

# アクティビティレポート 2016

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

次席研究員

菊池 那明

次席研究員・研究員講師

清野 淳司

次席研究員・研究員講師

石川 敦之

次席研究員・研究員助教

五十幡 康弘

次席研究員

王 祺

次席研究員

西村 好史

次席研究員

小野 純一

次席研究員

周 建斌

招聘研究員

大越 昌樹

助教

吉川武司

助手

中嶋裕也

#### 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 (2016年3月まで)

次席研究員

今枝 佳祐 (2016年4月から)

### ● 有機化学部門

#### 化学合成法研究室

教授

中田 雅久

次席研究員・研究員助教

上森 理弘

助手 (D3)

永谷 幸太郎

助手 (D3)

中村 章彦

#### 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

招聘研究員

石原 浩二

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

生物分子化学研究室

教授

小出 隆規

助教

増田 亮

ケミカルバイオロジー研究室

教授

中尾 洋一

上級研究員・研究員教授

塩田 邦郎

次席研究員・研究員講師

新井 大祐

次席研究員・研究員助教

佐藤 晋也

助手

大塚 悟史

助手

町田 光史

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

渡部 裕喜

研究レビュー

(1) イオン液体トランジスター配置を用いて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)のラマンスペクトルと電気的性質

イオン液体トランジスター配置で、ラマンスペクトルのゲート電圧 ( $V_G$ ) 依存性を測定した。キャリアである正ポーラロン (電荷 $+e$ ; スピン  $1/2$ ) と正バイポーラロン (電荷 $+2e$ ; スピン  $0$ ) を同定した。電気化学的方法により、ドーピングレベル、電気伝導率、キャリアの移動度を求めた。ポーラロンの最高移動度は  $0.31 \text{ cm}^2/\text{Vs}$  であり、バイポーラロンの移動度はポーラロンの  $1/100$  程度であった。

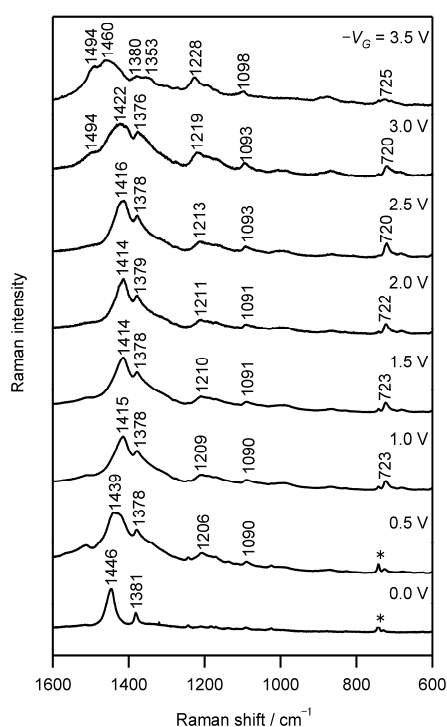


図1 ラマンスペクトル (830 nm) の  $V_G$  依存性. [1. *Org. Electronics*, **28**, 82–87 (2016).]

(2) 赤外分光法を用いた強誘電性ナイロン12 フィルムの電場誘起ダイナミクスに関する研究

ナイロン12に関して、熔融圧延後に急冷して一軸延伸した強誘電性フィルムに、1.4 から  $-1.4 \text{ MV/cm}$  の範囲で、ステップサイクル電場を印加して赤外スペクトルを測定した。NH伸縮振動とアミドIバンドは、強誘電体に特徴的なバタフライ型のヒステリシ

ス曲線を描いたが、CH伸縮振動はほとんど変化を示さなかった。また、ピークは数から水素結合していることがわかった。これらの結果は、逆平行 $\beta$ -シート構造において水素結合するアミド結合が反転して新しい水素結合を形成し、メチレン鎖は反転しないことにより強誘電性が発現するモデルで説明できる。

[3. *Vib. Spectrosc.*, **84**, 30–37 (2016).]

(3) 強誘電性 poly(vinylidene fluoride-co-trifluoroethylene) (P(VDF-TrFE)) 薄膜の電圧誘起赤外吸収

フッ化ビニリデンとトリフルオロエチレンの共重合体 (P(VDF-TrFE)) のスピンキャスト強誘電性薄膜に関して、ステップサイクル電場を印加して赤外スペクトルを測定した。振動シュタルク効果と配向分極信号を分離した。配向分極信号の影響が主であった。 $a_1$  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、強誘電体に特徴的なヒステリシス曲線を描いた。この結果は、高分子鎖全体が抗電場付近で、急速に分極反転することを示している。

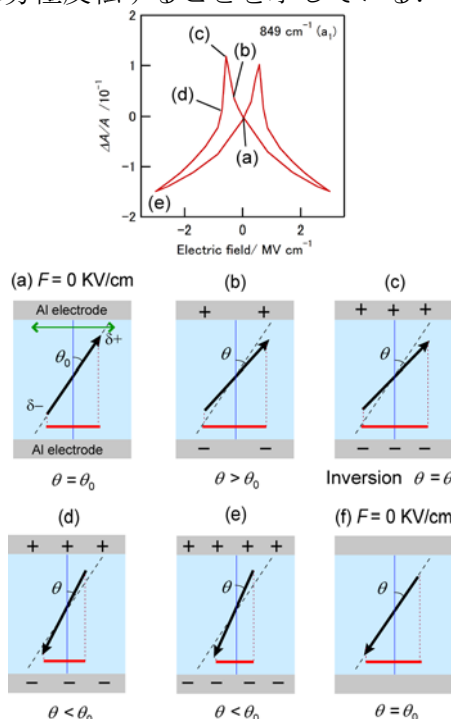


図2  $849\text{-cm}^{-1}$  バンドの強度変化と双極子と遷移モーメントの反転・配向運動. [7. *Anal. Sci.*, **33**, 59–64 (2016).]

## 研究業績

### ● 原著論文

1. "Raman Characterization and Electrical Properties of Poly(3-hexylthiophene) Doped Electrochemically in an Ionic Liquid-Gated Transistor Geometry"  
J. Yamamoto and Y. Furukawa  
*Org. Electronics* **28**, 82–87 (2016).
2. "Raman Study of the Interaction between Regioregular Poly(3-hexylthiophene) (P3HT) and Transition-Metal Oxides MoO<sub>3</sub>, V<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, and WO<sub>3</sub> in Polymer Solar Cells"  
J. Yamamoto and Y. Furukawa  
*Chem. Phys. Lett.* **644**, 267–270 (2016).
3. "Infrared Spectroscopic Study on Electric-Field-Induced Dynamics of Polymer Chains in a Ferroelectric Melt-Quenched Cold-Drawn Film of Nylon-12"  
H. Isoda and Y. Furukawa  
*Vib. Spectrosc.* **84**, 30–37 (2016).
4. "Raman Study on Pentacene:C<sub>60</sub> Bulk Heterojunction Films"  
Y. Iwasawa, T. Sasaki, T. Shibata, and Y. Furukawa  
*Vib. Spectrosc.* **84**, 133–138 (2016).
5. "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, I. Enokida, and J. Yamamoto  
*Vib. Spectrosc.* **85**, 29–34 (2016).
6. "Reaction of a Stable Digermene with Acetylenes: Synthesis of a 1,2-Digermabenzene and 1,4-Digermabarrelene"  
T. Sugahara, J-D. Guo, T. Sasamori, Y. Karatsu, Y. Furukawa, A. E. Ferao, S. Nagase, and N. Tokitoh, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **89**, 1375–1384 (2016).
7. "Voltage-Induced Infrared Absorption from a Spin-Cast Thin Film of Ferroelectric Poly(vinylidene fluoride-co-trifluoroethylene) (P(VDF-TrFE))"  
K. Takashima and Y. Furukawa, *Anal. Sci.*, **33**(1), 59–64 (2016).

### ● 総説, 単行本, プロシーディングスなど

なし

### ● 招待・依頼講演

1. "Raman Spectroscopy of Polymer Semiconductors and Their Devices"  
Y. Furukawa  
Fourth Taiwan International Symposium on Raman Spectroscopy (TISRS 2016), National Taiwan University, Taipei, Taiwan, June 29–June 30, 2016.

2. "Structural Chemistry — from Butadiene to Polyacetylene"  
Y. Furukawa  
Taiwan Association of Raman Spectroscopy Summer Camp  
Jinshan, Taipei, Taiwan, June 30 and July 1, 2016.
3. 「赤外・ラマン分光法による有機半導体薄膜の評価」  
計測分析に関する講演会「赤外分光法・ラマン分光法による工業製品の分析」, あいち産業科学技術総合センター, 豊田市, 2016年9月8日.

#### ● 国内学会発表

1. 臭化鉛ペロブスカイト結晶のラマンスペクトル  
亀井未亜, 古川行夫, 松本祐樹, 下位幸弘, 片木京子, 山田康治  
第 63 回応用物理学会春季学術講演会 (東京工業大学大岡山キャンパス, 東京, 2016年3月)
2. エシエル回折格子ラマン分光計を用いた精密ラマンスペクトル測定  
丸山薫平, 古川行夫, 片木京子, 吉岡俊博, 筒井哲夫, 川端宏信, 中村昭仁  
平成 28 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, 2016年5月)
3. 低バンドギャップ高分子 PTB7 の励起ダイナミクス: フェムト秒時間分解赤外吸収および近赤外誘導ラマン分光による研究  
高屋智久, 藤松賢詩, 榎田一平, 古川行夫, 岩田耕一  
平成 28 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, 2016年5月)
4. ラマン分光法を用いた有機薄膜太陽電子の P3HT:ICBA 層の温度測定  
丸山薫平, 古川行夫, 川端宏信, 中村昭仁, 吉沼由香, 山成敏広, 筒井哲夫  
第 77 回応用物理学会秋季学術講演会 (朱鷺メッセ, 新潟, 2016年9月)
5. ラマン分光法を用いた臭化鉛ペロブスカイト結晶の相転移の研究  
中田幸佑, 古川行夫, 松本祐樹, 下位幸弘, 山成敏広, 山田康治  
第 77 回応用物理学会秋季学術講演会 (朱鷺メッセ, 新潟, 2016年9月)
6. 赤外分光法による P3HT:PCBM 混合膜のキャリアトラップの活性化エネルギーに関する研究  
齋藤諒人, 古川行夫  
第 77 回応用物理学会秋季学術講演会 (朱鷺メッセ, 新潟, 2016年9月)
7. 低バンドギャップ高分子 PTB7 およびその混合膜の時間分解赤外吸収および誘導ラマン分光計測  
高屋智久, 藤松賢詩, 榎田一平, 古川行夫, 岩田耕一  
第 10 回分子科学討論会 (神戸ファッションマート, 神戸, 2016年9月)

## ● 国際学会発表

1. "Raman and Electrochemical Measurements of Ionic-Liquid-Gated Transistors Fabricated with PBTTT-C16"  
I. Enokida and Y. Furukawa  
Fourth Taiwan International Symposium on Raman Spectroscopy (TISRS 2016), National Taiwan University, Taipei, Taiwan, June 29–June 30, 2016.
2. "<sup>13</sup>C-NMR Study of Acid Dissociation Constant (pKa) Effects on the CO<sub>2</sub> Absorption and Regeneration of Aqueous Alkanolpiperidine"  
Y. Furukawa, H. Koriki, D. Shuto, H. Sato, and Y. Yamanaka  
13th International Conference on Greenhouse Gas Control Technologies, Swiss Tech Convention Center, Lausanne, Switzerland, November 14–18, 2016.
3. "Experimental Evaluation of Temperature and Concentration Effects on Heat of Dissociation of CO<sub>2</sub>-Loaded MEA Solution in Strippers"  
T. Nakagaki, R. Yamabe, Y. Furukawa, H. Sato, and Y. Yamanaka  
13th International Conference on Greenhouse Gas Control Technologies, Swiss Tech Convention Center, Lausanne, Switzerland, November 14–18, 2016.

