

アクティビティレポート 2015

早稲田大学 先進理工学部
化学・生命化学科

早稲田大学 先進理工学研究科
化学・生命化学専攻

学科構成員

● 物理化学部門

構造化学研究室

教授

古川 行夫

助手

磯田 隼人

電子状態理論研究室

教授

中井 浩巳

次席研究員

菊池 那明

次席研究員

清野 淳司

次席研究員

石川 敦之

次席研究員

五十幡 康弘

次席研究員

王 祺

招聘研究員

西村 好史

招聘研究員

大越 昌樹

助手

吉川 武司

光物理化学研究室

教授

井村 考平

助手

溝端 秀聡

助手

今枝 佳祐

● 有機化学部門

化学合成法研究室

教授

中田 雅久

助手

碓井 建佑

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

● 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

分子生物化学研究室

教授	寺田	泰比古
助教	奥村	高志

生物分子化学研究室

教授	小出	隆規
----	----	----

ケミカルバイオロジー研究室

教授	中尾	洋一
次席研究員 (研究員講師)	新井	大祐
助手	大塚	悟史
名誉招聘研究員	浅野	茂隆
招聘研究員	伏谷	伸宏
招聘研究員	児玉	公一郎
招聘研究員	高橋	豊
嘱託研究員	石上	進太郎

研究レビュー

(1) 強誘電性 P(VDF-HFP) フィルムの赤外スペクトルの外部電場効果

強誘電性を示すフッ化ビニリデンとヘキサフルオロプロピレンのランダム共重合体 (P(VDF-HFP)) に関して、熔融圧延後に急冷して一軸延伸したフィルム (β 結晶) を作製し、1.4 から -1.4 MV/cm の範囲で、ステップでサイクル電場を印加して赤外スペクトルを測定した。高分子鎖はトランスジグザグ配座をとっているため、因子群 C_{2v} を仮定して、観測スペクトルを解析した。 a_1 と b_2 バンド (遷移モーメントは分子鎖に垂直) の強度変化は、強誘電性 $D-E$ ヒステリシスに対応するバタフライ型のループを描いた。高分子鎖全体が抗電場付近で 180° 回転し、分極反転することで説明できる。
1. *Vib. Spectrosc.*, **78**, 12–16 (2015).

(2) $FeCl_3$ でドーピングされた位置規則性ポリ(3-ヘキシルチオフェン)で生成した正ポーラロンと正バイポーラロンの電子・振動スペクトル

$FeCl_3$ ドーピングにともなう位置規則性ポリ(3-ヘキシルチオフェン)の可視・近赤外吸収スペクトル変化を測定した。ドーピング濃度が高くなるにつれて、正ポーラロン (電荷+ e ; スピン $1/2$) が生成し、さらに、正バイポーラロン (電荷+ $2e$; スピン 0) が生成した。キャリアである正ポーラロンと正バイポーラロンのラマンスペクトルを測定し、キャリアの種類をラマン分光で区別できることを示した。

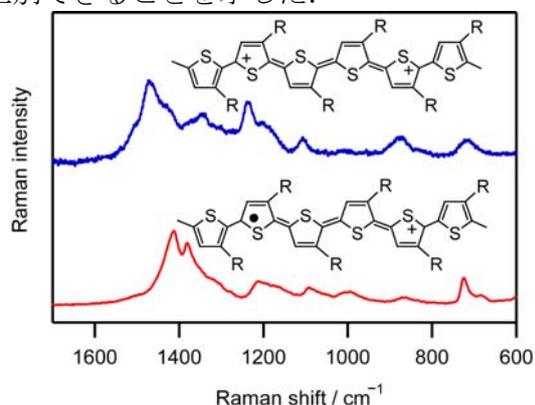


図1 正ポーラロンと正バイポーラロンのラマンスペクトル (830 nm)
2. *J. Phys. Chem. B*, **119**, 4788–4794 (2015).

(3) ポリメタクリル酸メチル薄膜の赤外スペクトルの振動シュタルク効果

ポリメタクリル酸メチル (PMMA) の外部電場効果を、77–297 K の範囲で、FT-IR 差赤外法を用いて測定した。150 K より低い温度では振動シュタルク効果が、150 K よりも高い温度では、振動シュタルク効果と電場誘起分子配向変化が観測された。1731 cm^{-1} バンド (C=O 伸縮振動) の振動シュタルク効果を解析して、振動基底状態と第一励起状態の間の双極子モーメントの差 $\Delta\mu$ と分極率の差 $\Delta\alpha$ を求めた。外部電場と内部電場の変換係数を f とすると、
$$\Delta\mu = 0.0633 D / f, \quad \Delta\alpha = -3.3 \text{ \AA}^3 / f^2$$
 であった。
3. *Vib. Spectrosc.*, **78**, 54–59 (2015).

(4) ペンタセンと C_{60} のバルクヘテロ接合膜に関するラマン分光研究

ペンタセンと C_{60} の混合物の薄膜のラマンスペクトルを、785 nm 励起で測定した。 C_{60} に帰属される 1462, 492, 268 cm^{-1} バンドは、結晶の C_{60} のスペクトルと比較して、ピーク位置がシフトし、バンド幅が広がった。これらの結果は、 C_{60} がアモルファス状態であることを示している。また、514 cm^{-1} (F_{1u}) や H_g バンドのスプリットが観測され、 C_{60} 分子の対称性が低下しており、ペンタセン分子との相互作用による。ペンタセン分子は、基板に対して垂直に近い配向を取っていた。

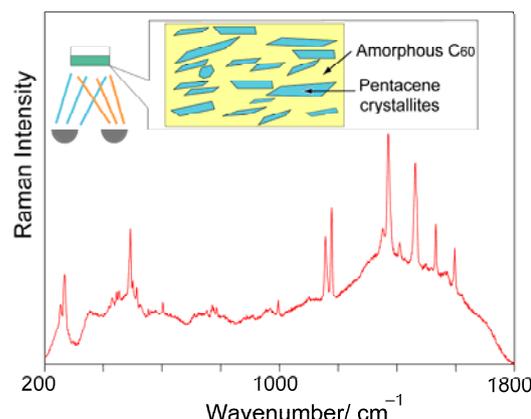


図3 ペンタセン: C_{60} ブレンド膜のラマンスペクトル (785 nm)
7. *Chem. Phys. Lett.* **636**, 58–61 (2015).

研究業績

● 原著論文

1. "Effect of Electric Field on the Infrared Spectrum of a Ferroelectric Poly(vinylidene fluoride-co-hexafluoropropylene) Film"
H. Isoda and Y. Furukawa
Vib. Spectrosc., **78**, 12–16 (2015).
2. "Electronic and Vibrational Spectra of Positive Polarons and Bipolarons in Regioregular Poly(3-hexylthiophene) Doped with Ferric Chloride"
Y. Furukawa and J. Yamamoto
J. Phys. Chem. B, **119**(13), 4788–4794 (2015).
3. "Vibrational Stark effect (VSE) on the Infrared Spectrum of a Poly(methyl methacrylate) Thin Film"
K. Takashima and Y. Furukawa
Vib. Spectrosc., **78**, 54–59 (2015).
4. "Vibrational Stark Effect of 9-Cyanonanthracene Dispersed in a Poly(methyl methacrylate) Film"
K. Takashima and Y. Furukawa
Chem. Phys. Lett., **633**, 252–255 (2015).
5. "Raman Spectroscopic Study on Phosphorous-Doped Silicon Nanoparticles"
M. Momose, M. Hirasaka, and Y. Furukawa
Appl. Spectrosc., **69**(7), 877–882 (2015).
6. "Non-Destructive Raman Evaluation of a Heavily Doped Surface Layer Fabricated by Laser Doping with B-doped Si Nanoparticles"
M. Momose, Y. Furukawa
Mater. Sci. Semicond. Process., **39**, 748–754 (2015).
7. "Raman Study on a Bulk-Heterojunction Film of Pentacene and C₆₀"
Y. Iwasawa, Y. Furukawa
Chem. Phys. Lett. **636**, 58–61 (2015).
8. "Electric-Field-Induced Dynamics of Polymer Chains in a Ferroelectric Melt-Quenched Cold-Drawn Film of Nylon 11 Using Infrared Spectroscopy"
H. Isoda and Y. Furukawa
J. Phys. Chem. B, **119**(44), 14309–14314 (2015).

● 総説, 単行本, プロシーディングスなど

1. 「第4章 4.1 物理科学分野」
濱口宏夫, 岩田耕一編, ラマン分光法, 講談社, 2015年, pp. 89–108.
2. 物性化学

古川行夫
エキスパート応用化学テキストシリーズ，講談社，2015.

● 招待・依頼講演

1. 「ラマン分光法による有機半導体薄膜の評価」
サーモフィッシュャーサイエンティフィック FT-IR・ラマンユーザーズフォーラム 2015，東京コンファレンスセンター，東京，2015年5月21日.
2. 「ラマン分光の基礎と基礎科学への応用」
月刊オプトロニクス特別セミナー「ラマン分光の基礎と応用・徹底解説セミナー」，主婦会館プラザエフ，東京，2015年6月26日.

● 国内学会発表

1. PBTTT/イオン液体有機トランジスタのキャリア解析と電流電圧特性に関する研究
秋山浩太郎，山本潤，古川行夫
2015年第62回応用物理学会春季学術講演会（東海大学湘南キャンパス，神奈川，2015年3月）
2. 赤外分光法を用いた位置規則性ポリ(3-ヘキシルチオフェン) (P3HT) : [6,6]-phenyl- C_{61} -butyric acid methyl ester (PCBM) 混合膜のトラップキャリアおよび光化学反応の研究
金澤啓，吉田大樹，古川行夫
2015年第62回応用物理学会春季学術講演会（東海大学湘南キャンパス，神奈川，2015年3月）
3. 積層型有機 EL における界面蓄積電荷に関するラマン分光研究
唐津勇作，古川行夫，大畑浩，宮口敏，筒井哲夫
2015年第62回応用物理学会春季学術講演会（東海大学湘南キャンパス，神奈川，2015年3月）
4. ラマン分光法を用いたペンタセン: C_{60} バルクヘテロ接合膜の固体構造解析
Raman Investigation of Pentacene: C_{60} Bulk-heterojunction Films
岩沢康宏，古川行夫
日本化学会第95春季年会（日本大学船橋キャンパス，千葉，2015年3月）
5. PBTTT-C16 を活性層としてイオン液体有機トランジスタのラマン分光法によるキャリア解析
Study on carrier analysis of PBTTT-C16/ionic liquid organic transistors using Raman spectroscopy
榎田一平，古川行夫
第76回応用物理学会秋季学術講演会（名古屋国際会議場，名古屋，2015年

9月)

6. ラマン分光法による有機 EL 素子の蓄積電荷と駆動劣化に関する研究
Raman study of the hole accumulation at NPD/Alq₃ interfaces of fresh and aged organic light-emitting diodes
唐津勇作, 古川行夫, 奥本肇, 宮前孝行, 筒井哲夫
第 76 回応用物理学会秋季学術講演会 (名古屋国際会議場, 名古屋, 2015 年 9 月)

● 国際学会発表

1. "Raman Spectroscopic Study on Electrochemical Doping in Ionic-Liquid-gated Transistors Fabricated with PBTTT"
I. Enokida and Y. Furukawa
Third Taiwan International Symposium on Raman Spectroscopy (TISRS 2015), Sun-Moon, Nantou, Taiwan, June 30–July 3, 2015.
2. "Raman Spectra of Carriers in Ionic-Liquid-Gated Transistors Fabricated with Poly(2,5-bis(3-tetradecylthiophen-2-yl)thieno[3,2-b]thiophene)"
Y. Furukawa, K. Akiyama, and J. Yamamoto
8th International Conference on Advanced Vibrational Spectroscopy (ICAVS-8), Wien, Austria, July 12–17, 2015.
3. "Raman Study on Pentacene:C₆₀ Bulk Heterojunction Films"
Y. Iwasawa, T. Sasaki, T. Shibata, and Y. Furukawa
8th International Conference on Advanced Vibrational Spectroscopy (ICAVS-8), Wien, Austria, July 12–17, 2015.
4. "Application of Raman Spectroscopy to Organic Electronic Devices"
F. Furukawa
2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM2015), Honolulu, Hawaii, USA, December 15–20, 2015.
5. "Electronic Field Effect on the Infrared Spectra of Ferroelectric Nylon 11 and 12 Films"
H. Isoda and Y. Furukawa
2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM2015), Honolulu, Hawaii, USA, December 15–20, 2015.
6. "Raman Study of Tertiary Aromatic Amines Used for Organic Light-Emitting Diodes"
Y. Tanaka and Y. Furukawa
2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM2015), Honolulu, Hawaii, USA, December 15–20, 2015.
7. "Photoinduced Infrared Absorption from a Blend of PTB7 and PC₇₁BM"
N. Kawate and Y. Furukawa
2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM2015), Honolulu, Hawaii, USA, December 15–20, 2015.

