. Imamura, H. Nakai  
*J. Phys. Chem.*, **115** (8), 1433–1439 (2011).
3. “Theoretical design of hexacoordinate hypervalent carbon compounds by analyzing substituent effect”  
H. Nakai, M. Okoshi, T. Atsumi, Y. Kikuchi, K.-y. Akiba  
*Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **84** (5), 505–510 (2011).
4. “Linearity condition for orbital energies in density functional theory: Construction of orbital-specific hybrid functional”  
Y. Imamura, R. Kobayashi, H. Nakai  
*J. Chem. Phys.*, **134** (12), 124113 (6 pages) (2011).
5. “Energy expression of the chemical bond between atoms in metal oxides”  
Y. Shinzato, Y. Saito, M. Yoshino, H. Yukawa, M. Morinaga, T. Baba, H. Nakai  
*J. Phys. Chem. Solids*, **72**, 853–861 (2011).
6. “Two-level hierarchical parallelization of second-order Møller–Plesset perturbation calculations in divide-and-conquer method”  
M. Katouda, M. Kobayashi, H. Nakai, S. Nagase  
*J. Comput. Chem.*, **32** (13), 2756–2764 (2011).
7. “Finite-field evaluation of static (hyper)polarizabilities based on the linear-scaling divide-and-conquer method”  
T. Touma, M. Kobayashi, H. Nakai  
*Theor. Chim. Acta.*, **130** (4–6), 411–417 (2011). (Imamura Festschrift Issue)
8. “Density functional theory analysis of reaction mechanism of hypophosphite ions on metal surfaces”  
M. Kunimoto, T. Shimada, S. Odagiri, H. Nakai, T. Homma  
*J. Electrochem. Soc.*, **158** (9), D585–D589 (2011).
9. “Rigorous non-Born-Oppenheimer theory: Combination of explicitly correlated Gaussian method and nuclear orbital plus molecular orbital theory”  
M. Hoshino, H. Nishizawa, H. Nakai  
*J. Chem. Phys.*, **135** (2), 024111 (13 pages) (2011).

10. “Linear-scaling divide-and-conquer second-order Møller-Plesset perturbation calculation for open-shell systems: Implementation and application”  
T. Yoshikawa, M. Kobayashi, H. Nakai  
*Theor. Chim. Acta.*, **130** (2–3), 411–417 (2011). (Nagase Festschrift Issue)
11. “Density functional theory analysis for orbital interaction between hypophosphite ions and metal surfaces”  
M. Kunimoto, H. Nakai, T. Homma  
*J. Electrochem. Soc.*, **158** (10), D626–D633 (2011).
12. “Linearity condition for orbital energies in density functional theory (II): Application to global hybrid functional”  
Y. Imamura, R. Kobayashi, H. Nakai  
*Chem. Phys. Lett.*, **513** (1–3), 130–135 (2011).
13. “Bond energy analysis revisited and designed toward a rigorous methodology”  
H. Nakai, H. Ohashi, Y. Imamura, Y. Kikuchi  
*J. Chem. Phys.*, **135** (12), 124105 (12 pages) (2011).
14. “Theoretical analysis on catalytic activity of metal surfaces on reaction of hypophosphite ion”  
M. Kunimoto, H. Nakai, T. Homma  
*J. Electrochem. Soc.*, **80** (3), 1–6 (2011).

• プロシーディング (査読あり)

1. “Atomization energy approach to the quantitative evaluation of catalytic activities of metal oxides during dehydrogenation of  $\text{MgH}_2$ ”  
H. Hirate, M. Morinaga, H. Yukawa, H. Nakai  
*J. Alloys Compd., Proceedings of the 12th International Symposium on Metal-Hydrogen Systems, Fundamentals and Applications (MH2010)*, **509S**, S612–S615 (2011).
2. “Linear-scaling electronic-structure computation program based on divide-and-conquer method”  
H. Nakai, M. Kobayashi  
Procedia Computer Science, *International Conference on Computational Science, ICCS 2011*, **4**, 1145–1150 (2011).
3. “Construction of orbital-specific hybrid functional by imposing the linearity condition for orbital energies in density functional theory”  
Y. Imamura, R. Kobayashi, H. Nakai  
Procedia Computer Science, *International Conference on Computational Science, ICCS 2011*, **4**, 1151–1156 (2011).

- 総説・著書

1. “Divide-and-conquer approaches to quantum chemistry: Theory and implementation”  
M. Kobayashi, H. Nakai  
pp. 97–127 in ‘*Linear-Scaling Techniques in Computational Chemistry and Physics: Methods and Applications*’, R. Zalesny, M. G. Papadopoulos, P. Mezey, J. Leszczynski (Eds.) (Springer, 2011).
2. “ナノ科学のための分割統治量子化学計算法”  
小林正人, 中井浩巳  
ナノ学会会報「次世代スパコン特集」, **9** (2), 85–89 (2011).
3. “炭素原子の電子配置”  
中井浩巳  
「炭素学」, 田中一義, 東原秀和, 篠原久典編, 19–38 (化学同人, 2011).
4. “理論化学における理論の革新”  
中井浩巳  
別冊化学「化学のブレークスルー」, 159–163 (化学同人, 2011).
5. “量子化学に基づく原子・分子のシミュレーション”  
中井浩巳, 大越昌樹  
日本シミュレーション学会誌「シミュレーション」, **30** (4), 5–12 (2011).

- 招待講演（国際会議）

1. “Meso-scale quantum chemistry”, H. Nakai, *The 5th Global COE International Symposium on ‘Practical Chemical Wisdom’*, (Waseda, Japan), January 13-14, 2011.
2. “Development of linear-scaling electronic-structure calculation based on divide-and-conquer approach”, H. Nakai, *ACS Spring 2011 National meeting & Exposition*, Anaheim (California, USA), March 27-31, 2011.
3. “Linear-scaling electronic structure calculation program based on divide-and-conquer method”, H. Nakai, M. Kobayashi, *International Conference on Computational Science (ICCS2011)*, Nanyang Technological University (Singapore), June 1-3, 2011.
4. “Novel approaches in density functional theory to treat core excitations and weak interactions”, H. Nakai, *The 9th Congress of the World Association of Theoretical and Computational Chemists (WATOC2011)*, University of Santiago (Santiago de Compostela, Spain), July 17-22, 2011.
5. “Relativistic quantum theory for large systems”, H. Nakai, *16<sup>th</sup> Quantum Systems in Chemistry and Physics (QSCP-XVI)*, (Kanazawa, Japan), September 11-17, 2011.

6. “Two-component relativistic quantum theory for large systems”, H. Nakai, *Recent Advances in Many-Electron Theories II (RAMET-II)*, Hotel Holiday Resort (Puri, India), December 1-4, 2011.
7. “Challenges toward practical quantum chemical method”, H. Nakai, *The 5th Asian Pacific Conference on Theoretical & Computational Chemistry (APCTCC-5)*, Novotel/Convention Center (Rotorua, New Zealand), December 9-13, 2011.

#### ● 招待講演（国内学会・シンポジウム）

1. “電子状態理論の理論開発とプログラム公開：分割統治(DC)法の GAMESS 実装を例に”，中井浩巳，スーパーコンピューターワークショップ2011『分子科学プログラムライブラリの充実にむけて』，岡崎コンファレンスセンター(岡崎)，2011年1月24~25日。
2. “理論化学の新展開” (学会賞受賞講演)，中井浩巳，日本コンピュータ化学会2011春季年会&10周年記念シンポジウム，東京工業大学(大岡山)，2011年6月15~17日。
3. “電子状態理論と高次系分子科学”，中井浩巳，分子研研究会『実験と理論による高次分子システムの機能発現の分子論的理解』，岡崎コンファレンスセンター(岡崎)，2011年11月1~2日。
4. “電子状態計算を用いた機能設計”，中井浩巳，CMSI 元素戦略WG「触媒の部」実験計算連携検討会，福井謙一記念研究コンファレンスセンター，京都大学(京都)，2011年11月12日。
5. “表面反応系に対する量子化学計算の最近の発展(2)”，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5)』，兵庫県立大学ポートアイランドキャンパス(兵庫)，2011年12月26~27日。

#### ● 競争的資金

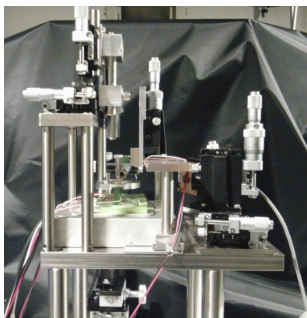
1. 文部科学省 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究，「実時間発展形式の分子理論の開発および非平衡過程への実践的応用」（研究代表，平成22-24年度）。
2. 文部科学省 科学技術試験研究委託業務『最先端・高性能汎用スーパーコンピュータの開利用』“次世代ナノ統合シミュレーションソフトウェアの研究開発”，「DC:分割統治量子化学計算プログラム」（分担研究代表，平成23年度）。
3. 文部科学省 HPCI 戦略プログラム『計算物質科学イニシアティブ(CMSI)』，第3部会『分子機能と物質変換』，特別支援課題3「ナノ・生体系の反応制御と化学反応ダイナミクス」（特別支援課題代表，平成23年度）。

4. 科学技術振興機構(JST) 戦略的創造研究推進事業(CREST) 『マルチスケール・マルチフィジックス現象の統合シミュレーション』 “超精密予測と巨大分子設計を実現する革新的量子化学と計算科学技術基盤の構築”, 「分割統治法とSAC/SAC-CI法」(分担研究代表, 平成 22-24 年度) .
5. 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）超高時間近接場光学顕微鏡の開発

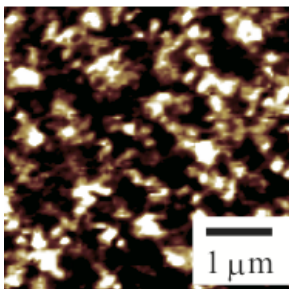
超短パルス光の組み合わせを可能とする近接場光学顕微鏡の開発に取り組んだ。近接場プローブ部と光結合部を近接させるよう改良することで、従来の開口型近接場光学顕微鏡と比べて、光ファイバー長を大幅に短縮することを可能とした。これにより、十数 fs の時間分解能を実現できると期待される。



開発した近接場光学顕微鏡

（２）ナノスケール構造をもつ金薄膜に関する研究

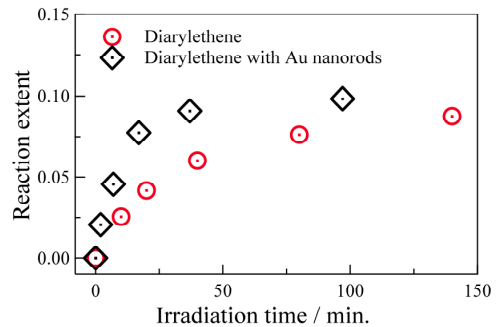
ナノ構造を持つ金薄膜は、プラズモン共鳴により分子からのラマン散乱を増強する。本研究では、動的近接場光学顕微鏡を用いて、プラズモンとラマン増強との相関関係について検討した。図にナノスケール金薄膜の二光子励起像を示す。表面形態像との比較から、試料の凸部や凸部間において局所的な光電場増強が生じること、さらに、相関波形を測定した結果、試料位置により相関幅が最大 10 fs 程度変化することが明らかとなった。



金薄膜の二光子励起像。励起波長：810 nm. 検出波長：400-700 nm.

