

アクティビティレポート2013

早稲田大学 先進理工学部

化学・生命化学科

早稲田大学 先進理工学研究科

化学・生命化学専攻

学科構成員

・ 物理化学部門

構造化学研究室

教授

古川 行夫

電子状態理論研究室

教授

中井 浩巳

客員次席研究員

菊池 那明

学振 特別研究員(PD)

清野 淳司

招聘研究員

西澤 宏晃

助手

五十幡 康弘

次席研究員

チイトン, ルンティワ

次席研究員

石川 敦之

次席研究員

ワン, キ

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

G30助教

Rader Jensen

助手

藤井 友博

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

助手

大谷 卓 (2013年8月まで)

・ 無機・分析化学部門

無機反応化学研究室

教授

石原 浩二

助教

菅谷 知明

錯体化学研究室

教授

山口 正

・ 生命化学部門

分子生物学研究室

教授

寺田 泰比古

助教

奥村 高志

助手

森 勇介 (2013年9月から)

生物分子化学研究室

教授

小出 隆規

助手

増田 亮

ケミカルバイオロジー研究室

教授

中尾 洋一

助手

新井 大祐

名誉招聘研究員

浅野 茂隆

招聘研究員

伏谷 伸宏

構造化学研究室（古川研究室）

研究レビュー

(1) ラマン分光法による、バンド幅と温度の関係を用いた有機発光ダイオードの銅フタロシアニン層の温度測定

ラマン分光による温度計測には、一般に、(1) ストークス・アンチストークスバンドの強度比、(2) ピーク波数と温度の経験式、(3) バンド幅と温度の経験式、を用いる方法がある。本研究では、バンド幅と温度の経験式から、代表的な 1 重項発光ダイオード（素子構造、ITO/銅フタロシアニン(CuPc)/NPD/Alq₃/LiF-Al）中に埋もれた CuPc 層の温度を、非破壊・非接触で、測定した。ラマンスペクトルは、レニショー社 InVia 顕微ラマン装置で、633 nm 励起で測定した。加熱ステージ（日本ハイテック 10033）に試料薄膜をのせて、5 °C 毎に 25 から 200 °C の範囲で、ラマンスペクトルを測定した。測定スペクトルを補間してデータ間隔を 0.0036 cm⁻¹ とし、1571 と 1488 cm⁻¹ で直線のベースラインを引き、バンドの半値全幅（FWHM）*W* を読み取った。測定データを最小 2 乗法で直線に回帰すると、

$$W(\text{cm}^{-1}) = AT(^\circ\text{C}) + B,$$

$$A = (1.07 \pm 0.01) \times 10^{-2} \text{ cm}^{-1} \text{ } ^\circ\text{C}^{-1}$$

$$B = 8.05 \pm 0.02 \text{ cm}^{-1}$$

となった。この式を検量線として、デバイスに定電流を流して、ラマンスペクトルを測定して、温度を見積もった。結果を表 1 に示した。

表 1. 1528 cm⁻¹ バンド幅と見積もった温度

電流密度 (mA/cm ²)	<i>W</i> (cm ⁻¹)	<i>T</i> (°C)
100	8.49	41
200	8.68	59
300	8.89	79
400	9.15	103
500	9.40	126
600	9.47	133
700	9.57	142
800	9.62	147
900	9.62	147
1,000	9.63	148

温度の誤差, ±4 °C

(*Jpn. J. Appl. Phys.*, **52**, 05DC16 (2013))

(2) ¹³C-NMR を用いた、ピペラジン・アミン・CO₂・水系の加熱前と後の化学種の組成分析

火力発電所の燃焼排ガスから温室効果ガス CO₂ を取り除き、地中に埋める方法 (CCS) が試験段階にある。CO₂ を吸収して取り除く液体として、アミン水溶液が使用されている。本研究では、¹³C-NMR を用いて、ピペラジン (PZ) と N-methyldiethanolamine (MDEA) の混合水溶液の CO₂ 吸収・放散にともなう化学種の組成分析を行い、反応機構と高性能アミン開発への指針を検討した。CO₂ 気体バブル時間に対する HCO₃⁻/CO₃²⁻ (H⁺ 交換反応が速く NMR では区別不能) (◆), MDEA (■), カルボネート (▼), PZ (▲), PZ モノカルバメート (◀), PZ ジカルバメート (▶) の濃度変化を図 1 に示した。

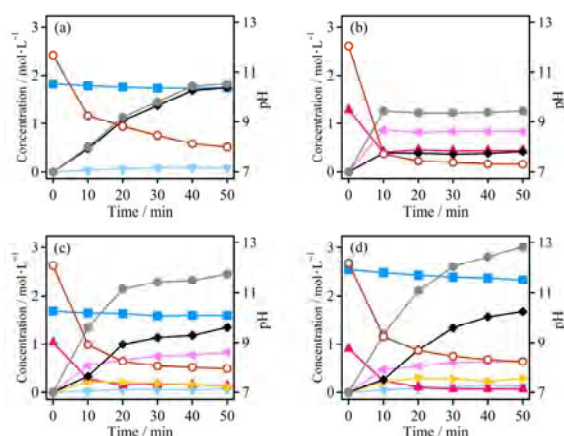


図 1. (a) MDEA 水溶液(20wt%), (b) PZ 水溶液(10wt%), (c) PZ(10wt%)–MDEA(20wt%)水溶液, (d) PZ(10wt%)–MDEA(30wt%)水溶液。

PZ-MDEA 混合液では CO₂ の吸収が MDEA よりも速いが、その原因は、PZ カルバメート生成反応が速いからであることが分かった。また、10–20 分で HCO₃⁻/CO₃²⁻ の生成速度が加速された。この原因として、PZ カルバメートが有機分子触媒として作用した可能性がある。80 °C で CO₂ ガスの放散を行ったが、PZ モノ・ビスカルバメートとして取り込まれた CO₂ 量はほとんど変化しなかった。放散にはより高い温度が必要である。(Energy Procedia, **37**, 869 (2013))

研究業績

● 原著論文

1. "Raman Temperature Measurements of the Copper Phthalocyanine Layer of an Organic Light-Emitting Diode Using a Bandwidth-Temperature Relationship"
R. Iwasaki, M. Hirose, and Y. Furukawa
Jpn. J. Appl. Phys., **52**, 05DC16 (2013).
2. "1,2-Bis(ferrocenyl)-Substituted Distilbene and Dibismuthene: Sb=Sb and Bi=Bi Units as π Spacers between Two Ferrocenyl Units"
M. Sakagami, T. Sasamori, H. Sakai, Y. Furukawa, and N. Tokitoh
Chemistry an Asian Journal, **8**, 690–693 (2013).
3. "Lab-scale Characterization of CO₂ Absorbents Containing Various Amine Species"
H. Sato, K. Yoshihisa, N. Kubota, K. Takahashi, A. Matsumoto, Y. Yamanaka, and Y. Furukawa
Energy Procedia, **37**, 431–435 (2013).
4. "¹³C-NMR Spectroscopic Study on Chemical Species in Piperazine-Amine-CO₂-H₂O System before and after Heating"
M. Nitta, M. Hirose, T. Abe, Y. Furukawa, H. Sato, and Y. Yamanaka
Energy Procedia, **37**, 869–876 (2013).
5. "Experimental Study on CO₂ Solubility in Aqueous Piperazine/alkanolamines Solutions at Stripper Conditions"
S. Inoue, T. Itakura, T. Nakagaki, Y. Furukawa, H. Sato, and Y. Yamanaka
Energy Procedia, **37**, 1751–1759 (2013).
6. "1,2-Bis(ferrocenyl)dipnictenes: Bimetallic Systems with a Pn=Pn Heavy π -Spacer (Pn: P, Sb, and Bi)"
M. Sakagami, T. Sasamori, H. Sakai, Y. Furukawa, and N. Tokitoh
Bull. Chem. Soc. Jpn., **86**(10), 1132–1143 (2013).

● 総説, 単行本, プロシーディングスなど

1. 「赤外・ラマン分光」
古川行夫
薄膜の評価技術ハンドブック, 監修: 金原条, 編集委員長: 吉田貞史, テクノシステム, 2013年, pp. 200–203.
2. 「赤外・ラマン分光の有機電子デバイスへの応用」
西岡利勝, 錦田晃一, 尾崎幸洋 監修, 先端材料開発における振動分光分析法の応用, シーエムシー出版, 2013年, pp. 184–195.
3. "Vibrational Spectroscopy of Organic Thin Films Used for Solar Cells"
Y. Furukawa
Padjadjaran International Physics Symposium 2013 (PIPS-2013) — Contribution of Physics on Environmental and Energy Conservations (Universitas Padjadjaran, West Java, Indonesia, May 7–9, 2013), AIP Conference Proceedings, Volume 1554, pp. 5–8.
4. "Bis(1,2,5-thiazolo)-p-quinobis(1,3-dithiole) (BTQBT) Templating Effect on Structure and Performance of Organic Solar Cells"
Y. Iwasawa and Y. Furukawa
Padjadjaran International Physics Symposium 2013 (PIPS-2013) — Contribution of Physics on Environmental and Energy Conservations (Universitas Padjadjaran, West Java, Indonesia, May 7–9, 2013), AIP Conference Proceedings, Volume 1554, pp 47–

49.

5. "Preparation of ZnO Nanoparticles for Blend of P3HT:ZnO Nanoparticles:PCBM Thin Film and Its Charge Carrier Dynamics Characterization"
L. Safriani, A. Aprilia, A. Bahtiar, Risdiana, M. Kartawidjaja, T. Apriani, K. Kanazawa, and Y. Furukawa
Padjadjaran International Physics Symposium 2013 (PIPS-2013) — Contribution of Physics on Environmental and Energy Conservations (Universitas Padjadjaran, West Java, Indonesia, May 7–9, 2013), AIP Conference Proceedings, Volume 1554, pp 101–104.