8. "Raman Investigation of Pentacene:Fullerene Bulk Heterojunction Films"
Y. Iwasawa and Y. Furukawa
2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM2015), Honolulu, Hawaii, USA, December 15–20, 2015.
9. "Study on Electrochemical Doping in Ionic-Liquid-Gated Transistors Fabricated with PBTTT"
I. Enokida and Y. Furukawa
2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM2015), Honolulu, Hawaii, USA, December 15–20, 2015.
10. "Raman Study of Hole Accumulation at NPD/Alq₃ Interfaces of Fresh and Aged Organic Light-Emitting Diodes"
Y. Karatsu, Y. Furukawa, T. Miyamae, H. Okumura, and T. Tsutsui
2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM2015), Honolulu, Hawaii, USA, December 15–20, 2015.
11. "Temperature Distribution Measurements of Large-Area Organic Light-Emitting Diodes by Raman Spectroscopy"
T. Yokoyama, Y. Furukawa, K. Katagi, H. Ohata, S. Miyaguchi, and T. Tsutsui
2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM2015), Honolulu, Hawaii, USA, December 15–20, 2015.

● 研究助成

1. 科学研究費補助金挑戦的萌芽研究, 「重水素置換 p 型有機半導体を用いた有機薄膜太陽電池の高効率化」
2. 新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) 次世代材料評価基盤技術開発 (旧, 次世代グリーン・イノベーション評価基盤技術開発) 「有機 EL 材料の評価基盤技術開発」
3. 新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) 戦略的省エネルギー技術革新プログラム 「次世代省エネルギー型 CO₂ 回収技術の実用化研究」

電子状態理論研究室（中井研究室）

研究レビュー

(1)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。総説 1,2 にこれまでの成果をまとめた。本年度の業績[7]では、重原子系に特徴的な高角運動量・高縮約の基底関数に対する 2 電子積分の高速な計算方法を開発した。

7. *J. Chem. Phys.*, **142**, 20411 (2015).

(2)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。総説 3 にこれまでの成果をまとめた。本年度の業績[2]では、周期系に対応させるために平面波(PW)基底に基づく LRD 計算のアルゴリズムを開発した。業績[9]では、極端に長い C-C 結合を有するダイヤモンド 2 量体は CH...HC 間に働く分散力により安定化していることが LRD 法も用いた計算から明らかにした。

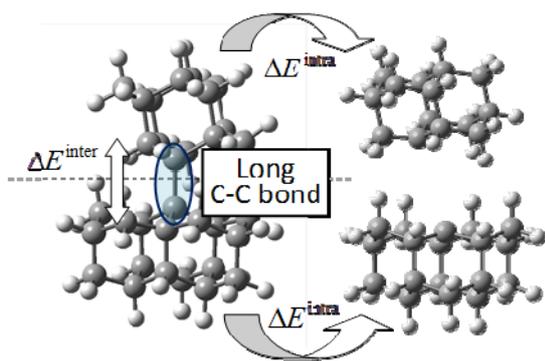


図 1. ダイヤモンドイド 2 量体に働く相互作用解析。

2. *J. Comput. Chem.*, **36**, 303 (2015).

9. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **88**, 1636 (2015).

(3)凝縮系の熱力学計算法の開発

昨年度、凝縮系の熱力学量を量子化学計算に基づいて求める調和溶媒和モデル

(HSM)を開発した。業績[4]では HSM を液相の有機分子の生成熱及び燃焼熱に適用し、高精度に求められることを確かめた。

4. *Chem. Phys. Lett.*, **624**, 6 (2015).

(4)有機ジラジカルにおける磁氣的相互作用に関する理論的研究

業績[3]では、有機ジラジカルにおける分子内磁気結合定数を山口の式に基づき評価した。低スピン状態と高スピン状態の計算には種々の DFT 法を用いた。Hartree-Fock 交換相互作用を 5%考慮したハイブリッド型交換相関汎関数が実験値と最も良い一致を示すことが示された。

3. *J. Chem. Phys.*, **142**, 024318 (2015).

(5)相関エネルギーの完全基底極限への外挿法

量子化学計算の高精度化には、基底関数のレベルを上げた電子相関法が必要となる。昨今、低いレベルの基底関数を用いた計算から完全基底極限の相関エネルギーを見積る外挿法がいくつか提案されている。業績[5]では、新たな外挿法の定式化を行い、高い精度の結果を与えることを数値的に確かめた。

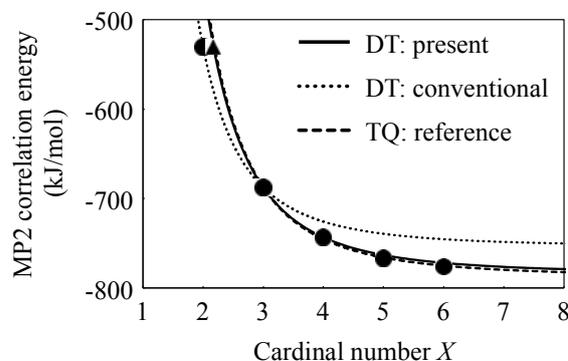


図 2. MP2 相関エネルギーの外挿法の比較。

5. *J. Comput. Chem.*, **36**, 1075 (2015).

研究業績

• 原著論文(査読あり)

1. “Linearity condition for orbital energies in density functional theory (V): Extension to excited state calculations”,
Y. Imamura, K. Suzuki, T. Iizuka, H. Nakai,
Chem. Phys. Lett., **618**, 30–36 (2015). (DOI: [10.1016/j.cplett.2014.10.065](https://doi.org/10.1016/j.cplett.2014.10.065))
2. “Local response dispersion method in periodic systems: Implementation and assessment”,
Y. Ikabata, Y. Tsukamoto, Y. Imamura, H. Nakai,
J. Comput. Chem., **36** (5), 303–311 (2015). (DOI: [10.1002/jcc.23807](https://doi.org/10.1002/jcc.23807))
3. “Effect of Hartree-Fock exact exchange on intramolecular magnetic coupling constants of organic diradicals”,
D. Cho, K. C. Ko, Y. Ikabata, K. Wakayama, T. Yoshikawa, H. Nakai, J. Y. Lee,
J. Chem. Phys., **142** (2), 024318 (7 pages) (2015). (DOI: [10.1063/1.4905561](https://doi.org/10.1063/1.4905561))
4. “Quantum chemical approach for condensed-phase thermochemistry (II): Applications to formation and combustion reactions of liquid organic molecules”,
A. Ishikawa, H. Nakai,
Chem. Phys. Letters, **624**, 6–11 (2015). (DOI: [10.1016/j.cplett.2015.01.054](https://doi.org/10.1016/j.cplett.2015.01.054))
5. “Revisiting the extrapolation of correlation energies to complete basis set limit”,
M. Okoshi, T. Atsumi, H. Nakai,
J. Comput. Chem., **36** (14), 1075–1082 (2015). (DOI: [10.1002/jcc.23896](https://doi.org/10.1002/jcc.23896))
6. “A divide-and-conquer method with approximate Fermi levels for parallel computations”,
T. Yoshikawa, H. Nakai,
Theor. Chem. Acc., **134** (5), 53 (11 pages) (2015). (DOI: [10.1007/s00214-015-1650-6](https://doi.org/10.1007/s00214-015-1650-6))
7. “Accompanying coordinate expansion and recurrence relation method using a transfer relation scheme for electron repulsion integrals with high angular momenta and long contractions”,
M. Hayami, J. Seino, H. Nakai,
J. Chem. Phys., **142** (20), 204110 (13 pages) (2015). (DOI: [10.1063/1.4921541](https://doi.org/10.1063/1.4921541))
8. “Theoretical analysis of the oxidation potentials of organic electrolyte solvents”,
M. Okoshi, A. Ishikawa, Y. Kawamura, H. Nakai,
ECS Electrochemistry Letters, **4** (9), A103–A105 (2015). (DOI: [10.1149/2.0051509eel](https://doi.org/10.1149/2.0051509eel))
9. “Theoretical study of extremely long yet stable carbon-carbon bonds: Effect of attractive C···H interactions and small radical stabilization of diamondoids”,
D. Cho, K. Y. Ikabata, T. Yoshikawa, J. Y. Lee, H. Nakai,
Bull. Chem. Soc. Jpn., **88** (10), 1636–1641 (2015). (Selected Paper) (DOI: [10.1246/bcsj.20150264](https://doi.org/10.1246/bcsj.20150264))

• 著書・総説・抄録

1. “Efficient two-component relativistic method for large systems”,
H. Nakai,
AIP Conference Proceedings, ‘Computational Chemistry (CC) symposium in 11th International Conference of Computational Methods in Sciences and Engineering (ICCMSE 2015)’, (Metropolitan Hotel, Athens, Greece, March 20-23, 2015), **1702**, 090030 (4 pages) (2015). (DOI: [10.1063/1.4938838](https://doi.org/10.1063/1.4938838))
2. “Large-scale relativistic quantum-chemical theory: Combination of the infinite-order Douglas-Kroll-Hess method with the local unitary transformation scheme and the divide-and-conquer method”,
J. Seino, H. Nakai,
Int. J. Quant. Chem. (Perspective), **115** (5), 253–257 (2015). (Special Issue of **Theoretical Chemistry in Japan**) (DOI: [10.1002/qua.24758](https://doi.org/10.1002/qua.24758))
3. “Local response dispersion method: a density-dependent dispersion correction for density functional theory”,
Y. Iwabata, H. Nakai,
Int. J. Quant. Chem. (Tutorial Review), **115** (5), 309–324 (2015). (Special Issue of **Theoretical Chemistry in Japan**) (DOI: [10.1002/qua.24786](https://doi.org/10.1002/qua.24786))
4. “Energy expression of the chemical bond between atoms in hydrides and oxides and its application to materials design”,
M. Morinaga, H. Yukawa, H. Nakai,
pp. 183–213 in *‘The DV-X α Molecular-Orbital Calculation Method’*, T. Ishii, H. Wakita, K. Ogasawara, Y. Kim (Eds.) (Springer, 2015).
5. “分割統治型密度汎関数強束縛分子動力学 (DC-DFTB-MD) 法の最近の展開”
(Recent advances in divide-and-conquer density-functional tight-binding molecular dynamics simulations (DC-DFTB-MD)),
西村 好史, 海竇 丈彰, 中井 浩巳,
J. Comput. Chem. Jpn., **14** (3), 43–46 (2015). (DOI: [10.2477/jccj.2015-0031](https://doi.org/10.2477/jccj.2015-0031))