（３）光反応におけるプラズモン共鳴効果に関する研究

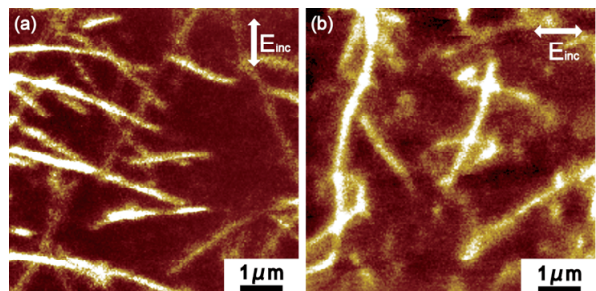
金属微粒子に光励起されるプラズモン共鳴は、微粒子近傍に著しい増強電場を誘起する。多光子誘起反応は電場強度に強く依存することから、プラズモン増強効果の利用により反応効率の向上が期待される。本研究では二光子誘起反応におけるプラズモン共鳴効果について検討した。プラズモン励起により、光反応が増大することが明らかとなった。



反応収量の光照射時間依存性

（４）近接場光学顕微鏡によるシアニン J 会合体に関する研究

シアニン骨格を持つ J 会合体は、その特異な光学特性から太陽電池など光電子デバイスへの応用が期待されている。本研究では、開口型近接場光学顕微鏡を用いて単一の二重壁シアニン J 会合体のモルフォロジーと光学特性の究明を行った。



シアニン J 会合体の蛍光励起像。矢印は入射偏光方向。

## 論文・総説・その他

### ● 原著論文

1. Y. Harada, K. Imura, H. Okamoto, Y. Nishijima, K. Ueno, H. Misawa “Plasmon-Induced Local Photocurrent Changes in GaAs Photovoltaic Cells Modified with Gold nanospheres: A Near-Field Imaging Study”, *J. Appl. Phys.* **110**, 104306 (2011).
2. A. Sakamoto, K. Mori, K. Imura, H. Okamoto, “Nanoscale Two-Photon Induced Polymerization of Diacetylene LB Film by Near-Field Photoirradiation”, *J. Phys. Chem. C* **115**, 6190-6194 (2011).
3. H. Okamoto, K. Imura, T. Shimada, M. Kitajima, “Spatial distribution of enhanced optical fields in monolayered assemblies of metal nanoparticles: Effects of interparticle coupling”, *J. Photochem. Photobio. A* **221**, 154-159 (2011).
4. K. Imura, K. Ueno, H. Misawa, H. Okamoto, “Anomalous Light Transmission from Plasmonic Capped Nano-Apertures”, *Nano Lett.* **11**, 960-965 (2011).
5. S. I. Kim, K. Imura, S. Kim, H. Okamoto, “Confined Optical Fields in Nanovoid Chain Structures Directly Visualized by Near-Field Optical Imaging”, *J. Phys. Chem. C* **115**, 1548-1555 (2011).

### ● 総説など

1. 井村考平, 「近接場光学顕微鏡 (SNOM) を使いこなす」, 日本化学会, 化学と工業 6月号 p. 470-471 (2011).
2. K. Imura, H. Okamoto, “Near-Field Optical Imaging of Wave Functions and Optical Fields in Plasmonic Nanostructures”, *Progress in Nanophotonics I*, ed. M. Ohtsu, Springer-Verlag, 127-140 (2011).
3. H. Okamoto, K. Imura, “Near-field imaging of optical field structures and plasmon wave functions in metal nanostructures”, *Advances in Multi-Photon Processes and Spectroscopy*, ed. S. H. Lin, A. A. Villaeys, Y. Fujimura, World Scientific 175-209 (2011).

### ● 招待・依頼講演

1. 井村考平, 「時間分解近接場顕微鏡を用いたナノ構造の研究」, 日本学術振興会第 167 ナノプローブテクノロジー委員会 「光と電子の時空間極限ダイナミクス計測」, 横浜, 2011 年 11 月.
2. 井村考平, 「ナノ開口からの透過光増強」, 超微細加工グループ連携ワークショップ, 筑波, 2011 年 10 月.

3. 井村考平, 「プラズモニックナノ構造における波動関数と光電場の可視化」, ナノフォトニクスオープンセミナー, 東京, 2011年6月.
4. 井村考平, 「時間分解近接場顕微鏡を用いたナノ構造の研究」, 超高速時間分解光計測研究会, 浜松, 2011年3月.
5. 井村考平, 「近接場ナノ分光手法によるプラズモンモードの可視化」, 光科学異分野横断萌芽研究会, 吹田, 2011年2月.

#### ● 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20-23年度).
2. 文部科学省 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 「非弾性トンネル分光顕微鏡によるプラズモン波動関数の可視化」(研究代表, 平成22-23年度)

#### ● 学内研究助成

1. 特定課題研究助成 「プラズモニック物質による光増強反応の創成」(研究代表, 平成22-23年度)
2. ローム株式会社-理工学術院研究助成 「ZnO ナノ構造体における励起空間モードの可視化」(研究代表, 平成23年度)

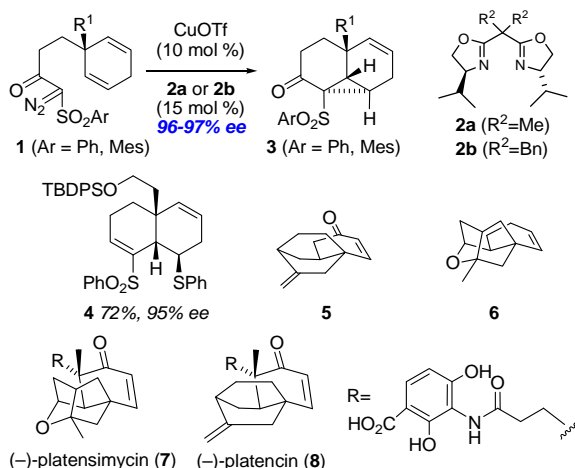


## 化学合成法研究室（中田研究室）

### 研究レビュー

#### (1) Enantioselective Divergent Approaches to both (-)-Platensimycin and (-)-Platencin

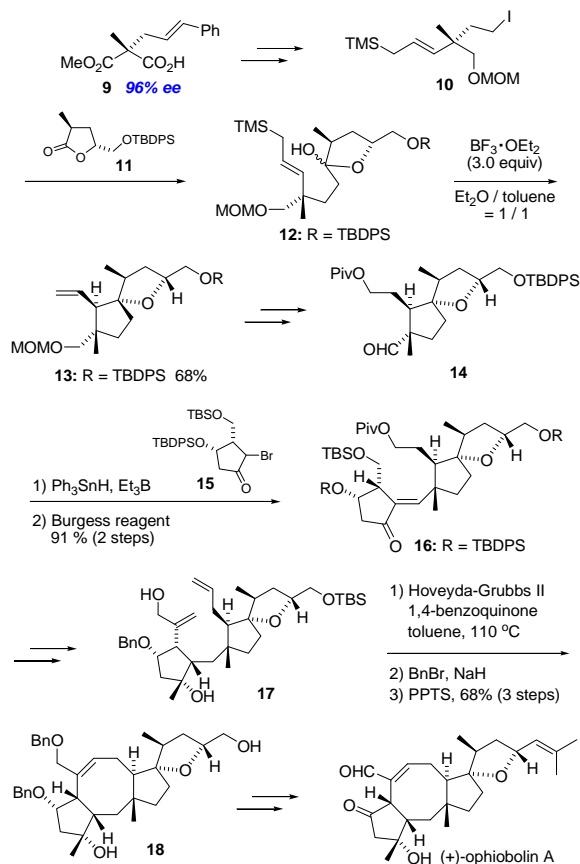
1 の触媒的不斉分子内シクロプロパン化が CuOTf と配位子 **2** を用いると高エナンチオ選択的に高収率で **3** を与えることを見出している。これを活用して合成した **4** から (-)-platensimycin (**7**), (-)-platencin (**8**) のそれぞれの合成中間体 **5**, **6** の不斉合成に成功し, **7**, **8** の形式的な不斉全合成を達成した。



*Tetrahedron Lett.* **2011**, *67*, 518.

#### (2) Convergent Total Synthesis of (+)-Ophiobolin A

豚肝臓エステラーゼを用いる不斉加水分解により得た **9** から **10** を合成し, **10** を **11** とカップリングすることにより **12** を得た. **12** の分子内細見 - 桜井反応は 68%, dr = 4/1 で **13** を立体選択的に与えた. **13** から得た **14** と別途不斉合成した **15** のカップリングは, 内本らにより報告された条件を用いて成功し, Burgess 試薬による脱水により **16** を得た. その後, Raney-Ni を用いた立体選択的水素添加, MeLi の立体選択的付加を経由して得た **17** の閉環メタセシス, 保護, 脱保護に成功し, **18** を 68% (3 steps) で得ることができた. 最終的に **18** から数工程で (+)-ophiobolin A の世界初不斉全合成に成功した。

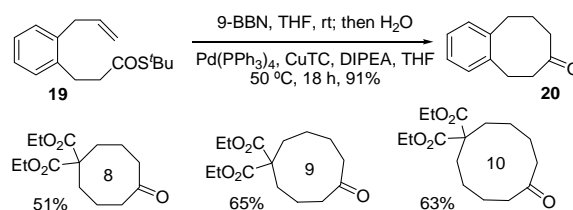


*Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 9452.

\*The most-accessed article from *Angew. Chem., Int. Ed.* for September **2011**.

