

アクティビティレポート 2020

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
招聘研究員	土屋 莊次
招聘研究員	大江 親臣
名誉研究員	高橋 博彰

電子状態理論研究室

教授	中井 浩巳
次席研究員 (研究院講師), さきがけ研究員	清野 淳司 2020年9月まで
次席研究員 (研究院講師)	五十幡 康弘
次席研究員 (研究院講師)	西村 好史
次席研究員 (研究院講師)	小野 純一
助教	藤波 美起登
助手/学振特別研究員 (DC1)	浦谷 浩輝
客員主任研究員	河東田 道夫

光物理化学研究室

教授	井村 考平
講師 (任期付)	今枝 佳祐 2020年9月まで
助手	香村 惟夫 2020年3月まで
助手	神保 敦子

有機化学部門

化学合成法研究室

教授	中田 雅久
助教	關根 大介

化学合成法研究室 (山本研究室)

准教授 (任期付)	山本 佳奈
-----------	-------

機能有機化学研究室

教授	鹿又 宣弘
招聘研究員	小川 熟人

反応有機化学研究室

教授	柴田 高範
准教授 (任期付) (国際理工学センター)	

Kyalo Stephen Kanyiva 2020年10月まで

講師 (任期付)	伊藤 守	2020年9月より
日本学術振興会特別研究員(DC2)	高野 秀明	2020年3月まで

無機・分析化学部門

無機反応化学研究室

教授	石原 浩二
招聘研究員	岩月 聡史
招聘研究員	菅谷 知明
日本学術振興会特別研究員 (DC2)	鈴木 陽太

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
助手	藤井 一徳
次席研究員 (研究員講師)	増田 亮
研究助手	市瀬 慎一郎
招聘研究員	能勢 博

ケミカルバイオロジー研究室

教授	中尾 洋一
講師 (任期付)	新井 大祐
客員上級研究員 (研究院教授)	塩田 邦郎
次席研究員 (研究院講師)	町田 光史
名誉研究員	浅野 茂隆
招聘研究員	伏谷 伸宏
招聘研究員	高橋 豊
招聘研究員	大塚 悟史
招聘研究員	神平 梨絵

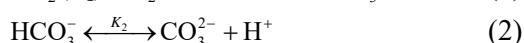
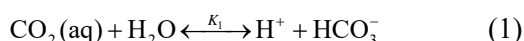
構造化学研究室（古川研究室）

研究レビュー

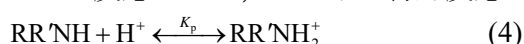
(1) ^{13}C NMR による CO_2 /アミン水溶液におけるカルバメート加水分解反応に関する研究

化石燃料を燃焼してエネルギーを得る際に発生する CO_2 気体は、地球温暖化の原因物質として気候変動をもたらし、多くの災害が発生している。このような気候変動を防ぐために、 CO_2 を回収し、回収した CO_2 を燃料に変換すること（カーボンリサイクル）が研究されている。 CO_2 回収液として実用化もされているアミン水溶液に関して、より高性能な回収液を開発することを目的に、 CO_2 とアミンの反応を研究した。

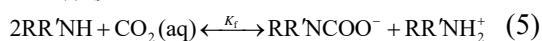
1 級または 2 級アミン水溶液中では以下の反応が起こる。



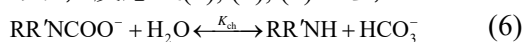
アミンの反応として、プロトン付加反応：



があり、反応式(1)と(4)から、 CO_2 気体は HCO_3^- として回収液中に蓄えられる。もう一つのアミン固有の反応として、カルバメート生成反応：



があり、反応式(1)、(4)、(5)から、



と表され、多くの既報ではこのカルバメート加水分解反応式が用いられている。

本研究では、図 1 に示した 4 種類のアミンを対象として、 ^{13}C NMR 分光測定（逆ゲート付プロトンデカップリング法）と平衡解析から、アミン固有な反応(4)と(6)の平衡定数と反応ギブスエネルギー、平衡定数の温度変化から反応エンタルピーを求めた。

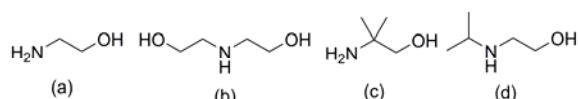


図 1 (a) MEA; (b) DEA; (c) AMP; (d) IPAE

まず 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80 °C において電位差滴定法で各アミンの $\text{p}K_a$ を測定し、その値から K_p を求めた。 $\ln K_p$ を $1/T$ に対してプロットとし、直線の傾きと切片から ΔH_p° と ΔS_p° を求めた。