- 招待講演 (国際会議)

1. “Efficient two-component relativistic method for large systems”,
H. Nakai,
11th International Conference of Computational Methods in Sciences and Engineering (ICCMSE 2015), (Metropolitan Hotel, Athens, Greece), March 20-23, 2015.
2. “Novel Approach for Condensed-Phase Thermochemistry: Proposal and Applications of Harmonic Solvation Model (HSM)”,
H. Nakai,
Mini-symposium at Sungkyunkwan University (SKKU), Sungkyunkwan University, Suwon, Korea), April 22, 2015.
3. “Quantum Chemical Approach for Condensed-Phase Thermochemistry: Harmonic Solvation Model (HSM)”,
H. Nakai,
Recent advances in electronic structure theory (RAEST2015: ICQC-2015 Satellite), (Nanjing, China), June 1-6, 2015.
4. “Development of Linear-Scaling Two-Component Relativistic Method with a Small Prefactor”,
H. Nakai,
New Frontiers of Relativistic Quantum Chemistry (RQC-2015: ICQC-2015 Satellite), (Peking University, Beijing, China), June 13-16, 2015.
5. “Development of linear-scaling divide-and-conquer DFTB method”,
H. Nakai,
Development of next generation accurate approximate DFT/B methods - Flagship workshop and tutorial, (University of Bremen, Bremen, Germany), October 11-15, 2015.
6. “Computational study on CO₂ chemical absorption process: Thermodynamic and dynamic analyses”,
H. Nakai,
The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2015), ‘Synergistic Relationships between Computational Chemistry and Experiment’ (#9), Honolulu (Hawaii, USA), December 15-20, 2015.
7. “Development of linear-scaling excited-state calculations: Divide-and-conquer approaches”,
H. Nakai,
The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2015), ‘Recent Progress in Molecular Theory for Excited-state Electronic Structure and Dynamics’ (#142), Honolulu (Hawaii, USA), December 15-20, 2015.

• 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. 日本学術振興会(JSPS) 科学研究費補助金 基盤研究(A), 「ユビキタス水素の機能とダイナミクスに関する理論的研究」(研究代表, 平成 26-30 年度) .
3. 日本学術振興会(JSPS) 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究, 「凝縮系の熱力学量に対する高精度量子化学計算法の開発」(研究代表, 平成 27-29 年度) .
4. 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 27 年度) .
5. 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 27 年度) .
6. 文部科学省 フラッグシップ 2020 プロジェクト 重点課題 5『エネルギーの効率的な創出、変換・貯蔵、利用の新規基盤技術の開発』, サブ課題 C「エネルギー・資源の有効利用ー化学エネルギー」(サブ課題実施者, 平成 27 年度) .
7. 新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO) 『戦略的省エネルギー技術革新プログラム』, 「次世代省エネルギー型 CO₂ 回収技術の実用化開発」(研究分担者, 平成 27-28 年度) .

- 受賞

1. 英国王立化学会フェロー(FRSC), 中井浩巳 (平成 27 年 1 月 30 日) .
2. 稲化会 2014 年度関根吉郎賞, 海寶丈彰(M2), 「二酸化炭素吸収液の性能評価に向けた化学反応シミュレーション」(平成 27 年 3 月 14 日) .
3. 日本化学会第 95 春季年会(2015) 学生講演賞, 中野匡彦(D2), 「時間反転対称性を利用した新規相対論的開殻 Hartree-Fock 法の開発: KUHF 法」(平成 27 年 4 月 13 日) .
4. 日本コンピュータ化学会 2014 年度吉田賞(論文賞), 清野淳司, 中井浩巳, 「大規模・高精度相対論的量子化学計算手法の開発: 元素戦略の理論基盤確立を目指して」(平成 27 年 5 月 29 日) .
5. 第 18 回理論化学討論会 優秀ポスター賞, 速水雅生(D1), 「"重原子化合物の構造最適化計算のための高速な電子反発積分の微分計算アルゴリズムの開発」(平成 27 年 6 月 10 日) .
6. 高度情報科学技術研究機構(RIST) 優秀成果賞, 中井浩巳, 「化学反応シミュレーションによる CO₂ 分離回収のためのアミン溶液の探索 (hp140164)」(平成 27 年 10 月 26 日) .
7. Pacificchem 2015 Student Poster Competition Award, 中野匡彦(D2), “Relativistic open-shell Hartree-Fock theory with time-reversal symmetry”(平成 27 年 12 月 18 日).

研究レビュー

（１）近接場反射顕微分光装置の開発

反射分光測定は、不透明試料の分光測定を可能とする一方、近接場光学測定ではこれが実現していなかった。本項目では、新たに近接場反射分光装置を開発し、銀プレートを試料としてその性能評価を行った。また、透過測定との比較から、銀プレートの近接場分光特性を究明した。

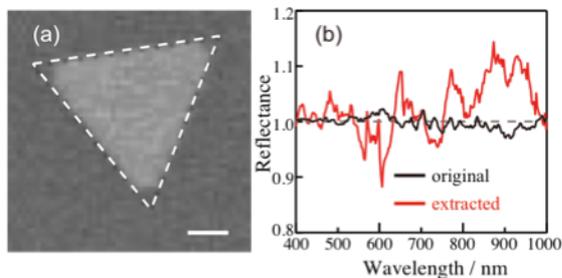


図 1. 銀プレート（一辺 800 nm，高さ 20 nm）の (a) 走査電子顕微鏡像と (b) 近接場反射スペクトル（黒線：復調前，赤線：復調後）。

（２）プラズモン動的空間構造の可視化

金属ナノ構造体の光特性は、プラズモンの動的空間特性と関係する。これを可視化することでプラズモンの理解が深化し応用に繋げることができる。空間分解能 100 nm，時間分解能 20 fs を同時に実現する光学顕微鏡を開発し、これを用いて金ナノロッドプラズモンの動的空間構造を可視化した。その結果、単一モードの励起では、プラズモンの位相緩和時間がロッド内部の位置に依存せず一定であることが明らかとなった。

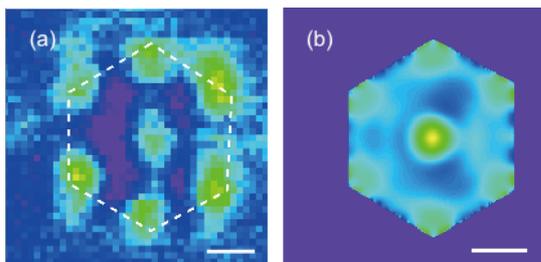


図 2. 金ナノプレート（一辺 430 nm，高さ 35 nm）の (a) 二光子蛍光像と (b) 電流密度像。図中の白点線は、プレートの概形を表す。

（３）カソードルミネッセンス顕微鏡を用いたナノ構造体の研究

カソードルミネッセンス顕微鏡は、高空間分解能の分光評価が可能であると同時に電子線による化学反応誘起が可能である。本項目では、ポリスチレン自己集合体を電子線照射し、その生成物の同定を目的とした。電子線励起したポリスチレンが化学反応し可視域に発光を示すことが明らかとなった。また、生成物は、一光子の励起では発光せず、二光子励起において発光性を示すことが明らかとなった。これらの結果は、生成物の励起状態の対称性を反映することを示唆する。

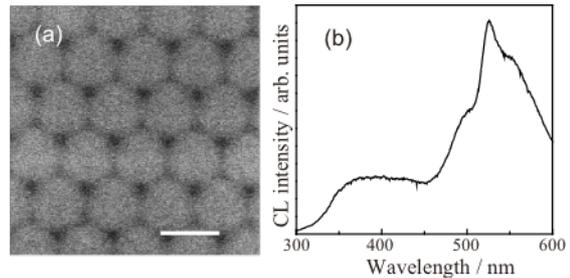


図 3. ポリスチレン球集合体の (a) 走査電子顕微鏡像と (b) カソードルミネッセンス。

（４）金ナノ粒子における二光子発光特性の研究

金ナノ粒子では、近赤外パルスの二光子吸収により可視発光が励起される。励起過程には、二つの光子を同時に吸収する同時励起と段階的に吸収する逐次励起がある。これらは、プラズモンの位相緩和時間と共鳴効果に依存する可能性がある。本項目では、金ロッドにおける二光子発光の位相緩和時間依存性を検討し位相緩和時間が 3 fs 未満では、同時励起過程が優勢となることを明らかにした。一方、位相緩和時間が 3 fs 以上では、励起過程と位相緩和時間に明瞭な関係性は存在せず、共鳴効果など他の要因が励起過程を支配することが明らかとなった。

論文・総説・その他

● 原著論文

1. M. K. Hossain, M. Kitajima, K. Imura, H. Okamoto, “A Topography-Metrology Correlation in Nanoscale Probed by Near-Field Scanning Optical Microscopy”, *Plasmonics* DOI: 10.1007/s11468-014-9826-9, **2015**.
2. H. Okamoto, T. Narushima, Y. Nishiyama, K. Imura, “Local optical responses of plasmon resonances visualised by near-field optical imaging”, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, 6192-6206.
3. Y. Nishiyama, K. Imaeda, K. Imura, H. Okamoto, “Plasmon dephasing in single gold nanorods observed by ultrafast time-resolved near-field optical microscopy”, *J. Phys. Chem. C* **2015**, *119*, 16245-16222.
4. T. Uchida, Y. Ichikawa, K. Imura, “Optical Properties and Surface-Enhanced Raman Scattering Activity of Hexagonally Arranged Gold Nanoparticle Trimer”, *Chem. Phys. Lett.* **2015**, *638*, 253-25. (**Editor's Choice**)
5. Y. Nishiyama, K. Imura, H. Okamoto, “Observation of plasmon wave packet motions via femtosecond time-resolved near-field imaging techniques”, *Nano Lett.* **2015**, *15*, 7657-7665.

● 表彰

1. 香村惟夫, 第1回「高次複合光応答」若手の会 優秀ポスター賞

● 招待・依頼講演

1. 井村考平, 「プラズモン機能の探求と光化学反応への応用」, 超分子創成化学セミナー (第56回), 宇治, 2015年3月.
2. Kohei Imura, “Spatio and temporal properties of plasmons revealed by advanced imaging techniques”, 日本化学会第95春季年会, 船橋, 2015年3月.
3. 井村考平, 「近接場顕微分光法によるプラズモンの研究」, 分子研シンポジウム, 岡崎, 2015年5月.
4. 井村考平, 「プラズモン波動関数の可視化から光特性の動的制御へ」, 大阪市立大学大学院講演会, 大阪, 2015年7月.
5. 井村考平, 「金属ナノ構造における素励起の可視化とその時空間制御」, ナノ学会・部会合同シンポジウム, 福岡, 2015年11月.
6. Kohei Imura, “Raman activity and dynamics of plasmons studied by ultrafast scanning near-field optical microscopy”, Pacificchem 2015, Hawaii, 2015年12月.