#### (3) Synthesis of Medium-Sized Carbocyclic Ketones via the Intramolecular B-Alkyl Liebeskind-Srogl Coupling Reaction

**19** と 9-BBN により得たアルキル 9-BBN の分子内 Liebeskind-Srogl カップリングは **20** を 91% で与えることを見出した. この反応は嵩高い *tert*-butyl エステルでも進行し, 比較的合成しにくい 8-10 員環ケトンを高収率で与えた。



*Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 7202

## 研究業績

### • 原著論文

1. “Enantioselective Divergent Approaches to both (-)-Platensimycin and (-)-Platencin”  
Hirai, S.; Nakada, M.  
*Tetrahedron Lett.* **2011**, 67, 518–530.
2. “Convergent Total Synthesis of (+)-Ophiobolin A”  
Tsunai, K.; Noguchi, N.; Nakada, M.  
*Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 9452–9455.  
The most-accessed article from *Angew. Chem., Int. Ed.* for September **2011**.  
*Synfacts*, **2011**, 1265–1265.
3. “Synthesis of Medium-Sized Carbocyclic Ketones via the Intramolecular *B*-Alkyl Liebeskind-Srogl Coupling Reaction”  
Tsunai, K.; Noguchi, N.; Nakada, M.  
*Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 7202–7205.

### • 解説

1. タキソールの収束的不斉全合成への挑戦  
中田雅久, 平井祥, 化学工業, **2011**, 62, (6), 29–34.

### • 招待講演

1. 「タキソールの効率的な不斉全合成への挑戦」, 中田雅久, 第23回 万有札幌シンポジウム 有機化学の深化と多様化, 北海道大学(札幌), 2011年7月.
2. “Synthetic Studies on Nemorosone”, 14th Asian Chemical Congress (14 ACC) Contemporary Chemistry for Sustainability and Economic Sufficiency, Bangkok, 2011.9.5-8.

### • 学会・シンポジウム関係

1. 有機合成化学協会編集委員会・編集委員
2. 新学術領域研究 反応集積化の合成化学 革新的手法の開拓と有機物質創成への展開 平成23年度第5回若手シンポジウム (早稲田大学西早稲田キャンパス), 世話人

### • 受賞

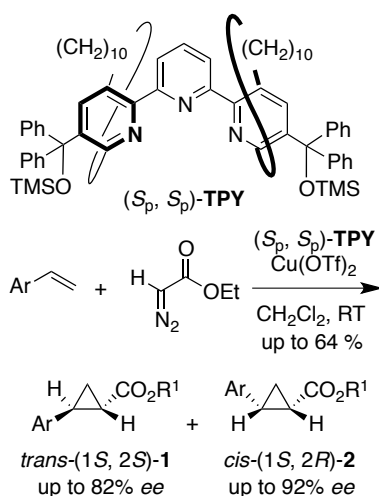
1. 綱 和宏  
Best Poster Award The 2nd Symposium on Chiral Science & Technology; Mesochemistry & Chemical Wisdom, 2011.3.2.
2. 綱 和宏  
優秀ポスター発表賞, 第1回 CSJ 化学フェスタ, 2011.11.12-15.

## 研究レビュー

## (1) 面不斉テルピリジン銅触媒配位子として用いるエナンチオ選択的不斉シクロプロパン化反応

面不斉テルピリジン配位子である ( $S_p, S_p$ )-TPY (2.2 mol%) および  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (2.0 mol%) 存在下、スチレンとジアゾ酢酸エチルの反応において、光学活性シクロプロパンがシス選択的 (ca. 2:1) かつエナンチオ選択的 (91% ee) に得られることを見出した。様々なオレフィンを用いた基質一般性の検討結果から、多くの基質でシス選択的に反応が進行することが明らかとなった。特にハロゲン化スチレンを用いた場合に概ね 80% ee 以上の不斉収率でシス体のシクロプロパンが得られ、*m*-クロロスチレンからは最高 92% ee で **2** が得られた。

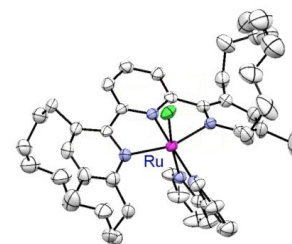
これまでに、テルピリジン配位子を用いたシス選択的シクロプロパン化の例はほとんどなく、本触媒系における ( $S_p, S_p$ )-TPY の特異性が示された。



## (2) 面不斉テルピリジン Ru(II) 錯体の合成と構造解析

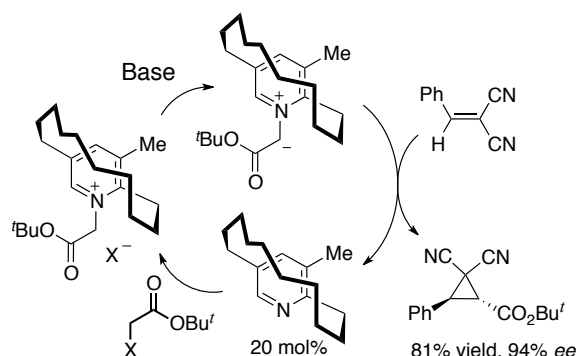
メチルピリジファンを両端に有する面不斉テルピリジンに対し、 $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  を作用させた後、2,2'-ビピリジンと反応させることで Ru(II) 錯体の合成に成功した。 $\text{NH}_4\text{PF}_6$  による陰イオン交換により得られた錯体の X 線結晶構造解析結果から、Ru 上において面不斉テル

ピリジンが三座配位することを明らかにした。テルピリジンにおける芳香環の二面角が  $-8.5^\circ$  および  $-17.1^\circ$  であることから、3つのピリジン環が同一平面上には存在せず、メチレン架橋鎖と 2,2'-ビピリジンが立体反発を軽減するように、ねじれ構造を取ることが確認された。



## (3) 面不斉ピリジン有機触媒系における不斉シクロプロパン化反応

固体塩基存在下、面不斉ピリジンのアルキル化と脱プロトン化によりピリジニウムイリドを系中で発生させ、電子不足アルケンであるベンザロマロノニトリルの触媒的不斉シクロプロパン化反応を検討した。 $\text{K}_2\text{CO}_3$  存在下、ジクロロメタン還流条件において反応を行った結果、高エナンチオ選択的にシクロプロパン化反応が進行し、*trans*-シクロプロパンが 81% 収率、94% ee で得られることを見いだした。また、面不斉ピリジン触媒の光学純度の低下もほとんど認められなかった。以上の結果は、光学活性ピリジン触媒を用いるピリジニウムイリド経由の初の有機触媒反応であり、化学収率、不斉収率のいずれにおいても優れた触媒系であることが示された。



## 研究業績

### ● 原書論文

1. “Planar-to-Planar Chirality Transfer in the Excited State. Enantiodifferentiating Photoisomerization of Cyclooctenes Sensitized by Planar-Chiral Paracyclophane”  
R. Maeda, T. Wada, T. Mori, S. Kono, N. Kanomata, Y. Inoue  
*J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10379-10381.
2. “Synthesis and Structural Revision of Phomopsin B, a Novel Polyketide Carrying a 10-Membered Cyclic-Ether Ring”  
Y. Izuchi, H. Koshino, Y. Hongo, N. Kanomata, S. Takahashi  
*Org. Lett.* **2011**, *13*, 3360–3363.
3. “Formal total synthesis of aspergillide A”  
Y. Izuchi, N. Kanomata, H. Koshino, Y. Hongo, T. Nakata, S. Takahashi  
*Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, *22*, 246-251.

### ● 国際学会

1. “Catalytic Asymmetric Cyclopropanation with Planar-chiral Pyridine as an Organocatalyst”  
N. Kanomata, Y. Fujiyasu, H. Tanaka  
23rd International Congress of Heterocyclic Chemistry, Glasgow, August, 2011.
2. “Synthesis of the Ruthenium Complexes of Planar-Chiral 2,2':6',2"-Terpyridine and their Use to Asymmetric Reduction”  
K. Kotani, N. Kanomata,  
23rd International Symposium on Chiral Discrimination (ISCD23, Chirality2011),  
Liverpool, July, 2011.

### ● 招待・依頼講演

1. “Planar-chiral Pyridinophane as a Fascinating Chiral Source for Asymmetric Catalysis”  
N. Kanomata  
14th Asian Chemical Congress, Bangkok, September, 2011.

### ● 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, 「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)
2. 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 (一般助成), 「C<sub>2</sub>対称面不斉ピリジン配位子の合成と不斉反応への応用」(代表者, 平成 23 年度)
2. 特定課題研究助成費 (特定課題 B), 「面不斉ピリジンの高機能触媒化と不斉反応への応用」(代表者, 平成 23 年度)

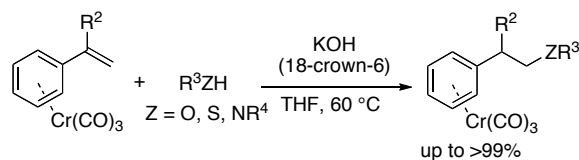
## 反応有機化学研究室（柴田研究室）

### 研究レビュー

#### (1) スチレンクロム錯体に対するヘテロ求核試薬のβ選択的付加反応

アレーン類を金属に配位させると、アレーン自体では達成できない種々の反応性が創出される。その一つがベンジル位のアニオンやラジカルの安定化であり、例えば、スチレンクロム錯体に対して、炭素求核試薬がβ選択的に付加する反応が知られている。

そこで今回我々は、過去にほとんど例がないアルコール、アミン、チオールなどのヘテロ求核試薬とスチレンクロム錯体の反応を総括的に検討した。その結果、塩基として水酸化カリウム存在下、またアミンの場合はさらにクラウンエーテルを添加し加熱することにより、β選択的付加反応が進行することを見いだした。なお得られた錯体に対し、空气中、光照射することにより、容易に脱錯体化が進行し、対応する置換ベンゼン化合物が得られる。



3. *Organometallics* **2012**, *30*, 3683-3685.