## ● 受賞

1. 日本分光学会賞（学会賞）「赤外・ラマン分光法を用いた高分子半導体・導体に関する研究」  
古川行夫  
2016年5月
2. 日本化学会 BCSJ 賞  
唐津勇作, 古川行夫  
2016年11月

## ● 研究助成

1. 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」
2. 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 CO<sub>2</sub> 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」プロジェクトにおいて、実用的な高精度 2 成分相対論法を開発してきた。業績[12]では、開発したプログラムを量子化学計算ソフト GAMESS に移植・公開した。さらに、スピン依存相対論法の解析的微分法の開発[4]、自己無撞着場(SCF)収束法の検証[8]、内殻固定ポテンシャル(FCP)法の拡張[11]を行った。

4. *J. Chem. Theory Comput.*, **12**, 2181 (2016).
8. *Chem. Phys. Lett.*, **657**, 65 (2016).
11. *Chem. Phys. Lett.*, **663**, 97 (2016).
12. *J. Comput. Chem. Jpn.*, **15**, 68 (2016).

### (2)核・電子軌道理論の新展開

当研究室では、原子核と電子の波動関数を同時に決定する核・電子軌道(NOMO)理論を提案してきた。本年度は、核軌道エネルギーに着目し、系中に存在するあらゆるプロトンの束縛エネルギーを見積る方法を開発した[10,14]。

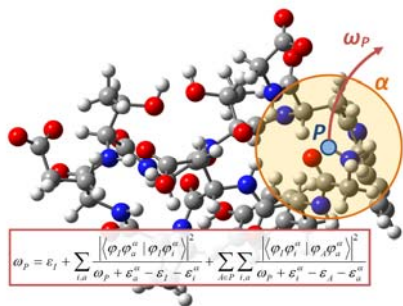


図 1. シニユリン分子におけるプロトン束縛エネルギーの見積り。

10. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **18**, 27422 (2016).
14. *J. Comput. Chem. Jpn.*, **15**, 148 (2016).

### (3)凝縮系の熱力学計算法の開発

当研究室では、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。本年度は、標準電極電位の絶対値[3]および気体の溶解度[7]の計算に応用した。

3. *Chem. Phys. Lett.*, **650**, 159 (2016).
7. *Chem. Phys. Lett.*, **655-656**, 103 (2016).

### (4)量子論的分子動力学法の開発と応用

業績[6]では、大規模系に対する化学反応シミュレーションを行うために、分割統治密度汎関数強束縛分子動力学(DC-DFTB-MD)法を開発し、「京」コンピュータなどの超並列環境で動作するプログラムを開発した。さらに、この手法を水中のプロトン拡散[1]およびアミン溶液に対する CO<sub>2</sub> 吸収反応[2]に応用した。

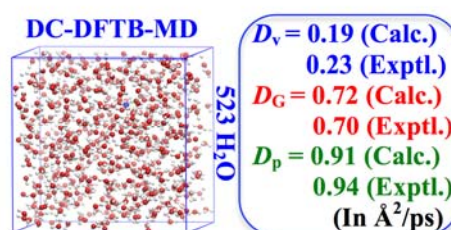


図 2. 水中のプロトンの拡散係数の比較

1. *J. Phys. Chem. B*, **120**, 217 (2016).
2. *Chem. Phys. Lett.*, **647**, 127 (2016).
6. *J. Comput. Chem.*, **37**, 1983 (2016).

### (5)機械学習を用いた化学研究の展開

近年注目を集めている人口知能技術を化学研究に如何に導入するかを具体的に検討した。業績[9]では、電子相関エネルギーの系統的な高精度化に機械学習を導入した。業績[15]では、量子化学計算で得られる情報を記述子として、機械学習に基づく反応予測法を開発した。

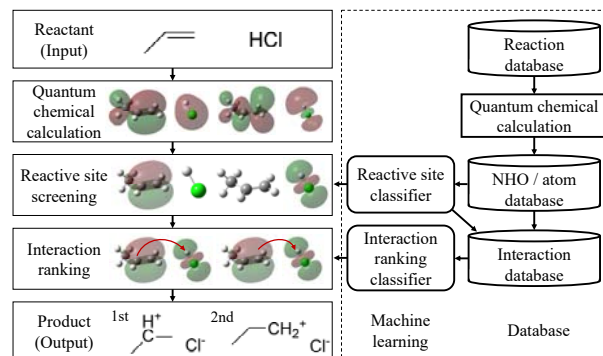


図 3. 反応予測法のアルゴリズム。

9. *J. Comput. Chem.*, **37**, 2304 (2016).
15. *J. Comput. Chem. Jpn.*, **15**, 63 (2016).



## 研究業績

### • 原著論文(査読あり)

1. “Divide-and-conquer-type density-functional tight-binding simulations of proton diffusion in a bulk water system”,  
H. Nakai, A. W. Sakti, Y. Nishimura,  
*J. Phys. Chem. B*, **120** (1), 217–221 (2016). (DOI: [10.1021/acs.jpbc.5b12439](https://doi.org/10.1021/acs.jpbc.5b12439))
2. “Contrasting mechanisms for CO<sub>2</sub> absorption and regeneration processes in aqueous amine solutions: Insights from density-functional tight-binding molecular dynamics simulations”,  
H. Nakai, Y. Nishimura, T. Kaiho, T. Kubota, H. Sato,  
*Chem. Phys. Lett.*, **647**, 127–131 (2016). (DOI: [10.1016/j.cplett.2016.01.059](https://doi.org/10.1016/j.cplett.2016.01.059))
3. “Quantum chemical approach for condensed-phase thermochemistry (III): Accurate evaluation of proton hydration energy and standard hydrogen electrode”,  
A. Ishikawa, H. Nakai,  
*Chem. Phys. Lett.*, **650**, 159–164 (2016). (DOI: [10.1016/j.cplett.2016.03.004](https://doi.org/10.1016/j.cplett.2016.03.004))
4. “Implementation of analytical energy gradient of spin-dependent relativistic scheme based on infinite-order Douglas–Kroll–Hess Hamiltonian with local unitary transformation”,  
Y. Nakajima, J. Seino, H. Nakai,  
*J. Chem. Theory Comput.*, **12** (5), 2181–2190 (2016). (DOI: [10.1021/acs.jctc.5b00928](https://doi.org/10.1021/acs.jctc.5b00928))
5. “Quantum chemistry beyond Born-Oppenheimer approximation on a quantum computer: a simulated phase estimation study”,  
L. Veis, J. Višňák, H. Nishizawa, H. Nakai, J. Pittner,  
*Int. J. Quantum Chem.*, **116** (18), 1328–1336 (2016). (DOI: [10.1002/qua.25176](https://doi.org/10.1002/qua.25176))
6. “Three pillars for achieving quantum mechanical molecular dynamics simulations of huge systems: Divide-and-conquer, density functional tight-binding, and massively parallel computation”,  
H. Nishizawa, Y. Nishimura, M. Kobayashi, S. Irle, H. Nakai,  
*J. Comput. Chem.*, **37** (21), 1983–1992 (2016). (DOI: [10.1002/jcc.24419](https://doi.org/10.1002/jcc.24419))
7. “Quantum chemical approach for condensed-phase thermochemistry (IV): Solubility of gaseous molecules”,  
A. Ishikawa, M. Kamata, H. Nakai,  
*Chem. Phys. Lett.*, **655-656**, 103–109 (2016). (DOI: [10.1016/j.cplett.2016.05.041](https://doi.org/10.1016/j.cplett.2016.05.041))
8. “Assessment of self-consistent field convergence in spin-dependent relativistic calculations”,  
M. Nakano, J. Seino, H. Nakai,  
*Chem. Phys. Lett.*, **657**, 65–71 (2016). (DOI: [10.1016/j.cplett.2016.05.047](https://doi.org/10.1016/j.cplett.2016.05.047))

9. “Informatics-based energy fitting scheme for correlation energy at complete basis set limit”,  
J. Seino, H. Nakai,  
*J. Comput. Chem.*, **37** (25), 2304–2315 (2016). (DOI: [10.1002/jcc.24455](https://doi.org/10.1002/jcc.24455))
10. “The divide-and-conquer second-order proton propagator method based on nuclear orbital plus molecular orbital theory for the efficient computation of proton binding energies”,  
Y. Tsukamoto, Y. Iwabata, J. Romero, A. Reyes, H. Nakai,  
*Phys. Chem. Chem. Phys.*, **18** (39), 27422–27431 (2016). (DOI: [10.1039/C6CP03786K](https://doi.org/10.1039/C6CP03786K))
11. “Relativistic frozen core potential scheme with relaxation of core electrons”,  
Y. Nakajima, J. Seino, M. Hayami, H. Nakai,  
*Chem. Phys. Lett.*, **663**, 97–103 (2016). (DOI: [10.1016/j.cplett.2016.09.069](https://doi.org/10.1016/j.cplett.2016.09.069))
12. “Implementation of efficient two-component relativistic method using local unitary transformation to GAMESS program”,  
Y. Nakajima, J. Seino, M. W. Schmidt, H. Nakai,  
*J. Comput. Chem. Jpn.*, **15** (3), 68–70 (2016). (DOI: [10.2477/jccj.2016-0029](https://doi.org/10.2477/jccj.2016-0029))
13. “多くの有機高分子に現れる蛍光の電子遷移過程” (Electronic transition process of fluorescence appearing in various organic polymers),  
西川 聖也, 殿井 将史, 吉川 武司, 平井 直志, 中井 浩巳, 大木 義路,  
電気学会論文誌 A(基礎・材料・共通部門誌) (IEEJ Transactions on Fundamentals and Materials), **136** (4), 205–211 (2016). (DOI: [10.1541/ieejfms.136.205](https://doi.org/10.1541/ieejfms.136.205))
14. “核・電子軌道法における原子核軌道エネルギーとプロトン束縛エネルギー計算” (Nuclear orbital energy in nuclear orbital plus molecular orbital method and proton binding energy calculation),  
五十幡 康弘, 中井 浩巳,  
*J. Comput. Chem. Jpn.*, **15** (5), 148–154 (2016). (特集号: 量子水素の科学) (DOI: [10.2477/jccj.2016-00??](https://doi.org/10.2477/jccj.2016-00??))
15. “量子化学計算情報を記述子とした機械学習に基づく反応予測手法の開発” (Development of reaction prediction scheme based on machine learning with quantum chemical descriptors),  
藤波 美起登, 清野 淳司, 中井 浩巳,  
*J. Comput. Chem. Jpn.*, **15** (3), 63–65 (2016). (DOI: [10.2477/jccj.2016-0040](https://doi.org/10.2477/jccj.2016-0040))

• 著書・総説・抄録

1. “分割統治型密度汎関数強束縛分子動力学(DC-DFTB-MD)法によるナノスケール系化学反応シミュレーション”,  
西村 好史, 中井 浩巳,  
分子シミュレーション研究会会誌“アンサンブル”, **18** (2), 95–101 (2016).
2. “CO<sub>2</sub> 化学吸収法に対する計算化学研究：エネルギー・環境問題への挑戦”  
(Computational chemistry studies on CO<sub>2</sub> chemical absorption technique: Challenge on energy and environmental issue),  
寺西 慶, 石川 敦之, 中井 浩巳,  
*J. Comput. Chem. Jpn.*, **15** (2), A15–A29 (2016). (DOI: [10.2477/jccj.2016-0010](https://doi.org/10.2477/jccj.2016-0010))
3. “インフォマティクス技術を用いた化学反応の設計と予測—インフォマティクス技術を用いた化学反応の設計と予測”,  
藤波美起登, 清野淳司, 中井浩巳,  
*化学*, **71** (11), 68–69 (2016).