● 特許

1. 特許第 5303726 号, 「有機エレクトロルミネッセンス素子」, 古川行夫, 山田哲平, 小野善伸, (2013年7月5日)

● 招待・依頼講演

1. "Vibrational Spectroscopy of Organic Thin Films Used for Solar Cells" (Keynote Lecture)
Padjadjaran International Physics Symposium 2013 (PIPS2013), Bale Sawala, Universitas Padjadjaran Jatinangor, May 7-9, 2013.
2. 「Infrared Spectroscopy of Organic Materials Used for Electronic Devices」
Agilent FTIR Spectroscopy Events at ICAVS7, Kobe Convention Center, Kobe, August 25, 2013.
3. 「赤外分光の応用：物質科学」
日本分光学会第 49 回夏期セミナー「赤外分光法—基礎と最新手法」, 幕張メッセ国際会議場, 千葉, 2013年9月6日.
4. 「振動分光」
シンポジウム依頼講演, 第 74 回応用物理学会秋季学術講演会 (同志社大学京田辺キャンパス, 京都, 2013年9月)

● 国内学会発表

1. ラマン分光法による P3HT のドーパ状態の研究
山本潤, 古川行夫
第 60 回応用物理学会春季学術講演会 (神奈川工科大学, 神奈川, 2013年3月)
2. ラマン分光法を用いた Si ナノ粒子の結晶・非晶解析
百瀬美穂, 平坂雅男, 古川行夫
第 60 回応用物理学会春季学術講演会 (神奈川工科大学, 神奈川, 2013年3月)
3. 不純物添加/無添加 Si ナノ粒子のラマン分光法による結晶・非晶解析
百瀬美穂, 平坂雅男, 古川行夫
第 74 回応用物理学会秋季学術講演会 (同志社大学京田辺キャンパス, 京都, 2013年9月)
4. ラマン分光を用いた三重項有機 EL の HAT-CN 層の温度測定
岩崎亮太, 古川行夫, 片木京子, 高田徳幸, 筒井哲夫

- 第 74 回応用物理学会秋季学術講演会（同志社大学京田辺キャンパス，京都，2013 年 9 月）
5. ラマン分光法によるポリ(3-ヘキシルチオフェン) / イオン液体有機トランジスタのキャリア解析
山本潤，古川行夫
第 74 回応用物理学会秋季学術講演会（同志社大学京田辺キャンパス，京都，2013 年 9 月）
 6. 位置規則性ポリ(3-ヘキシルチオフェン)，[6,6]-phenyl-C₆₁-butyric acid methyl ester，ZnO ナノ粒子系の光誘起赤外吸収
金澤啓，古川行夫
第 74 回応用物理学会秋季学術講演会（同志社大学京田辺キャンパス，京都，2013 年 9 月）
 7. 密度汎関数理論計算と二次元相関法を用いたナイロン 11 の電場誘起赤外スペクトルの解析
磯田隼人，古川行夫
第 7 回分子科学討論会 2013（京都テレサ，京都，2013 年 9 月）
 8. HAT-CN の CN 伸縮ラマンバンドを用いた有機 EL の温度測定
岩崎亮太，古川行夫，片木京子，高田徳幸，筒井哲夫
有機 EL 討論会第 17 回例会（朱鷺メッセ：新潟コンベンションセンター，2013 年 11 月）
 9. 強誘電性フッ化ビニリデン/三フッ化エチレン共重合体薄膜における電場誘起回転運動の赤外分光研究
高嶋健二，古川行夫
平成 25 年度日本分光学会年次講演会（大阪大学豊中キャンパス，大阪，2013 年 11 月）

● 国際学会発表

1. "Bis(1,2,5-thiadiazolo)-*p*-quinobis(1,3-dithiole) (BTQBT) Templating Effect in Structure and Performance of Organic Solar Cells"
Y. Iwasawa and Y. Furukawa
Padjadjaran International Physics Symposium 2013 (PIPS2013), Bale Sawala, Universitas Padjadjaran Jatinangor, May 7-9, 2013.
2. "Raman Spectra of the Blends of Regioregular Poly(3-hexylthiophene) (P3HT) and [6,6]-Phenyl-C₆₁-Butyric Acid Methyl Ester (PCBM)"
F. Fukuda and Y. Furukawa
Padjadjaran International Physics Symposium 2013 (PIPS2013), Bale Sawala, Universitas Padjadjaran Jatinangor, May 7-9, 2013.
3. "Photoinduced Infrared Absorption from Thin Films of Regioregular Poly(3-hexylthiophene) (P3HT), [6,6]-Phenyl-C₆₁-Butyric Acid Methyl Ester (PCBM), and ZnO Nanoparticles"
K. Kanazawa and Y. Furukawa
Padjadjaran International Physics Symposium 2013 (PIPS2013), Bale Sawala, Universitas Padjadjaran Jatinangor, May 7-9, 2013.
4. "Infrared Spectral Changes of Poled Thin Films of Ferroelectric Vinylidene fluoride/trifluoroethylene copolymer after the removal of an external electric field"
K. Takashima and Y. Furukawa

- 19th European Symposium on Polymer Spectroscopy (ESOP19), Institute of Macromolecular Chemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic in Prague, Czech Republic, July 7–11, 2013.
5. "Raman Spectroscopic Study on Electrochemical Doping of P3HT in an Ionic-Liquid-Gated Transistor Geometry"
J. Yamamoto and Y. Furukawa
Seventh International Conference on Advanced Vibrational Spectroscopy (ICAVS-7), Kobe Convention Center, Kobe, Japan, August 25–30, 2013.
 6. "Electric Field Effect on the Infrared Spectrum of a Ferroelectric Poly(vinylidene fluoride-hexafluoropropylene) (PVDF/HFP) Film"
H. Isoda and Y. Furukawa
Seventh International Conference on Advanced Vibrational Spectroscopy (ICAVS-7), Kobe Convention Center, Kobe, Japan, August 25–30, 2013.
 7. "Raman Temperature Measurements of the Copper Phthalocyanine Layer in Organic Light-Emitting Diodes"
R. Iwasaki, M. Hirose, and Y. Furukawa
Seventh International Conference on Advanced Vibrational Spectroscopy (ICAVS-7), Kobe Convention Center, Kobe, Japan, August 25–30, 2013.
 8. "Molecular Orientation in Diindenoperylene Thin Films Formed on Indium-Tin-Oxide Electrodes Modified with 3,4,9,10-Perylenetetracarboxylic Dianhydride"
H. Murata and Y. Furukawa
Seventh International Conference on Advanced Vibrational Spectroscopy (ICAVS-7), Kobe Convention Center, Kobe, Japan, August 25–30, 2013.
 9. "Electric Field Effect on the Infrared Spectrum of a Poly(methylmethacrylate) Thin Film at Low Temperature"
K. Takashima and Y. Furukawa
Seventh International Conference on Advanced Vibrational Spectroscopy (ICAVS-7), Kobe Convention Center, Kobe, Japan, August 25–30, 2013.
 10. "Photoexcitation Infrared Spectroscopic Study of Regioregular Poly(3-hexylthiophene) (P3HT), [6,6]-Phenyl-C₆₁-Butyric Acid Methyl Ester (PCBM), and Zinc Oxide (ZnO) Nanoparticle System"
K. Kanazawa, L. Safriani, A. Bahtiar, and Y. Furukawa
Seventh International Conference on Advanced Vibrational Spectroscopy (ICAVS-7), Kobe Convention Center, Kobe, Japan, August 25–30, 2013.
 11. "Raman Spectroscopic Study of Polarons and Bipolarons in Regioregular Poly(3-hexylthiophene)/Ionic Liquid Transistors and Their Electrical Properties"
J. Yamamoto and Y. Furukawa
The 11th China-Japan Joint Symposium on Conduction and Photoconduction in Organic Solids and Related Phenomena, Changchun Labour Morgan Hotel, Changchun, China, September 1-4, 2013.
 12. "Photovoltaic Performance of Regioregular Poly(3-hexylthiophene) (P3HT), [6,6]-phenyl-C₆₁-butyric Acid Methyl Ester (PCBM), and Zinc Oxide (ZnO) System"
K. Kanazawa and Y. Furukawa
The 11th China-Japan Joint Symposium on Conduction and Photoconduction in Organic Solids and Related Phenomena, Changchun Labour Morgan Hotel, Changchun, China, September 1-4, 2013.
 13. "Resonance Raman Spectra of Bulk Heterojunction Films of Regioregular Poly(3-hexylthiophene) (P3HT) and [6,6]-phenyl-C₆₁-butyric Acid Methyl Ester (PCBM)"
Y. Furukawa and F. Fukuda
The 11th China-Japan Joint Symposium on Conduction and Photoconduction in

Organic Solids and Related Phenomena, Changchun Labour Morgan Hotel,
Changchun, China, September 1-4, 2013.

- 受賞

1. 古川行夫, 日本化学会 BCSJ 賞, 2013 年 10 月.

- 研究助成

1. 科学研究費補助金挑戦的萌芽研究, 「熱刺激赤外分光法の開発と有機半導体薄膜におけるキャリアトラップの分子構造解析」

電子状態理論研究室（中井研究室）

研究レビュー

(1) 分割統治法の生体系への応用

当研究室では、分割統治(DC)法に基づく大規模量子化学計算法を開発してきた。業績[5,6]では、それぞれ HIV-1 逆転写酵素と及び西ナイルウイルス NS3 タンパク質分解酵素に対して阻害剤の相互作用を DC 計算の結果に基づき理論的に解析した。業績[11]では、紅色光合成細菌の走光性の光受容タンパク質(PYP)に対して励起状態(DC-SACCI)計算を行い、長波長シフトの起源がタンパク質からの長距離的な静電的相互作用によることを明らかにした(図1)。

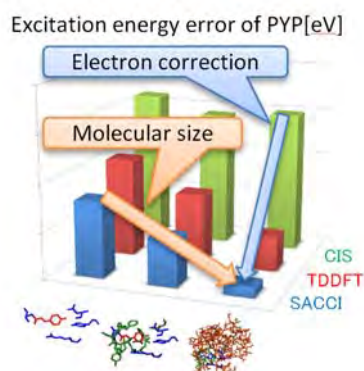


図1. PYPの励起状態計算に対するモデル及び計算レベル依存性。

- 5. *Int. J. Quantum Chem.*, **113**, 510 (2013).
- 6. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **86**, 67 (2013).

(2) 大規模・高精度2成分相対論法の開発

当研究室ではCREST元素戦略「相対論的電子論」プロジェクトの一環として、実用的な高精度2成分相対論法の開発を行っている。昨年までに、局所ユニタリ変換(LUT)型の無限次Douglas-Kroll(IODK)法を開発してきた。業績[13]では、分割統治(DC)法と

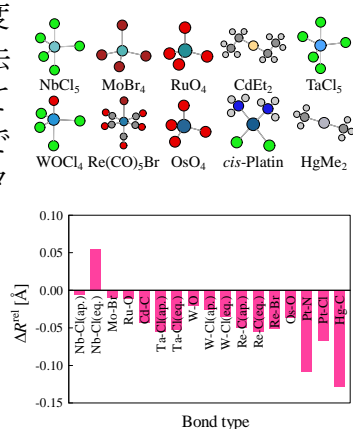


図2. 金属錯体の結合距離に対する相対論的効果。

組み合わせることにより、大規模系の取り扱いを可能とした。業績[18]では、LUT-IODK法に基づく解析的微分法を開発し、重原子を含む構造最適化を可能とした(図2)。

- 13. *J. Chem. Phys.*, **139**, 034109 (2013).
- 18. *J. Chem. Phys.*, **139**, 244107 (2013).