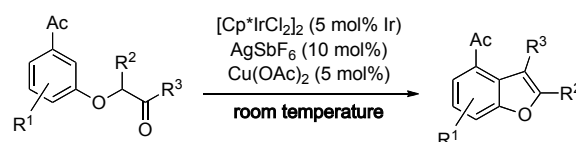
#### (2) 室温での sp<sup>2</sup>C-H 結合活性化による位置選択的ベンゾフラン類の合成

複素環がベンゼン環と縮環したベンゾヘテロール類は、ベンゾフランやインドール類に代表されるように、生体関連化合物や機能性材料の母骨格として有用な化合物群である。当研究室は既に、カチオン性イリジウム触媒を用いることにより、sp<sup>2</sup>C-H 結合活性化、カルボニルへの分子内 1,2-付加、脱水反応が進行し、多置換ベンゾヘテロールの位置選択的合成を達成している。しかしながら、過酷な反応条件 (130 °C、24 時間) が必要であり、また基質適用範囲に改善の余地があった。

今回我々は反応機構解析により、本反応が求電子メタル化による sp<sup>2</sup>C-H 結合開

裂である確証を得た。そこで、さらなる触媒探索を行った結果、シクロペンタジエニル

(Cp) 配位子を有するカチオン性イリジウム錯体と触媒量の酢酸塩の組み合わせにより、同反応が室温で進行することを見出した。さらに、前の触媒系で収率が低かったベンゼン環上の置換基 (R<sup>1</sup>) として Cl や CF<sub>3</sub> などの電子求引性基を有する基質の場合も反応が進行し、他置換ベンゾフランが位置選択的に得られた。

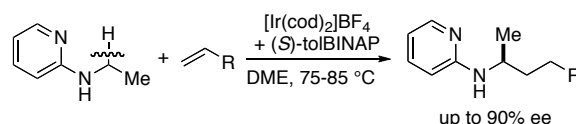


4. *Synlett* **2011**, 2075-2079.

#### (3) 第二級 sp<sup>3</sup>C-H 結合の不斉活性化によるキラルアミンのエナンチオ選択的合成

カルボニル基、アミノ基などの「配向基」を用いた数多くの形式の炭素-水素結合活性化を基点とする反応が報告されている。しかしながら、そのほとんどが sp<sup>2</sup>C-H 結合活性化であり、sp<sup>3</sup>C-H 結合、特に第二級 sp<sup>3</sup>C-H 結合の開裂を基点とする反応例は少ない。

今回我々は、ピリジルアミノ基を配向基として用いたところ、キラルなカチオン性イリジウム触媒により、エチル基やブチル基などのアルキル鎖上の第二級 sp<sup>3</sup>C-H 結合のエナンチオ選択的活性化が進行し、引き続き種々のアルケンと反応することにより、キラルアミンが高不斉収率で得られることを見いだした。本反応は、酸化剤やラジカル経由の反応を除いて、初めての高エナンチオ選択かつ触媒的不斉 C-H 結合活性化の例である。



6. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4692-4695.

## 研究業績

### • 原著論文

1. “Enantioselective construction of new chiral cyclic scaffolds using [2+2+2] cycloaddition”  
T. Shibata, T. Uchiyama, H. Hirashima, K. Endo  
*Pure Appl. Chem.* **2011**, 83, 597-605.
2. “Multinuclear Pd/Zn-complex Catalyzed Asymmetric Alkylative Ring Opening Reaction of Oxabicyclic Alkenes”  
K. Endo, K. Tanaka, M. Ogawa, T. Shibata  
*Org. Lett.* **2011**, 13, 868-871.
3. “Regioselective Addition of Various Heteronucleophiles to (Styrene)Cr(CO)<sub>3</sub> Complexes”  
M. Otsuka, K. Endo, T. Shibata  
*Organometallics* **2012**, 30, 3683-3685.
4. “Ir(III)-Catalyzed Room-Temperature Synthesis of Multisubstituted Benzofurans Initiated by C-H Activation of  $\alpha$ -Aryloxy Ketones”  
T. Shibata, Y. Hashimoto, M. Otsuka, K. Tsuchikama, K. Endo  
*Synlett* **2011**, 2075-2079.
5. “Ir(I)-Catalyzed Enantioselective Secondary sp<sup>3</sup> C-H Bond Activation of 2-(Alkylamino)pyridines with Alkenes”  
S. Pan, K. Endo, T. Shibata  
*Org. Lett.* **2011**, 13, 4692-4695.

本論文は、*Synfacts* (Highlights in Current Synthetic Organic Chemistry), **2011**, 1340で紹介されました。

6. “Cationic Ir(I)-Catalyzed sp<sup>3</sup> C-H Bond Alkenylation of Ureas with Alkynes for the Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles”  
T. Shibata, H. Hirashima, M. Kasagawa, K. Tsuchikama, K. Endo  
*Synlett* **2011**, 2171-2176.
7. “Stereoselective Synthesis of Allylsilanes Bearing Tetrasubstituted Olefin via 2,2-Diborylethylsilane”  
K. Endo, A. Sakamoto, T. Ohkubo, T. Shibata  
*Chem. Lett.* **2011**, 40, 1440-1442.

### • 論説・総説

1. “[m+n+1] Cyclization Reactions”  
T. Shibata  
in *Science of Synthesis Stereoselective Synthesis 3*, Thieme, P124-144.

- 招待講演

1. 「触媒的不斉付加環化反応の新展開」  
柴田 高範  
名古屋工業大学有機化学セミナー（名古屋、日本）2011年3月.
2. “Synthesis of cyclic polyphenylenes using consecutive [2+2+2] cycloadditions”  
T. Shibata  
14th Asian Chemical Congress（バンコク、タイ）2011年9月.
3. “Synthetic Transformations Initiated by C-H Bond Activation Using Cationic Ir Catalysts”  
T. Shibata, S. Pan, K. Tsuchikama, K. Endo  
International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals 2011（奈良、日本）2011年12月.

- 国際会議

1. “New Strategy for the Construction of Cyclic Polyphenylenes by Consecutive [2+2+2] Cycloaddition”  
T. Shibata, M. Fujimoto, H. Hirashima, T. Chiba, K. Endo  
4th International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry（サンクトペテルブルグ、ロシア）2011年8月.
2. “C(sp<sup>3</sup>)-H Bond Activation Using Cationic Ir Catalysts”  
T. Shibata, S. Pan, K. Tsuchikama, K. Endo  
1st International Symposium on Molecular Activation（兵庫、日本）2011年11月

- 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)「キラルな環状 π 電子共役系の創製を指向した付加環化反応の新展開」柴田 高範（代表）
3. 文部科学省科学研究補助金 挑戦的萌芽「新規な空間制御法によるカゴ型有機化合物の触媒的不斉合成」柴田 高範（代表）
4. 文部科学省科学研究補助金 新学術領域研究「合成的活用を考慮した配向基による炭素-水素結合活性化の新展開」柴田 高範（代表）
5. 文部科学省科学研究補助金 研究活動スタート支援「水素のみを副生成物とする炭素-炭素結合生成反応の開発」竹林 智司（代表）

## 研究レビュー

## HH 型および HT 型アミド架橋白金(III)二核錯体のフェノールによる還元反応機構

近年、HH 型ピバリン酸アミド架橋白金(III)二核錯体とフェノールを反応させると選択的にフェノールのオルト位の C-H 結合が活性化され、2-ヒドロキシフェニル白金(III)二核錯体が生成することが明らかになった。また、HH 型  $\alpha$ -ピリドン架橋白金(III)二核錯体とフェノールとの反応においては、2-ヒドロキシフェニル錯体は、強酸性水溶液中では生成するが、弱酸性水溶液中では生成せず、酸化還元反応のみが起こることが明らかになった。一方、HT 型  $\alpha$ -ピリドン架橋白金(III)二核錯体では、pH に関係なく 2-ヒドロキシフェニル錯体は生成せずに酸化還元反応のみが起こることがわかった。

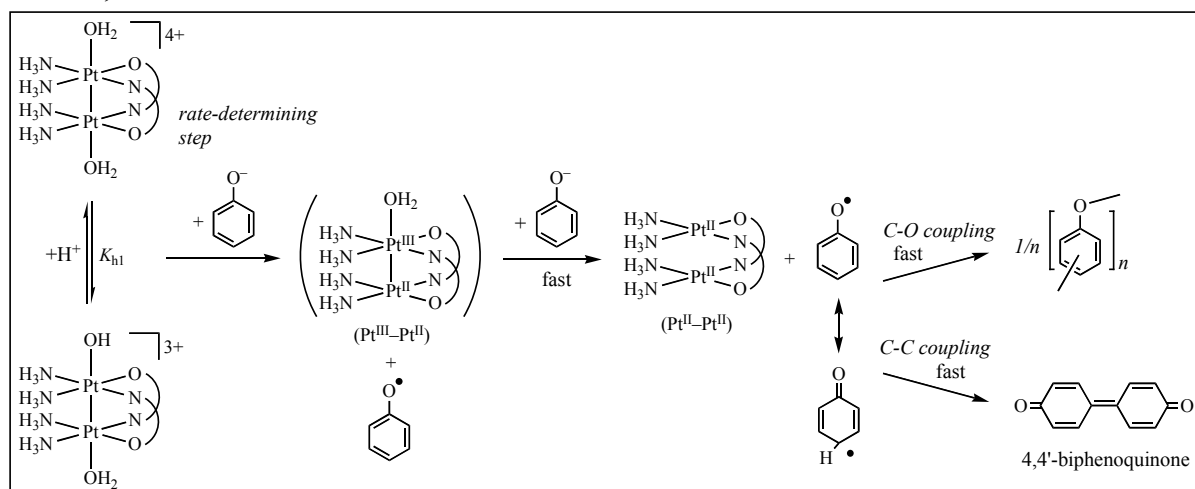
本研究では、弱酸性水溶液中でフェノールによる HH 型および HT 型アミド架橋白金(III)二核錯体の還元反応を速度論的に詳細に研究し、それらの反応機構を明らかにした。

HT 錯体の濃度に対してフェノールの濃度が大過剰の擬一次の条件下で、UV-Vis スペクトルの経時変化を測定したところ 4,4'-ビフェノキノンに特徴的な吸

収の変化が観察された。反応は二段階の逐次反応であったが、二段目の反応は 4,4'-ビフェノキノン自体の分解反応であるため、一段目の反応のみの速度論的測定を行った。

詳細な検討の結果、フェノールによる還元反応は Scheme 1 のような機構で起こっていると考えられる。即ち、白金(III)二核錯体は、律速段階において、系中に多量に存在するフェノール分子ではなく、微量のフェノキシドイオンによってのみ還元され、Pt(III)-Pt(II)中間体とフェノキシラジカルを生成する。この不安定中間体はもう一分子のフェノキシドイオンと速やかに反応し、Pt(II)-Pt(II)二核錯体とフェノキシラジカルを生成する。その後、フェノキシラジカル同士の C-C カップリングが速やかに起こり 4,4'-ビフェノキノンが生成する。また、異なる条件下では p-ベンゾキノンも生成することも、C-O カップリングによりオリゴマーを生成することもある。

Scheme 1 から導かれる式により実験結果をうまく説明することができる(投稿準備中)。



**Scheme 1.** Mechanism for the reaction between the HT Pt<sup>III</sup> binuclear complex and phenol in weakly acidic aqueous solution



- ・ 原著論文

(1) “Formation Mechanism of Head-to-Head Amidato-Bridged Acetylplatinum(III) Binuclear Complexes: Kinetic Evidence for  $\pi$ -Coordination of the Enol Form of a Ketone in a Ligand Substitution Reaction”, Hiroyuki Fukushima, Hiroki Mori, Moritatsu Arime, Satoshi Iwatsuki, Koji Ishihara, and Kazuko Matsumoto, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 1930-1936 (2011).