• 招待講演 (国際会議)

1. “Development of linear-scaling divide-and-conquer based density-functional tight-binding (DC-DFTB) method suitable for massively parallel computation”,  
H. Nakai, *Seventh Asia-Pacific Conference of Theoretical and Computational Chemistry (APCTCC 7)*, (Kaohsiung, Taiwan), January 25-28, 2016.
2. “Computational study on CO<sub>2</sub> chemical absorption process”,  
H. Nakai, *2016 International Congress for Innovation in Chemistry (PERCH-CIC Congress IX)*, (Pattaya, Thailand), June 26-29, 2016.
3. “Chemical reaction simulations of large systems”,  
H. Nakai, *VISTEC Symposium on Novel Chemistry and Engineering*, (Rayong, Thailand), June 30, 2016.
4. “Nuclear orbital plus molecular orbital (NOMO) theory: Overview and recent progress”,  
H. Nakai, *9th Workshop on Mathematical Methods for Ab Initio Quantum Chemistry (MMAIQC 9)*, (Nice, France), July 5-6, 2016.
5. “Harmonic solvation model (HSM) to evaluate condensed-phase thermochemistry by quantum chemical calculation”,  
H. Nakai, *2016 Canadian Symposium on Theoretical and Computational Chemistry (CSTCC2016)*, (Regina, Canada), July 10-15, 2016.
6. “Linear-scaling method for nonlocal excited states by dynamical polarizability computations”,  
H. Nakai, *9th Congress of the International Society for Theoretical Chemical Physics (ISTCP-IX)*, (Grand Forks, North Dakota, USA), July 17-22, 2016.
7. “Development of divide-and-conquer type density-functional tight-binding molecular dynamics (DC-DFTB-MD) method and its applications to chemical reaction simulations of large systems”,  
H. Nakai, *The 2016 Conference of Theory and Application of Computational Chemistry (TACC2016)*, (Seattle, Washington, USA), August 28-September 2, 2016.
8. “Divide-and-conquer density-functional tight-binding molecular-dynamics (DC-DFTB-MD) simulations for nano-scale chemical reaction systems”,  
H. Nakai, *Japan-France-Spain Joint-Symposium on Theoretical and Computational Science of Complex Systems*, (Fukui Institute for Fundamental Chemistry, Kyoto University, Kyoto, Japan), October 26-28, 2016.
9. “Recent Advances of DC-DFTB-K Program”,  
H. Nakai, *International CECAM-Workshop~Approximate quantum methods in the ab initio world*, (Beijing Computational Science Research Center (CSRC), Beijing, China), November 6-13, 2016.
10. “Theoretical study on CO<sub>2</sub> chemical absorption process”,  
H. Nakai, *Thai-Japan Symposium in Chemistry*, (Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand), November 14-16, 2016.

● 招待講演（国内学会）

1. “材料機能設計への電子論計算の適用 ～電子論でどこまでわかるのか～”，  
中井浩巳，第2回元素戦略プロジェクト・大型研究施設連携シンポジウム，東京大学本郷キャンパス伊藤国際学術研究センター(東京)，2016年1月21~22日。
2. “相対論的電子論が拓く革新的機能材料設計”，  
中井浩巳，元素戦略/希少金属代替材料開発 第10回合同シンポジウム，東京国際フォーラム(東京)，2016年2月23日。
3. “産業・実験との共同研究から 理論へのフィードバック ～CO<sub>2</sub>分離・回収の研究を例に～”，  
中井浩巳，産応協、CMSI、ポスト京重点課題5・6・7合同 産学官連携シンポジウム，ステーションコンファレンス東京(東京)，2016年2月24日。
4. “周期表を網羅する線形スケーリングな相対論的量子化学の構築” (学術賞受賞講演)，  
中井浩巳，日本化学会 第96春季年会 (2016)，同志社大学京田辺キャンパス(京都)，2016年3月24~27日。
5. “分割統治 (DC) 法の理論と応用”，  
中井浩巳，近畿化学協会コンピュータ化学部会例会(講演会)，大阪産業創造館(大阪)，2016年6月13日。
6. “理論化学の最近の発展～個人的な視点から”，  
中井浩巳，東北大学 理学部化学教室 一般雑誌会，東北大学(仙台)，2016年11月25日。
7. “ナノスケール化学反応系に対する分割統治型密度汎関数強束縛分子動力学 (DC-DFTB-MD)シミュレーション”，  
中井浩巳，第30回分子シミュレーション討論会，大阪大学豊中キャンパス(大阪)，2016年11月30日~12月2日。

## • 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 28 年度) .
5. 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－化学エネルギー」 (サブ課題実施者, 平成 28 年度) .
6. 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 CO<sub>2</sub> 回収技術の実用化開発」 (研究分担者, 平成 27-28 年度) .

• 受賞

1. APCTCC7 Superior Oral Award, Yuya Nakajima, Junji Seino, Mike Schmidt, and Hiromi Nakai, "Implementation of efficient infinite-order two-component relativistic scheme into GAMESS" (January 28, 2016).
2. APCTCC7 Superior Poster Award, Masao Hayami, Junji Seino, and Hiromi Nakai, "Efficient Evaluation of Electron Repulsion Integral and its Derivative for Molecules Including Heavy Elements" (January 28, 2016).
3. 早稲田大学先進理工学部化学・生命化学科 2015 年度卒論発表賞, 藤波美起登, 「量子化学計算と機械学習を用いた反応予測手法の開発」(平成 28 年 3 月 24 日).
4. 日本化学会 第 33 回学術賞, 中井浩巳, 「周期表を網羅する線形スケーリングな相対論的量子化学の構築」(平成 28 年 3 月 26 日).
5. 第 96 春季年会(2016) 優秀講演賞 (学術), 吉川武司, 「動的分極率を用いた高速な分割統治型非局所励起状態計算手法の開発」(平成 28 年 4 月 13 日).
6. 第 96 春季年会(2016) 優秀講演賞 (学術), 清野淳司, 「相対論的量子化学計算の高精度化・高効率化を目指した群知能によるパラメータ自動最適化手法の開発」(平成 28 年 4 月 13 日).
7. 平成 28 年度 科学技術分野の文部科学大臣表彰 科学技術賞, 中井浩巳, 「元素戦略のための相対論的量子化学の研究」(平成 28 年 4 月 20 日).
8. 第 39 回ケモインフォマティクス討論会 ポスター賞, 長門澄香, 寺西慶, 清野淳司, 中井浩巳, 「量子化学計算と群知能を用いたアミン-CO<sub>2</sub>系反応に対する反応シミュレータの開発」(平成 28 年 9 月 30 日).
9. 第 39 回ケモインフォマティクス討論会 最優秀講演賞 (学生), 藤波美起登, 清野淳司, 中井浩巳, 「量子化学計算とインフォマティクス技術を用いた反応予測システムの開発」(平成 28 年 9 月 30 日).
10. 第 6 回 CSJ 化学フェスタ 2016 優秀ポスター発表賞, 藤波美起登, 清野淳司, 中井浩巳, 「量子化学計算と機械学習を用いた反応予測システムの開発(2): 量子化学計算条件に対する依存性」(平成 28 年 12 月 8 日).
11. 第 6 回 CSJ 化学フェスタ 2016 優秀ポスター発表賞, 平井貴裕, 石川敦之, 中井浩巳, 「Rh 表面上での NO 還元反応に対する温度及び圧力効果に関する理論的研究」(平成 28 年 12 月 8 日).

研究レビュー

**(1) プラズモンダイナミクスの実空間観測**

金ナノ粒子の光学特性はプラズモンの時空間特性と密接に関係するため、プラズモンの理解にはこれを可視化することが重要である。本研究では、動的近接場光学顕微鏡を用いて金ナノプレートのプラズモン時空間特性を観測した。その結果、ナノプレートの位置に依存してプラズモンの寿命が変化することが明らかとなった。

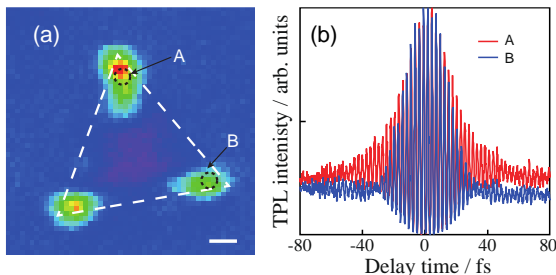


図1. (a) 金プレート（一辺 1200 nm, 厚み 40 nm）の近接場二光子励起像。スケールバー：200 nm。(b) (a) 中の点 A および B で観測した二光子発光相関波形。

**(2) 近接場光学顕微鏡を用いた金ナノプレートにおける蛍光増強の研究**

金属ナノ構造に励起されるプラズモンは近接して存在する分子の蛍光を増強する。増強には、光励起過程と放出過程の両方が関与する。しかしそれぞれの過程における増強機構、特にその空間特性は不明である。本研究では、近接場時間分解蛍光顕微鏡を開発し、それを用いて金ナノプレート近傍の蛍光増強過程を空間的ならびに時間的観点から究明した。その結果、プラズモンにより短寿命化し蛍光が増強すること、励起と放射過程とでは、増強が観測されるナノ構造の空間位置が変化することなどが明らかとなった。

**(3) 電子線照射によるポリスチレン自己集合体の光物性制御**

電子顕微鏡はナノ構造体の分光評価や光化学反応の制御を可能とする。本研究では、電子線照射ポリスチレン自己集合体の光学特性の解明を目的とした。作製した試料は、一光子励起発光せず、二光子励起においてのみ発光性を示すことが明らかとなった。この結果は、生成した物質特有の励起状態の対称性を反映している。

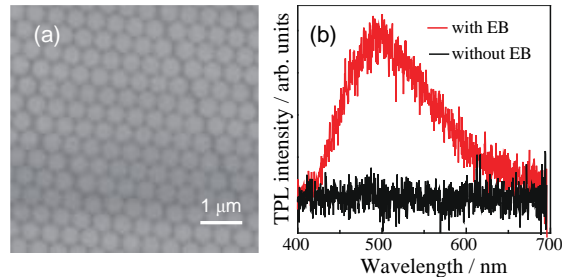


図2. (a) ポリスチレン集合体の SEM 像。(b) 電子線照射前後の二光子発光スペクトル。

**(4) 金ナノ粒子六角配列体の作製とその表面増強分光法への適用**

金属ナノ粒子の三量体では、それぞれの粒子に励起されるプラズモンが相互作用し著しい光電場増強が起こる。光増強場では、近接する分子のラマン散乱が増強されるため、これを利用した分子センサーの開発が期待される。本研究では、金コートしたポリスチレン球の自己集合体膜をテンプレートとし、基板のくぼみ部分に自己組織的に金ナノ粒子を配列することで、分子センサー用の基板を作製した。作製した基板は、高い信号増強度を示すと同時に、広帯域な波長領域で利用可能であることが明らかとなった。



## 論文・総説・その他

### ● 原著論文

1. K. Imaeda, K. Imura, “Raman activity and dynamics of plasmons on a rough gold film studied by ultrafast scanning near-field optical microscopy”, “*Frontiers of Plasmon Enhanced Spectroscopy*” in *ACS Books* **1246**, 121-137 (2016).
2. K. Imura, H. Mizobata, Y. Makita, “Photobleaching-assisted near-field absorption spectroscopy: its application to single tubular J-aggregates”, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **89**, 1518-1522 (2016). (**Selected paper**).
3. T. Uchida, Y. Yoshikawa, M. Mamura, T. Iida, K. Imura, “Multiple Resonances Induced by Plasmonic Coupling between Gold Nanoparticle Trimers and Hexagonal Assembly of Gold-Coated Polystyrene Microspheres”, *J. Phys. Chem. Lett.* **7**, 3652–3658 (2016).
4. K. Imaeda, K. Imura, “Dye-assisted visualization of plasmon modes excited in single gold nanoplates” *Chem. Phys. Lett.* **646**, 179-184 (2016). (**Editor's Choice**).