(3) 密度汎関数理論における分散力補正

当研究室では、密度汎関数理論(DFT)において分散力を見積る方法として局所応答分散力(LRD)法を提案してきた。業績[4]では、解析的微分法を開発した。業績[8]では、開殻系に対して応用し、その有用性を確認した。

- 4. *Int. J. Quantum Chem.*, **113**, 257 (2013).
- 8. *Chem. Phys. Lett.*, **556**, 386 (2013).

(4) リチウムイオン2次電池の理論解析

リチウムイオン二次電池(LIB)の充放電過程について理論解析を行った。業績[12]では、 Li_xCoO_2 正極内への Li^+ イオンの挿入過程の理論計算より、充放電曲線を理論的に再現した(図3)。業績[17]では、 Li^+ , Na^+ , Mg^{2+} のキャリアイオンに対し、炭酸エステル、エーテル、スルホラン誘導体、アミドを含む26種の非プロトン性有機溶媒、グライム(G1-G4), BF_4^- , PF_6^- , TFSAの3種のアニオンとの複合体につ

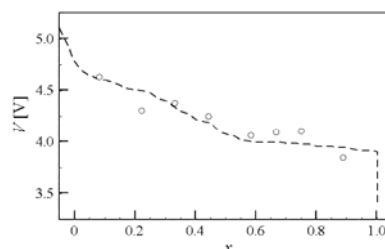


図3. LIBの充放電曲線(○:理論, 破線:実験)。

- 12. *J. Electrochem. Soc.*, **160**, A1364 (2013).
- 17. *J. Electrochem. Soc.*, **161**, A2160 (2013).

研究業績

• 原著論文(査読あり)

1. “Accelerating convergence in the antisymmetric product of strongly orthogonal geminals method”,
M. Tarumi, M. Kobayashi¹, H. Nakai,
Int. J. Quantum Chem., **113** (3), 239–244 (2013). (DOI: [10.1002/qua.24045](https://doi.org/10.1002/qua.24045))
2. “Linearity condition for orbital energies in density functional theory (IV): determination of range-determining parameter”,
Y. Imamura, R. Kobayashi, H. Nakai,
Int. J. Quantum Chem., **113** (3), 245–251 (2013). (DOI: [10.1002/qua.24093](https://doi.org/10.1002/qua.24093))
3. “Divide-and-conquer-based symmetry adapted cluster method: synergistic effect of subsystem fragmentation and configuration selection”,
T. Yoshikawa, M. Kobayashi¹, H. Nakai,
Int. J. Quantum Chem., **113** (3), 218–223 (2013). (DOI: [10.1002/qua.24093](https://doi.org/10.1002/qua.24093))
4. “Self-consistent field treatment and analytical energy gradient of local response dispersion method”,
Y. Iwabata, T. Sato, H. Nakai,
Int. J. Quantum Chem., **113** (3), 257–262 (2013). (DOI: [10.1002/qua.24092](https://doi.org/10.1002/qua.24092))
5. “Divide-and-conquer based quantum chemical study for interaction between HIV-1 reverse transcriptase and MK-4965 inhibitor”,
P. Saparpakorn, M. Kobayashi¹, S. Hannongbua, H. Nakai,
Int. J. Quantum Chem., **113** (4), 510–517 (2013). (DOI: [10.1002/qua.24164](https://doi.org/10.1002/qua.24164))
6. “Divide-and-conquer electronic-structure study on the mechanism of the West Nile Virus NS3 protease inhibitor”,
P. Saparpakorn, M. Kobayashi, H. Nakai,
Bull. Chem. Soc. Jpn., **86** (1), 67–74 (2013). (DOI: [10.1246/bcsj.20120165](https://doi.org/10.1246/bcsj.20120165))
7. “Acceleration effect of thiourea on the oxidation reaction of hypophosphite ion on Ni surface”,
M. Kunimoto, K. Endo, H. Nakai, T. Homma,
Electrochimica Acta, **100**, 311–316 (2013). (DOI: [10.1016/j.electacta.2012.09.070](https://doi.org/10.1016/j.electacta.2012.09.070))
8. “Assessment of local response dispersion method for open-shell systems”,
Y. Iwabata, H. Nakai,
Chem. Phys. Lett., **556**, 386–392 (2013). (DOI: [10.1016/j.cplett.2012.11.088](https://doi.org/10.1016/j.cplett.2012.11.088))
9. “An effective energy gradient expression for divide-and-conquer second-order Møller–Plesset perturbation theory”,
M. Kobayashi, H. Nakai,
J. Chem. Phys., **138** (4), 044102 (11 pages) (2013). (DOI: [10.1063/1.4776228](https://doi.org/10.1063/1.4776228))

10. “Linearity condition for orbital energies in density functional theory (III): Benchmark of total energies”,
Y. Imamura, R. Kobayashi, H. Nakai,
J. Comput. Chem., **34** (14), 1218–1225 (2013). (DOI: [10.1002/jcc.23243](https://doi.org/10.1002/jcc.23243))
11. “Novel approach to excited-state calculations of large molecules based on divide-and-conquer method: Application to photoactive yellow protein”,
T. Yoshikawa, M. Kobayashi, A. Fujii, H. Nakai,
J. Phys. Chem. B, **117** (18), 5565–5573 (2013). (DOI: [10.1021/jp401819d](https://doi.org/10.1021/jp401819d))
12. “Theoretical study on stability of lithium ion battery in charging process: Analysis based on partial charge and partial energy”,
Y. Yamauchi, H. Nakai,
J. Electrochem. Soc., **160** (9), A1364–A1368 (2013). (DOI: [10.1149/2.015309jes](https://doi.org/10.1149/2.015309jes))
13. “Local unitary transformation method toward practical electron correlation calculations with scalar relativistic effect in large-scale molecules”,
J. Seino, H. Nakai,
J. Chem. Phys., **139** (3), 034109 (15 pages) (2013). (DOI: [10.1063/1.4813595](https://doi.org/10.1063/1.4813595))
14. “Theoretical analysis of the influence of surface defects on the reactivity of hypophosphite ions”,
M. Kunimoto, A. Otomo, N. Takahashi, H. Nakai, T. Homma,
Electrochim. Acta, **113**, 785–791 (2013). (DOI: [10.1016/j.electacta.2013.06.144](https://doi.org/10.1016/j.electacta.2013.06.144))
15. “Superphenalenyl: Theoretical design of a π -conjugated planar hydrocarbon radical”,
Y. Iwabata, K.-y. Akiba, H. Nakai,
Chem. Lett., **42** (11), 1386–1387 (2013). (DOI: [10.1246/cl.130679](https://doi.org/10.1246/cl.130679))
16. “Kinetic energy decomposition scheme based on information theory”,
Y. Imamura, J. Suzuki, H. Nakai,
J. Comput. Chem., **34** (32), 2787–2795 (2013). (DOI: [10.1002/jcc.23457](https://doi.org/10.1002/jcc.23457))
17. “Theoretical analysis on de-solvation of lithium, sodium, and magnesium cations to organic electrolyte solvents”,
M. Okoshi, Y. Yamada, A. Yamada, H. Nakai,
J. Electrochem. Soc., **161** (11), A2160–A2165 (2013). (DOI: [10.1149/2.074311jes](https://doi.org/10.1149/2.074311jes))
18. “Analytical energy gradient based on spin-free infinite-order Douglas-Kroll-Hess method with local unitary transformation”,
Y. Nakajima, J. Seino, H. Nakai,
J. Chem. Phys., **139** (24), 244107 (13 pages) (2013). (DOI: [10.1063/1.4850638](https://doi.org/10.1063/1.4850638))

• プロシーディング (査読あり)

1. “Special Issue: Seventh Congress of the International Society for Theoretical Chemical Physics”,
H. Nakai, K. Yoshizawa, K. Ando, T. Nakajima, E.J. Brandas,
Int. J. Quant. Chem. (Preface), **113** (3), 171–172 (2013). (DOI: [10.1002/qua.24329](https://doi.org/10.1002/qua.24329))

- 総説・著書

1. “10.2.1 量子化学計算”, 中井浩巳
化学便覧 応用化学編 第7版, 日本化学会編 1013–1017 (2013).

- 招待講演 (国際会議)

1. “Expansion and deepening of quantum chemical methods toward real science”, H. Nakai, *17th International Annual Symposium on Computational Science and Engineering (ANSCSE17)*, Khon Kaen University (Khon Kaen, Thailand), March 27-29, 2013. **(Keynote)**
2. “Linear-scaling excited-state calculations for large systems”, H. Nakai, *The Sixth Asia-Pacific Conference of Theoretical and Computational Chemistry (APCTCC6)*, (Gyeongju(慶州), Korea), July 10-13, 2013.
3. “Linear-scaling electron-correlation theory for two-component relativistic Hamiltonian”, H. Nakai, *The VIIIth Congress of the International Society for Theoretical Chemical Physics (ISTCP-VIII)*, (Budapest, Hungary), August 25-31, 2013.
4. “Density functional study for weakly interacting systems: Recent development of local response dispersion method”, H. Nakai, *The First International Workshop on Computational Science and Engineering (IWCSE 2013)*, National Taiwan University (Taipei, Taiwan), October 14-17, 2013.
5. “New directions of divide-and-conquer electronic-structure calculations”, H. Nakai, *International Symposium on Computational Sciences: Simulations for Material and Biological Systems (ISCS2013)*, (Shanghai, China), November 18-20, 2013. **(Keynote)**
6. “Novel applications of nuclear orbital plus molecular orbital (NOMO) method”, H. Nakai, *The XVIII Workshop on Quantum Systems in Chemistry and Physics (QSCP-XVIII)*, (Paraty, Rio de Janeiro, Brazil), December 01-07, 2013.

- 競争的資金

1. 科学技術振興機構(JST) 戦略的創造研究推進事業(CREST) 『元素戦略を基軸とする物質・材料の革新的機能の創出』 “相対論的電子論が拓く革新的機能材料設計”, (研究代表, 平成 24-29 年度) .
2. 文部科学省 元素戦略プロジェクト 研究拠点形成型 『京都大学 実験と理論計算科学のインタープレイによる触媒・電池の元素戦略研究拠点』 「触媒及び電極の電子状態計算のための理論開発」, (分担研究代表, 平成 24-26 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 25 年度) .