(2) “Formation Mechanism of 2-Methyl-2-Buten-1,4-Diol and 2-Methyl-3-Buten-1,2-Diol from 2-Methyl-1,3-Butadiene on a Head-to-Head Pivalamidato-Bridged *cis*-Diammineplatinum(III) Binuclear Complex”, Jun Nagashima, Kazuhiro Shimazaki, Hideo Sekiya, Satoshi Iwatsuki, Koji Ishihara, and Kazuko Matsumoto, *Dalton Trans.*, 40, 6998-7007 (2011).

- ・ 学内研究助成

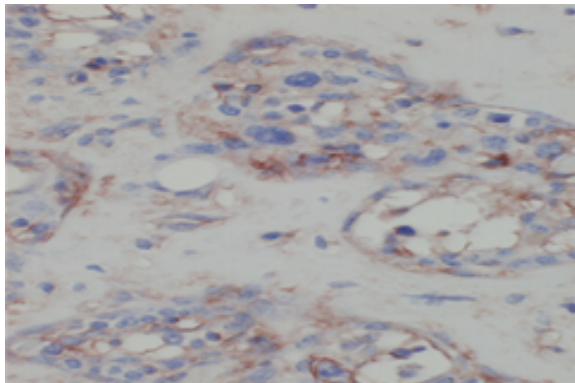
(1) 特定課題 研究助成 「糖類の高感度分析のためのボロン酸金属錯体試薬の開発」 研究代表, 平成 23 年度

- ・ 学会・シンポジウム関係

Bull. Chem. Soc. Jpn. 編集委員

研究レビュー

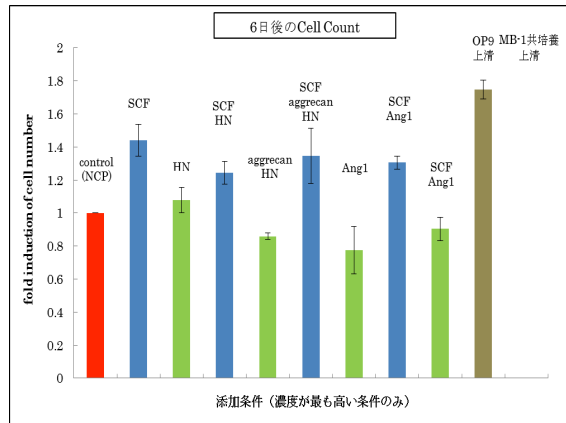
**(1) 間葉系幹細胞における Translin(TSN) の機能解析：**DNA 損傷の修復・mRNA のプロセッシング・精細胞の生成に関与することが近年明らかになってきた TSN をノックアウトした (TSN-KO) マウスでは、長期間を経て徐々に骨髄内の CD34 陽性造血幹細胞の増加や骨梁の増加、肥満、線維芽様細胞の増加による肝脾腫大が起こる。生後 11 カ月の TSN-KO マウスの骨髄組織の線維芽様細胞の *in vitro* 増殖能や ALP 陽性細胞コロニー形成能は、同系 WT マウスのそれに比べ、有意 ( $p < 0.05$ ) に高く、Mmp2 遺伝子には変動はないが骨・血管分化関連遺伝子 Mic-2、Lipg、Thbs1、Tfpi、Osteorix、Runx2、Twist-2 の発現上昇傾向もみられた。また、胎児期後期に TSN の発現が低下すること TSN は低下することこれらの所見から、TSN はマスターレギュレーターである Runx2 の下流において生理的に間葉系幹細胞分化を制御して可能性を示唆できた。



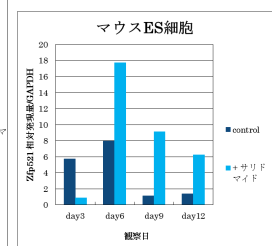
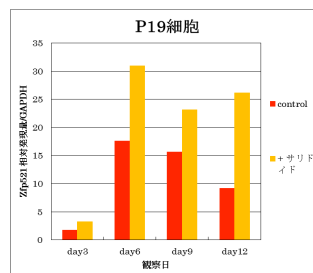
生後 10 か月の TSN-KO マウス骨髄 Mic-2 免疫染色

**(2) 骨髄性白血病細胞の間質細胞への接着がもたらす病態的意義の研究：**急性骨髄性白血病幹細胞 (AML) は間質細胞への接着によって確率論的に生じる可能性があることを種々 AML 細胞株の cobblestone formation 形成法を用いて示唆してきた。この仮説は、分化能を有する慢性骨髄性白血病 (CML) の増悪過程で稀に生じる骨髄芽腫構成細胞である白血病細胞自己複製能が *in vivo* でも *in vitro* でも様々な間質細胞との接着に強い依存性を有することによっても支持されるであろう。そこで、その分子機構を今後詳細に解明していく上での必要性から、そのヌードマウス継代皮下腫瘍形成移植株である MB-1 細胞をモデルに用いてそれが間質細胞が共存しない 3D 培養法では増殖しないか否かを調べた。その結果、間質細胞 (OP9 細胞) の培養上清添加でその濃度依存性に小塊が形成されるものの、増殖は極めて限定されていることが解った。MB-1 細胞表面には CD44 や Noctch などの接着分子を発現していることから、今後はこれらのリガ

ンドとの接着による動態などを詳しく調べるなどして、その結果を利用する新たな培養法の確立を急いでいる。



**(3) 各種薬剤によるがん・白血病幹細胞の作用機序の研究：**Abl の ATP 結合部位に特異的に結合する分子標的薬 Imatinib は CML に極めて有効な薬剤である。また、その誘導体である Nilotinib は Abl が変異を起こしても有効とされる。しかし、MRD (間質細胞と接着して残存し再発の原因となる微量の白血病幹細胞) もこれら薬剤に感受性があるか否かは知られていなかった。そこで、OP9 細胞に強く接着している MB-1 細胞と同じ急性期 CM 細胞であるが弱く接着している K562 細胞の両者でこれら薬剤への感受性を比較した。結果は Imatinib または Nilotinib の存在下での MB-1 細胞の生存率はそれぞれ 44.9%、77.4%、一方、K562 細胞ではそれぞれ 82.2%、64.3%であった。また、MB-1 細胞の Imatinib の感受性および K562 細胞の Nilotinib 感受性は抗 Kit 抗体や抗 CD44 抗体の添加によって上昇を見た。これらの事実は両者の細胞表面の Kit や CD44 などの接着分子の発現の相違を想定させた。次に、マウス ES 細胞で観察される all-trans retinoic acid (ATRA) による神経分化誘導の Thalidomide による抑制が、Oct6 直下流の Zfp521 が強く発現し神経細胞へ分化するマウス EC 細胞 P19 細胞では、Zfp521 は培養期間が長くても ES 細胞のように低下しないことが明らかにできた。



(4) 新生仔(児)原始間葉系幹細胞を標的とした4D医療のための安全性検定システム確立とその展開：早稲田大学健康医療・先端科学融合機構が神戸大学大学院医学系研究科と箇所間協定を数年前に締結してから、神戸ポートアイの神戸大学人材育成BTセンター内に浅野研究室を開設し、以下の共同研究の実験仮説に基づいて、それを実証するための共同研究の準備を徐々に整えてきた。

・先天性異常ならびに生後の各種原因による障害組織修復の遅延・慢性化、疾患発生・予後は、すでに胎生期の母体環境要因ばく露による原始間葉系細胞機能障害によって烙印される。

・細胞の悪性化のイニシエーションファクターは種々原因によるエピゲノム変異である細胞接着の増強である。

・汎用安全性検定システムには間葉系幹細胞を標的にする方法が優れている。

達成目標は次の4つである。

1. 原始間葉系幹細胞の細胞分子学的特性：臍帯組織由来間葉系幹細胞と成人間葉系幹細胞、正常組織細胞と異常組織細胞ニッチの差異を分子細胞学的に解明するために、①自己複製能、その維持に必要な細胞外基質、②神経幹細胞、脂肪細胞、骨芽細胞、線維芽細胞、内皮細胞の分化マーカーを用いた分化誘導法の確立、③分化に必要な細胞外基質、サイトカイン、接着関連物質の産生動態、④各種サイトカイン産生能(G-CSFを含む)、⑤各種接着関連分子(細胞外基質を含む)、⑥マイクロRNA産生能そのターゲットの同定、⑦同種免疫制御物質の同定、など。

2. TRANSLIN や MED1 のシグナル伝達機構：TRANSLIN や MED1 ノックアウトマウスモデルを用い、上記シグナル分子伝達機構を解明するために、①TRANSLIN<sup>-/-</sup>胎仔マウスの分子病理学的解析、②MED1<sup>-/-</sup>胎仔マウスの分子病理学的解析、③核種分子の抑制による分子間相互関係の解明、④TRANSLIN や MED1 ノックアウトマウスへの低線量放射線照射による白血病の発生、⑤TRANSLIN<sup>-/-</sup>胎仔マウスの線維芽細胞、骨芽細胞、脂肪細胞、内皮細胞の増殖促進分子の同定、など。

3. 固形腫瘍としてのPh+MB-1細胞の特性：以下の点について、他の白血病細胞/がん細胞との差異を細胞分子学的に解明するために、①OP9細胞以外の間葉系幹細胞由来細胞の増

殖支持能の比較、②3次元増殖条件の設定、③各種支持細胞のサイトカイン、接着関連物質(細胞外基質を含む)遺伝子発現の網羅的解析、接着によるv-ATPase薬剤などの耐性獲得関連物質の作用機序の解明、④接着増殖に対するG-CSF投与の影響、増殖に対するヒアルロニンの影響、⑤NOD/Scidマウスへの移植によるin vivo白血病発生に対するヒアルロニンモノマーや抗CD44抗体やG-CSFなどの接着抑制物質の影響、⑥炎症部位におけるG-CSFの体内動態とその標的細胞の分子イメージング解析、⑦MB-1細胞に強発現しているCD44のシグナル分子伝達機構の解析、など。