● **競争的資金**

1. 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)
2. 文部科学省 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 「近接場ナノ反射分光顕微鏡の開発」(研究代表, 平成 26-27 年度)
3. 文部科学省 科学研究費補助金 新学術領域研究 「高次複合光応答分子システムの開拓と学理の構築」 「メソ構造を利用した光化学反応の高次機能制御」(研究代表, 平成 26-30 年度)

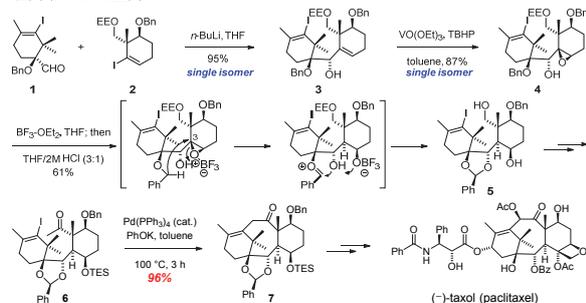
● **学内研究助成**

1. 特定課題研究助成(基礎助成) 「カソードルミネッセンスを用いたキャビティモードの可視化」(研究代表, 平成 27 年度)

研究レビュー

(1) Formal Total Synthesis of (-)-Taxol through Pd-Catalyzed Eight-Membered Carbocyclic Ring Formation

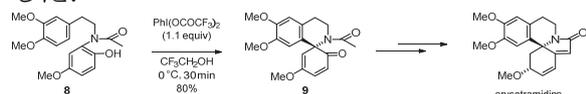
触媒的不斉ジヒドロキシ化とパン酵母還元を活用してそれぞれ合成した **1** と **2** のカップリングにより高収率で単一生成物として得た **3** の高立体選択的エポキシ化により **4** を単一生成物として合成した。 **4** と $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ の反応は、1,5-ヒドリドシフト - ベンジリデン形成を経由し、**5** を単一生成物として与えた。 **5** から誘導した **6** の Pd 触媒による 8 員環形成反応は高収率で **7** を与え、その後の立体選択的変換により (-)-taxol の形式不斉全合成を達成した。



Chem.-Eur. J. **2015**, *21*, 355–359.

(2) A Concise Approach to Tetracyclic Spiroamine Scaffold of Erythrinane Alkaloids via an Oxidative Dearomatization-Spirocyclization Sequence

$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 中で **8** を $\text{PhI}(\text{OTFA})_2$ で処理すると酸化的脱芳香族化反応と生じたカチオン種による Friedel-Crafts 反応が連続的に進行し、**9** が収率 80% で生成することを見出した。立体選択的還元を経由する **9** からの erysotramidine の全合成ルートの開発に成功した。

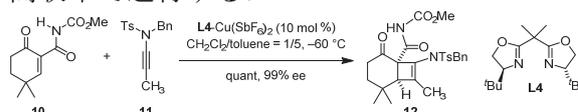


Heterocycles (Prof. Kuwajima Special Issue) **2015**, *90*, 1387-1395.

(3) Highly Enantioselective Catalytic Asymmetric [2+2] Cycloadditions of Cyclic α -Alkylidene β -Oxo Imides with Ynamides

α -アルキリデン β -オキシイミド類とイナミド類の形式的な不斉[2+2]反応がビスオキサゾ

リン配位子 - Cu(II)錯体を触媒とすると、全炭素四級不斉中心を有する生成物を高エナンチオ選択的に高収率で与えることを見出した。 α -アルキリデン β -オキシイミド類は二つの電子求引性基により活性化されているため、この不斉触媒反応においては、**10** のように反応点が四級炭素の隣でも問題なく高収率で進行する。



Chem.-Eur. J. **2015**, *21*, 2798–2802.

(4) Enantioselective Approach to Polycyclic Polyprenylated Acylphloroglucinols via Catalytic Asymmetric Intramolecular Cyclopropanation

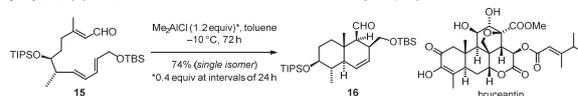
13 の触媒的不斉分子内シクロプロパン化反応 (CAIMCP) を水存在下に行うと、CAIMCP により生成したシクロプロパン環が位置選択的に水と反応し **14** を与えること、一方で無水条件下では骨格転位が進行することを見出した。 **14** からのさらなる変換による nemorosone, garsubellin A, clusianone, hyperforin の不斉全合成ルートの開発に成功した。



J. Org. Chem. **2015**, *80*, 1735–1745.

(5) A Highly Stereoselective Intramolecular Diels-Alder Reaction for Construction of the AB-Ring Moiety of Bruceantin

15 の分子内 Diels-Alder 反応は加熱条件下においては分解物を与えるのみであったが、溶媒としてトルエンを用い、 Me_2AlCl を -10°C で 24h ごとに 0.4 等量ずつ加える反応条件下では、bruceantin の不斉全合成に必要な、トランス縮環を有し、全炭素四級中心を含む四連続不斉炭素を備えた **16** を収率 74% で単一異性体として与えることを見出した。



Tetrahedron Lett. **2015**, *56*, 1247–1251.

研究業績

• 原著論文

1. “Formal Total Synthesis of (-)-Taxol through Pd-Catalyzed Eight-Membered Carbocyclic Ring Formation”
Hirai, S.; Utsugi, M.; Iwamoto, M.; Nakada, M. *Chem.–Eur. J.* **2015**, *21*, 355–359.
2. “A Concise Approach to Tetracyclic Spiroamine Scaffold of Erythrinane Alkaloids via an Oxidative Dearomatization-Spirocyclization Sequence”
Saito, E.; Nakamura, A.; Nakada, M. *Heterocycles (Prof. Kuwajima Special Issue)* **2015**, *90*, 1387-1395.
3. “Highly Enantioselective Catalytic Asymmetric [2+2] Cycloadditions of Cyclic α -Alkylidene β -Oxo Imides with Ynamides”
Enomoto, K.; Oyama, H.; Nakada, M. *Chem.–Eur. J.* **2015**, *21*, 2798–2802.
4. “Enantioselective Approach to Polycyclic Polyprenylated Acylphloroglucinols via Catalytic Asymmetric Intramolecular Cyclopropanation”
Uetake, Y.; Uwamori, M.; Nakada, M. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1735–1745.
5. “Highly Enantioselective Catalytic Friedel–Crafts Reactions of Cyclic α -Alkylidene β -Oxo Imides”
Oyama, H.; Nakada, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 195–202.
6. “Synthesis and Characterization of A New C_2 -Symmetrical Chiral Tridentate N -Heterocyclic Carbene Ligand Coordinated Cr(III) Complex”
Uetake, Y.; Niwa, T.; Nakada, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 158-162.
7. “Enantioselective Total Synthesis of (+)-Bucidarasins A and C”
Usui, K.; Nakada, M. *Heterocycles* **2015**, *91*, 332-350.
8. “Highly Enantioselective Catalytic Asymmetric Mukaiyama–Michael Reactions of Cyclic α -Alkylidene β -Oxo Imides”
Oyama, H.; Orimoto, K.; Niwa, T.; Nakada, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 262–270.
9. “A Highly Stereoselective Intramolecular Diels–Alder Reaction for Construction of the AB-Ring Moiety of Bruceantin”
Usui, K.; Suzuki, T.; Nakada, M. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1247–1251.

• 招待講演

1. “Enantioselective Total Synthesis and Bioactivity of Cyathane Diterpenoids”
Nakada, M. 第5回 有機分子構築法夏の勉強会, 波賀不動滝公園 楓香荘, 兵庫, 2015.5.16 (口頭発表・招待講演).
2. “Asymmetric Total Synthesis of Bioactive Polycyclic Natural Products”
Nakada, M. The 25th Symposium on Optically Active Compounds, Nagai Memorial Hall, Tokyo, 2015.11.27 (口頭発表・招待講演).

• 競争的資金

1. 文部科学省 科学研究費補助金 基盤研究 B 「2つの電子求引基で活性化されたアルケンの不斉触媒反応と効率的な不斉全合成への活用」(研究代表, 平成 25-27 年度)
2. 文部科学省 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 「新規不斉ピンサー型NH₂C配位子の設計・合成による不斉触媒反応の創出研究」(研究代表, 平成 26-27 年度)
3. 文部科学省 科学研究費補助金 新学術領域研究 「反応集積化が導く中分子戦略: 高次生物機能分子の創製」(研究代表, 総括班, 平成 27-31 年度)

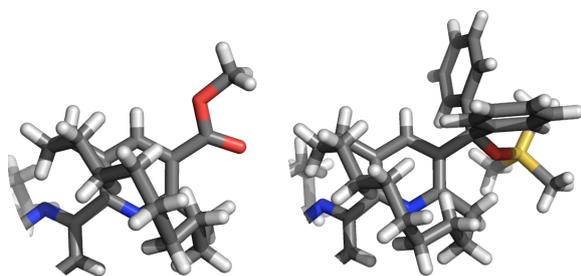
• 学内研究助成

1. 特定課題研究助成 (一般) 「atisine・hetidine・hetisine 類の効率的な網羅的合成法の開発」(研究代表, 平成 27 年度)

研究レビュー

(1) 面不斉テルピリジンの遠隔立体効果に関する研究

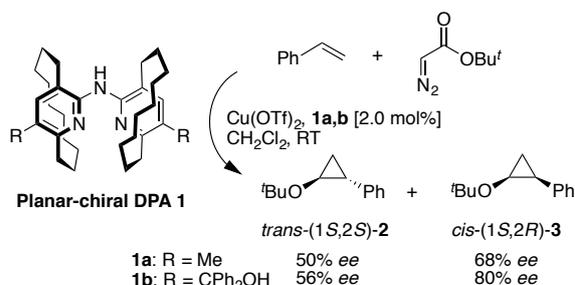
ピリジノファン骨格を有する C_2 対称面不斉テルピリジン配位子の結晶構造解析を行い、両端ピリジン環の遠隔立体効果によってピリジノファン架橋鎖が押し出される効果を可視化することに成功した。面不斉テルピリジン配位子の両端に組み込んだピリジノファンに対し、架橋鎖と反対側に位置する $C3$ 位にジフェニルシロキシ基のような嵩高い置換基を導入すると不斉誘起能が向上し、銅触媒存在下におけるスチレン誘導体の不斉シクロプロパン化が高立体選択的に進行する。本研究における結晶構造解析の結果から、嵩高い置換基の立体効果によりピリジノファンのオリゴメチレン架橋鎖が配位能を有するピリジン窒素側に押し出されることが確認され、この立体選択性の向上が遠隔立体効果によるものであることが明らかとなった。



(2) 面不斉ジピリジルアミンの合成と不斉シクロプロパン化への応用

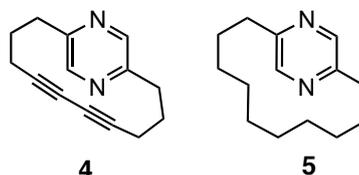
ジピリジルアミン (DPA) のピリジンにシクロファン構造を導入した面不斉ジピリジルアミン **1** をあらたな C_2 対称二座配位子として設計し、合成を行った。置換基 R にメチル基を導入した **1a** を触媒の不斉配位子として用いた場合、スチレンの不斉シクロプロパン化で得られる *trans*-**2** および *cis*-**3** の不斉収率

はいずれも中程度に留まったが、 R に嵩高いジフェニルヒドロキシ基を導入した **1b** では特にシス体の不斉収率が向上し、*cis*-**3** が 80% ee で得られた。この結果より、面不斉 DPA 配位子においても遠隔立体効果による有意な不斉誘起能の向上が認められた。



(3) 面不斉ピラジノファンの合成

ピラジンを母骨とする新たな面不斉化合物としてピラジノファンを設計し、その合成検討を行った。ピラジンジハロゲン化物を出発原料とし、側鎖の伸長を行って5炭素鎖を有する末端ジイン体を得た後、銅を用いた酸化的カップリング反応によりピラジノファンのジイン体 **4** の合成を行った。その後、ジイン架橋鎖を接触還元することで所望のピラジノファン **5** の合成を達成した。これらの面不斉化合物 **4** および **5** は光学活性カラムを使用した HPLC により分取が可能であり、いずれの分子も室温にて面不斉を保持する安定な光学活性化合物であることが明らかとなった。これらのピラジノファンはいずれも C_2 対称な面不斉化合物として、不斉配位子や有機分子触媒としての新たな機能性発現が期待される。



4

5

研究業績

● 原著論文

1. “Azaspiroene analogs inhibit the growth of human uterine carcinosarcoma *in vitro* and *in vivo*,”
M. Emoto, K. Yano, B. Chojamts, S. Sakai, S. Hirasawa, S. Wakamori, M. Aizawa, K. Nabeshima, K. Tachibana, N. Kanomata
Anticancer Res. **2015**, *35*, 2739-2746.
2. “Remote steric effects of C_2 -symmetric planar-chiral terpyridine ligands on copper-catalyzed asymmetric cyclopropanation reactions”
N. Mugishima, N. Kanomata, N. Akutsu, H. Kubota
Tetrahedron Letters, **2015**, *56*, 1898-1903.
3. “Genetic dissection of pheromone processing reveals main olfactory system-mediated social behaviors in mice”
T. Matsuo, T. Hattori, A. Asaba, N. Inoue, N. Kanomata, T. Kikusui, R. Kobayakawa, K. Kobayakawa
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **2015**, *112*, E311-E320.