研究レビュー

（１）プラズモンモードの可視化の研究

金属において励起されるプラズモンは、光増強場を形成する。近年、この光増強場を用いた光化学反応、表面増強ラマン散乱、蛍光増強現象が注目を浴びている。プラズモンの理解を深めるためには、プラズモンモードの可視化が本質的に重要である。金ディスクに励起される空間構造を可視化し、電磁気学計算モード分析から、可視化される空間構造が、ほぼ単一のプラズモンモードに帰属できることを明らかにした。

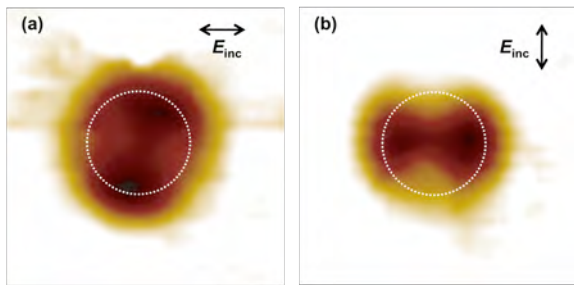


図 1. 金ナノディスク（直径 400 nm, 高さ 35 nm）の近接場透過像。観測波長：780 nm。破線は、ディスク概形。矢印は、入射偏光方向。

（２）プラズモンの動的可視化と制御

プラズモンの特性は、光電場の空間構造に依存し、その理解のためには光電場の可視化が重要である。回折限界を超える空間分解能を実現する近接場光学顕微鏡は、プラズモン光電場の可視化を可能とする。プラズモン光電場の空間構造を制御することができれば、プラズモンの機能を飛躍的に高めることができる。本研究では、非線形近接場光学顕微鏡とパルス波形制御技術を用いてプラズモン構造体における光電場の可視化と制御を目標とした。装置の時間分解能をプラズモンの位相緩和時間 20 fs 程度に改善し、金薄膜に励起される光電場の励起パルス波形整形の依存性を測定した。その結果、光電場の空間構造がパルス形状により変化し、プラズモンのコヒーレント制御が実現できることが明らかとなった。

（４）単一金ナノクラスターの発光特性の研究

粒子径 2 nm 以下の粒子はクラスターと呼ばれ、バルクと異なる性質を示す。クラスターの構造は観察が困難である一方、発光特性は構造に関する知見を含んでいる。溶液試料を用いた発光スペクトル測定では、試料中に構造異性体が存在する可能性があり、単一クラスターについての知見を得るのは困難である。本研究では、2 種類のチオラート配位金ナノクラスターを合成し、開口型近接場光学顕微鏡を用いて単一粒子レベルで金ナノクラスターの発光測定を行った。発光スペクトルには、顕著な測定位置依存性があり、特定サイズのクラスターにおいて、構造異性体が存在することが明らかとなった。

（３）レーザー加工によるプラズモン構造体作製と光学特性の究明

プラズモン構造体の作製法として、化学合成手法と電子線リソグラフィ（EBL）法がある。化学合成法は、結晶性の高い欠陥の少ない構造体を作製できるが、形状制御が困難である。一方、EBL 法は、形状制御が可能であるが、3 次的に滑らかな構造の作製が困難である。レーザー加工法は、EBL 法に比べて分解能が劣るものの比較的小型な装置で柔軟な加工が可能である。本研究では、レーザーによるマイクロ構造体作製法を確立し、それを用いたプラズモニック構造体の光学特性を近接場光学顕微鏡により究明した。

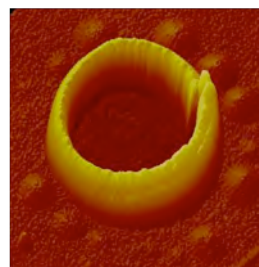


図 1. 作製した金ナノホールの表面形態像。イメージサイズ：

論文・総説・その他

● 原著論文

1. K. Imaeda, K. Imura, “Optical control of plasmonic fields by phase-modulated pulse excitations”, *Opt. Express* **21**, 27481-27489 (2013).
2. H. Okamoto, K. Imura, “Visualizing the Optical Field Structures in Metal Nanostructures”, *J. Phys. Chem. Lett.* **4**, 2230-2241 (2013).
3. K. Imura, K. Ueno, H. Misawa, H. Okamoto, “Optical Field Imaging of Elongated Rectangular Nanovoids in Gold Thin Film”, *J. Phys. Chem. C* **117**, 2449-2454 (2013).
4. T. Shimada, K. Imura, H. Okamoto, M. Kitajima, “Spatial distribution of enhanced optical fields in one-dimensional linear arrays of gold nanoparticles studied by scanning near-field optical microscopy”, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **15**, 4265 (2013).
5. S. Kim, K. Imura, M. Lee, T. Narushima, H. Okamoto, D. H. Jeong, “Strong Optical Coupling between Mutually Orthogonal Plasmon Oscillations in a Silver Nanosphere-Nanowire Joined System”, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **15**, 4154 (2013).

● 総説など

1. K. Imura, H. Okamoto, “Near-field optical microscopy of plasmonic nanostructures”, *Handbook of Nano-Optics and Nanophotonics*, ed. M. Ohtsu, Springer-Verlag Chp. 13 527-562 (2013).

● 表彰

1. 井村考平, 平成 24 年度日本学術振興会特別研究員等審査会専門委員表彰
2. 武内麻未, 平成 25 年度日本分光学会若手ポスター賞
3. 今枝佳祐, 第 7 回分子科学討論会 分子科学会優秀講演賞
4. Mami Takeuchi, International Conference on Photochemistry, Poster Presentation Award (plasmonics and photonics)

● 招待・依頼講演

1. 井村考平, 「ナノ分光法を用いたプラズモン可視化と制御」, 筑波大学 化学セミナー, 茨城, 2013 年 7 月.
2. 井村考平, 「プラズモンの可視化と制御」, 先端光量子アライアンスセミナー: 人工ナノ構造の光物性の基礎と光・物質制御への展開, 神奈川, 2013 年 3 月.

3. K. Imura, “Near-field optical characterizations of plasmonic materials designed for surface enhanced Raman scattering”, Symposium on plasmon-based chemistry and physics, Kobe, August 2013.
4. K. Imura, H. Okamoto, “Visualization and optical control of localized plasmons by near-field optical microscopy”, Symposium on plasmon-based chemistry and physics, Belgium, July 2013.
5. K. Imura, H. Okamoto, “Visualizing plasmonic nanostructures by near-field optical microscope”, 3rd-Japan-Korea-Metamaterial-Forum, Seoul, June 2013.

● 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 「単一分子吸収分光装置の開発」(研究代表, 平成 24-25 年度)
2. 文部科学省 科学研究費補助金 基盤研究 B 「ナノ粒子集合体の光励起状態の可視化と制御」(研究代表, 平成 24-27 年度)
3. 文部科学省 科学研究費補助金 新学術領域研究 「電磁メタマテリアル」 「プラズモニックメタマテリアルのナノ分光研究」(研究代表, 平成 25-26 年度)
4. 物質・デバイス領域共同研究拠点 一般研究 「貴金属有限薄膜におけるプラズモン励起」(研究代表, 平成 25 年度)

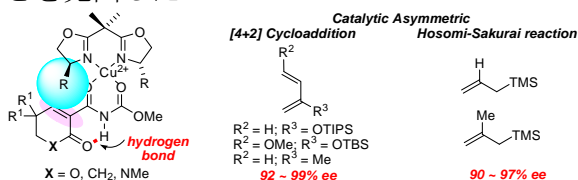
● 学内研究助成

1. 特定課題研究助成 「動的近接場光学顕微鏡によるプラズモン誘起蛍光増強機構の解明」(研究代表, 平成 24-25 年度)
2. 三菱マテリアル-理工学術院研究助成 「プラズモニックナノ集合体の作製とその光物性評価」(研究代表, 平成 25 年度)

研究レビュー

(1) Catalytic Asymmetric [4+2] Cycloadditions and Hosomi-Sakurai Reactions of α -Alkylidene β -Keto Imides

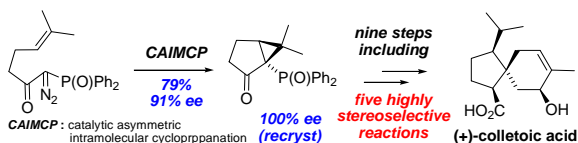
2 価の銅塩とビスオキサゾリン配位子からなる錯体を触媒として用いると、 α -アルキリデン β -ケトイミドと種々のジエンの [4+2]付加環化反応は、全炭素四級不斉中心を含む付加環化生成物を高収率で高エナンチオ選択的に与えた。また、細見-櫻井反応も高エナンチオ選択的に付加剤を与えることを見出した。



Org. Lett. **2013**, *15*, 768–771.

(2) Enantioselective Total Synthesis of (+)-Colletoic Acid via Catalytic Asymmetric Intramolecular Cyclopropanation of an α -Diazo- β -Keto Diphenylphosphine Oxide

α -ジアゾ- β -ケトホスフィンキシドの触媒的不斉分子内シクロプロパン化が高いエナンチオ選択性で進行することを見出し、得られたシクロプロパンから5工程の位置、立体、化学選択的変換を含む保護基を用いない9工程により、糖尿病治療薬候補、(+)-colletoic acid の世界初不斉全合成を達成した。

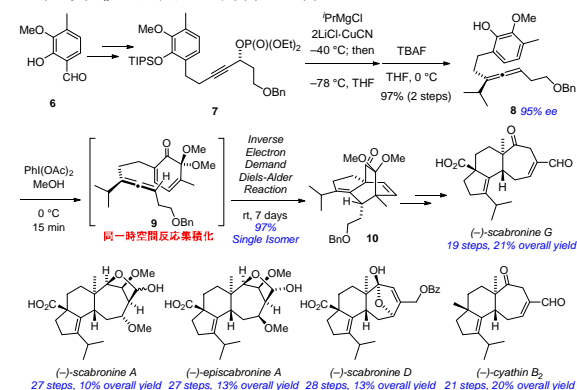


Org. Lett. **2013**, *15*, 1004–1007.