4. 胎生期環境要因ばく露や医薬品候補物質がもたらす原始間葉系幹細胞機能への影響：生物学的、化学的、物理的要因、とくに環境に拡がる低放射線や有機化合物の上記特性に与える影響を、1で可能になった原始間葉系幹細胞の増殖分化培養法および曝露妊娠マウスより生まれた胎仔マウスを用いて分子病理学的・分子遺伝学的に解明するために、①東日本津波被災地区の土壤中の有機化合物の測定による主として検定する有機化学物質の選定、②原始間葉系幹細胞の各種代謝酵素、トランスポーター、増殖分化関連遺伝子のエピゲノム制御機構への当該化学物質あるいは放射線照射がもたらすinvitro変異作用の検定、③当該化学物質あるいは放射線照射妊娠マウスの新生仔の異常の分子病理学的解析、④間葉系幹細胞由来の骨芽細胞、線維芽細胞、内皮細胞、脂肪細胞、神経細胞株を標的とする医薬品候補物質・健康食品の汎用有用性・安全性検定システムの確立とその活用、など。

5. ヒト胎盤臍帯組織由来間葉系幹細胞バンク創設とその臨床利用の展開：グローバルヘルス推進のために中国、韓国、台湾などの企業・大学研究機関と協働し、疫学調査研究・創薬開発研究に推進に資する共有研究資源としてのヒト胎盤臍帯組織由来原始間葉系幹細胞の一次培養細胞凍結バンクを創設するために、①上記実験課題への若手研究者の参画、②AsiaCORD内研究促進委員会の創設とプロトコルの作製、③提供者の健康維持に役立つ個人情報の提供、④国際母子コホート疫学研究の実践、⑤障害組織器官修復促進のためのエビデンスに基づく自家・他家間葉系幹細胞移植療法の推進、など。

## ● 原著論文

1. Asano S: Current status of hematopoietic stem cell transplantation for acute radiation syndromes. *Int J Hematology* 95: 227-231, 2012
2. Ishida R, Aoki K, Nakahara K, Fukuda Y, Ohori M, Saito Y, Kano K, Matsuda J, Asano S, Maziarz RT, Kasai M: Trasnlin/TRAX Deficiency Affects Mesenchymal Differentiation Programs and Induces Bone Marrow Failure. Chapter 21, *Stem Cells and Human Diseases*, pp468-482, Springer-Verlag, 2012
3. Chen M-H, Soda Y, Izawa K, Kobayashi S, Tani K, Maruyama K, Tojo A, Asano S: A Versatile Drug Delivery System Targeting Leukemia Cells Using Streptavidin-tagged, Pegylated Liposomes and Biotinylated Ligands. (in preparation)
4. Murai F, Shimane M, Nomura H, Asano S: An Evidence for Increased V-ATPase Activity by Stromal Cell Adhesion as One of Drug Resistant Mechanisms of Acute Myeloid Leukemia Cells. (in preparation)

## ● 招待講演

1. 浅野茂隆:「ASMeW 宣言:最新鋭国際健康医療貢献船に期待される多目的機能」. 早稲田大学重点研究機構東日本大震災復興研究拠点・先端環境医工科学研究所公開シンポジウム「明日見ゆ、日本! 明日見ゆ、早稲田!」、2011.6.20、早稲田大学 大隈小講堂
2. 浅野茂隆: ASMeW 宣言「最新鋭国際健康医療貢献船に期待される多目的機能」. 函館国際海洋機構、オーシャンウィーク公開シンポジウム「最新鋭国際健康医療貢献船について考える」、2011.8.26、ロワジールホテル函館
3. 浅野茂隆:「国際健康医療貢献船構想」. 神戸大学大学院海事科学研究科戦略的シンポジウム「医療支援船の実現に向けた課題」、2011.9.26、神戸大学 梅木 Y ホール
4. 浅野茂隆: 特別講演「ノイトロジン 20 年の歴史」. 中外製薬、2011.9.30、大阪
5. 浅野茂隆:「病院船実現のための課題」. 市民公開講座「大震災における航空・艦船医療の将来—安芸大震災を想定した救助体制—」2011年10月1日、広島県情報プラザ
6. 浅野茂隆: トランスレーショナルリサーチと先端医療技術開発システムの構築. 創薬フォーラム
7. 浅野茂隆:「放射能の人体への影響について」. 東京都医師会第 10 回環境会議、2011.10.28、東京
8. 浅野茂隆:「医療貢献船」. 日本船舶海洋工学会神戸シンポジウム「大地震・大津波に備えて～海からの視点で考える～」2011.10.31、神戸ポートピアホテル
9. 浅野茂隆:「国際健康医療貢献艦船団」. ICICE、議員会館、2012.2.2、東京
- Asano S:「For International Collaboration」. EAGTIG 2012(第一回東アジア遺伝子治療懇話会)、 Suzhou、2012.2.25
10. 浅野茂隆:「期待される病院船」. 早稲田大学総合研究機構プロジェクト公共交通安心安全対策研究所平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金(健康安全・危機管理対策総合研究事業)研究会、の研究会「CBRNE テロ災害にいかに対応するか」、2012.2.3、早稲田大学小野講堂

## ● 学内研究助成

1. 文部科学省神戸大学グローバル COE プログラム(医学)「次世代シグナル伝達医学の教育研究国際拠点」分担研究、2009-2013 年度
2. 重点研究領域課題助成:「大規模災害からの復興と新社会システムの構築」研究代表、2011-2013 年度

## 分子生物学研究室（寺田研究室）

### 1) 遺伝子ライブラリー作製と発現クローニング

目的：化合物ライブラリーを用いたハイスクリーン（HTP）による従来のスクリーニング法は、既知の分子標的特異的に働く化合物を見つけるには比較的容易であるが、分子標的が未知である場合、培養細胞や実験動物を用いた *in vivo* スクリーニングでは、莫大な研究費と労力がかかるために欧米のメガファーマや国家レベルの研究プロジェクトでのみ行うことができ、小さな研究室単位では不可能であった。本プロジェクトでは、化合物ライブラリーを用いた従来のスクリーニング法によるものではなく、

1) 我々の研究室によって独自に技術開発されたランダムペプチド・ライブラリーを用いて発現クローニングによってスクリーニングを行い、化合物の分子標的になり得る遺伝子（タンパク質）を迅速に見つけ出し、

2) 発見された分子標的をもとに、化合物ライブラリーを用いて遺伝子産物（タンパク質）に特異的に働く新規の化合物を探索する、という two-step の戦略によって、大規模なケミカルライブラリーや HTP がなくても、大学の研究室レベルでケミカルバイオロジー部門の研究室と共同研究（中尾研究室）を行うことで十分に対抗していくことのできるシステムの構築に取り組んだ。

発現ライブラリーのスクリーニングを行い、抗がん剤や抗老化剤の最適な分子標的を見つけ、これをもとに化合物スクリーニングのアクセス系を開発し、天然物化合物と化合物ライブラリーのスクリーニングプロジェクト（戦略的基盤形成研究）へ橋渡し、研究を融合発展させていく。

#### A) レンチウイルスを用いたランダムペプチド・ライブラリーの開発：

哺乳類の培養細胞を用いて cDNA ライブラリーを移入し、生理活性を指標にして遺伝子をスクリーニングする上で、問題になるのは培養細胞への遺伝子導入効率の悪さである。遺伝子単離に必要な  $10^7$  個近くの遺伝子を効率

的にスクリーニングする上で、cDNA ライブラリー用レンチウイルス・ベクターを開発し、遺伝子ライブラリーを培養細胞へウイルス感染で導入することによって広範囲の遺伝子スクリーニングを行うマザーツールを開発した。この技術を応用し、cDNA を挿入する領域に、短鎖ペプチドをコードする遺伝子を導入しライブラリーを合成する。一方、短鎖（18-20アミノ酸）からなるランダム・ペプチド・ライブラリーはファージなどを用いたライブラリーが利用されているが、短鎖のペプチドを動物細胞へ直接導入すると、安定的に細胞内で保持できないという欠点があった。そこで、動物細胞へ安定的に、かつ高効率で導入するレンチウイルス型ベクターを開発し、*in vivo*での細胞活性を指標にした短鎖ペプチド・スクリーニングを実用化に成功した。短鎖ランダム・ペプチドを細胞に発現した場合、多くのケースでプロテアーゼの攻撃を受け分解される弱点がある。そのために、細胞内でのペプチドの安定化が必要となるが、この点に関しては、赤色蛍光タンパク質である mRFP とペプチドを融合タンパク質として発現させることによって問題を克服した。また、スクリーニング過程でもっとも問題になるのは、偽陽性と陽性の区別である。これを簡便に区別する目的で、導入するランダム・ペプチドの両末端に lox 領域を挿入し、Cre 酵素を細胞に遺伝子導入し、ペプチド領域を細胞内で切断・排除し、このときペプチドによる生理活性も消失することを確認することで偽陽性を排除する新規のベクターを開発した。

#### B) 化合物および遺伝子探索のための Cell-based Screening 法の開発：

酵素阻害剤を探索するには、Target-based screening project と Cell-based screening project の両者があり、化合物探索を行う上でのコスト面、時間と労力等にそれぞれ一長一短があるが、申請者の研究室では、Cell-based screening projectを採用し、新規の抗がん剤、活性酸素の制御に関係する化

化合物や遺伝子を極めて鋭敏に探索するスクリーニング法の開発に成功した。上記スクリーニングによって新たに明らかになった分子標的を探索する培養細胞を用いたスクリーニング法を開発に成功した。

ヒストン脱アセチル化酵素として、アルツハイマー病等の神経変性疾患、動脈硬化、心不全、慢性閉塞性肺疾患、炎症性腸疾患、2型糖尿病等の疾患と関係すると報告されている Sirt1 の promoter 領域および、構造遺伝子をクローニングし、EGFP (緑色蛍光色素) をレポーター遺伝子としてプラスミドを構築し、HeLa 細胞などに発現ユニットを導入し細胞株を樹立した。Sirt1 のプロモーター活性を亢進すると報告されているエトポシド処理によって、この細胞株は EGFP の蛍光強度が有意に上昇することから、Sirt1 のプロモーターが機能していることを確認した。さらに、活性酸素の最上流に位置するスーパーオキシドアニオンラジカル\*を消去するスーパーオキシドディスムターゼ (Superoxide dismutase, SOD) の中で主にミトコンドリアで機能する Mn-SOD の構造遺伝子とプロモーター領域を単離し、プロモーター領域の下流に、EGFP をレポーター遺伝子としてプラスミドを構築し、HeLa 細胞などに発現ユニットを導入し細胞株を樹立した。これらの細胞株を化合物や遺伝子ライブラリーの Cell-based Screening 系として利用した。