### ● 表彰

1. 今枝佳祐, 日本化学会春季年会学生講演賞
2. 内田多佳子, 関根吉郎賞

### ● 招待・依頼講演

1. Kohei Imura, “Development of Advanced Near-field imaging methods for visualization of plasmon modes in metal nanostructures”, NFO-14, Hamamatsu, 2016年9月.
2. 井村考平, “近接場顕微分光手法の拡張とプラズモン研究への応用”, 第77回応用物理学会秋季学術講演会, 新潟, 2016年9月.
3. Kohei Imura, “Ultrafast near-field imaging of plasmon dynamics in single gold nanoparticle”, Stereodynamics 2016, Taipei, 2016年11月.
4. Kohei Imura, “Visualization of Plasmon Properties by Advanced Near-field Optical Microscopy”, APC2016, Singapore, 2016年12月.

### ● 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 「カソードルミネッセンス顕微分光装置の高度化」(研究代表, 平成 28-29 年度)
2. 文部科学省 科学研究費補助金 基盤研究 B 「金属ナノ構造体における光励起状態の時空間コヒーレント制御と光伝搬制御への応用」(研究代表, 平

成 28-31 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)
4. 平成 28 年度物質・デバイス領域共同研究拠点「金属ナノ構造連結体における光電場の動的制御」(研究代表, 平成 28 年度)
5. 文部科学省 平成 28 年度ナノテクノロジープラットフォーム「金属ナノ粒子のレーザー加工とその形状評価」(研究代表, 平成 28 年度)

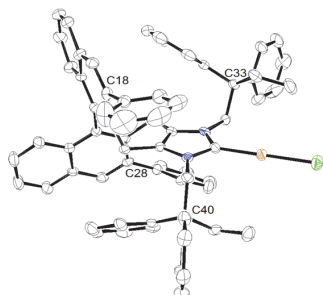
● **学内研究助成**

1. 特定課題研究助成(基礎助成) 「金属ナノ構造体における光励起状態の機能制御」(研究代表, 平成 28 年度)

研究レビュー

(1) Research on the Design, Synthesis, and Catalytic Activity of Chiral *N*-Heterocyclic Carbene Ligand–Metal Complexes

含窒素複素環式カルベン (*N*-heterocyclic carbene; NHC) は、強い  $\sigma$  電子供与性と  $\pi$  電子逆供与性を有しているため金属に対して高い配位能を示す。したがってその金属錯体は配位子の解離に伴う触媒能の失活が起こりにくく、空気中における取り扱いも簡便である。こうした特長を持つため NHC 配位子に関する研究はこれまで盛んに行われてきたが、不斉 NHC 配位子の報告例は未だ少ない。これは窒素上の置換基の構造的自由度が高く、金属周りの不斉環境構築が困難であることに起因している。そこで新規光学活性  $C_2$  対称 *N*-ヘテロサイクリックカルベン (NHC) 配位子-AuCl 錯体を合成した。この NHC-AuCl 錯体は光学活性 BINOL から合成され、光学活性ビナフチルがイミダゾリデンと八員炭素環を形成した骨格をもつ。そのためビナフチルの 3,3' 位に置換したフェニル基が立体障害によりイミダゾリデンの窒素上置換基の向きに方向性を与えている。この構造は X 線結晶構造解析により確認された。この NHC-AuCl 錯体は 1,6-エンインのエナンチオ選択的環化を効率よく触媒し、生成物を最大で収率 98%、44% ee で与えた。

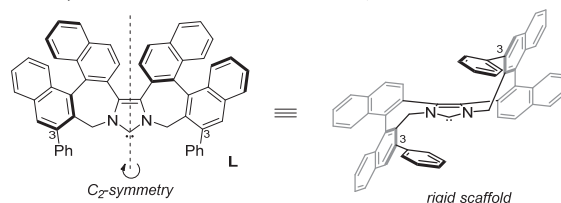


X-Ray crystal structure of the NHC-AuCl complex

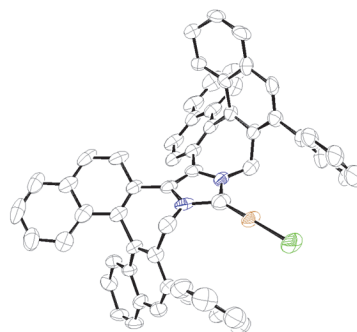
*Tetrahedron. Asymmetry* **2016**, *27*, 107–113.

(2) Synthesis of A New Chiral  $C_2$ -Symmetric NHC-AuCl Complex

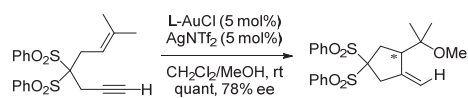
左記 NHC-AuCl 錯体においては、窒素上置換基が完全に固定されていないため、その不斉触媒としての機能は低かった。この結果を踏まえ、二つの光学活性ビナフチルがイミダゾリデンと含窒素七員環により縮環した新規光学活性  $C_2$  対称 NHC 配位子 **L** (下図) を設計し、その AuCl 錯体の合成に成功した。この NHC-AuCl 錯体においては、ビナフチル骨格に直結するフェニル基が金属近傍に固定されていることが X 線結晶構造解析により確認された。この二つのフェニル基の立体障害により、効果的な不斉環境が構築され、下記 1,6-エンインのエナンチオ選択的環化においては、生成物を最大で定量的収率、78% ee で得ることに成功し、今後の研究展開が期待される。



Structure of new chiral NHC ligand **L**



X-Ray crystal structure of the **L**-AuCl complex



Catalytic asymmetric ene-yne cyclizations catalyzed by **L**-AuNTf<sub>2</sub>

*Heterocycles* **2016**, *92*, 720-732.

## 研究業績

### • 原著論文

1. “Research on the Design, Synthesis, and Catalytic Activity of Chiral *N*-Heterocyclic Carbene Ligand–Metal Complexes”  
Usui, K.; Yoshida, T.; Nakada, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, *27*, 107–113.
2. “Synthesis of A New Chiral *C*<sub>2</sub>-Symmetric NHC–AuCl Complex”  
Okitsu, N.; Yoshida, T.; Usui, K.; Nakada, M. *Heterocycles* **2016**, *92*, 720–732.

### • 総説と本

1. “9H-Carbazole, 1,8-bis[(4*S*)-4,5-dihydro-4-(1-methylethyl)-2-oxazolyl]-3,6-diphenyl- and 9H-Carbazole, 1,8-bis[(4*R*)-4,5-dihydro-4-(1-methylethyl)-2-oxazolyl]-3,6-diphenyl-”  
Nakada, M. E-ROS (Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis)
2. “シアタンジテルペノイド類の不斉全合成”  
中田雅久, 化学, **2016**, *71*, (4), 44–46.

### • 学会発表

1. “フロー法を用いたハロゲン-リチウム交換反応による  $\alpha$ -アルキリデン  $\beta$ -オキシリチウム種の発生と反応”  
小室勝洋, 永木愛一郎, 吉田潤一, 中田雅久, 日本化学会第 96 春季年会, 同志社大学, 京都, 2016.3.24
2. “金触媒による 1,6-エンイン環化を用いた抗腫瘍性抗生物質 bruceantin の合成研究”  
大木 雄太, 中田 雅久, 日本化学会第 96 春季年会, 同志社大学, 京都, 2016.3.24
3. “パラキノンモノヘミアミナルの立体選択的反応を活用した Tetracycline 類の合成研究”  
森本 雄大, 中村 章彦, 中田 雅久, 日本化学会第 96 春季年会, 同志社大学, 京都, 2016.3.25
4. “オルト位にアミノアルコールが結合したフェノール誘導体の酸化的脱芳香族化-分子内スピロ環化連続反応によるオルトキノンモノヘミアミナルの立体選択的合成”  
中村 章彦, 齋藤 絵美, 森本 雄大, 中田 雅久, 日本化学会第 96 春季年会, 同志社大学, 京都, 2016.3.25
5. “Cotylenin A の C 環フラグメントの合成研究”  
星野 雄之介, 永谷 幸太郎, 手塚 悠, 中田 雅久, 日本化学会第 96 春季年会, 同志社大学, 京都, 2016.3.25
6. “Cotylenin A の不斉全合成研究”  
永谷 幸太郎, 星野 雄之介, 手塚 悠, 中田 雅久, 日本化学会第 96 春季年会, 同志社大学, 京都, 2016.3.25
7. “新規不斉ビナフチル NHC 配位子の設計, 合成とその金(I)錯体の触媒活性評価”  
碓井 建佑・吉田 拓也・中田 雅久, 日本化学会第 96 春季年会, 同志社大学, 京都, 2016.3.26
8. “新規不斉ビス-ビナフチル NHC 配位子の設計, 合成とその金 (I) 錯体の触媒活性評価”  
沖津 直哉, 吉田 拓也, 碓井 建佑, 中田 雅久, 日本化学会第 96 春季年会, 同

志社大学, 京都, 2016.3.26

9. “Enantioselective Cu(II)-Catalyzed Mukaiyama–Michael Reaction of Silyl Ketene Acetals to Cyclic Unsaturated Keto Phosphonate”  
Kotaro Nagatani, Atsushi Minami, Masahisa Nakada, Molecular Chirality Asia 2016, Knowledge Capital Congrès Convention Center, Osaka 2016.4.21
10. “Enantioselective Synthesis of C-Ring Fragment of Cotylenin A”  
Yunosuke Hoshino, Kotaro Nagatani, Masahisa Nakada, Molecular Chirality Asia 2016, Knowledge Capital Congrès Convention Center, Osaka 2016.4.21
11. “Stereoselective Synthesis of Ortho-Quinone Mono-Hemiaminals via Oxidative Spirocyclization of Phenol Derivatives”  
Akihiko Nakamura, Emi Saito, Masahisa Nakada, Molecular Chirality Asia 2016, Knowledge Capital Congrès Convention Center, Osaka 2016.4.22
12. “Research on the Enantioselective Total Synthesis of Bruceantin via Gold(I)-Catalyzed 1,6-Ene-Yne Cyclization”  
Yuta Oki, Masahisa Nakada, Molecular Chirality Asia 2016, Knowledge Capital Congrès Convention Center, Osaka 2016.4.22
13. “Cotylenin A の不斉全合成研究”  
永谷 幸太郎, 南 篤史, 星野 雄之介, 上森 理弘, 中田 雅久, 第 58 回天然有機化合物討論会, 東北大学百周年記念会館川内萩ホール, 宮城, 2016.9.15
14. “Cotylenin A の不斉全合成研究”  
永谷 幸太郎, 星野 雄之介, 手塚 悠, 中田 雅久, 第 109 回有機合成化学シンポジウム, 東京工業大学, 東京, 2016.6.8
15. “Cotylenin A の不斉全合成研究”  
永谷 幸太郎, 星野 雄之介, 手塚 悠, 中田 雅久, 第 6 回 CSJ フェスタ 2016, タワーホール船堀, 東京, 2016.11.16
16. “金触媒を用いた立体選択的 1,6-エンイン環化による抗腫瘍性抗生物質 bruceantin の合成研究”  
大木 雄太, 角谷 弘樹, 中田 雅久, 第 6 回 CSJ フェスタ 2016, タワーホール船堀, 東京, 2016.11.16