(3) Total Syntheses of (–)-Scabronines G and A, and (–)-Episcabronine A

既知化合物 **1** から **2** を経由して合成した **3** の酸化脱芳香族化を $PhI(OAc)_2$ を用いて行うことにより、オルトキノンモノメチルアセタール **4** を発生させ、系中で連続的に逆電子要請型分子内 Diels-Alder 反応を進行させることで高立体選択的に **5** を得た。 **5** からの変換により (–)-scabronine G の史上最短での不斉全合成、 (–)-scabronines D, (–)-cyathin B₂ の世

界初不斉全合成を達成した。また、 **5** から誘導した化合物において oxa-Michael 反応を起点とする高立体選択的連続反応が進行することを見出し、生合成類似の合成経路により、効率的に (–)-scabronine A, (–)-episcabronine A の世界初不斉全合成に成功した。

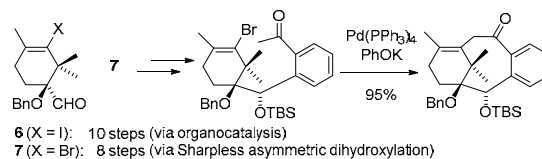


Angew. Chem., Int. Ed. **2013**, *52*, 7569–7573;

The most-accessed article from Angew. Chem., Int. Ed. in June 2013. Synfacts*, **2013, *9(9)*, 919.

(4) A Short and Enantioselective Preparation of Taxol A-Ring Fragment

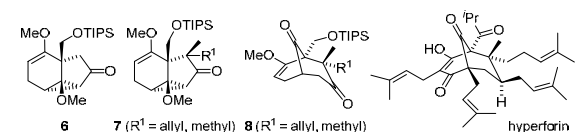
従来、パン酵母還元を利用し、既知化合物から16工程で **6** を合成していたが、有機触媒反応あるいは Sharpless の不斉ジヒドロキシル化を利用すると **6, 7** がそれぞれ10工程、8工程と短工程で合成できることを見出した。



Tetrahedron Lett. **2013**, *54*, 1888–1892.

(5) Stereoselective Total Syntheses of Hyperforin and Clusianone

α -ジアゾケトン分子内シクロプロパン化により得た **8** の立体選択的アルキル化により **9** を合成し、そのシクロプロパンの位置選択的開裂によりビシクロ[3.3.1]ノン部分をもつ **10** を合成した。 **10** から hyperforin, clusianone の全合成に成功した。



Tetrahedron Lett. **2013**, *54*, 2022–2025.

研究業績

• 原著論文

1. “Catalytic Asymmetric [4+2] Cycloadditions and Hosomi-Sakurai Reactions of α -Alkylidene β -Keto Imides”
Orimoto, K.; Oyama, H.; Namera, Y.; Niwa, T.; Nakada, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 768–771.
2. “Stereoselective Total Synthesis of Garsubellin A”
Uwamori, M.; Nakada, M. *J. Antibiot.* **2013**, *66*, 141–145.
3. “A Short and Enantioselective Preparation of Taxol A-Ring Fragment”
Hirai, S.; Urushizako, N.; Miyano, M.; Fujii, T.; Nakada, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1888–1892.
4. “Enantioselective Total Synthesis of (+)-Ophiobolin A”
Tsunai, K.; Noguchi, N.; Nakada, M. *Chem.–Eur. J.* **2013**, *19*, 5476–5486.
5. “Research on the Pig Liver Esterase (PLE)-Catalyzed Kinetic Resolution of Half-Esters Derived from Prochiral Diesters”
Noguchi, N.; Tsunai, K.; Nakada, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 357–361.
6. “Preparation of Imides via the Palladium-Catalyzed Coupling Reaction of Organostannanes with Methyl *N*-[Methoxy(methylthio)methylene]carbamate”
Orimoto, K.; Tomizawa, T.; Oyama, H.; Namera, Y.; Niwa, T.; Nakada, M. *Heterocycles* **2013**, *87(4)*, 827–840.
7. “Stereoselective Total Synthesis of (\pm)-Hyperforin”
Uwamori, M.; Nakada, M. *Tetrahedron. Lett.* **2013**, *54*, 2022–2025.
8. “Enantioselective Total Synthesis of (+)-Colleteic Acid via Catalytic Asymmetric Intramolecular Cyclopropanation of an α -Diazo- β -Keto Diphenylphosphine Oxide”
Sawada, T.; Nakada, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1004–1007.
9. “Collective Total Synthesis of PPAPs: Total Synthesis of Clusianone via Intramolecular Cyclopropanation”
Uwamori, M.; Nakada, M. *Nat. Prod. Commun.* **2013**, *8*, 955–959.
10. “Allylic Oxidations in Natural Product Synthesis”
Nakamura, A.; Nakada, M. *Synthesis* **2013**, *45*, 1421–1451.
* **The most popular article of *Synthesis* from May to October 2013.**
11. “Total Syntheses of (–)-Scabronines G and A, and (–)-Episcabronine A”
Kobayakawa, Y.; Nakada, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 7569–7573.
* **The most-accessed article from *Angew. Chem., Int. Ed.* in June 2013.**
* *Synfacts*, **2013**, *9(9)*, 0919.

• 招待講演

1. “Total Synthesis of Colleteic acid, Nemorosone, Garsubellin A, Hyperforin, and Clusianone”
Nakada, M. 第3回 有機分子構築法夏の勉強会, 湯河原, 神奈川, 2013.5.18 (口頭発表・招待講演).
2. “連続反応を鍵工程とする生物活性多環式天然物の全合成”
中田雅久, 名古屋大学大学院工学研究科講演会, 名古屋大学, 愛知, 2013.6.27 (口頭発表・招待講演).
3. “Total Synthesis of Bioactive Natural Products via Olefin Metathesis in Our Laboratory”
Nakada, M. 20th International Symposium on Olefin Metathesis and Related Chemistry (ISOM XX), Nara, Japan, 2013.7.16 (口頭発表・招待講演).
4. “連続反応を経由する生物活性天然物の不斉全合成”
中田雅久, 第57回日本薬学会関東支部大会化学系シンポジウム, 帝京大学薬学部, 東京, 2013.10.26 (口頭発表・招待講演).

• 集中講義

1. 中田雅久, 名古屋大学大学院工学研究科 (愛知), 2013.6.27

- 受賞

1. 丹羽節

宇部興産 研究企画賞 (2012年度(第25回)有機合成化学協会研究企画賞)
有機合成化学協会, 2013.2.19.

2. 丹羽節

第4回キラルシンポジウム・ベストポスター賞
卓越した大学院拠点形成支援補助金(実践的的化学知), 2013.3.1.

3. 平井祥

第93春季年会(2013)学生講演賞
日本化学会, 2013.5.29.

4. 小早川優

第93春季年会(2013)学生講演賞
日本化学会, 2013.5.29.

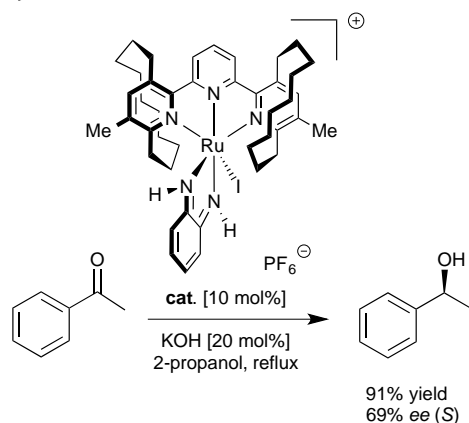
5. 小早川優

2013 BEST POSTER AWARD
20th International Symposium on Olefin Metathesis and Related Chemistry (ISOM XX)
WILEY-VCH, 2013.7.26.

研究レビュー

(1) 面不斉テルピリジン-ルテニウム錯体を用いた触媒的不斉水素移動

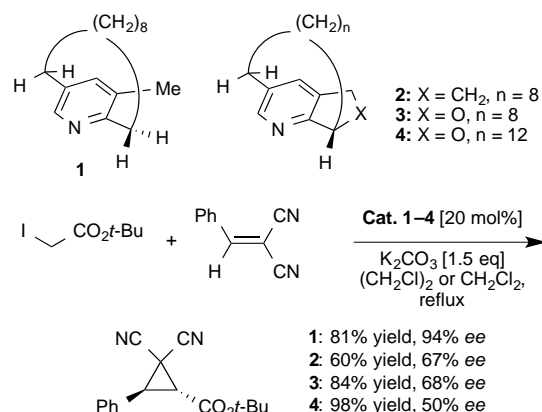
様々な対陰イオンおよびハロゲン配位子を有する面不斉 tpy-Ru 触媒を新たに合成し、KOH 存在下、2-プロパノール溶媒中、アセトフェノンに対する水素移動反応を検討した。その結果、特に PF₆⁻イオンを対陰イオンとする Ru-I 錯体の場合に最も高立体選択的な水素移動が進行し、69% ee の不斉収率で (S)-1-フェニルエタノールが得られることを見いだした。



(2) 架橋鎖の反転を抑制した新規面不斉ピリジノファンの設計・合成とその有機触媒機能

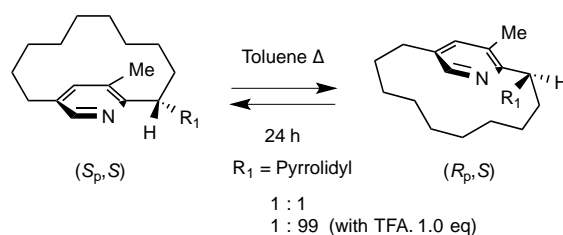
面不斉ピリジノファン **1** を構造修飾し、ピリジン環 C-3 位と炭素架橋鎖を化学結合で繋いだ 5 員環縮環ピリジノファン **2-4** の設計と合成を行った。これらはトルエン還流条件下においても架橋鎖の反転によるラセミ化が全く進行しない、熱力学的に安定な面不斉分子であることを確認した。さらに、ピリジノファン **2-4** を触媒として用いた不斉シクロプロパン化反応について検討を行ったところ、トランスシクロプロパン誘導体が不斉収率 50-68% ee で得られた。従来のピリジノファン **1** を用いた場合、シクロプロパン生成物が

94% ee で得られることから、自由度の高いピリジノファン架橋鎖の動的挙動が高エナンチオ選択性の発現に極めて重要な役割を果たしていることが明らかとなった。



(3) アミノピリジノファンの酸性溶液中による面不斉立体制御法の開発

架橋鎖に窒素官能基を有する面不斉パラピリジノファンについて、種々の条件下、架橋鎖の動的挙動を検討した。酸としてトリフルオロ酢酸 (TFA) を加えた場合、プロトン化アミンとピリジン環窒素の間に水素結合が形成し、トルエン溶媒中 110°C で加熱すると有意に (R_p, S) 体への立体制御が進行した。特に 3 級アミンではその効果が顕著で、通常は 1 : 1 のジアステレオ混合物を与えるピロリジン置換体が TFA 存在下ではその比が 1 : 99 に偏ることが示され、酸の添加効果が二官能性ピリジノファンの面不斉立体制御に極めて効果的であることが明らかとなった。