● 国際学会

1. “Synthesis of planar-chiral phase-transfer catalysts having hydroxy groups and their use for catalytic asymmetric reactions”
S. Komaki, M. Imada, N. Kanomata,
25th International Congress of Heterocyclic Chemistry, Santa Barbara in U.S.A., 2015, August, 2014.
2. “Total synthesis of (\pm)-azaspiroene and racemization in aqueous media”
T. Hasegawa, K. Nakazono, K. Souma, S. Hirasawa, N. Kanomata
25th International Congress of Heterocyclic Chemistry, Santa Barbara in U.S.A., 2015, August, 2014.

● 競争的資金

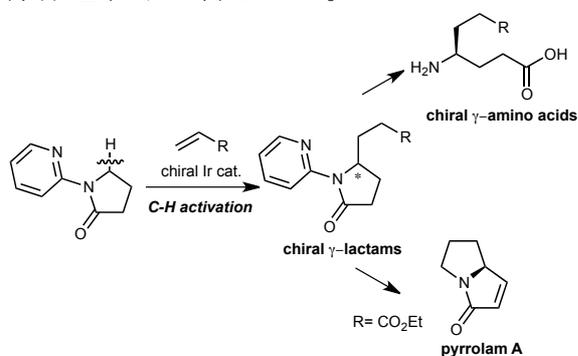
1. 科学研究費補助金, 挑戦的萌芽研究, 「ダイナミズム制御を設計指針とする新規面不斉反応場の創出と触媒機能」(代表者, 平成 27-28 年度).
2. NEDO 戦略的省エネルギー技術革新プログラム, 「次世代省エネルギー型 CO2 回収技術の実用化開発」(研究分担者, 平成 27-28 年度)

反応有機化学研究室（柴田研究室）

研究レビュー

(1) エナンチオ選択的 sp^3C-H 結合開裂を起点とする γ -アミノ酸の不斉合成

γ -ブチロラクタムの窒素原子上に 2-ピリジル基を配向基として導入することにより、窒素原子に隣接した sp^3 炭素-水素結合がエナンチオ選択的に開裂され、引き続きアルケンと反応させることで光学活性 γ -ラクタムが高鏡像体過剰率で得られた。本反応では、カチオン性イリジウム錯体と (*S*)-toIBINAP の組み合わせが有効であり、生成物から配向基の除去、加水分解により、光学純度を損なうことなく、 γ -アミノ酸が得られた。アルケンとしてアクリル酸エチルを用いた場合も、対応する γ -ラクタムが高収率、高不斉収率で得られ、引き続き、配向基の除去、エステルの還元、生成物のアルコール部位をトシル化、塩基性条件下で環化させることで、天然物であるピロラム A の全合成における鍵中間体が短工程かつ高鏡像体過剰率で得られた。

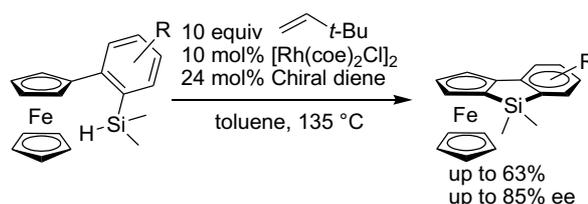


1. *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 16660.

(2) フェロセンの C-H 結合活性化によるエナンチオ選択的分子内シリル化

フェロセンとその誘導体は、機能性物質や創薬化学などに幅広く用いられている有機金属化合物の一つである。しかし、 sp^2 炭素-水素結合の直截的かつ触媒的活性化による面不斉フェロセンの合成例は未だに少ない。今回、脱水素型 Si-H/C-H カップリングによるエ

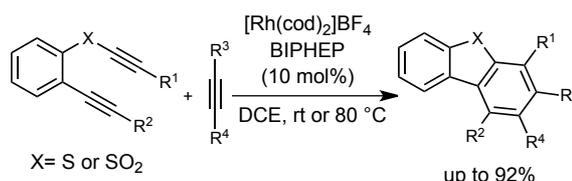
ナンチオ選択的分子内シリル化により、ベンゾシロールとフェロセンが縮環した新規骨格であるベンゾシロロフェロセンの不斉合成を達成した。キラルジエン配位子とカチオン性ロジウム錯体から調製される不斉触媒を用いることで高エナンチオ選択的にベンゾシロロフェロセンが得られた。



3. *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 7802.

(3) ベンゾヘテロールの 2, 3-二重結合をエンとして用いた [2+2+2] 付加環化

近年縮合多環式構造を有する有機化合物が機能性材料として注目されており、その中でも硫黄などのヘテロ原子を含む骨格の有用性が注目を集めている。今回、オルトベンゼンチオールで架橋された 1,6-ジイン ($X = S$) とモノアルキンとの [2+2+2] 付加環化反応を検討したところ、カチオン性ロジウム錯体とジホスフィン配位子である BIPHEP から調製した触媒を用いた場合に、効率的に反応が進行し、高収率で目的の多置換ジベンゾチオフェン誘導体を得られた。本反応では、ジインの両末端の置換基 (R^1, R^2) ならびにアルキン上の置換基 (R^3, R^4) に広い一般性を有し、さらにスルホン架橋 ($X = SO_2$) でも環化反応が進行する。



6. *Heterocycles*, **2015**, 90, 1094.

研究業績

• 原著論文

1. “Enantioselective sp^3 C-H alkylation of γ -butyrolactam by a chiral Ir(I) catalyst for the synthesis of 4-substituted γ -amino acids”
Y. Tahara, M. Michino, M. Ito, K. S. Kanyiva, T. Shibata
Chem. Commun., **2015**, 51, 16660-16663.

2. “Total Synthesis of cis-Clavicipitic Acid from Asparagine via Ir-Catalyzed C-H bond Activation as a Key Step”
Y. Tahara, M. Ito, K. S. Kanyiva, T. Shibata
Chem. Eur. J., **2015**, 21, 11340-11343.

本論文は *Hot Topics of C-H activation in Wiley Journals* に選定されました。

3. “Enantioselective synthesis of planar-chiral benzosiloloferoferrocenes by Rh-catalyzed intramolecular C-H silylation”
T. Shibata, T. Shizuno, T. Sasaki
Chem. Commun., **2015**, 51, 7802-7804.

本論文は *Inside Back Cover Picture* に選定されました。

4. “Ir-Catalyzed Intramolecular Enantioselective C-H Alkylation at the C2 Position of *N*-Alkenylindoles”
T. Shibata, N. Ryu, H. Takano
Adv. Synth. Catal., **2015**, 357, 1131-1135.

本論文は *Inside Cover Picture* に選定されました。

5. “Cationic Iridium-Catalyzed C-H Alkylation of 2-Substituted Pyridine *N*-Oxides with Acrylate”
T. Shibata, H. Takano
Org. Chem. Front., **2015**, 2, 383-387.

6. “[2+2+2] Cycloaddition of Sulfanylbenzene-Tethered Dienes with Alkynes for the Synthesis of Multi-Substituted Dibenzothiophene Derivatives”
Y. Tahara; R. Matsubara, T. Shibata
Heterocycles, **2015**, 90, 1094-1110.

7. “Asymmetric synthesis of multi-substituted triptycenes via enantioselective alkynylation of 1, 5-dibromoanthracene-9, 10-dione”
T. Shibata, Y. Kamimura
Tetrahedron: Asymmetry, **2015**, 26, 41-45.

• 論説・総説

1. “Metal-Catalyzed Alkylation Using Alkenes”

T. Shibata, K. Tsuchikama

In “Catalytic Transformations via C-H Activation 1”, Thieme, 2015, P271.

- 招待講演

1. “Asymmetric Synthesis of Planar-Chiral Ferrocenes by Enantioselective C-H Bond Activation”
IUPAC 11th International Conference on Novel Materials and Synthesis, 泰皇島 (中国)、2015 年 10 月.

- 国際会議

1. “Enantioselective Synthesis of Planar-Chiral Ferrocenes Initiated by C-H Bond Activation”
18th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS), シェチェス (スペイン) 2015 年 6 月.
2. “Thiophene-Containing Macrocyclic Arylenes: Synthesis and Photophysical Properties”
The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, ホノルル (米国) 2015 年 10 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 萌芽的研究「1, 3, 5-ヘキサトリインの特異な反応性を駆使した新規合成法の開発」柴田 高範 (代表)

研究レビュー

ボロン酸と糖類との反応に関する基礎研究

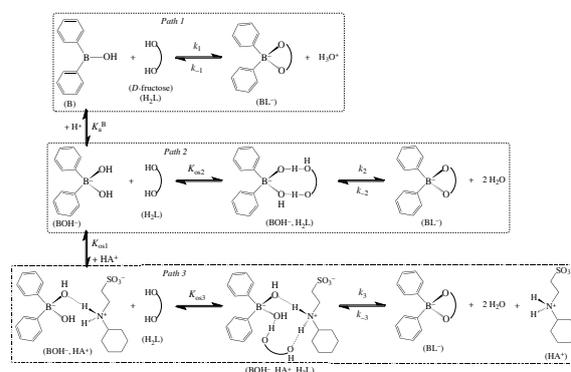
我々は、糖類の高感度定量が可能なボロン酸($\text{RB}(\text{OH})_2$)試薬の開発を目的として、その基礎研究であるボロン酸の反応活性種の特異性、ジオール類(H_2L)に対する反応性の評価、および詳細な反応機構の解明を長年行ってきた。そして昨年度、水溶液中におけるボロン酸とジオール類との反応を完全に記述できる普遍的な反応機構を提案するに至った。¹⁾

本年度は、ボロン酸との生成定数が大きいことで知られるD-fructoseとフェニルボロン酸類(フェニルボロン酸, 2-メチルフェニルボロン酸など)との反応の反応機構を解明するために、分光光度法を用いて速度論的に反応活性種の特異性を行った。