#### ● 招待講演

1. “生物活性多環式含歪天然物の不斉全合成研究”  
中田雅久, 住友化学学術講演会, 兵庫, 2016.1.22 (口頭発表・招待講演).
2. “Total Synthesis of Bioactive Middle Molecular Natural Products”  
Nakada, M. The 1st International Symposium on Middle Molecular Strategy, Senri Life Science Center, Osaka, 2016.2.6 (口頭発表・招待講演).
3. “生物活性多環式含歪天然物の不斉全合成”  
中田雅久, 名古屋市立大学大学院薬学研究科 創薬生命科学特別講義 I, 名古屋市立大学, 名古屋, 2016.4.13 (口頭発表・招待講演).
4. “Studies on Catalytic Asymmetric Intramolecular Cyclopropanation for Enantioselective Total Synthesis of Fusicoccane Diterpenoids”  
Nakada, M. The 12<sup>th</sup> International Symposium on Organic Reactions, Kyoto Terra, Kyoto, 2016.2.23 (口頭発表・招待講演).
5. “含中員環天然物の合成化学”  
中田雅久, 平成 28 年度有機合成化学 (前期) 講習会, 長井記念ホール, 東京, 2016.6.15 (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 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（A02 班班長），平成 27-31 年度）」

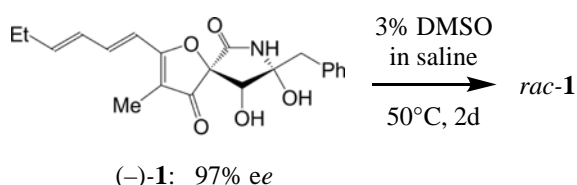
- **学内研究助成**

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 28 年度）」
2. 特定課題研究助成（基礎助成）「新規不斉含 NHC 配位子の開発に基づく不斉触媒反応と生物活性化合物合成への活用」（研究代表，平成 28 年度）」

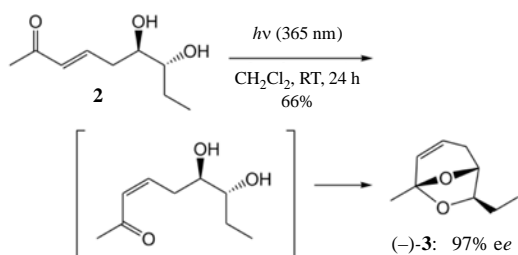
## 研究レビュー

## (1) (±)-Azaspirene の全合成とスピロ骨格のラセミ化現象

血管新生抑制作用を有する Azaspirene **1** のラセミ全合成を行い、スピロラクタム骨格のラセミ化について検討した。ヘキサジエニル側鎖をエチル基で置き換えたモデル化合物は生理食塩水中ですみやかにラセミ化するが、今回合成した **1** を光学分割して得られた(-)-**1** を 3%DMSO/生理食塩水中で攪拌したところ、モデル分子よりも緩やかではあるが、確実にラセミ化が進行することを見いだした。この結果は本化合物の血管新生抑制作用の機構解明に向けた極めて有用な知見であると言える。

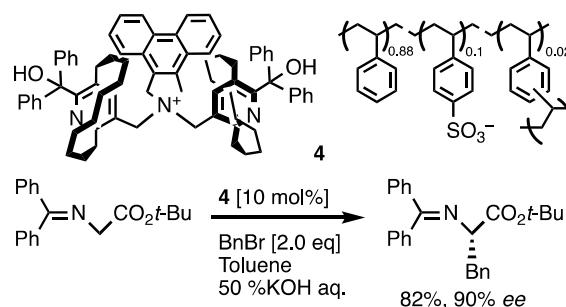
(2) 光環化反応を用いた(-)-Dehydro-*exo*-brevicomine の不斉全合成

イエネズミのオス同士の攻撃行動を誘発する (-)-Dehydro-*exo*-brevicomine (-)-**3** は、メスのイエネズミを惹きつけ、その性周期を活性化する生物活性を有する。今回、市販の 3-ヘキサセノールから 8 工程 23% 収率で (-)-**3** の不斉全合成を達成した。最終工程ではジオール **2** の光異性化と環化を連続して進行させることで、揮発性の (-)-**3** を蒸留のみで精製するルートを確認した。



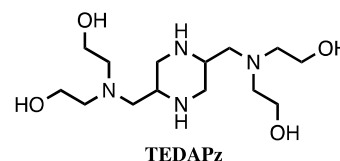
## (3) 面不斉ピラジノファンの合成

再利用可能な高分子触媒 (*S,S*)-**4** の合成を行い、グリシン誘導体の不斉ベンジル化において、高収率かつ高エナンチオ選択的に光学活性フェニルアラニン誘導体を与えることを見いだした。本高分子触媒 (*S,S*)-**4** は 2 度の再利用においてもエナンチオ選択性の低下は見られず、触媒当量を 5 mol% まで減らしても高い不斉誘起能を維持することが明らかとなった。



## (4) 複合アミン TEDAPz の設計/合成と二酸化炭素吸収放散機能評価

温室効果ガスの放出低減を目的とする CO<sub>2</sub> 分離回収・貯留技術の研究が近年活発に進められている。我々は、化学吸収法への応用を指向して、CO<sub>2</sub> 吸収性が高いピペラジンと放散性が高い 3 級アミンを併せ持つ新規複合アミン TEDAPz を設計し、その短工程合成法を検討した。その結果、ピペラジンジカルボン酸から 5 工程で TEDAPz の合成に成功した。TEDAPz は水溶性を示し、ピペラジン/MDEA 混合アミン水溶液と比べ、単位物質質量当たりにおいて同等以上の CO<sub>2</sub> 吸収・放散性を有することが明らかとなった。



## 研究業績

### ● 特許

1. 佐藤 裕, 鹿又 宣弘, 由渕 武, 「置換ピペラジン化合物及び酸性ガス用の吸収剤、吸収液」, 出願日: 2016年9月8日, 特願 2016-175509.

.

### ● 国際学会

1. "Steric and electronic effects for rope-skipping dynamism of planar chiral cyclophanes and pyridinophanes"  
Y. Miyashita, K. Kimura, K. Ueshima, N. Kanomata,  
28th International Symposium on Chiral Discrimination (ISCD28, Chilarity2016), Heidelberg in Germany, September, 2016.
2. "Remote Steric Effect of Planar-Chiral DPA Ligands in Catalytic Asymmetric Cyclopropanation"  
A. Tadano, N. Mugishima, N. Kanomata,  
28th International Symposium on Chiral Discrimination (ISCD28, Chilarity2016), Heidelberg in Germany, September, 2016.
3. "Remote Steric Effects in Planar-chiral Phase-transfer Catalysis for Asymmetric Reactions"  
N. Kanomata, S. Komaki, T. Maeda, and M. Imada,  
28th International Symposium on Chiral Discrimination (ISCD28, Chilarity2016), Heidelberg in Germany, September, 2016.
4. "Polymer Immobilization of Planar-chiral Phase-transfer Catalysts and Their Use for Asymmetric Reactions"  
S. Komaki, M. Imada, and N. Kanomata,  
Symposium Molecular Chirality Asia 2016 in Osaka, April, 2016.

### ● 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)

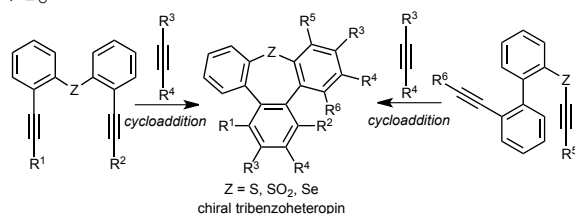


## 反応有機化学研究室（柴田研究室）

### 研究レビュー

#### (1) [2+2+2]付加環化を利用したトリベンゾヘテロピンの触媒的不斉合成

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いる。中でも中員環を導入した化合物は歪んだ骨格を有し、新規な機能性が期待される。今回、ジフェニルチオエーテルで架橋された1,8-ジインあるいは、2-スルファニルビフェニルで架橋された1,8-ジインとモノアルキンとの[2+2+2]付加環化を検討したところ、カチオン性ロジウム錯体とジホスフィン配位子から調製される不斉触媒を用いることで、効率的に反応が進行し、高エンタチオ選択的に異なる置換形式の多置換トリベンゾチエピン誘導体を得られた。本反応では、硫黄 (Z = S) に加え、スルホン架橋 (Z = SO<sub>2</sub>)、さらにセレン架橋 (Z = Se) の1,8-ジインを用いた際にも高鏡像体過剰率で目的の環化体であるトリベンゾヘテロピンが得られた。

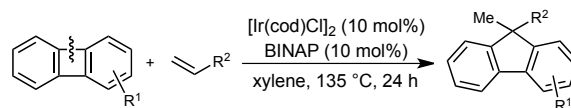


3. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 4552.

#### (2) イリジウム触媒による炭素-炭素結合活性化反応を利用した形式的[4+1]付加環化反応

ビフェニレンは、四員環構造の歪みのため、通常炭素-炭素単結合に比べ結合エネルギーが大幅に小さいということが知られている。そのため、遷移金属触媒を用いたビフェニレンの炭素-炭素単結合の開裂を起点とする形式的な付加環化反応が開発され、フェナントレンやテトラフェニレンなどの多環式縮環化合物が合成された。当研究室においても、イリジウム触媒を用いたアルキン類との形

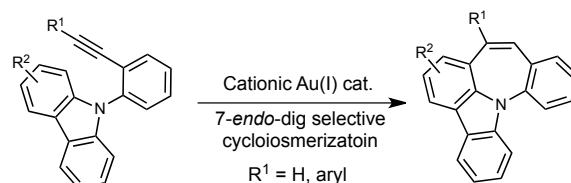
式的な[4+2]付加環化反応により、軸不斉を持つフェナントレン誘導体のエンタチオ選択的合成を報告している。今回我々は、ビフェニレンとアルケンをイリジウム触媒存在下で反応させることで、以前の報告とは異なる形式的な[4+1]付加環化反応により9,9-二置換フルオレン誘導体を合成する新しい手法をみいだした。また、実験的なアプローチで反応機構解析も行った。



4. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1860.

#### (3) 金触媒を用いた環化異性化によるジベンゾアゼピン誘導体の合成

ジベンゾアゼピンは窒素を含む七員環に2つのベンゼン環が縮環した化合物の総称で、多くの医薬品の部分骨格として知られている重要な構造である。今回我々は、原子効率が高い環化異性化に着目し、ジベンゾアゼピン誘導体の合成を試みた。ジベンゾアゼピン骨格に含まれる七員環を構築するためには、通常進行し易い6-*exo-dig*型の環化ではなく7-*endo-dig*型の環化が選択的に進行させる工夫を行った。すなわち、基質の剛直性により6-*exo-dig*型環化を抑制できると考え、カルバゾール骨格を含む基質を反応に用い検討を行った。その結果、金触媒存在下、所望の7-*endo-dig*型の環化異性化反応が選択的に進行し、目的の置換ジベンゾアゼピン誘導体を高収率で得ることができた。



9. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *31*, 5234.

## 研究業績

### • 原著論文

1. “Strategies for the Total Synthesis of Clavicipitic Acid”  
M. Ito, Y. Tahara, K. S. Kanyiva, T. Shibata  
*Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, 5468-5477.
2. “Enantioselective Synthesis of Aminoindan Carboxylic Acid Derivatives by the Catalytic Intramolecular [2+2+2] Cycloaddition of Amino Acid-Tethered Triynes”  
Y. Tahara, S. Obinata, K. S. Kanyiva, T. Shibata, A. Mandi, T. Taniguchi, K. Monde  
*Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, *2016*, 1405-1413.
3. “Catalytic and Enantioselective Synthesis of Chiral Multisubstituted Tribenzothiepins by Intermolecular Cycloadditions”  
Y. Tahara, R. Matsubara, A. Mitake, T. Sato, K. S. Kanyiva, T. Shibata  
*Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 4552-4556.