^{13}C NMR スペクトルを 298, 303, 308, 313, 318 K で測定した（図 2）。 ^{13}C NMR 測定では、 H^+ の交換反応速度が速いため、 $\text{RR}'\text{NH}$ と $\text{RR}'\text{NH}_2^+$ 、 HCO_3^- と CO_3^{2-} の信号が 1 本になって観測される。NMR 測定から、各温度において、 $[\text{RR}'\text{NH}] + [\text{RR}'\text{NH}_2^+] = c_1$ と $[\text{HCO}_3^-] + [\text{CO}_3^{2-}] = c_2$ を求めた。これらの値と $K_1, K_2, K_w, K_p, [\text{RR}'\text{NCOO}^-]$ の値から $[\text{H}^+]$ を変数とする方程式を導くことができ、この方程式を繰り返し法により解いて、 $[\text{H}^+]$ の値を求め、その後、すべての化学種の濃度を求め、平衡定数を計算した。 $\ln K_{ch}$ を $1/T$ に対してプロットし、直線の傾きと y 切片から、 ΔH_{ch}° と ΔS_{ch}° を得た。

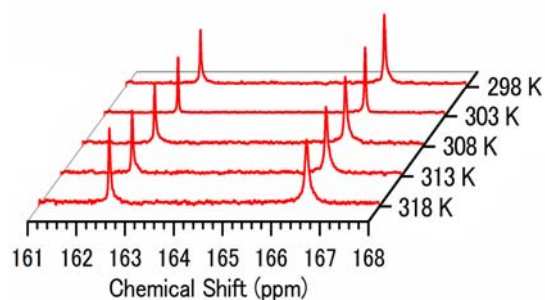
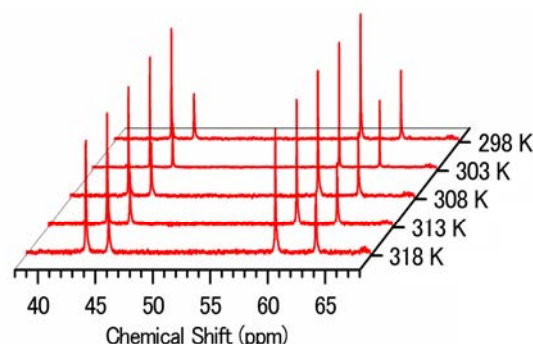


図 2 ^{13}C NMR スペクトルの温度変化

求めた ΔG_{ch}° と ΔH_{ch}° を表 1 に示した。AMP と IPAE は立体障害アミンとよばれ、カルバメートが不安定であることが知られている。 ΔG_{ch}° は負となり、このことを実証した。また、カルバメートの加水分解反応は吸熱反応であることが分かった。

表 1 ΔG_{ch}° と ΔH_{ch}°

アミン	ΔG_{ch}° (kJ/mol)	ΔH_{ch}° (kJ/mol)
MEA	9.9 ± 0.1	27 ± 4
AMP	-5.6 ± 0.1	19 ± 4
DEA	3.4 ± 0.1	19 ± 2
IPAE	-4.8 ± 0.1	20 ± 2

研究業績

● 原著論文

1. "Near-Infrared Resonance Stimulated Raman study of Short-Lived Transients in PTB7 Films"
T. Takaya, I. Enokida, Y. Furukawa, and K. Iwata
Vib. Spectrosc., **106**, 103011 (2020).
DOI: 10.1016/j.vibspec.2019.103011
2. "Structural Study on Graphene-Based Particles Prepared from Old Coconut Shell by Acid-Assisted Mechanical Exfoliation"
M. A. Baqiya, A. Y. Nugraheni, W. Islamiyah, A. F. Kurniawan, M. M. Ramli, S. Yamaguchi, Y. Furukawa, S. Soontaranon, E. G. R. Putra, Y. Cahyono, Risdiana, and Darminto
Advanced Power Technology, **31**, 2072–2078 (2020).
DOI:10.1016/j.appt.2020.02.039
3. "Introduction of Na⁺ in Reduced Graphene Oxide Prepared from Coconut Shells and Its Magnetic Properties"
Ristiani, D., Asih, R., Puspitasari, N. S., Baqiya, M. A., Risdiana, Kato, M., Koike, Y., Yamaguchi, S., Furukawa, Y. and Darminto
IEEE Transactions on Magnetism, **56**(7), 1–6 (2020).
DOI: 10.1109/TMAG.2020.2994175

参考論文

1. "¹³C NMR Study on Carbamate Hydrolysis Reactions in Aqueous Amine/CO₂ Solutions"
S. Wada, T. Kushida, H. Itagaki, T. Shibue, H. Kadowaki, J. Arakawa, and Y. Furukawa
Int. J. of Greenh. Gas Control, **104**, 103175 (2021).
DOI: 10.1016/j.ijggc.2020.103175.

● 総説, プロシーディングス, 単行本など

1. "Inorganic-Organic Hybrid Perovskite Solar Cells Fabricated with Additives"
Y. Furukawa, S. Ikawa, H. Kiyohara, Y. Sendai, and A. Bahtiar
Proceedings of 4th Padjadjaran International Physics Symposium (PIPS2019)
Key Engineering Materials, Vol. 860, 3–8 (2020)
DOI: 10.4028/www.scientific.net/KEM.860.3

● 国内学会発表

1. アミン CO₂ 吸収法における再生熱予測のための熱力学モデルの構築
櫛田隆之, 松永真太郎, 古川行夫
化学工学会第 51 回秋季大会 (WEB 開催, 2020 年 9 月 24 日～26 日)