その結果、いずれのボロン酸との反応でも、反応は二段階の逐次反応であり、比較的大きい吸光度変化を伴い、数秒で終わる速い反応に続いて、変化が寡少で数十秒～数分を要する遅い反応が起こることがわかった。速い反応は、過剰に用いた糖の濃度やpHへの依存性が確認されたことから、ボロン酸と糖の分子間反応と考えられるが、遅い反応は、依存性を確認できるほど精度良く測定することは困難であった。NorrildとEggertは、¹³C NMRの結果から、反応生成物はD-fructoseの5つの異性体のうち、 β -D-fructofuranoseがボロン酸に二座で配位した2,3-二座配位錯体(endoとexo)と、三座で配位した2,3,6-三座配位錯体であると報告している。²⁾もし、観測された逐次反応が、それぞれ、2,3-二座配位錯体と2,3,6-三座配位錯体の生成に対応するとすれば、遅い反応は二座配位から三座配位への分子内反応と言うことになる。

このことを確認するために、D-fructoseが三座に配位し得ないジフェニルボリン酸($\text{Ph}_2\text{B}(\text{OH})$)を用いて、D-fructoseとの反応を分光学的に追跡し、その反応の詳細を検討した。その結果、反応は一段階の反応で、後続反応は全く観測されなかった。このことから、遅い反応は二座から三座への分子内反応であると言える。一方、ジフェニルボリン酸の反応の速度定数は、過剰のD-fructoseの濃度が高くなるにつれ、頭打ちになる傾向を示した。このことは、律速段階の前に反応物間で会合体が生成することを示している。また、反応はpH緩衝剤(CHES)の濃度が高いほど速くなることが分かった。これは、緩衝剤が反応物と反応活性な会合体を生成していることを意味する。反応物と緩衝剤の相互作用を¹H NMR等を用いて詳細に検討した結果、緩衝剤陽イオンとボリン酸陰イオン($\text{Ph}_2\text{B}(\text{OH})_2^-$)がイオン対を形成していることが分かった。また、反応物間の会合は、ボリン酸とではなく、ボリン酸イオンとD-fructoseとの間で起こることも分かった。更に、実験結果を完全に説明するためには、ボリン酸イオン、緩衝剤陽イオン、およびD-fructoseからなる三元会合体の生成を考える必要があることも分かった(Scheme 1)。このように、糖とボリン酸の反応は、分子間相互作用が複雑に絡み合った極めて複雑な反応であることが分かった。³⁾

ン酸($\text{Ph}_2\text{B}(\text{OH})$)を用いて、D-fructoseとの反応を分光学的に追跡し、その反応の詳細を検討した。その結果、反応は一段階の反応で、後続反応は全く観測されなかった。このことから、遅い反応は二座から三座への分子内反応であると言える。一方、ジフェニルボリン酸の反応の速度定数は、過剰のD-fructoseの濃度が高くなるにつれ、頭打ちになる傾向を示した。このことは、律速段階の前に反応物間で会合体が生成することを示している。また、反応はpH緩衝剤(CHES)の濃度が高いほど速くなることが分かった。これは、緩衝剤が反応物と反応活性な会合体を生成していることを意味する。反応物と緩衝剤の相互作用を¹H NMR等を用いて詳細に検討した結果、緩衝剤陽イオンとボリン酸陰イオン($\text{Ph}_2\text{B}(\text{OH})_2^-$)がイオン対を形成していることが分かった。また、反応物間の会合は、ボリン酸とではなく、ボリン酸イオンとD-fructoseとの間で起こることも分かった。更に、実験結果を完全に説明するためには、ボリン酸イオン、緩衝剤陽イオン、およびD-fructoseからなる三元会合体の生成を考える必要があることも分かった(Scheme 1)。このように、糖とボリン酸の反応は、分子間相互作用が複雑に絡み合った極めて複雑な反応であることが分かった。³⁾



Scheme 1. Reaction mechanism of $\text{Ph}_2\text{B}(\text{OH})$ with D-fructose in alkaline solution³⁾

- (1) *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 13194-13202.
- (2) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1996**, 2583-2588.
- (3) *J. Mol. Liq.*, doi:10.1016/j.molliq.2015.07.062.

研究業績

・ 原著論文

1. “Axial ligand effect on the reaction mechanism of head-to-head pivalamidato-bridged Pt(III) binuclear complex containing an equatorial bromide ligand with acetone”, Masatoshi KISHI, Takaaki TERADA, Yu KURASHI, Tomoaki SUGAYA, Satoshi IWATSUKI, Koji ISHIHARA, Kazuko MATSUMOTO, *Inorg. Chim. Acta* **2015**, 433, 45-51.
2. “ D_{3h} Symmetric Porphyrin-Based Rigid Macrocyclic Ligands for Multicofacial Multinuclear Complexes in a One-Nanometer-Size Cavity”, Yohei OHKODA, Akane ASAISHI, Tomoya NAMIKI, Tomoaki HASHIMOTO, Midori YAMADA, Koichiro SHIRAI, Yuta KATAGAMI, Tomoaki SUGAYA, Makoto TADOKORO, Akiharu SATAKE, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 11745-11756. (Selected as a Hot Paper)
3. “Reaction mechanism of diphenylborinic acid with D-fructose in aqueous solution”, Yukika SOBUE, Tomoaki SUGAYA, Satoshi IWATSUKI, Masahiko INAMO, Hideo D. TAKAGI, Akira ODANI, Koji ISHIHARA, *J. Mol. Liq.* doi:10.1016/j.molliq.2015.07.062.
4. “Crystal structure of [5-bromo-2-(pyridin-2-yl- κN)phenyl- κC^1](pentane-2,4-dionato- $\kappa^2 O, O$)platinum(II)”, Keito FUKUDA, Tomoaki SUGAYA, Koji ISHIHARA, *Acta Cryst.* **2015**, E71, 1259-1261.

・ 執筆依頼の解説論文

“高耐光性二重項発光分子の創製”, 菅谷知明, *化学* **2015**, 70, 59-60.

・ 国内学会発表

1. “ボロン酸($RB(OH)_2$)とボロン酸イオン($RB(OH)_3^-$)の反応性の逆転はあるのか –ボロン酸の酸性度と反応速度の相関に着目した反応速度論的研究–”
鈴木陽太, 松川大地, 菅谷知明, 石原浩二
日本分析化学会第 64 年会, 福岡, Y1077, 2015 年 9 月 9 日. (若手優秀ポスター賞受賞)
2. “水素結合型イリジウム錯体の特異な発光挙動”
高田紗織, 高橋芙美, 菅谷知明, 岡田里菜, 亀渕萌, 田所誠
錯体化学会第 65 回討論会, 奈良, 1B-11, 2015 年 9 月 21 日.
3. “ボロン酸部位を有する発光性 Ir(III)錯体の合成及び D-fructose に対するセンシング性の評価”
高田麻里, 菅谷知明, 岩月聡史, 稲毛正彦, 高木秀夫, 小谷明, 石原浩二
錯体化学会第 65 回討論会, 奈良, 1PA-40, 2015 年 9 月 21 日.

4. “ピバリン酸アミド四架橋白金(III)二核錯体と *p*-styrenesulfonate との反応に関する速度論的研究”
亀崎悠, 山根翔, 菅谷知明, 石原浩二, 松本和子
錯体化学会第 65 回討論会, 奈良, 1PC-05, 2015 年 9 月 21 日.
5. “ジフェニルボリン酸と D-フルクトースの反応に関する速度論的研究”
祖父江ゆき香, 菅谷知明, 岩月聡史, 稲毛正彦, 高木秀夫, 小谷明, 石原浩二
錯体化学会第 65 回討論会, 奈良, 1PC-08, 2015 年 9 月 21 日.
6. “3-ニトロフェニルボロン酸と三座トリオール配位子との錯形成反応解析”
岩月聡史, 岸和樹, 石原浩二
錯体化学会第 65 回討論会, 奈良, 1PC-10, 2015 年 9 月 21 日.
7. “双性イオン配位子の酸化還元に伴う構造変化による金属錯体の π -共役系への影響”
武田貴之, 菅谷知明, 永澤明, 藤原隆司
錯体化学会第 65 回討論会, 奈良, 2PA-10, 2015 年 9 月 22 日.
8. “2,2'-bipyridine-3,3'-diol を有する白金(II)錯体の合成およびホウ酸との反応性の評価”
寒川雄太, 顧憶晴, 菅谷知明, 石原浩二
錯体化学会第 65 回討論会, 奈良, 2PA-28, 2015 年 9 月 22 日.
9. “ボロン酸配位子を有するシクロメタレート型白金(II)錯体の合成とフルクトースに対する反応性の評価”
福田桂都, 菅谷知明, 岩月聡史, 稲毛正彦, 高木秀夫, 小谷明, 石原浩二
錯体化学会第 65 回討論会, 奈良, 2PA-29, 2015 年 9 月 22 日.
10. “Flipping of Coordinated Triazine Moiety in Cu(I)-L₂ and Small Electronic Factor, κ_{el} , for Direct Outer-Sphere Cross Reactions (L = 3-(2-pyridyl)-5,6-diphenyl-1,2,4-triazine)”
Takuya MABE, Atsutoshi YAMADA, Yuko WASADA, Masahiko INAMO, Koji ISHIHARA, Takayoshi SUZUKI, Hideo D. TAKAGI
錯体化学会第 65 回討論会, 奈良, 2PC-02, 2015 年 9 月 22 日.
11. “フェナントロリンジオールを有する発光性 Ir(III)錯体の合成とホウ酸のセンシング”
田部井唯, 藤岡侑里, 菅谷知明, 石原浩二
錯体化学会第 65 回討論会, 奈良, 2PC-12, 2015 年 9 月 22 日.
12. “ボロン酸配位子を有する白金(II)錯体の合成とフルクトースに対する反応性の評価”
福田桂都, 菅谷知明, 岩月聡史, 稲毛正彦, 高木秀夫, 小谷明, 石原浩二
第 5 回 CSJ 化学フェスタ 2015, 東京, P3-052, 2015 年 10 月 13 日. (優秀ポスター発表賞受賞)
13. “ボロン酸(RB(OH)₂)とボロン酸イオン(RB(OH)₃⁻)の反応性の逆転はあるのか –ボロン酸の酸性度と反応速度の相関に着目した反応速度論的研究–”
鈴木陽太, 松川大地, 菅谷知明, 石原浩二
第 5 回 CSJ 化学フェスタ 2015, 東京, P4-030, 2015 年 10 月 14 日.

14. “ジフェニルボリン酸と D-フルクトースの反応に関する速度論的研究”
祖父江ゆき香, 菅谷知明, 岩月聡史, 稲毛正彦, 高木秀夫, 小谷明, 石原浩二
第 5 回 CSJ 化学フェスタ 2015, 東京, P6-030, 2015 年 10 月 14 日. (優秀ポスター発表賞受賞)
15. “ピバリン酸アミド四架橋白金(III)二核錯体とオレフィンとの反応に関する速度論的研究”
亀崎悠, 山根翔, 菅谷知明, 石原浩二, 松本和子
第 5 回 CSJ 化学フェスタ 2015, 東京, P7-029, 2015 年 10 月 15 日.
16. “ボロン酸部位を有する発光性 Ir(III)錯体の合成及び D-fructose に対するセンシング性の評価”
高田麻里, 菅谷知明, 岩月聡史, 稲毛正彦, 高木秀夫, 小谷明, 石原浩二
第 5 回 CSJ 化学フェスタ 2015, 東京, P7-074, 2015 年 10 月 15 日.
17. “フェナントロリンジオールを有する発光性 Ir(III)錯体の合成とホウ酸のセンシング”
田部井唯, 藤岡侑里, 菅谷知明, 石原浩二
第 5 回 CSJ 化学フェスタ 2015, 東京, P8-039, 2015 年 10 月 15 日.
18. “2,2'-bipyridine-3,3'-diol を有する白金(II)錯体の合成およびホウ酸との反応性の評価”
寒川雄太, 顧憶晴, 菅谷知明, 石原浩二
第 5 回 CSJ 化学フェスタ 2015, 東京, P9-025, 2015 年 10 月 15 日.
19. “ボロン酸と D-fructose の反応機構に関する速度論的研究”
鈴木陽太, 岡本拓也, 菅谷知明, 岩月聡史, 稲毛正彦, 高木秀夫, 小谷明, 石原浩二
第 38 回溶液化学シンポジウム, 高知, P24, 2015 年 10 月 22 日.
20. “ビピリジンボロン酸類を有する白金(II)錯体の合成とフルクトースに対する反応性の評価”
福田桂都, 菅谷知明, 岩月聡史, 稲毛正彦, 高木秀夫, 小谷明, 石原浩二
第 38 回溶液化学シンポジウム, 高知, P37, 2015 年 10 月 21 日.