研究業績

● 講演

1. 小谷享平, 鹿又宣弘, 小川熟人, 「面不斉テルピリジン-ルテニウム錯体を用いた触媒的不斉水素移動反応」, 日本化学会第 93 春季年会, 滋賀, 2013 年 3 月.
2. 藤安陽介, 小川熟人, 鹿又宣弘, 「架橋鎖の反転を抑制した新規面不斉ピリジノファンの設計, 合成とその有機触媒機能」, 日本化学会第 93 春季年会, 滋賀, 2013 年 3 月.
3. 小川熟人, 麦島奈々子, 鹿又宣弘, 「面不斉ビスピリジルメタン誘導体の合成と不斉シクロプロパン化反応」, 日本化学会第 93 春季年会, 滋賀, 2013 年 3 月.
4. 本白水崇光, 田中実佳, 小川熟人, 鹿又宣弘, 「架橋鎖に置換基を有する面不斉パラピリジノファンの合成と触媒的不斉 Henry 反応への応用」, 日本化学会第 93 春季年会, 滋賀, 2013 年 3 月.
5. 今田めぐみ, 小川熟人, 鹿又宣弘, 「生体不斉還元モデル反応における架橋型 NADH モデル分子の遮蔽効果と立体選択性」, 第 43 回複素環化学討論会, 岐阜, 2013 年 10 月.
6. 麦島奈々子, 小川熟人, 鹿又宣弘, 「ビスピリジルメタン構造を有する新規面不斉二座配位子の合成と不斉シクロプロパン化反応への応用」, モレキュラー・キラリティー2013、京都, 2013 年 5 月.

● 競争的資金

1. 科学研究費補助金, 挑戦的萌芽研究, 「熱力学制御に基づく効率的キラリティー転換法の開発」(代表者, 平成 24-25 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

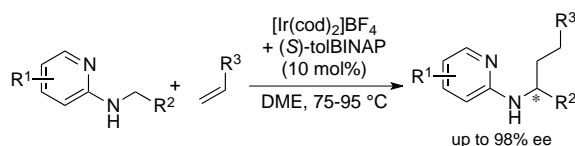
1. 早稲田大学特定課題研究助成費 (重点助成), 「面不斉ホスホニウム反応場の設計・合成とその触媒機能」(代表者, 平成 24-25 年度)
2. 早稲田大学重点領域研究, 「早稲田バイオサイエンス国際共同研究拠点の形成」(研究分担, 平成 23-25 年度)

反応有機化学研究室（柴田研究室）

研究レビュー

(1) イリジウム触媒を用いる炭素-水素結合のエナンチオ選択的活性化

sp^3 炭素-水素結合活性化を起点する数多くの形式の触媒反応が報告されているが、その中で第二級 sp^3 炭素-水素結合の開裂を含む反応例は今なお少ない。さらに当量以上の酸化剤を用い反応や、ラジカル経路の反応を除いて、エナンチオ選択的かつ触媒的炭素-水素結合活性化の例はなかった。我々は、ピリジルアミノ基を配向基として用いることにより、アルキル鎖上の第二級 sp^3 炭素-水素結合が開裂し、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。今回、エナンチオ選択性が、反応させるアルケンにより異なることを見だし、特にアクリル酸エチルを用いた場合、極めて高い選択性 (98% ee) を達成した。これらの反応性や選択性の違いをもとに反応機構解析を行った結果、還元的脱離以外の全てのステップが、平衡反応であることが示唆された。

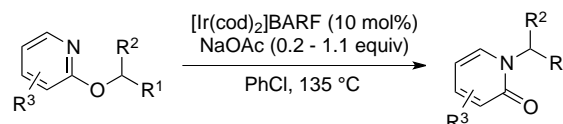


1. *ACS Catalysis* **2013**, *3*, 704-712.

(2) イリジウム触媒を用いる炭素-酸素結合開裂を起点とするピリドン合成

炭素-酸素結合の開裂を起点とする効率的な置換ピリドン合成を達成した。ピリドンは、天然物・医薬の分野において重要な部分構造のひとつである。これまで既に、2-アルコキシピリジンを出発物質とし、炭素-酸素結合の開裂を起点とする酸素原子から窒素原子上へのアルキル移動を経る方法が報告されているが、それらは全て第一級 sp^3 炭素-酸素結合活性化を経る反応であった。今回筆者は、

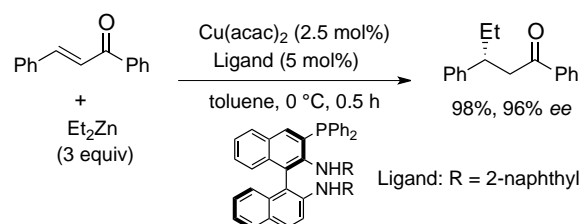
カチオン性イリジウム触媒に、塩基として触媒量から当量の酢酸ナトリウムを加えることにより、第二級 sp^3 炭素-酸素結合をもつ基質への展開を達成した。本法により、窒素上に種々の置換基を導入したピリドン合成が可能である。



4. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1902-1905.

(3) 新規 BINAM 配位子を用いる複核金属錯体による銅触媒不斉共役付加反応

不斉金属触媒による不斉反応は、光学活性物質を合成する上で非常に優れた手法である。我々は既に、水酸基を有するキラルなジホスフィン化合物である BINOL-PHOS あるいはモノホスフィン BINOL-monoPHOS を用いた複核金属錯体により、有機金属試薬の銅触媒不斉共役付加反応を達成している。一方で、水酸基以外の脱プロトン可能な官能基が複核金属錯体に及ぼす効果は不明であった。今回我々は、軸不斉ジアミン化合物である 1,1'-binaphthyl-2,2'-diamine (BINAM) の 3 位にホスフィン部位を導入した BINAM-PHOS 誘導体を用いた有機金属試薬の不斉共役付加反応において、BINAM-PHOS の窒素原子上の置換基 R によって反応性と立体選択性が大きく変化し、適切な置換基 (2-ナフチル基) を導入することで高収率、高立体選択的な反応を達成した。



5. *Synlett* **2013**, *24*, 1155.

研究業績

• 原著論文

1. “Effect of Multinuclear Cu/Al-Complexes in Highly Asymmetric Conjugate Addition of Trimethylaluminum to Acyclic Enones”
Endo, K.; Hamada, D.; Yakeishi, S; Shibata, T.
Angew. Chem. Int. Ed. **2013**, *52*, 606-610.
2. “Recent Advances in Iridium-Catalyzed Alkylation of C-H and N-H Bonds”
Pan, S; Shibata, T.
ACS Catalysis **2013**, *3*, 704-712.
3. “Functionalized BINOL-mono-PHOS for Multinuclear Cu-Catalysts in Asymmetric Conjugate Addition of Organozinc Reagents”
Endo, K; Yakeishi, S; Hamada, D; Shibata, T.
Chem. Lett. **2013**, *42*, 547-549.
4. “Ir(I)-Catalyzed Synthesis of *N*-Substituted Pyridones from 2-Alkoxy pyridines via CO Bond Cleavage”
Pan, S; Ryu, N; Shibata, T.
Org. Lett. **2013**, *15*, 1902-1905.
5. “BINAM-mono-PHOS as New Entry for Multinuclear Cu-Catalysts in Asymmetric Conjugate Addition of Organozinc Reagents”
Endo, K; Takayama, R; Shibata, T.
Synlett **2013**, *24*, 1155-1159.
6. “Cationic Iridium-Catalyzed Synthesis Initiated by the Cleavage of C-H, N-H, and C-O Bonds”
Shibata, T., Tsuchikama, K., Pan, S.
Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan (English Edition) **2013**, *71*, 1182-1194.

• 論説・総説

1. “Asymmetric Cycloaddition Reactions”
T. Shibata
in "Comprehensive Inorganic Chemistry II", Elsevier, 2013, Vol 6. pp249-269.
2. “Synthesis of Planar Chiral Aromatic Compounds”
T. Shibata and K. Tanaka
in “Transition-Metal-Mediated Aromatic Ring Construction”, Wiley-VCH, 2013, pp253-254.
3. “Synthesis of Axially Chiral Aromatic Compounds”
K. Tanaka and T. Shibata
in “Transition-Metal-Mediated Aromatic Ring Construction”, Wiley-VCH, 2013, pp255-280.

- 招待講演

1. “Cationic Ir-Catalyzed C-H Bond Activation for the Preparation of Synthetically Useful Compounds”
T. Shibata, S. Pan, K. Tsuchikama, K. Endo
FLOHET-2013 Annual Florida Heterocyclic and Synthetic IUPAC-Sponsored Conference (ゲインズビル、米国) 2013年3月.
2. “Enantioselective Synthesis of Paracyclophanes and Their Application”
T. Shibata, K. Kanda, and S. Oshima
IUPAC 9th International Conference on Novel Materials and their Synthesis (上海、中国) 2013年10月.
3. “Enantioselective Synthesis of Paracyclophanes and Their Application as Chiral Ligands”
T. Shibata, K. Kanda, and S. Oshima
International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals 2013 (北京、中国) 2013年12月.

- 国際会議

1. “Synthesis of Macrocyclic Heteroarylenes by Consecutive Inter- and Intramolecular Cycloadditions”
T. Shibata, M. Fujimoto, and T. Otani
The 15th Asian Chemical Congress (シンガポール) 2013年8月.
2. “Consecutive Inter- and Intramolecular [2+2+2] Cycloadditions of Triynes for the Synthesis of Macrocyclic Heteroarylenes”
T. Shibata, M. Fujimoto, and T. Otani
14th European Symposium on Organic Reactivity (プラハ、チェコ) 2013年9月.
3. “Cationic Ir-Catalyzed Directed C-H Bond Activation for the Synthesis of Substituted Ferrocenes and Chiral Amines”
T. Shibata, S. Takebayashi, S. Pan
International Conference on Organometallic Chemistry (リスボン、スペイン) 2012年8月.