本論文は *Synfacts* **2016**, 0488 にハイライトされました。

4. “Iridium-Catalyzed Formal [4 + 1] Cycloaddition of Biphenylenes with Alkenes Initiated by C-C Bond Cleavage for the Synthesis of 9,9-Disubstituted Fluorenes”  
H. Takano, K. S. Kanyiva, T. Shibata  
*Org. Lett.*, **2016**, *18*, 1860-1863.
5. “Enantioselective Synthesis of Planar-Chiral 1,*n*-Dioxa[*n*]paracyclophane-Based Phosphites and Their Application as Chiral Ligands”  
T. Shibata, M. Fukai, R. Sekine, M. Hazra, K. S. Kanyiva  
*Synthesis*, **2016**, *48*, 2664-2670.
6. “Pt-Catalyzed Enantioselective Cycloisomerization for the Synthesis of Planar-Chiral Ferrocene Derivatives”  
T. Shibata, N. Uno, T. Sasaki, K. S. Kanyiva  
*J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 6266-6272.
7. “Pt-Catalyzed Enantioselective Cycloisomerization for the Synthesis of Planar-Chiral Ferrocene Derivatives”  
T. Shibata, N. Uno, T. Sasaki, K. S. Kanyiva  
*J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 6266-6272.
8. “Enantioselective synthesis of planar-chiral 1,11-dioxa[11]paracyclophane-derived phosphoramidites and their use as chiral ligands”  
M. Hazra, K. S. Kanyiva, T. Shibata  
*Tetrahedron: Asymmetry*, **2016**, *20-21*, 1081-1087.
9. “Construction of a Polycyclic Conjugated System Containing a Dibenzazepine Moiety by Cationic Au(I)-Catalyzed Cycloisomerization”  
M. Ito, R. Kawasaki, K. S. Kanyiva, T. Shibata  
*Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, *31*, 5234-5237.

10. “Raman study on pentacene: C60 bulk heterojunction films”

Y. Iwasawa, T. Sasaki, T. Shibata, Y. Furukawa  
*Vib. Spectrosc.*, **2016**, *84*, 133-138.

• 論説・総説

1. 「炭素－水素結合活性化を起点とする触媒的不斉合成」

柴田 高範

ファインケミカル、2016年、45巻、P6-14

• 招待講演

1. “Catalytic and Enantioselective Synthesis of Chiral Substituted Tribenzoheteropins by the Intermolecular Cycloaddition”

International Symposium on Pure and Applied Chemistry 2016, クチン (マレーシア)、2016年8月.

2. “Enantioselective Construction of Chiral Tribenzoheteropin Skeleton by the Rh-Catalyzed Cycloaddition”

International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals (C&FC) 2016, 台北 (台湾)、2016年11月。

3. “Enantioselective Construction of Chiral Tribenzoheteropin Skeleton by the Rh-Catalyzed Cycloaddition”

21st International Conference on Organic Synthesis (ICOS21), ムンバイ (インド)、2016年12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

## ボロン酸による D-fructose のセンシングのメカニズム

ボロン酸( $\text{RB}(\text{OH})_2$ )とジオール類( $\text{H}_2\text{L}$ )との反応の詳細な反応機構の解明の一貫として、本年度は、ボロン酸によるD-fructoseのセンシングのメカニズムを解明するために、フェニルボロン酸誘導体(フェニルボロン酸, 2-メチルフェニルボロン酸, 2-イソプロピルフェニルボロン酸, 及びベンゾオキサボロール)とD-fructoseの反応を速度論的に追跡し、詳細な解析を行った。

糖大過剰の擬一次の条件下で、いずれのボロン酸との反応においても、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、小さい変化で数十秒～数分で終わる遅い反応が観察された(Fig. 1)。

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が、遅い反応は糖の濃度にもpHにも依存性は見られなかったことから、速い反応はボロン酸と糖の分子間反応であり、遅い反応は分子内反応であることが示唆される。フェニルボロン酸及び2-メチルフェニルボロン酸の速い反応では、用いた緩衝剤による反応促進効果が観察されたが、他のボロン酸では観察されなかった。また、遅い反応の速度定数はボロン酸の2位の置換基のかさ高さの増大に伴って減少し、

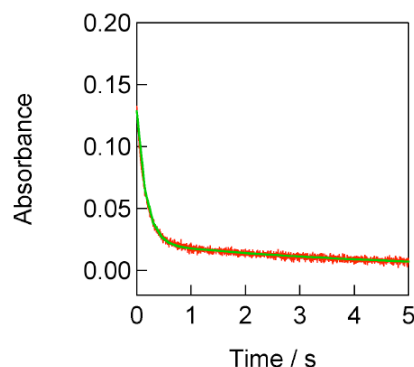
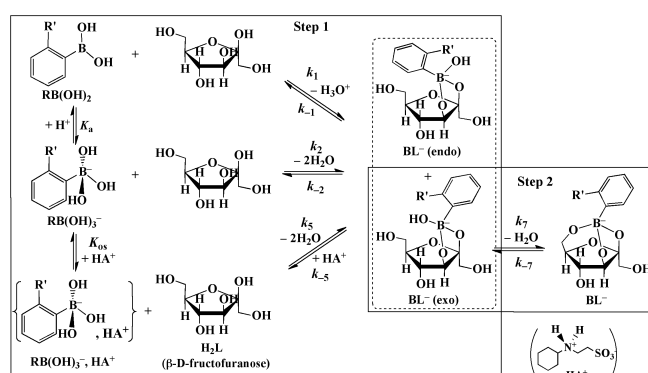


Fig. 1. Time-dependent absorbance measurements (monitored at 267 nm) for the reaction of  $\text{PhB}(\text{OH})_2$  with D-fructose in aqueous solution at 25.0 °C and  $I = 0.30 \text{ M}$ .  $C_B = 2.97 \text{ mM}$ ,  $C_L = 38.0 \text{ mM}$ , and  $\text{pH} = 8.60$ . CHES buffer (0.10 M) was used. The solid line is the best-fit curve drawn according to the biexponential equation.

$^1\text{H}$  NMRにより検出された二種類の反応生成物の比も2位の置換基のかさ高さとともに系統的に変化した。

NorrildとEggertの $^{13}\text{C}$  NMRの研究結果によれば、反応生成物はD-fructoseの5つの異性体のうち、 $\beta$ -D-fructofuranoseがボロン酸に二座で配位した2,3-二座配位錯体(*endo*体と*exo*体)と、三座で配位した2,3,6-三座配位錯体である。<sup>1)</sup> 本研究で観測された逐次反応は、速い反応が2,3-二座配位錯体を生成する分子間反応、遅い反応が2,3-二座配位錯体から2,3,6-三座配位錯体を生成する分子内反応と考えると上手く説明することができる。このことを確認するために、低温で遅い反応に伴う $^1\text{H}$  NMRスペクトルの経時変化を追跡した。その結果、速い分子間反応により二種類の2,3-二座配位錯体(*endo*体と*exo*体)が生成し、遅い分子内反応により*exo*体のみが2,3,6-三座配位錯体へ変化することが明らかとなった(Scheme 1)。

本研究は、ボロン酸と糖との反応機構を詳細に明らかにした初めての研究であり、*Chem. Eur. J.*の姉妹誌である*ChemistrySelect*の創刊号に掲載された。<sup>2)</sup>



Scheme 1. Reaction mechanism for the reaction of  $\text{R}'\text{PhB}(\text{OH})_2$  ( $\text{R}' = \text{H}, 2\text{-Me}, \text{and } 2\text{-}^i\text{Pr}$ ) with D-fructose in alkaline solution (step 1 consists of  $k_1$  and  $k_2$  pathways for  $\text{R}' = 2\text{-}^i\text{Pr}$ , and of  $k_1, k_2,$  and  $k_3$  pathways for  $\text{R}' = \text{H}$  and 2-Me).

- (1) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1996**, 2583-2588.
- (2) *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 5141-5151.

## 研究業績

### ・ 原著論文

1. “Detailed Mechanism of the Reaction of Phenylboronic Acid Derivatives with D-Fructose in Aqueous Solution: A Comprehensive Kinetic Study”,  
Yota Suzuki, Mika Shimizu, Takuya Okamoto, Tomoaki Sugaya, Satoshi Iwatsuki,  
Masahiko Inamo, Hideo D. Takagi, Akira Odani, and Koji Ishihara, *ChemistrySelect*,  
2016, 1, 5141-5151.

### ・ 国内学会発表

1. “Electron Transfer Reactions In Ionic Liquids”  
Takuya Mabe, Koji Ishihara, Masahiko Inamo, Hideo D. Takagi  
錯体化学会第 66 回討論会, 福岡, 2016 年 9 月 10 日.
2. “Studies On the Sluggish Electron Transfer Reactions Involving Cu(II)/(I)-[12]aneS<sub>4</sub> Complexes in Acetonitrile”  
Kazuki Sakadani, Atsutoshi Yamada, Takayoshi Suzuki, Koji Ishihara, Masahiko Inamo,  
Hideo D. Takagi  
錯体化学会第 66 回討論会, 福岡, 2016 年 9 月 11 日.
3. “糖類の定量を目的としたビピリジルボロン酸を有するルテニウム(II)錯体の合成”  
若林 寛之・寒川 雄太・菅谷 知明・石原 浩二  
錯体化学会第 66 回討論会, 福岡, 2016 年 9 月 10 日.
4. “ボロン酸部位を有するシクロメタレート型白金(II)錯体による D-Fructose の定量:配位子構造依存性の検討”  
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 66 回討論会, 福岡, 2016 年 9 月 10 日.
5. “フェニルビピリジンおよびピリジルボロン酸を有する発光性白金(II)錯体の合成と糖類への反応性の評価”  
金丸 知史・毛利 彰吾・菅谷 知明・石原 浩二  
錯体化学会第 66 回討論会, 福岡, 2016 年 9 月 11 日.
6. “ビピリジン配位子上にボロン酸基を有する発光性イリジウム(III)錯体の合成及びフッ化物イオンとの反応性の評価”  
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 66 回討論会, 福岡, 2016 年 9 月 11 日.
7. “種々のフェニルピリジン誘導体を有する Ir(III)ビピリジンジオール錯体の発光及び反応”  
鈴木 陽太・田部井 唯・菅谷 知明・石原 浩二  
錯体化学会第 66 回討論会, 福岡, 2016 年 9 月 11 日.

8. “カテコール部位を有する  $\beta$ -ジケトナトホウ素錯体の合成およびホウ酸に対する反応性の評価”  
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 66 回討論会, 福岡, 2016 年 9 月 11 日.
9. “フェニルボロン酸センサーによる D-fructose のセンシングのメカニズム”  
鈴木 陽太・菅谷 知明・岩月 聡史・稲毛 正彦・高木 秀夫・小谷 明・石原 浩二  
日本分析化学会第 65 年会, 札幌, 2016 年 9 月 14 日.
10. “緩衝剤 CHES が及ぼすボロン酸と D-ソルビトールの反応促進効果”  
増子 裕太・鈴木 陽太・菅谷 知明・岩月 聡史・稲毛 正彦・高木 秀夫・小谷 明・石原 浩二  
日本分析化学会第 65 年会, 札幌, 2016 年 9 月 14 日.
11. “オルトアミノメチルフェニルボロン酸と D-ソルビトールの反応及び反応に及ぼす緩衝剤の効果”  
林 祥太郎・田中 康揮・菅谷 知明・岩月 聡史・稲毛 正彦・小谷 明・高木 秀夫・石原 浩二  
日本分析化学会第 65 年会, 札幌, 2016 年 9 月 14 日.
12. “ボロン酸の反応に及ぼす pH 緩衝剤の影響”  
鈴木 陽太・菅谷 知明・岩月 聡史・稲毛 正彦・高木 秀夫・小谷 明・石原 浩二  
第 39 回溶液化学シンポジウム, つくば, 2016 年 11 月 10 日.
13. “4-ボロノフェニルピリジン配位子を持つ Ir(III)錯体の合成と D-fructose との反応性の評価”  
久保田 優衣・菅谷 知明・石原 浩二  
第 6 回 CSJ 化学フェスタ 2016, 東京, 2016 年 11 月 14 日.
14. “ボロン酸型糖センサーの反応メカニズムに関する基礎研究”  
鈴木 陽太・菅谷 知明・岩月 聡史・稲毛 正彦・高木 秀夫・小谷 明・石原 浩二  
第 6 回 CSJ 化学フェスタ 2016, 東京, 2016 年 11 月 15 日. (優秀ポスター発表賞受賞)
15. “オルトアミノメチルフェニルボロン酸と D-ソルビトールの反応への緩衝剤の効果”  
林 祥太郎・田中 康揮・菅谷 知明・岩月 聡史・稲毛 正彦・小谷 明・高木 秀夫・石原 浩二  
第 6 回 CSJ 化学フェスタ 2016, 東京, 2016 年 11 月 15 日.
16. “緩衝剤 CHES が及ぼすボロン酸と D-ソルビトールの反応促進効果”  
増子 裕太・鈴木 陽太・菅谷 知明・岩月 聡史・稲毛 正彦・高木 秀夫・小谷 明・石原 浩二  
第 6 回 CSJ 化学フェスタ 2016, 東京, 2016 年 11 月 15 日.
17. “フェニルビピリジンおよびピリジルボロン酸を有する発光性白金(II)錯体の合成と糖類への反応性の評価”  
金丸 知史・毛利 彰吾・菅谷 知明・石原 浩二  
第 6 回 CSJ 化学フェスタ 2016, 東京, 2016 年 11 月 15 日.