#### **C:化合物および遺伝子スクリーニング:**

上記 B の Cell-based Screening 系を用いて化合物ライブラリーとランダム・ペプチドライブラリーのスクリーニングを行った。Sirt1 のプロモーター活性を亢進する化合物の候補の探索と短鎖ペプチドのクローニングに成功した。10<sup>7</sup>以上の異なるランダム・ペプチドをコードする遺伝子スクリーニングで少なくとも 4 つの異なる短鎖ペプチドを単離し、塩基配列を決定した。

このペプチドを probe として酵母 Two-hybrid 法により、細胞側の分子標的の決定を行っている。

化合物は精製後、構造を決定する。

#### **D:ハダカデバネズミおよびヒト ES 細胞由来 cDNA ライブラリーの作製:**

細胞老化制御遺伝子や癌抑制遺伝子、抗酸化に関わる調節遺伝子を単離する目的で、ハダカデバネズミ cDNA ライブラリーを作製した。レンチウイルスベクターは 9.5kb とサイズが大きくなるため、2kb 以上の長い cDNA の挿入効率が悪いいため、pMXs (東京大学医科研:北村教授からの供与) レトロウイルスベクターに loxP サイトとスタッパー部位を導入し改変し、このベクターを用いて、脳と肝臓由来の cDNA ライブラリーを作製した。

このライブラリーを用いて、今後、寿命制御、抗老化、癌抑制に関するハダカデバネズミ遺伝子スクリーニングを行う。また、ヒト ES 細胞由来 cDNA ライブラリーを作製し、寿命制御と抗酸化に関わる遺伝子を発現クローニングの手法を用いて単離する。

#### **2) セントロメア制御機構の解析:**

真核生物の分裂期は複数の動的な過程が極めて短い時間に正確に実行される。分裂期の複数の制御に大きく貢献しているタンパク質が Aurora-B キナーゼである。Aurora-B は分裂期の染色体上の動原体 (セントロメア) に局在し、染色体と紡錘体の結合、紡錘体形成チェックポイントを制御することによって、染色体の整列と均等分配、さらに細胞質分裂の制御に関係している。我々の研究室では、1996年に動物細胞の Aurora-B キナーゼの単離に成功し、これまで分裂期におけるこのキナーゼの機能の解明に取り組んできた。

#### **PP2A 阻害因子の染色体分配における機能解析:**

PP2A 阻害因子が Shugoshin を介してセントロメア部位に存在することを明らかにした。PP2A 阻害因子の分裂期における機能を明らかにする上で、RNA 干渉法を用いて当該遺伝子の発現抑制を行ったところ、赤道面状への染色体の整列異常が顕著に観られた。PP2A 阻害因子は PP2A のホスファターゼ活性を阻害することによって間接的に Aurora-B のキナー

ゼ活性の制御を行っていることを明らかにした。Aurora-Bの活性化には自己リン酸化が必要であり、PP2Aはこの自己リン酸化部位を脱リン酸化することによって、キナーゼ活性を負に調節している。一方、PP2A阻害因子はPP2Aの酵素活性を阻害することによって、間接的にAurora-Bのキナーゼ活性の維持に寄与していることを明らかにした。

### 3) 中心体制御因子の単離と機能解析:

これまでショウジョウバエのCNNと呼ばれる中心体タンパク質が微小管重合中心(MTOC)において不可欠の機能を持つことを明らかにした。さらにCNNの構造上のヒト及びマウスホモログと考えられるCdk5Rap2をクローニングし、MTOCにおいて機能的なホモログであることを証明した。CNNおよびCdk5Rap2はN末端領域にあるCNN-boxと呼ばれる領域にMTOCにおいて鍵因子である $\gamma$ 環状複合体が結合することを明らかにし、この領域に結合する動物細胞のタンパク質を酵母Two-hybrid法を用いて単離した。そのうちのCRBP1と名付けた遺伝子はMTOCの機能は有していなかった。そこで、この遺伝子の機能を明らかにする目的で、RNA干渉法にて発現抑制を行ったところ、二極の紡錘体形成は正常に起きるが分裂期停止や染色体分配の異常が多発していることを明らかにした。CRBP1の動物細胞における、より詳細な機能解析を行った。

## 論文

### 原著論文

Mechanical impulses can control metaphase progression in a mammalian cell.

Itabashi T, Terada Y, Kuwana K, Kan T, Shimoyama I, Ishiwata S.

Proc Natl Acad Sci, U S A. 109 (18) 2012

### 単行本

「細胞周期フロンティア」(共立出版)  
Aurora キナーゼによるM期制御機構:  
福地大樹・寺田泰比古 p46-p51

### 競争的資金

特定課題 A「薬の最適な分子標的探索のための、発現クローニング・ライブラリーの構築と応用」(代表)

文部科学省科学研究費補助金 萌芽研究「ハダカデバネズミの寿命はなぜ10倍長いのか? 一抗酸化制御に関する遺伝子の単離」(代表)

三島海運民間助成「寿命延長に伴う解糖系代謝経路への転換と分子機構の解析」(代表)

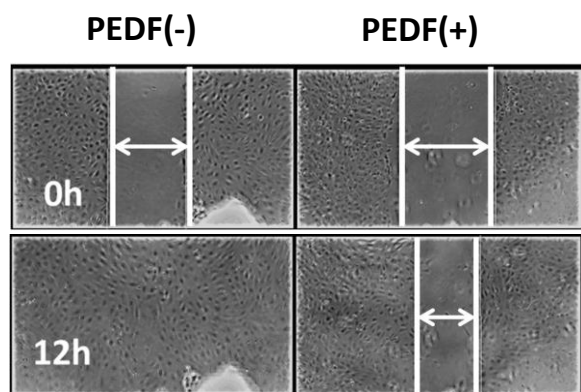
文部科学省科学研究費補助金・戦略的基盤形成「生物学・化学・情報科学融合のための戦略的 先進理工学研究基盤の形成」(分担)



## 研究レビュー

### （1）色素上皮由来因子 (PEDF) による血管新生阻害のメカニズム

PEDF は血管新生阻害活性を持ち、細胞外マトリックス成分であるコラーゲンやヘパリン硫酸プロテオグリカン (HSPG) に結合する分泌性糖タンパク質である。本年は、培養ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) の遊走を指標とした、*in vitro* での検討をおこなった。その結果、大腸菌で発現させた組み換え PEDF にも、コラーゲン上での HUVEC 遊走を阻害する活性があることが示された。また、*in vivo* の知見と同様、PEDF のコラーゲン結合性はその阻害能の発現に重要であった。



***In vitro* 創傷治癒モデル (Scratch assay)**  
PEDF は血管内皮細胞 (HUVEC) のコラーゲン上での遊走を阻害する。

### （2）ビブリオ菌のコラゲナーゼ誘導機構に関する研究

魚介類の創傷感染の原因菌である *Vibrio alginolyticus* は、宿主に侵入後、コラゲナーゼを産生することで組織を分解し、感染巣を拡大する。本菌の遺伝子を、トランスポゾンを持ちいてランダムに破壊することによって、II 型分泌系からの分泌物がコラゲナーゼの誘導にかかわることがわかった。また、この誘導には、分泌されたゼラチナーゼ活性をもつプロテアーゼが関与していることが強く示唆された。

（北里大学医学部との共同研究）

### （3）Arg-rich コラーゲン様ペプチドによる細胞内輸送技術の開発

細胞膜を超えて細胞内に高分子薬物を送達できる、Arg-rich コラーゲン様 3 重らせんペプチドの分子デザインの改良をおこなった。細胞内への移行性は、3 重らせん上での Arg 残基の集積の程度によって異なっていた。また、Arg-rich コラーゲン様ペプチドはヒト血清中で安定であり、個体をもちいた実験への応用可能性が示唆された。

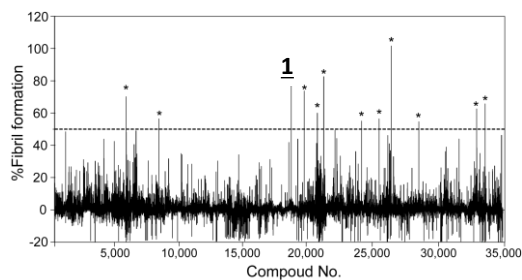
（京都大学化学研究所との共同研究）

### （4）ヘパリン-コラーゲン相互作用を阻害する化合物の探索研究

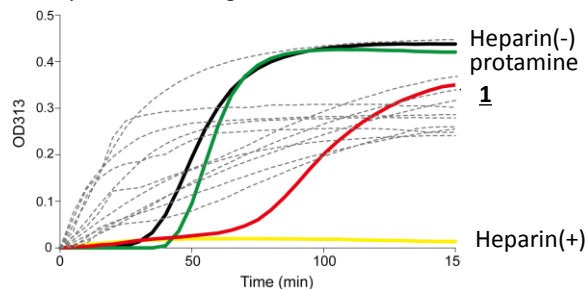
ヘパリンとコラーゲンとの結合を阻害する化合物を取得するための、*in vitro* high-throughput screening 系を構築した。実際に 34,400 化合物からなる化合物ライブラリーをスクリーニングした結果、ひとつの新規化合物 **1** を得た。化合物 **1** は、ポリエチレンイミン類似の塩基性ポリマーであった。本スクリーニング系は、ヘパリン中和剤および低分子量ヘパリン類似体の探索に有用である。

（京都大学大学院薬学研究科との共同研究）

#### Overall results



#### Collagen fibril-formation kinetics for the compounds showing over 50% restoration



### ヘパリン-コラーゲン結合阻害剤のランダムスクリーニング結果



## 論文・総説・その他

### ● 原著論文

1. A. Sekiya, H. Okano-Kosugi, C.M. Yamazaki, T. Koide, “Pigment epithelium-derived factor (PEDF) shares binding sites in collagen with heparin/heparan sulfate proteoglycans”, *J. Biol. Chem.*, **286**, 26364-26374 (2011).

### ● 総説など

1. 関谷敦志, 小出隆規, 「コラーゲン結合性多機能 SERPIN、色素上皮由来因子 (PEDF) の構造-機能相関」, 酵素工学会, 酵素工学ニュース **66**, p. 20-24 (2011).