- 競争的資金

1. 戦略的創造研究推進事業「低エネルギー、低環境負荷で持続可能なものづくりのための先導的な物質変換技術の創出」柴田 高範 (代表)
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 新学術領域研究「イリジウム錯体を用いる不活性結合の切断を伴う触媒反応の開発」柴田 高範 (代表)

研究レビュー

ボロン酸による糖類のセンシングのメカニズムの解明のためのボロン酸の反応性に関する溶液化学的基礎研究

ホウ酸(B(OH)₃)やその一置換体であるボロン酸(RB(OH)₂)は、糖類を含む多くのジオール類と可逆的に反応し、安定なキレート化合物を生成する。そのため、有機・生命化学関連分野において糖類の検出を目指して、ボロン酸を反応中心として含むボロン酸誘導体センサー(Chemosensor)が今日まで数多く開発されてきている。しかし、それらのセンサーがどのように作用しているのか、反応しているのはボロン酸(RB(OH)₂)なのかボロン酸イオン(RB(OH)₃⁻)なのか、糖の数種類の異性体のうちどの異性体が反応しているのか、また、どの程度安定なキレート化合物を生成するのか、といった溶液中の反応を考える上で基本となる基礎研究は殆ど行われていない。そのため、これまで提案されているボロン酸による糖類のセンシングのメカニズムは、溶液化学的に見て極めて不十分なものである。

ボロン酸誘導体センサーの基本骨格はフェニルボロン酸であり、これらのセンサーの開発分野においては、フェニル基を修飾していかに発光効率を高め、センサーの性能を向上させるかに主眼が置かれているため、フェニルボロン酸よりも糖に対する反応性の高い(糖との生成定数が大きい)ボロン酸をセンサーの基本骨格に用いるという溶液化学的に基本的な概念が欠如していると言わざるを得ない。このようなボロン酸センサー開発分野に対し、当研究室では、ボロン酸の反応性・反応機構に関する正しい基盤情報を提供するた

め、溶液化学的基礎研究を推進してきた。

当該分野では、「ボロン酸センサーがpH 10以上塩基性でしか作用しないことから、塩基性での主要化学種であるボロン酸イオンだけがセンサーとして機能している」と考えられている。また、ボロン酸とジオール類との反応においては、「ボロン酸イオンはボロン酸よりも数桁反応活性である」という緩和速度法による推定結果が数十年間正しいと信じられてきている。我々はこの推定の真偽を確かめるために、測定が極めて困難であったボロン酸イオンとジオールとの反応速度定数の実測を試みてきた。その結果、推定とは逆に、ボロン酸の方がボロン酸イオンよりも数桁も反応活性であることを明らかにすることができた (*Inorg. Chem.*, **2007**, *46*, 354; *Inorg. Chem.*, **2008**, *47*, 1417; *Inorg. Chem. Commun.*, **2010**, *13*, 1406; *J. Phys. Org. Chem.*, **2012**, *25*, 760; *Bunseki Kagaku*, **2012**, *61*, 1041.)。すなわち、数十年來の推定は明らかに誤りで、ボロン酸の方がはるかに反応活性であるために、ボロン酸が極微量にしか存在し得ないような塩基性条件下でも、ボロン酸はボロン酸イオンと同程度にセンサーとして働いていることを明らかにすることができた。

このことの普遍性を確認するために、我々は更に幾つかの反応系を考案し、それらに関して適切な反応条件下で速度論的精密測定を行い、厳密解析を行った。その結果、多くの場合はボロン酸の方が反応活性であるが、ボロン酸とジオールの酸性度に依存してボロン酸イオンの方が反応活性になることがあり得ることを見出した (*Dalton Trans.*, **2013**, *42*, 8446; *Eur. J. Inorg. Chem.*, 印刷中)。

・ 原著論文

- (1) “Relative kinetic reactivity of boronic acid and boronate ion towards Tiron, 2,2'-biphenol, and propylene glycol “, Eisuke Watanabe, Chiaki Miyamoto, Asumi Tanaka, Kenzo Iizuka, Satoshi Iwatsuki, Masahiko Inamo, Hideo D. Takagi, and Koji Ishihara, *Dalton Trans.*, **42**, 8446-8453 (2013).
- (2) “Syntheses and Properties of Dinuclear Group 6 Metal Complexes with the Zwitterionic Sulfur Donor Ligand Bis(*N,N*-diethylamino)carbeniumdithiocarboxylate”, Tomoaki Sugaya, Takeshi Ohba, Fumiya Sai, Shigeru Mashima, Takashi Fujihara, Kei Unoura, Akira Nagasawa, *Organometallics*, **32**, 3441-3450 (2013).
- (3) “Dinuclear Niobium(III) and Tantalum(III) Complexes with Thioether and Selenoether Ligands [$\{M^{III}X_2(L)\}_2(\mu-X)_2(\mu-L)$] ($M = Nb, Ta$; $X = Cl, Br$; $L = R_2S, R_2Se$): Syntheses, Structures, and the Optimal Conditions and the Mechanism of the Catalysis for Regioselective Cyclotrimerization of Alkynes”, Masatoshi Matsuura, Takashi Fujihara, Masaki Kakeya, Tomoaki Sugaya, Akira Nagasawa, *J. Organomet. Chem.*, **745-746**, 288-298 (2013).

・ 競争的資金

1. 日本学術振興会 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）（基盤研究（c））「ボロン酸と糖類の反応に関する基礎研究-ボロン酸金属錯体による糖類の定量-」（石原浩二、研究代表、平成 25-27 年度）
2. 文部科学省 科学研究費補助金 若手研究(B)「水素結合により誘起された長寿命発光性イリジウム錯体の構築」（菅谷知明、平成 25-27 年度）

・ 学内研究助成

1. 特定課題研究助成 「ジオール類の高感度定量性を有する発光性イリジウム錯体の構築」（菅谷知明、平成 25 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。

さらに、micro-antibody 型の次世代型遺伝子ライブラリーの作製にも成功し、核移行シグナル (NLS)、及び、シトクロム C 酸化酵素サブユニット VIII のミトコンドリア移行シグナルを N 末にそれぞれ付加したライブラリーの構築に成功した。

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する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 及び Sirt3 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。

また、p53 が直接、プロモーター領域に結合し、転写を亢進させアポトーシスを誘導する遺伝子 CDIP (Cell Death Involved p53) のプロモーター領域をクローニングし、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、U2OS 細胞などに発現ユニットを導入し細胞株を樹立した。これらの細胞株は、p53 を誘導須 DNA 損傷剤であるエトポ

シドやアドレアマイシンによって CDIP のプロモーターの転写が亢進する細胞株の樹立に成功した。これらの細胞株を用いて、p53 が正常に機能するがん細胞に対して、アポトーシスを誘導できる生理活性物質の探索を行う。

がん細胞は酸素が充分存在する条件（好气的条件）下でも嫌氣的解糖系でエネルギーを生産することが知られており、このがん細胞特有のエネルギー代謝は Warburg 効果と呼ばれている。齋藤系の最終ステップであるホスホエノールピルビン酸をピルビン酸にカエル反応はピルビン酸キナーゼ (PK) によって触媒されるが、この PK には 4 種類の isoform があることが知られており正常細胞では PKM1 が発現しており、がん細胞では、PKM2 が主に発現している。がん細胞の PKM2 を強制的に PKM1 へ変換させると、増殖抑制や細胞死を誘導できることから、PK の exon8-10 間での領域をクローニングし、PKM1 型では EGFP の蛍光を発し、PKM2 型では、EGFP の異なる蛍光を発する細胞を樹立し、splicing の違いを可視化できるアッセイ系の構築に成功した。

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。10⁷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サイトとスタッファ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、DT細胞（がん遺伝子Rasを導入しがん化したNIH3T3細胞）を正常細胞へ変換する遺伝子探索を行い(Flat reversion assay)、がん抑制遺伝子の候補を少なくとも5個回収した。これらがハダカデバネズミ特異的な遺伝子であるのか、検討していく。今後、寿命制御、抗老化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 γ 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い以下のことが明らかになった。

- 1) 繊毛形成において、抑制する因子である。
- 2) 神経突起形成を神経細胞において抑制する因子である。
- 3) 細胞の遊走能に必須の遺伝子である。
- 4) 分裂期の紡錘体形成において必須の遺伝子である。

論文・総説・学会発表・その他

学会発表

新規+TIPs CRBP1の単離と機能解析

森 勇介 1, 堂田 怜香 1, 岸田 尚樹 1, 山中 翔太 1, 谷山 ゆき 1, 青木 聡美 2, 中村 秀樹 2, 井上 貴文 2, 武田 直也 2, 寺田 泰比古 1 (1 早大・先進研・化学 生命化学, 2 早大・先進研・生命医科) 分子生物学会総会・
2013年12月5日 (神戸)

化合物の細胞内分子標的探索の基盤技術の開発と応用: 樋野翔一郎、飯島佑衣、岩井沙季、若林勇樹、鹿又宣弘、中井浩巳、胡桃坂仁志、寺田泰比古

ワールブルグ効果を応用したグルコース誘導体の分子設計と抗がん剤への応用:

飯島佑衣、下田嵩央、石倭秀太、細川誠二郎、鹿又宣弘、中井浩巳、中尾洋一、寺田泰比古
FBT 最終シンポジウムポスター発表
2013年12月14日 (早稲田大学西早稲田キャンパス)

講演

「細胞分裂の際、セントロメアはどのように張力を感知しているのか？」

-基礎研究から応用研究へ: 抗がん剤の分子標的の見つけ方- 寺田泰比古

FBT 最終シンポジウム講演会
2013年12月14日 (早稲田大学西早稲田キャンパス)

競争的資金

● 学内研究助成

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)

第一三共-理工学術院研究助成 (代表)

研究レビュー

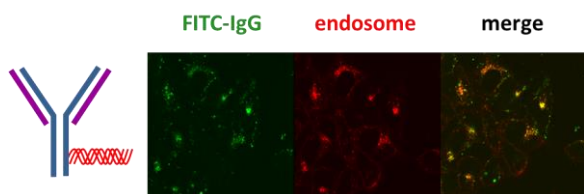
(1) コラーゲン様 3 重らせんペプチドライブラリの構築

コラーゲン様の 3 重らせん構造をもつペプチドに薬理効果を付与することによって、新しいタイプのペプチド医薬の開発につながるものと考えている。

本年は、コラーゲン様 3 重らせんの基本配列である Gly-Xaa-Yaa の繰り返しを有する多種のペプチドを化学合成し、それらを混合後、3 重らせんへのフォールディング、引き続きジスルフィド結合による構造の固定を経て、大きな多様性を持つ 3 重らせんペプチドライブラリを構築した。すでにこのライブラリから、特定の生物活性を有するペプチドの探索を実施し、活性ある化合物を取得している。

(2) コラーゲン様細胞膜透過ペプチドをもちいた細胞への抗体導入の試み

当研究室が開発した、アルギニン-リッチコラーゲン様 3 重らせん型の細胞膜透過性ペプチド (CPP) をもちいて、培養細胞への完全長 IgG 抗体の導入を試みている。CPP を付加した抗体は、効率よく細胞内に取り込まれるが、そのほとんどがエンドソームに捕捉されていることが明らかになった (下図)。この問題を解決するために、エンドソーム膜破壊活性を併せ持つコラーゲン様 CPP のデザインとスクリーニングを行っている。