・ 国際学会発表

1. “Syntheses and properties of iridium(III) complexes with boronic acid ligands and their reactivity towards D-fructose”
Mari TAKATA, Tomoaki SUGAYA, Koji ISHIHARA
The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015, ANYL 327, December 16, 2015, Honolulu, USA.
2. “Relative kinetic reactivities of boronic acid and boronate ion”
Yota SUZUKI, Daichi MATSUKAWA, Tomoaki SUGAYA, Koji ISHIHARA
The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015, ANYL 328, December 16, 2015, Honolulu, USA.

3. “Syntheses of cyclometalated square-planar platinum(II) complexes with boronic acid ligands and their reactivities toward D-fructose”
Keito FUKUDA, Tomoaki SUGAYA, Koji ISHIIHARA
The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015, INOR 1283, December 18, 2015, Honolulu, USA.
4. “Hydrogen Bond Induced Photoluminescence Behavior of Iridium(III) Complexes”
Tomoaki SUGAYA, Fumi TAKAHASHI, Saori TAKATA, Kyosuke ISODA, Makoto TADOKORO, Koji ISHIIHARA
The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015, INOR 1299, December 18, 2015, Honolulu, USA.
5. “Influence of the equatorial halide ligands on the axial ligand substitution reactions of pivalamidato-bridged Pt(III) binuclear complexes with halide ions and olefins”
Yu Kamezaki, Takaaki TERADA, Junya TODA, Tomoaki SUGAYA, Satoshi IWATSUKI, Koji ISHIIHARA, Kazuko MATSUMOTO
The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015, INOR 1308, December 18, 2015, Honolulu, USA.
6. “Syntheses and properties of iridium(III) complexes bearing diol ligands and their reactivity to boric acid”
Yui TABELI, Yuri FUJIOKA, Tomoaki SUGAYA, Koji ISHIIHARA
The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015, INOR 1334, December 18, 2015, Honolulu, USA.
7. “Syntheses and properties of platinum(IV) complexes having diol moiety and their reactivity to boric acid”
Yuta SAMUKAWA, YiQing Gu, Tomoaki SUGAYA, Koji ISHIIHARA
The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015, INOR 1335, December 18, 2015, Honolulu, USA.
8. “Kinetic study on the reaction of diphenylborinic acid with D-fructose”
Yukika SOBUE, Tomoaki SUGAYA, Satoshi IWATSUKI, Koji ISHIIHARA
The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015, INOR 1336, December 18, 2015, Honolulu, USA.

・ 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. 日本学術振興会 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「ホウ素および糖の定量のための水溶性金属錯体の合成」（石原浩二, 平成 27 年度）
2. 特定課題研究助成「高輝度発光性ケイ素(IV)高配位錯体を基盤とした光応答分子システムの創出」（菅谷知明, 平成 27 年度）

分子生物学研究室（寺田研究室）

●研究レビュー

1) CDK5RAP2 に結合する、新規タンパク質 Cep169/CRBP1 の同定と機能解析 (PLoS One, 2015)

当研究室の先行研究によりショウジョウバエの CNN (Centrosomin) は、進化上高度に保存されたモチーフ (CM1) を N 末端に持ち、この領域を介して γ 環状複合体を中心体へ集積する上で、重要な足場タンパク質であることを明らかにした。微小管重合の分子機構を明らかにする目的で、yeast two-hybrid 法を用いて、CNN のヒトホモログである CDK5RAP2 の CM1 に結合するタンパク質の探索を行った。探索の結果、これまで機能について報告のない、新規タンパク質を同定し、分子量が 169kDa の中心体タンパク質であることから、Cep169/CRBP1 (以下、Cep169 と表記) と命名した。ヒト細胞内で、CDK5RAP2 と Cep169 は複合体を形成しており、Cep169 の N 末端が CDK5RAP2 との相互作用に重要なドメインであることが明らかになった。Cep169 の N 末端が種を超えて高度に保存されており、この保存領域を抗原として抗体を作製した。作製した抗体を用いたウエスタンブロット法により、培養細胞における内因性の Cep169/CRBP1 の検出および、Cep169/CRBP1 に対する RNA 干渉による small interfering RNA (siRNA) のタンパク質発現抑制効果を確認した。次に、免疫染色および生細胞観察により、Cep169 の局在が中心体のみならず、微

小管伸長端に局在することを確認し、Cep169 が microtubule plus-end-tracking proteins (+TIPs) のメンバーであることが明らかとなった。多くの +TIPs は、EB1 を足場にして微小管伸長端に局在することが報告されており、Cep169 にも EB1 との結合モチーフ (S/T)_x(I/L)P (以下 SxIP モチーフ) が 3 箇所存在している。リコンビナント EB1 タンパク質を用いた Cep169 とのプルダウン実験から、SxIP モチーフに変異を導入した Cep169 では、EB1 との結合が低下した。また、925-928 aa の SxIP 変異体では、微小管伸長端への集積が顕著に抑制された。以上の結果から、Cep169 は SxIP モチーフを介して EB1 と結合し、+TIPs としての局在を示すことが明らかになった。

2) Cep169 の微小管動態における安定化機能 (Biochem. Biophys. Res. Commun., 2015A)

Cep169 は、束化した微小管を構成する tubulin が高度にアセチル化されていることが明らかになった。Cep169 の免疫沈降によるドメイン解析から、Cep169 は、①微小管構成因子である tubulin との直接的な結合ドメインと、②Cep169 同士で二量体もしくは多量体を形成するドメインをもつことがわかり、これらのドメインによって、微小管同士を架橋することで安定化させる機能をもつと考えられた。実際、内因性の Cep169 を発現抑制した細胞では、

微小管の脱重合が亢進していることから、Cep169 は微小管骨格の維持に重要であることが示唆された。

3) 分裂期キナーゼ・CDK1 依存的な Cep169 の中心体からの解離機構 (Biochem. Biophys. Res. Commun., 2015B)

Cep169 は分裂期において、中心体から細胞質に解離することが観察された。分裂期では、多くのキナーゼの活性が上昇することが知られており、Cep169 と分裂期キナーゼとの関連を確認した。

Cep169 は、細胞質に解離するタイミングで CDK1 から特異的にリン酸化を受け、中心体から解離する機構があることが示唆された。また、質量分析を用いた解析により、Cep169 タンパク質の中央付近の領域で 7 箇所のリン酸化セリンを同定した。これらのリン酸化部位は、全て CDK1 によるコンセンサス配列と一致することから、CDK1 によるリン酸化が Cep169 の局在を制御していることが示唆された。

研究業績

● 原著論文

○ “Cep169, a novel microtubule plus-end-tracking centrosomal protein, binds to CDK5RAP2 and regulates microtubule stability”

Mori, Y.; Inoue, Y.; Tanaka, S.; Doda, S.; Yamanaka, S.; Fukuchi, H.; Terada Y.

PLoS One, **2015**, 10, e0140968.

○ “Phosphorylation of the centrosomal protein, Cep169, by Cdk1 promotes its dissociation from centrosomes in mitosis”

Mori, Y.; Inoue, Y.; Taniyama, Y.; Tanaka, S.; Terada Y.

Biochem. Biophys. Res. Commun., **2015**, doi:10.1016/j.bbrc.2015.11.004.

○ “Microtubule-bundling activity of the centrosomal protein, Cep169, and its binding to microtubules”

Mori, Y.; Taniyama, Y.; Tanaka, S.; Fukuchi, H.; Terada Y.

Biochem. Biophys. Res. Commun., **2015**, 467, 754-759.

● 招待・依頼講演

新規中心体タンパク質 CRBP1/Cep169 による一次繊毛形成の制御機構の解析 寺田 泰比古、森 勇介、谷山 ゆき、井上 陽子、中村 秀樹、井上 貴文、成田 啓之、竹田 扇、東京、細胞生物学会：シンポジウム、2015年7月

●国内講演

新規微小管プラス端集積因子Cep169/CRBP1の分裂期紡錘体配向制御に関する機能解析

○井上 陽子¹、森 勇介¹、堂田 怜香¹、谷山 ゆき¹、寺田 泰比古¹ (1. 早大・先進理工・化学 生命化学)、神戸、分子生物学会総会、2015年12月

研究助成金

第一三共株式会社・創薬共同研究プログラム

科学研究費補助金・特定領域研究 「中心体成熟と複製を制御する遺伝子群の単離と機能解析」：PLoS One, 2015、BBRC2015A, BBRC2015B の研究成果は、この研究費を用いて得られました。

研究レビュー

（1）コラーゲンを模倣するペプチド性ハイドロゲルの作製

コラーゲンはその優れた物性や生理活性から、バイオマテリアルとして汎用されてきた。一方で、アレルギーや感染症のリスクがあるため、家畜由来のコラーゲンを代替することができる人工コラーゲンの開発は重要である。当研究室では天然コラーゲンの3重らせん構造を模倣したペプチドを Cys 残基間で架橋・重合させることで優れた物理的強度をもったハイドロゲルを作製することに成功した。また、このペプチド配列中に天然コラーゲン由来のインテグリン結合リガンド配列を組み込むことで受容体特異的な細胞接着活性をもつハイドロゲルを作製した（図1）。

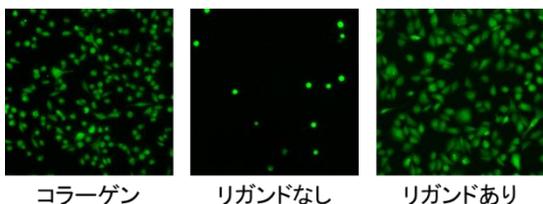


図1. ペプチドハイドロゲル（上）とインテグリン結合リガンド配列を組み込んだハイドロゲルへの細胞接着（下）

（2）抗菌活性を持つ3重らせんペプチドの開発

当研究室のこれまでの研究により、コラーゲン様の3重らせん構造を持つペプチドが生体内で高い安定性を持つことがわかってきた。本研究では、3重らせんペプチドからなるコンビナトリアルライブラリを作製し、その中から大腸菌に対して抗菌活性を有するペプチドを発見した。さらなる構造活性相関研究により、多剤耐性菌を含む緑膿菌や腸球菌、枯草菌に対しても有効なペプチド **RR4** を開発した。

RR4 を作用させた大腸菌では、細胞の異常な伸長が観察された（図2）。また蛍光標識した **RR4** が細菌内に移行している様子や、*in vitro* で **RR4** が DNA と相互作用していることも確認された。以上の結果から、**RR4** は、菌体内へ移行し、核酸等の細胞内分子と相互作用することで細胞分裂を阻害しているものと示唆された[岡山大学、美間健彦助教との共同研究]。