### ● 競争的資金

1. 文部科学省 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究「コラーゲン様3重らせんペプチドの動態特性を利用した新規ドラッグキャリアの開発」(研究代表 小出隆規, 平成 22-23 年度) .
2. (財)コスメトロジー研究振興財団 研究助成「コラーゲンの線維形成を調節するプラチナ錯体に関する研究」(研究代表 小出隆規, 平成 23 年度)

### ● 学内研究助成

1. 特定課題 A (一般)「プラチナ錯体を利用したコラーゲン線維化機構の解明」(研究代表 小出隆規, 平成 23 年度) .
2. 特定課題 A (震災調査・研究)「個体の放射線被曝量を測定するためのラジオストレストレーサーの開発」(研究代表 山崎ちさと, 平成 23 年度) .
3. 三菱マテリアルー理工学術院研究助成「生体コラーゲンの線維構造を模倣した人工コラーゲンマテリアルの創製」(研究代表 山崎ちさと, 平成 23 年度)

## 研究レビュー

### （１）海洋無脊椎動物の採集

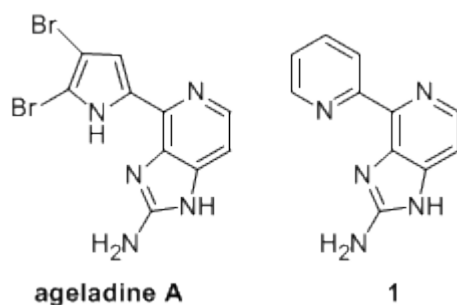
鹿児島県（種子島、屋久島、口永良部島、硫黄島）、瀬戸内海（小水無瀬島）、鳥取県中海、伊豆諸島（式根島）などの各海域において、海綿動物、原索動物（ホヤ類）、腔腸動物（軟サンゴ類）を中心に海洋無脊椎動物約 212 検体を採集した。これらのサンプルから、医薬品探索研究に用いるスクリーニング用サンプルを調整した。（新聞報道 2 参照）



採集風景

### （２）血管新生阻害剤 Ageladine A の構造—活性相関と標的分子の分析

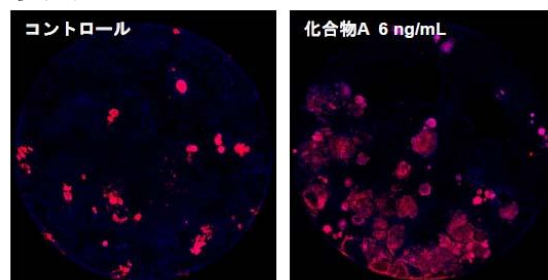
海綿 *Agelas nakamurai* からわれわれが見出した血管新生阻害剤 ageladine A について、合成類縁体を用いて各種 MMP に対する阻害活性を調べたところ、MMP 阻害活性と血管新生阻害活性がならずしもリンクしていないことが明らかとなった。



そこで、顕著な血管新生阻害活性が認められた類縁体（1）を用いて、402 種のタンパク質リン酸化酵素に対する阻害活性をしらべたところ、DYRK1A に対して選択的な阻害活性が認められたため、血管新生阻害活性の標的が DYRK1A である可能性が考えられた。

### （３）海綿由来の心筋分化誘導剤の探索

海洋生物由来心筋分化誘導剤の探索を行い、6 ng/mL ときわめて低濃度で心筋分化誘導活性を有する化合物 A を見出した。（新聞報道 1 参照）



化合物によるES細胞から心筋細胞への分化誘導効果  
\*分化誘導された心筋細胞は赤く染色されている。  
（京都大学・山下准教授から提供）

### （４）東日本大震災被災地における環境化学物質質量測定のためのサンプリング

東日本大震災で津波の被災地である石巻市において、津波により環境中に流出した化学物質の種類と量を分析するための土壌サンプルを採集した。



サンプル採集現場

## 論文・総説・その他

### ● 論文

1. Murayama, S.; Imae, Y.; Takada, K.; Kikuchi, J.; Nakao, Y.; van Soest, R. W. M.; Okada, S.; Matsunaga, S. Shishicrellastatins, inhibitors of cathepsin B, from the marine sponge *Crella (Yvesia) spinulata* *Bioorg. Med. Chem.* **19**, 6594-6598, (2011).
2. Shengule, S.R.; Loa-Kum-Cheung, W. L.; Parish, C. R.; Blairvacq, M.; Meijer, L.; Nakao, Y.; Karuso, P. A One-pot Synthesis and Biological Activity of Ageladine A and Analogues *J. Med. Chem.* **54**, 2492-2503, (2011).
3. Takaku, M.; Kanuma, T.; Ishida, T.; Ishigami, S.; Suzuki, H.; Tashiro, S.; van Soest, R. W. M.; Nakao, Y.; Kurumizaka, H. Halenaquinone, a Chemical Compound That Specifically Inhibits the Secondary DNA Binding of RAD51 *Genes to Cells.* **16**, 427-436, (2011).

### ● 著書・総説

1. 酵素阻害剤『マリンバイオテクノロジーの新展開』、児玉公一郎・中尾洋一、伏谷伸宏監修、シーエムシー出版、pp.74-92、東京、(2011).
2. 「海洋天然有機化合物が拓くケミカルバイオロジー」、児玉公一郎・中尾洋一、日経BPムック、早稲田大学産学連携レビュー '11、pp.18-20、東京、(2011).

### ● 出願特許

1. 発明の名称：Novel Cyclic Depsipeptide and Use Thereof  
出願日：平成 23 年 5 月 13 日  
発明者：山下潤、中尾洋一、勝俣良祐  
出願番号：PCT/ US 61/334,961  
出願人：国立大学法人京都大学、学校法人早稲田大学
2. 発明の名称：腔腸動物由来抗原虫化合物  
出願日：平成 23 年 3 月 10 日  
発明者：中尾洋一、石上進太郎、後藤康之、河津信一郎、井上昇  
出願番号：PCT/JP2011/055715  
出願人：学校法人早稲田大学、国立大学法人帯広畜産大学

● 競争的資金

1. 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)
2. アストラゼネカ・VRI リサーチグラント 2011 「Search for anti-multidrug resistant bacterial agents from marine organisms」 (研究代表, 平成 23 年度)
3. 日本循環器学会 2011 年度 Translational Research 振興事業 「ES/iPS 細胞 心筋分化システムを用いた新しい心筋分化再生治療薬の開発」 (研究分担, 平成 23-25 年度)

● 学内研究助成

1. 特定課題 A 研究助成「iPS 細胞へのリプログラミング活性を有する海洋天然化合物に関する研究」 (研究代表, 平成 23 年度)

● 新聞報道

1. 日本経済新聞全国版 (2011.03.01)


日本経済新聞 2011年(平成23年)3月1日(火曜日)

<p><b>万能細胞から心筋</b> <b>新技術で効率良く</b> 京大、再生医療へ一歩</p>	<p>京都大の山下潤准教授らは、万能細胞を効率よく心臓の筋肉に育てる技術を開発した。免疫抑制剤や海洋生物から見つけた化合物を培養中に加え、最大で60〜80%の効率で心筋細胞に成長させることに成功した。十分な量の心筋細胞を作って心筋梗塞で損なわれた機能の回復などに使うこと</p>
<p>ができれば、再生医療の実現に一歩近づく。成果は米科学誌「プロスワン」(電子版)に掲載されたほか、1日から東京都内で開く日本再生医療学会で発表する。チームはマウスの胚性幹細胞(ES細胞)や新型万能細胞(iPS細胞)を培養中に免疫抑制剤のサイクロスポリンを加えた。すると最大で約60%の効率で心筋細胞になり、従来法の約5%から大きく改善した。ヒトのiPS細胞でも心筋細胞になる効率が高まるのを確認した。作ったヒトiPS細胞は10カ月以上拍動し、心臓の心室細胞並みに良好な動きをした。</p>	<p>中尾洋一 早稲田大准教授と共同で、効率をさらに高める手法も発見。マウスのES細胞培養中に、海洋生物から見つけた化合物をわずかに加え、最大約80%の高い効率で心筋細胞にした。サイクロスポリンがうまく働かない万能細胞に対しても、この化合物を使えば心筋細胞に変わる効率が高まった。</p>



2. 中国新聞 (2011.05.23)

中国新聞 2011年(平成23年)5月23日(月曜日) 特刊 (4)



山口県周防大島町の小水瀬海岸に広がるカラカラ珊瑚の群生。カラカラ珊瑚は、石灰質の骨格を持つ硬骨動物の骨格からなる。カラカラ珊瑚は、石灰質の骨格を持つ硬骨動物の骨格からなる。カラカラ珊瑚は、石灰質の骨格を持つ硬骨動物の骨格からなる。

山口県周防大島町の小水瀬海岸に広がるカラカラ珊瑚の群生。カラカラ珊瑚は、石灰質の骨格を持つ硬骨動物の骨格からなる。カラカラ珊瑚は、石灰質の骨格を持つ硬骨動物の骨格からなる。カラカラ珊瑚は、石灰質の骨格を持つ硬骨動物の骨格からなる。

## 命のゆりかご

瀬戸内の多様な生態系

15

### 新薬の源

山口県周防大島町の小水瀬海岸に広がるカラカラ珊瑚の群生。カラカラ珊瑚は、石灰質の骨格を持つ硬骨動物の骨格からなる。カラカラ珊瑚は、石灰質の骨格を持つ硬骨動物の骨格からなる。カラカラ珊瑚は、石灰質の骨格を持つ硬骨動物の骨格からなる。

山口県周防大島町の小水瀬海岸に広がるカラカラ珊瑚の群生。カラカラ珊瑚は、石灰質の骨格を持つ硬骨動物の骨格からなる。カラカラ珊瑚は、石灰質の骨格を持つ硬骨動物の骨格からなる。カラカラ珊瑚は、石灰質の骨格を持つ硬骨動物の骨格からなる。


### 毒の成分研究者が熱視線

山口県周防大島町の小水瀬海岸に広がるカラカラ珊瑚の群生。カラカラ珊瑚は、石灰質の骨格を持つ硬骨動物の骨格からなる。カラカラ珊瑚は、石灰質の骨格を持つ硬骨動物の骨格からなる。カラカラ珊瑚は、石灰質の骨格を持つ硬骨動物の骨格からなる。

山口県周防大島町の小水瀬海岸に広がるカラカラ珊瑚の群生。カラカラ珊瑚は、石灰質の骨格を持つ硬骨動物の骨格からなる。カラカラ珊瑚は、石灰質の骨格を持つ硬骨動物の骨格からなる。カラカラ珊瑚は、石灰質の骨格を持つ硬骨動物の骨格からなる。

### クリック

海洋生物成分の利用  
急性骨髄性白血病の治療薬(Ara-C)はカリブ島で採れたカイメンから開発。神奈川県三浦半島で採取されたクロイソカイメンの抽出物をピン



山口県 周防大島 小水瀬海岸

地図は中国新聞社で調査員が作成

ご意見、情報をお寄せください。〒730-8677中国新聞社映像部。ファクス082(294)0232。メールshasin@chugoku-np.co.jp

写真・高橋洋史、文・衣川圭