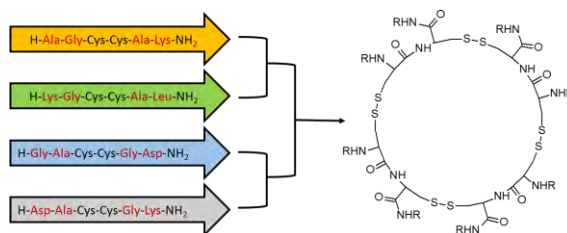
コラーゲン様 CPP により取り込まれた抗体の細胞内局在
(緑) FITC 標識 IgG 抗体
(赤) エンドソーム

(3) コラーゲンの細線維化を阻害するペプチドの探索

コラーゲンの細線維化を阻害する物質は、3 重らせん分子の自己集合 (超分子化) のメカニズムを明らかにする上で役立つのみならず、様々な線維化疾患治療薬のリード化合物としての応用へも期待される。本年は、当研究室において所有している約 500 種の合成ペプチドおよびコラーゲンとの結合が報告されている 5 種のペプチドの中から、*in vitro* でのコラーゲン細線維化形成を抑制する化合物を探索した。その結果二つの候補化合物が得られた。うちひとつは、骨のミネラルイゼーションにかかわる骨シアロタンパク質の部分配列であった。今後、コラーゲン 3 重らせん上での本ペプチドの結合部位について解析する。

(4) 位置選択的ジスルフィド結合形成法の最適化とその応用

システイン残基間でのジスルフィド架橋はペプチド性超分子のデザインや、立体構造の固定、オリゴマー化において有用な方法のひとつである。しかし、本法には位置選択的な架橋が必須となる。本研究では、システイン側鎖保護基と反応条件を最適化することで、4 本のジスルフィド結合を位置選択的に架橋し、環状四量体ペプチド (下図) を構築する方法論を確立した。



位置選択的ジスルフィド架橋による環状四量体モデルペプチドの合成

論文・総説・その他

● 原著論文

1. H. Yasui, C. M. Yamazaki, H. Nose, C. Awada, T. Takao, T. Koide, "Potential of collagen-like triple helical peptides as drug carriers: Their in vivo distribution, metabolism and excretion profiles in rodents", *Biopolymers (Peptide Science)* **100**, 705-713 (2013).
2. C. M. Yamazaki, I. Nakase, H. Endo, S. Kishimoto, Y. Mashiyama, R. Masuda, S. Futaki, T. Koide, "Collagen-like cell-penetrating peptides", *Angew. Chem. Int. Ed.* **52**, 5497-5500 (2013).

● 総説

1. 小出隆規, 「コラーゲン 3 重らせんを模倣するペプチドの創薬およびバイオマテリアルへの応用」, *薬学雑誌* **133**, 387-392 (2013).
2. 市瀬慎一郎, 小出隆規, 「コラーゲン様ペプチド超分子」 *コラーゲンの製造と応用展開 II* (谷原正夫監修) 105-112 (2013).

● 招待講演

1. 小出隆規, 「コラーゲンを模倣する 3 重らせんペプチドの (超) 分子デザインとその利用」 第 13 回蛋白質科学会ワークショップ (鳥取), 2013 年 6 月 13 日.
2. 小出隆規, 「Engineering of triple-helical peptides」 第 17 回ペプチドフォーラム: ケミカルバイオロジーを先導する明日のペプチド化学: 新しい接点と可能性を探る (東京), 2013 年 6 月 18 日.

● 競争的資金

1. 文部科学省 科学研究費補助金 基盤研究(C) 「HSP47 を標的とするペプチド性抗線維化薬の開発」 (研究代表 小出隆規, 平成 25-27 年度)
2. 文部科学省 科学研究費補助金 研究活動スタート支援 「コラーゲン 3 重らせんペプチドを利用した PEDF 血管新生阻害の分子機構の解明」 (研究代表 増田亮, 平成 24-25 年度)

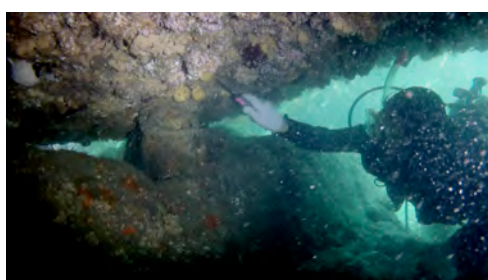
● 学内研究助成

1. 特定課題 A 「コラーゲンの糖化修飾と血管新生のかかわりに関する分子科学的研究」 (研究代表 小出隆規, 平成 25 年度)
2. 特定課題 B 「優れた物性と機能を併せ持つ超分子型コラーゲン様マトリックスの設計」 (研究代表 小出隆規, 平成 25 年度)
3. 特定課題 A 「コラーゲン様細胞膜透過ペプチドの開発と細胞への抗体導入」 (研究代表 増田亮, 平成 25 年度)
4. 三菱マテリアル 理工学術院研究助成 「抗体を細胞質へ効率的に輸送できるコラーゲン様細胞透過性ペプチドの開発」 (研究代表 増田亮, 平成 25 年度)

研究レビュー

（１）海洋無脊椎動物の採集

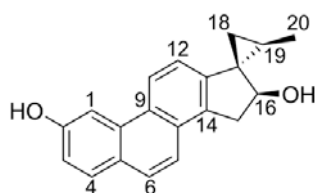
瀬戸内海、伊豆諸島（式根島）、宮城県牡鹿半島などの各海域において、海綿動物、原索動物（ホヤ類）、腔腸動物（軟サンゴ類）を中心に海洋無脊椎動物計 180 検体を採集した。これらのサンプルから、医薬品探索研究に用いるスクリーニング用サンプルを調製した。



採集風景

（２）エストロゲン活性を有する新規ステロイド cinanthrenol A

鹿児島県で採集したドレッジ混獲物から、ステロイドのA-C環が芳香化したフェナントレン骨格を有する新規化合物 cinanthrenol A を単離した。cinanthrenol A は IC₅₀ 10 nM でエストラジオールと競合的にエストロゲンレセプターに結合し、エストロゲン活性を示した。



cinanthrenol A

cinanthrenol A の由来生物を同定するために、同時に採集され、分類保存していたサンプル 39 種類の抽出エキスについて、本化合物の有無を調べたところ、海綿 *Cinachyrella* sp. が本化合物を含むことを見出した。

本研究によって、これまでは分類不能であるため、廃棄せざるを得なかった海洋

混獲サンプルから、ユニークな構造を有する化合物を見出し、その由来生物を同定できることを実証できた。本研究のようなアプローチによって、これまでは見逃されてきた天然由来の新たな化合物を見出すための道筋をつけることができた。

（３）重点領域研究「大規模災害からの復興と新社会システムの構築 医療・健康系復興研究プロジェクト」

東日本大震災に伴って生じた津波によって壊滅的打撃を受けた宮城県石巻市周辺における、環境要因物質による土壤の汚染調査を行った。2011年6月に引き続き、2年後の2013年7月に土壤サンプルを採集した。



また、震災直後の2011年に採集した土壤サンプルから検出された内分泌かく乱物質が神経発生に及ぼす影響について、ES細胞を用いた神経発生の *in vitro* 再現系を用いて、免疫染色およびリアルタイムPCRによる遺伝子発現を指標として評価した。

一方、震災時の救急活動の要となりうる、災害時医療貢献船の実現に向けて、具体的な運用法や母港の選定について検討を行った（新聞報道参照）。

論文・総説・その他

● 論文

1. Umehara, M.; Negishi, T.; Maehara, Y.; Nakao, Y.; Kimura, J. Stereochemical analysis and cytotoxicity of kulokekahilide-2 and its analogues *Tetrahedron*, **69**, 3045-3053, (2013).
2. Takasugi, M.; Hayakawa, K.; Arai, D.; Shiota, K. Age- and sex-dependent DNA hypomethylation controlled by growth hormone in mouse liver. *Mech Ageing Dev*, **134**, 331-337, (2013).
3. Hayakawa, K.; Hirosawa, M.; Tabei, Y.; Arai, D.; Tanaka, S.; Murakami, N.; Yagi, S.; Shiota, K. Epigenetic switching by the metabolism-sensing factors in the generation of orexin neurons from mouse embryonic stem cells. *J Biol Chem*, **288**, 17099-17110, (2013).

● 招待・依頼講演

1. 中尾洋一 『環境エピゲノム研究におけるケミカルバイオロジー』 環境エピゲノム研究会 東京 2013年6月15日.

● シンポジウム

1. 第5回 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支援事業シンポジウム「ライフイノベーション創出に向けたフュージョンバイオテクノロジー」—融合の展開と実践— 東京 2013年3月6日.
2. 第6回 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支援事業シンポジウム「ライフイノベーション創出に向けたフュージョンバイオテクノロジー」—FBT 基盤の実践と活用に向けて— 東京 2013年12月14日.
3. 早稲田大学 重点領域研究機構 東日本大震災復興研究拠点・先端環境医工科学研究所主宰 最終公開シンポジウム『復興の先にある未来を見据えて進もう』 東京 2013年12月20日.

● 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 「海洋微生物の共生—進化系理解のための日—欧連携フィールドワーク」(研究代表, 平成 25-27 年度)
2. 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 「エピジェネティクス変化を指標とする幹細胞の化学分化誘導プロセスの解析」(研究代表, 平成 25 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)
4. 科学研究費補助金 若手研究 (B) 「エピジェネティクスによる Nodal 遺伝子制御機構の再描画」(研究代表, 平成 25-27 年)

● **学内研究助成**

1. 特定課題 A 研究助成「多剤耐性緑膿菌に対する抗菌剤の探索」(研究代表, 平成 25 年度)
2. 特定課題 B 研究助成「海洋生物由来抗原虫活性化合物のケミカルバイオロジー研究」(研究代表, 平成 25 年度)
3. 重点領域研究「大規模災害からの復興と新社会システムの構築 医療・健康系復興研究プロジェクト」(研究代表, 平成 25 年度)
4. 重点領域研究「課題設定型重点領域研究 早稲田バイオサイエンス国際共同研究拠点の形成」(研究分担, 平成 25 年度)
5. 特定課題研究助成 (新任の教員等)「海洋生物由来エピジェネティクス制御剤の開発」(研究代表, 平成 25 年度)

● **新聞報道**

1. 日本経済新聞、記事紹介:「大学 知の明日を築く 早稲田大東日本大震災復興研究拠点 防災・医療知識 海外に」、2013 年 5 月 2 日