18. “ビピリジン配位子上にボロン酸基を有する発光性イリジウム(III)錯体の合成及びフッ化物イオンとの反応性の評価”  
高田 麻里・菅谷 知明・石原 浩二  
第6回 CSJ 化学フェスタ 2016, 東京, 2016年11月15日.
19. “カテコール部位を有する $\beta$ -ジケトナトホウ素錯体の合成およびホウ酸に対する反応性の評価”  
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6回 CSJ 化学フェスタ 2016, 東京, 2016年11月16日.
20. “ボロン酸部位を有するシクロメタレート型白金(II)錯体による D-Fructose の定量:配位子構造依存性の検討”  
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6回 CSJ 化学フェスタ 2016, 東京, 2016年11月16日.
21. “糖類の定量を目的としたルテニウム(II)錯体の合成と糖類との反応性の評価”  
若林 寛之・寒川 雄太・菅谷 知明・石原 浩二  
第6回 CSJ 化学フェスタ 2016, 東京, 2016年11月16日.
22. “5-ピリミジニルボロン酸の糖との反応の速度論的解析”  
渡邊 大祐・岩月 聡史・菅谷 知明・石原 浩二  
日本化学会第97春季年会, 横浜, 2017年3月16日.
23. “糖類の定量を指向したシクロメタレート型白金(II)錯体[Pt(C<sup>N</sup>)(acac)]の合成:発光特性と配位子の置換基との相関”  
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  
日本化学会第97春季年会, 横浜, 2017年3月17日.

#### ・ 学内研究助成

1. 特定課題基礎助成「ホウ素定量のための低スピン型 Fe(II)錯体試薬の創製」(石原浩二, 平成28年度)
2. 特定課題B研究助成「有機ボロン酸およびボロン酸金属錯体による糖類の定量-基礎研究とその実践的応用-」(石原浩二, 平成28年度)

## 分子生物学研究室（寺田研究室）

### ●研究レビュー

#### I ヒト Cep169・新規中心体タンパク質の機能解析

##### 1) Cep169 の単離と基礎的な解析：

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 $\gamma$ 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)<sub>x</sub>(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：

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** : 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。

**4) Cep169 の繊毛形成調節制御** : Cep169 は、中心小体の distal end 側に Cep97 と CP110 とともに共局在することが確認された。Cep169 はこの部位に、繊毛抑制因子である、Cep97 と CP110 をアンカーさせる足場タンパク質として機能していることが明らかになった。

**5) Cep169 の細胞遊走能における機能解析** : RPE1 細胞等の細胞運動の高い細胞において、Cep169 の発現抑制を行うと、細胞は運動能を失い、静止した状態になる。この時、時間空間的な focal adhesion の消失が起きないことが運動能の消失と細胞の運動の方向性 (極性) の消失の原因であることが示唆された。さらに、Cep169 の発現抑制では、微小管の伸張速度や距離に

おいて対照と比較して有意に低下していたことから、Cep169 は微小管の安定化を通して、微小管を介した focal adhesion の消失に関連したシグナルを送っている可能性が示唆された。

**6) 紡錘体軸形成における Cep169 の機能解析** : HeLa 細胞で Cep169 の発現抑制を行うと、分裂期紡錘体軸の配向異常が観察された。分裂期紡錘体軸を重心 (centering) と角度 (angle) から測定したところ、以下の知見が明らかになった。Cep169 は微小管結合ドメインを介して、星状体微小管安定化を行い、紡錘体軸の centering の調整を行っていること、さらに、+Tip として、angle の調整を行っていることが明らかになった。

## II ハダカデバネズミ cDNA ライブラリーを用いた新規がん抑制遺伝子の探索

ハダカデバネズミは長寿動物であるとともに、細胞レベルでも、強いがん耐性の性質を持つことが知られている。ハダカデバネズミが持つがん耐性の原因を明らかにする目的で、ハダカデバネズミ cDNA ライブラリーを作製し、Ras でがん化した NIH3T3 (DT) 細胞に導入し、Flat Reversion assay や Low Serum Enrichment assay によって、がん抑制活性を持つ遺伝子を単離した。その中には、既にごがん抑制遺伝子として報告されている Connexin32 などが含まれていたが、報告のない、転写因子である Zfp1 やリボソーマルタンパク質の Rrlp0 などが単離された。

**III 新規 scFV 抗体ライブラリー-の作製とスクリーニング** : scFV は IgG 抗体の重鎖と軽鎖の可変領域をリンカーペプチドで結合したもので、マウス scFV を作製し、これをレンチウイルスベクター pINDUCER に導入し、ドキシサイクリンで細胞中で誘導できるタイプの発現型ライブラリーを作製した。その結果、124.5 万個クラスの複雑度を持つライブラリーの作製に成功した。このライブラリーをレンチウイルス化し、U2OS 細胞に感染させ導入したところ、小胞体ストレス (ブレフェルジン A) の細胞死に対して抵抗性を示す scFV が、95 クローン単離され、そのうち、擬陽性チェックを通過したものが 3 クローン得られ

た。これらの scFV を細胞から回収し、2 次スクリーニングを行った。2 次スクリーニング通過したものの分子標的を決定する。

**IV 小胞体ストレス応答における細胞死亢進タンパク質・CDIP の翻訳制御機構** : CDIP は動物細胞で細胞死を誘導するタンパク質として同定され、p53 によって転写誘導されていることが報告されている。しかし、小胞体ストレス応答では、転写レベルではなく翻訳レベルで CDIP が調節を受けていることが明らかになった。さらに、5' UTR が翻訳制御に重要な領域であることも明らかになった。

## 研究業績

### ●国内講演

PP2A 阻害因子・SET/Taf1beta による動原体における二方向性接続の制御機構

浅井 裕一郎<sup>1</sup>、渡辺 篤史<sup>1</sup>、福地 航<sup>1</sup>、松村 理恵子<sup>1</sup>、寺田 泰比古<sup>1</sup> (<sup>1</sup>.早大・院先進理工・化学・生命化学)、横浜、分子生物学会総会、2016 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, BBRCA, BBRCB 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）プロコラーゲン特異的分子シャペロン HSP47 の機能

Heat-shock protein 47 (HSP47) はプロコラーゲン特異的分子シャペロンであり、少なくとも哺乳類ではコラーゲンの生合成に必須であることが知られている。本研究では、HSP47 が高温で発現量が増加する「熱ショックタンパク質」であることに着目し、HSP47 が、高温で不安定となるコラーゲン 3 重らせん構造を安定化するという仮説の検証を試みた。

*Hsp47* ノックアウト細胞を 37°C で培養すると、コラーゲンの線維沈着量の減少や、小胞体内での蓄積といった異常が観察された。この細胞を低温（33°C）で培養することで、これらの異常は解消された（図 1）。また、37°C で観察されたコラーゲンの過剰な翻訳後修飾は、33°C ではほぼ正常なレベルに戻った。これらの結果から、低温培養は HSP47 のシャペロン機能を代替することが示され、上記の仮説が実証された。

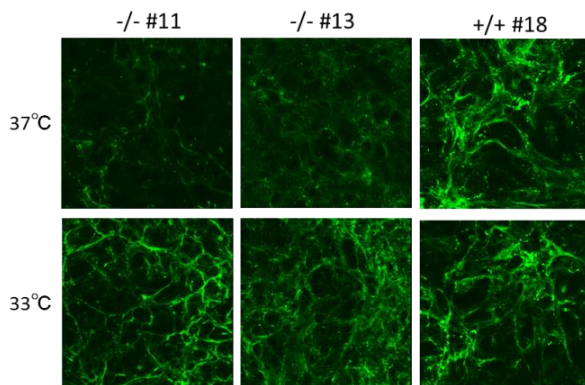


図 1. *hsp47*<sup>-/-</sup>細胞のコラーゲン線維沈着量は 33°C 培養で正常化する。

### （２）人工コラーゲン材料の加工と機能付与に関する研究

当研究室では、システイン残基間のジスルフィド結合によって、コラーゲン様 3 重らせんペプチドをポリマー化させ水和ゲルを作成することに成功した。これまでに、このポリマーを形成するペプチドの内部にインテ

グリンのリガンドとなる細胞接着性配列を組み込むことで、細胞培養基材として応用できることを示してきた。

現在、医療材料としての新たな応用法として、生体埋め込み材料としての有用性を検討している。このペプチドゲルは乾燥・再水和を経て透明度の高いシートへと加工することができる（図 2）。さらに、システイン残基の数を変更することによってゲルの硬さを自在に変えられることが分かった。これによって生分解性を制御することも可能である。このペプチド性コラーゲン様マテリアルは、術後の摘出手術や長期にわたる経過観察を必要としない機能性医療材料として期待できる。また、薬物を混ぜ込むことによって、徐放性薬剤として応用できる可能性がある。

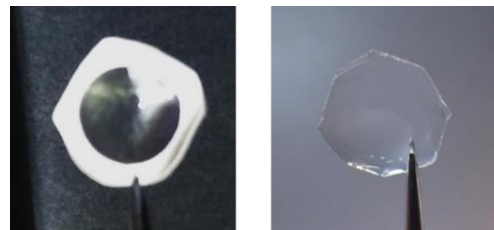


図 2. ペプチドゲルを乾燥させたシート（左）と再水和させたゲルシート（右）

### （３）コラーゲン様ペプチドの遺伝子組換え産生の試み

コラーゲン様の 3 重らせん構造をとるペプチドは、上述（２）のような人工コラーゲンを始めとしたバイオマテリアルへの応用が期待されている。これらはこれまで、主に化学合成によって調製されてきたが、実用化に向けたスケールアップと合成コストの面で問題がある。当研究室では、大腸菌を宿主とした遺伝子組み換え法により、簡便かつ迅速にコラーゲン様の 3 重らせんペプチドを産生することに成功した。またこの方法で産生したものは純度が高く、精製が容易であった。今後実用的な生産法とするために、収量向上のための検討を行う。

## 研究業績など

### ● 原著論文

1. “Cellular uptake of IgG using collagen-like cell-penetrating peptides”  
R. Masuda, K. Yamamoto, and T. Koide  
*Biol. Pharm. Bull.*, **39**, 130-134 (2016).
2. “Fecal excretion of orally administered collagen-like peptides in rats: contribution of the triple-helical conformation to their stabilities”  
T. Koide, N. Yamamoto, K.B. Taira, and H. Yasui  
*Biol. Pharm. Bull.*, **39**, 135-137 (2016).
3. “Collagen-like antimicrobial peptides”  
R. Masuda, M. Kudo, Y. Dazai, T. Mima, and T. Koide  
*Biopolymers (Peptide Science)*, **106**, 453-459 (2016).