RR4: [RRGRRGPOGPOGPOGPOGPOGPCCY-amide]₃

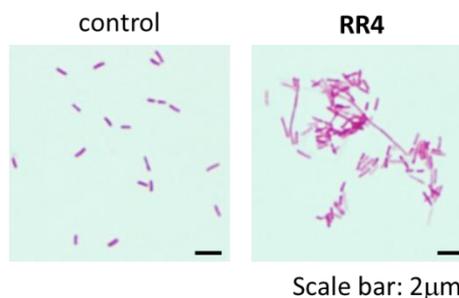


図2. **RR4** の構造（上）と **RR4** を作用させた大腸菌（下）

（3）タンパク質との相互作用を利用した I 型コラーゲン鎖ずれ構造の推定

I型コラーゲンは、2本の $\alpha 1$ 鎖と1本の $\alpha 2$ 鎖からなるヘテロ3重らせんを形成している。各鎖はアミノ酸1残基分ずつずれて並んでいるため3重らせん内で非等価である。従って、I型コラーゲンには鎖のずれ方が異なる3種類の構造異性体が存在し得る。しかし、天然のI型コラーゲンがどの鎖ずれ構造をとっているかは不明である。当研究室では、コラーゲン結合タンパク質であるフォン・ヴィルブランド因子 (VWF) の結合部位に対応する3種類の3重らせんペプチド異性体を化学合成により作り分けた。また、VWFがよく結合することが知られるIII型コラーゲン上の認識部位についても同様の手法で合成した。これらの合成ペプチドとVWFとの結合親和性を調べ、比較した。これにより得られた結合親和性の順列は、III型コラーゲン様ホモ3重らせんペプチドとVWFの共結晶構造解析によって明らかになった結合表面のアミノ酸配に基づく予測とよく一致した。

論文など

● 原著論文

1. “A cisplatin derivative that inhibits collagen fibril-formation in vitro”
M. Zenda, H. Yasui, S. Oishi, R. Masuda, N. Fujii, and T. Koide
Chem. Biol. Drug. Des., **85**, 519-526 (2015).
Selected as Editor's Choice and Front Cover Picture

● 招待・依頼講演

1. 「コラーゲン3重らせんを模倣するペプチドのエンジニアリングと応用」
第20回ペプチドフォーラム「生命分子・ペプチド機能に学ぶ医薬品」(長浜),
2015年3月13日.
2. 「大学学位論文における不正のパターン、その原因、対処法+原著論文における不正をどうしたらいいか」
日本薬学会第135回年会シンポジウム「生命科学と臨床研究における研究倫理～背信の科学者が生まれる背景と薬学における対策」(神戸), 2015年3月26日.
3. 「Collagen Triple Helix, A Unique Peptide Scaffold for Biotools and Biomaterials」
IMS Asian International Symposium 「Supramolecular Dynamics at the Interface of Chemistry and Biology」 (岡崎), 2015年6月13日.
4. 「Collagen Triple Helix as Scaffold for Peptide-based Biotools and Medicines」
7th Peptide Engineering Meeting (Pune, India), 2015年12月6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」(代表)
2. 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究(C) 「ボツリヌス毒素の疼痛抑制効果の分子基盤解明と応用的研究」(分担)
3. 科学技術振興機構 マッチングプランナープログラム「探索試験」「体細胞からの高機能性分子の単離・同定」(代表)

● 学内研究助成

1. 特定課題 B 「裸の新生鎖を生細胞内に導入する方法の開発」(代表)

研究レビュー

（１）海洋無脊椎動物の採集

瀬戸内海、愛媛県宇和島市、高知県宿毛市などの国内各海域において、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 96 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。



航海での風景

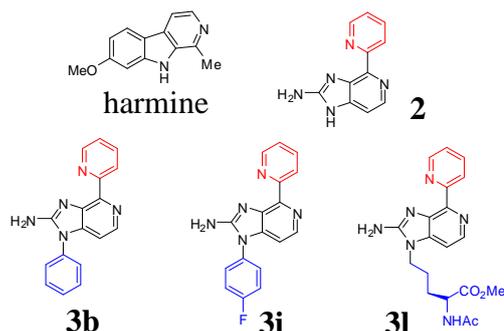
（２）Ageladine A 類縁体の神経分化制御活性

当研究室ではこれまで、海洋天然化合物 ageladine A のピリジン誘導体 (2)、N1 位置換新規類縁体 (3b、3i、3l) および Dyrk1A キナーゼ阻害剤 harmine を対象に、

神経幹細胞のニューロン分化制御活性を評価してきた。

本年度は、これらの化合物のニューロン分化制御活性に加えてアストロサイト分化制御活性を評価するべく、アストロサイトコンディショニングメディウム (ACM) を使用しないで、1% ウシ胎児血清を含む D-MEM F12 培地を用いた自由分化条件における神経分化制御活性試験を行った。その結果、Dyrk1A 阻害活性を有するピリジン誘導体 2 および harmine は化合物非添加時に比べてニューロン分化率が増加し (122±8%、112±5%)、かつアストロサイト分化率が減少した (66±4%、67±5%)。一方、Dyrk1A 阻害活性を持たない新規類縁体 3b および 3i はニューロン分化促進活性を示したものの (129±6%、121±5%)、アストロサイト分化には影響を与えなかった。また、新規類縁体 3l はニューロン分化阻害活性を示し (78±8%)、3b、3i と同様にアストロサイト分化には影響を与えなかった。

以上より、新規類縁体の神経分化制御は Dyrk1A を介さないこと、さらにはピリジン誘導体 (2) の N1 位を置換したことで、その作用がよりニューロン分化特異的にリモデリングされたことが分かった。



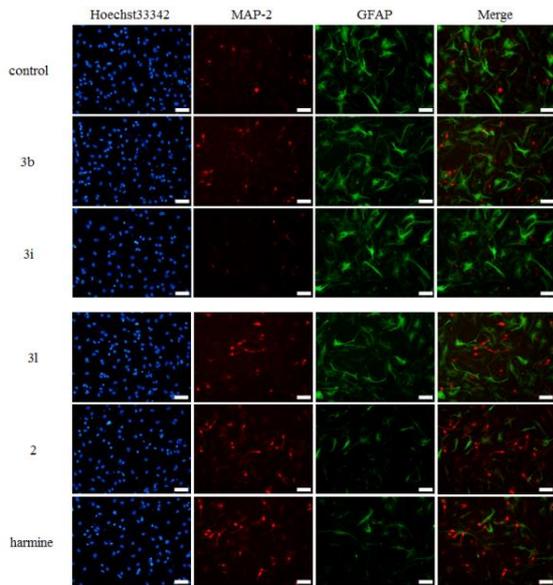


図 1. 免疫染色結果 (赤: MAP-2、ニューロンマーカー、緑: GFAP、アストロサイトマーカー、青: Hoechst33342、細胞核、スケールバー: 50 μ m)

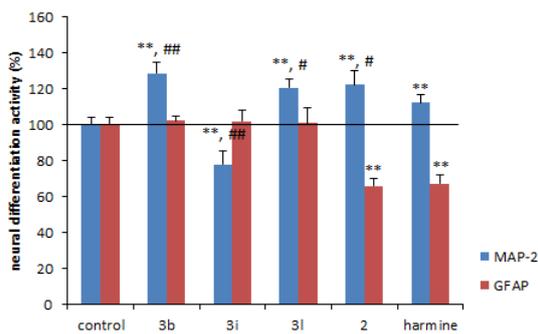


図 2. 化合物添加時の神経分化制御活性 (1 μ M, n = 6, *p < 0.05 vs control, **p < 0.01 vs control, #p < 0.05 vs harmine, ##p < 0.01 vs harmine)

(3) 医学・栄養学との連携による日本食の評価

食材は薬と違い、日常的に摂取するものであるため、体に良い機能を有していたとしても、その作用は弱いものであり、日々の摂取によってようやく表れるようなものであると考えられる。そのように弱い活性を感度よく検出するには、医薬品の探索で用いるような従来の生理活性評価法では十分ではないと考えられる。そこで、遺伝子発現のスイッチング機構として注目されている、エピジェネティ

ックな遺伝子発現制御機構のひとつであるヒストン修飾の変化を指標として、さまざまな食材について作用を調べてみた。まず、日本食に特徴的な 196 の食材について抽出し、抽出物をさらに逆相カラムによって 6 つの画分に分け、合計 1176 のスクリーニング用の画分を調製した。

日本食食材 (抽出・分画・ヒストンアッセイ済み)

味噌	117	
海藻類 (わかめ、昆布…)	6	味噌以外の食材 79種類 474画分
魚類 (サバ、サンマ…)	8	
貝類 (アサリ、シジミ…)	2	
野菜類 (漬け物、春菊…)	14	
きのこ類 (しいたけ、しめじ…)	7	
豆類 (納豆、あずき…)	7	
果物類 (リンゴ、ミカン)	2	
調味料・香辛料	13	
飲料類 (ウーロン茶…)	8	
ルー、ソース類 (カレー)	3	
麴 (米・豆麴、蒸米、蒸豆)	9	
合計	196 (1176画分)	

これらのスクリーニングサンプルに対して、6 種類のヒストン修飾レベルを免疫染色法によって定量解析して、食品中の成分によるヒストン修飾制御活性を調べた。このスクリーニングの結果、活性を示した食材エキス画分から活性本体の精製と同定を試み、10 種類の活性本体を同定した。

一方、LC-MS によるメタボローム解析法を用いて、味噌中に含まれる特徴的なヒストン修飾 (H4K5ac) 抑制作用を示す活性成分の絞り込みを行ったところ、活性本体の同定を効率よく行うことができた。

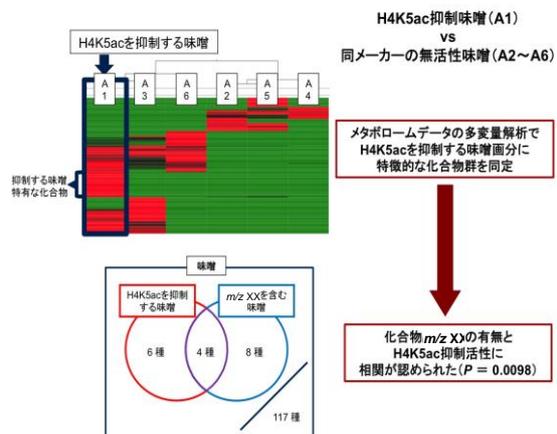


図 3. 味噌成分のメタボローム解析

論文・総説・その他

● 論文

1. Arai, D.; Hayakawa, K.; Ohgane, J.; Hirosawa, M.; Nakao, Y.; Tanaka, S.; Shiota, K. An epigenetic regulatory element of the Nodal gene in the mouse and human genomes. *Mech. Dev.*, 136, 143-154, (2015).

● 招待講演

1. 中尾洋一 基調講演『海洋毒・海洋生理活性物質の探索研究へのMSの応用』第63回 質量分析総合討論会 つくば 2015年6月17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 基盤研究 (S) 「天然化合物の革新的標的分子同定法の確立とケミカルエピジェネティクス」(研究分担, 平成 26-30 年度)
3. 科学研究費補助金 基盤研究 (A) 「エピジェネティクス活性をもつ化学物質の影響把握と新たな環境リスクの予防策」(研究分担, 平成 27-31 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)
5. 農林水産省 革新的技術創造促進事業 (異分野融合共同研究) 補完研究 「医学・栄養学との連携による日本食の評価 (エピゲノム情報に基づく日本食がストレスに与える影響の評価)」 (研究代表, 平成 26-28 年度)
6. JST 研究成果最適展開支援プログラム (A-STEP) 探索タイプ「ピセアタンノールのアストロサイト増殖作用の検証」(研究代表, 平成 26-27 年度)

● 学内研究助成

1. 特定課題 B 「白血病幹細胞ニッチを標的とした新規抗がん剤の探索」(研究代表, 平成 27 年度)