### ● 招待・依頼講演

1. 「コラーゲンの構造・機能を模倣するペプチドのエンジニアリングとその応用」  
第4回 MatriCell フォーラム(東京), 2016年9月4日.

### ● 受賞

1. 市瀬慎一郎  
第48回結合組織学会学術大会 Young Investigator Award

### ● 競争的資金

1. 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)
2. 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)
3. 京都大学再生医科学研究所 平成28年度共同研究課題「コラーゲン分子上の特異な配列を認識するアダマールの取得と再生医学への応用」(代表)
4. 公益財団法人コスメトロジー研究奨励財団 第27回研究助成「特異的に生体コラーゲンに結合するペプチドの分子設計・合成と応用」(代表)

### ● 学内研究助成

1. 特定課題 B 「人工コラーゲン様マトリックスを用いた細胞組織構造構築原理の解明」(代表)
2. 特定課題 B 「3重らせんペプチドスキャフォールドを利用した中分子創薬」(代表)
3. 2016年度三菱マテリアルー理工学術院研究助成「幹細胞培養基材を目指した高機能人工コラーゲン様ペプチドマテリアルの開発」(代表) 市瀬慎一郎

研究レビュー

（1）海洋無脊椎動物の採集

瀬戸内海，長崎県壱岐市，五島市，熊本県牛深市，鹿児島県指宿市，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），棘皮動物（ナマコ），軟体動物（ウミウシ）を中心に海洋無脊椎動物計108 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．



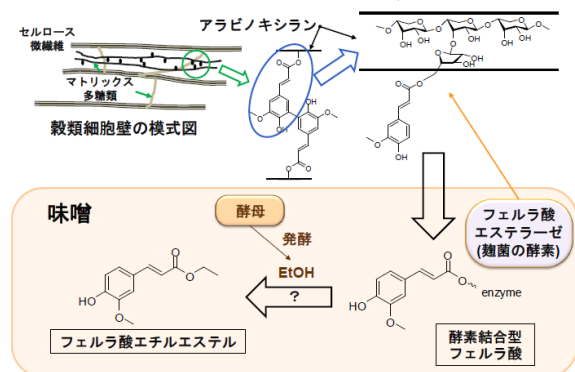
航海での風景

（2）医学・栄養学との連携による日本食の評価

日本食の食材に含まれる抗ストレス機能性成分を探索し，その構造を明らかにするとともに，動物モデルを用いた系における作用を詳細に検討することで，日本食がストレスに与える影響の評価を行った．ここでは，エピジェネティックな遺伝子発現制御機構（スイッチング機構）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 221 の食材について抽出し，抽出物をさらに分画することで，合計 1201 のスクリーニング用の画分を調製した．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，その上昇がうつ症状との関連性が指摘されているヒストン4の5番目のリシン残基のアセチル化修飾（H4K5ac）レベルを下げる活性を見出した．そこで活性を示した味噌から活性本体を単離・構造決定したところ，フェルラ酸エチルエステル FAEE（であると同定できた．フェルラ酸はサプリメントとして用いられているが，われわれは，これがエチルエステルとなることで活性が大きく上がること，また FAEE は味噌の発酵過程によってはじめて形成される，味噌特有の機能性成分であることを明らかにできた．なお，FAEE は動物モデルを用いた *in vivo* 評価系においても顕著な抗うつ作用を示した．



## 論文・総説・その他

### ● 原著論文

1. Arai, D.; Kataoka, R.; Otsuka, S.; Maruki-Uchida, H.; Sai, M.; Ito, T.; Nakao, Y. Piceatannol is superior to resveratrol in promoting neural stem cell differentiation into astrocytes. *Food Funct.* 7, 4432-4441, (2016). DOI: 10.1039/c6fo00685j
2. Iwata, T.; Otsuka, S.; Tsubokura, K.; Kurbangalieva, A.; Arai, D.; Fukase, K.; Nakao, Y.; Tanaka, K. One-pot evolution of ageladine A via bio-inspired cascade towards selective modulators of neuronal differentiation. *Chem. Eur. J.* 22, 14707-14716, (2016). DOI: 10.1002/chem.201602651
3. Fumiyama, H.; Sadayuki, T.; Osada, Y.; Goto, Y.; Nakao, Y.; Hosokawa, S. Synthesis and Anti-leishmanial Activity of the Core Structure of Cristaxenicin A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 26, 4355-4357, (2016). DOI: 10.1016/j.bmcl.2016.06.061
4. Nakaoka, S.; Sasaki, K.; Ito, A.; Nakao, Y.; Yoshida, M. A Genetically Encoded FRET Probe to Detect Intranucleosomal Histone H3K9 or H3K14 Acetylation Using BRD4, a BET Family Member. *ACS Chem. Biol.*, 11, 729-733, (2016). DOI: 10.1021/cb501046t

### ● 学会発表

1. 大塚悟史, 岩田隆幸, 坪倉一輝, 新井大祐, 田中克典, 中尾洋一, 『海洋天然化合物ageladine A誘導体のin vitro神経分化調節活性および作用メカニズムの解析』, 第39回日本分子生物学会年会, 横浜, 2016年11月30日-12月2日.
2. 相馬里奈, 神平梨絵, 山下潤, 新井大祐, 中尾洋一, 『海洋無脊椎動物由来心筋分化誘導活性物質の探索』, 第39回日本分子生物学会年会, 横浜, 2016年11月30日-12月2日.
3. 波多野絢香, 杉江啓太, 新井大祐, 木村宏, 中尾洋一, 『味噌由来フラボノイド化合物のヒストン修飾に対する作用解析』, 第39回日本分子生物学会年会, 横浜, 2016年11月30日-12月2日. 第39回日本分子生物学会年会, 横浜, 2016年11月30日-12月2日.
4. 福島弘之, 前島寛, 魚崎英毅, 松尾武彦, 吉田将人, 恩田勇一, 鈴木淳, 藤野雄太, 増田裕一, 八田知久, 夏目徹, 神平梨絵, 坂本匠, 新井大祐, 堀越直樹, 鯨井智也, 胡桃坂仁志, 伏谷伸宏, 土井隆行, 山下潤, 中尾洋一, 『海洋シアノバクテリア由来の心筋分化誘導活性物質』, 第58回天然物化合物討論会, 仙台, 2016年9月15日.
5. 坪倉一輝, Kenward Vong, 中尾洋一, 田中克典, 『糖鎖クラスターを触媒キ

- キャリアとした生体内触媒反応』, 第35回日本糖質学会年会, 高知, 2016年9月1-3日.
6. 新井大祐, 片岡亮佑, 大塚悟史, 川村緑, 内田裕子, 齋政彦, 伊藤建比古, 中尾洋一, 『ピセアタンノールは神経幹細胞からアストロサイトへの分化を促進する』, 日本ポリフェノール学会, 東京, 2016年8月4-5日.
  7. 池田昂太郎, 『海洋由来のヒストン修飾制御活性化合物の探索』, 第51回天然物化学談話会, 新潟, 2016年7月6-8日.
  8. 大塚悟史, 『海洋由来天然物Ageladine A誘導体の神経分化制御活性に関する研究』, 第51回天然物化学談話会, 新潟, 2016年7月6-8日.
  9. 中村文彬, 『加計呂麻島産シアノバクテリアに含まれる環状ペプチド性化合物の研究』, 第51回天然物化学談話会, 新潟, 2016年7月6-8日.
  10. 町田光史, 『タツナミガイから単離した新規ジテルペンdolabelol Aの構造』, 第51回天然物化学談話会, 新潟, 2016年7月6-8日.
  11. 坪倉一輝, 『糖鎖クラスターを用いた生体内金属触媒反応の開発』, 第51回天然物化学談話会, 新潟, 2016年7月6-8日.
  12. 中村文彬, 前島寛, 川村緑, 沖野龍文, 中尾洋一, 『加計呂麻島産シアノバクテリアに含まれる環状ペプチドの構造と活性』, 第11回化学生態学研究会, 函館, 2017年7月1-2日.
  13. 町田光史, 松本拓郎, 中尾洋一, 『熊本県産タツナミガイ *Dolabella auricularia* から得られた新規ハロゲン化ジテルペンの構造』, 第11回化学生態学研究会, 函館, 2017年7月1-2日.
  14. 中村文彬, 中尾 洋一, 『加計呂麻島産シアノバクテリアに含まれる環状ペプチドの構造と活性』, 第30回海洋生物活性談話会, 鳥取, 2016年5月14日.
  15. 坂本匠, 中尾洋一, 『ミクロネシア産海綿からの抗多剤耐性緑膿菌活性物質の探索』, 第30回海洋生物活性談話会, 鳥取, 2016年5月14日.
  16. 親泊安基, 町田光史, 中尾洋一, 『日本産およびイタリア産海綿二次代謝産物のLC-MS解析の比較』, 第30回海洋生物活性談話会, 鳥取, 2016年5月15日.
  17. 町田光史, 松本拓郎, 中尾洋一, 『タツナミガイから単離した新規セスキテルペンの構造』, 第30回海洋生物活性談話会, 鳥取, 2016年5月15日.
  18. 坪倉一輝, Kenward Vong, 中尾洋一, 田中克典, 『生体内合成化学治療: 糖鎖クラスターを利用した生体内触媒反応の開発』, 分子システム研究第5回春季研究会, 静岡, 2016年5月13-14日.
  19. 中村文彬, 前島寛, 中尾洋一, 『海洋シアノバクテリアからの新規環状ペプチドの単離と構造決定』, 日本化学会第96春季年会, 京都, 2016年3月26日.
  20. 町田光史, 中尾洋一, 『熊本県産タツナミガイ *Dolabella auricularia* から得ら



れた新規ハロゲン化ジテルペンの構造』, 日本化学会第96春季年会, 京都, 2016年3月24日.

21. 坪倉一輝, Kenward Vong, 中尾洋一, 田中克典, 『金を活性化剤とする水中でのアミド結合形成反応の開発』, 日本化学会第96春季年会, 京都, 2016年3月24-27日.
22. 大塚悟史, 『神経分化制御活性を有する天然物Ageladine A誘導体』, 新学術領域研究「天然物ケミカルバイオロジー～分子標的と活性制御～」地区ミニシンポジウム, 東京, 2016年3月8日.

### ● 特許

1. 発明の名称: フェルラ酸誘導体含有組成物及びその製造方法, 出願日: 平成28年10月31日, 発明者: 中尾洋一, 塩田邦郎, 新井大祐, 中村文彬, 松原英祐, 本多芳孝, 菊水健史, 出願番号: 特願 2016-213183, 出願人: 学校法人早稲田大学, 一般社団法人中央味噌研究所, 学校法人麻布獣医学園.
2. 発明の名称: 白血病幹細胞のニッチ形成抑制活性を有する海洋生物由来の化合物及び組成物, 出願日: 平成28年1月13日, 発明者: 中尾洋一, 浅野茂隆, 新井大祐, 加勢友香梨, 下本哲平, 出願番号: 特願 2016-004523, 出願人: 学校法人早稲田大学.

### ● 招待講演

1. 中尾洋一, 『既知天然化合物の再発見』, 天然物化学の新展開, 静岡, 2016年11月25日.
2. 中尾洋一, 『発酵食品とエピゲノム情報』, 第102回 醸造調味食品セミナー, 日本醸造協会会館 (東京), 2016年7月14日.

### ● 受賞

1. 第58回天然有機化合物討論会奨励賞, 『海洋シアノバクテリア由来の心筋分化誘導活性物質』 (京大 CiRA との共同研究), 仙台, 2016年9月.

### ● 競争的資金

1. 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)
2. 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)
3. 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)

- **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, 2016B-181, 平成 28 年度)

- **その他**