2. ^{13}C -NMR 分光による非水系アミン CO_2 吸収剤の熱力学研究
松永真太郎, 櫛田隆之, 古川行夫
化学工学会第 51 回秋季大会 (WEB 開催, 2020 年 9 月 24–26 日)
3. ホルムアミジニウム臭化鉛ペロブスカイトのラマンスペクトル
清原華子, 古川行夫
2020 年日本分光学会年次講演会 (WEB 開催, 2020 年 10 月 26–28 日)

● プロジェクト

1. 重点領域研究「革新的エネルギー・ハーベスティングに向けた材料・デバイス技術の価値創造型研究開発」(分担)
アンビエントロニクス研究所
2. JSPS 研究拠点形成事業 A. 先端拠点形成型「IoT 社会を実現するマルチ環境発電材料・デバイス国際研究拠点形成」(分担)

電子状態理論研究室（中井研究室）

研究レビュー

(1) 量子的分子動力学シミュレーション

当研究室では独自の分割統治密度汎関数強束縛分子動力学(DC-DFTB-MD)法を開発してきた。本研究では、「富岳」などの超並列環境で高効率なシミュレーションを実行するためのアルゴリズム開発を行った[15]([図 1](#))。また、メタダイナミクスの結果から効率的に自由エネルギー表面を得るための理論も開発した[13]。この手法を用いて、 γ - $\text{Al}_2\text{O}_3(100)$ 表面上での有機分子の拡散[8]およびバクテリオロドプシン(BR)における第一段階のプロトン移動[21]([図 2](#))を解析した。

15. *J. Comput. Chem.*, **41**, 1759 (2020).
13. *Chem. Phys. Lett.*, **751**, 137384 (2020).
8. *ACS Omega*, **5**, 6862 (2020).
21. *J. Phys. Chem. B*, **124**, 8524 (2020).

(2) 大規模励起状態ダイナミクス

上記(1)の手法を励起状態ダイナミクスに展開するために、長距離補正(LC)型[7]およびスピントリップ型[10]の時間依存(TD)DFTB手法を開発した。また、ポテンシャル超曲面間での非断熱遷移を考慮した手法に発展させた[19,23]([図 3](#))。この手法を用いて、ペロブスカイト太陽電池の光励起直後の電荷分離過程を解析した[18]。

7. *J. Chem. Theory Comput.*, **16**, 2369 (2020).
10. *J. Comput. Chem.*, **41**, 1538 (2020).
19. *J. Chem. Phys.*, **152**, 224109-1-14 (2020).
23. *J. Chem. Theory Comput.*, **16**, 7299 (2020).
18. *J. Phys. Chem. Lett.*, **11**, 4448 (2020).

(3) 単参照理論に基づく静的電子相関法

実用的な量子化学計算法として未解決な問題が、結合の生成・開裂や擬似縮退系にみられる静的電子相関の取り扱いである。当研究室では昨年、有限温度形式による比較的簡便な静的電子相関を開発した。本研究では、さらに励起状態理論に発展させた[20]。

20. *J. Chem. Phys.*, **152**, 244111 (2020).

(4) 機械学習を用いた反応予測と溶媒最適化

近年、機械学習が化学分野の研究に積極的に取り入れられている。本研究では、有機化学反応に対する反応予測[9]および脱カルボニルエーテル化反応に対する溶媒選択[14]に関して、機械学習スキームを提案した。

9. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **93**, 685 (2020).
14. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **93**, 841 (2020).

(5) 機械学習型運動エネルギー汎関数・電子相関モデル

当研究室では機械学習を用いた運動エネルギー汎関数および電子相関モデルを提案してきた。本研究では、機械学習型運動エネルギー汎関数を用いた軌道非依存型密度汎関数(OFDFT)計算手法を開発した[12]。また、機械学習型電子相関モデルは、より実用性を高めるために凍結内殻近似を導入した[22]。

12. *Chem. Phys. Lett.*, **748**, 137358 (2020).
22. *J. Chem. Phys.*, **153**, 184108 (2020).

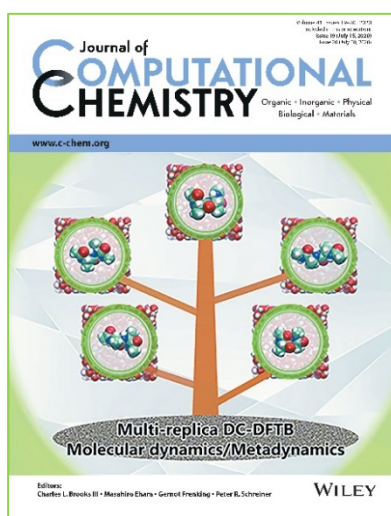


図 1. 超並列 DC-DFTB-MD/MTD



図 2. BR 中のプロトン移動ダイナミクス



図 3. 非断熱シミュレーション

研究業績

• 原著論文(査読あり)

1. “The important role of N_2H formation energy for low-temperature ammonia synthesis in an electric field”,
K. Murakami, Y. Tanaka, R. Sakai, K. Toko, K. Ito, A. Ishikawa, T. Higo, T. Yabe, S. Ogo, M. Ikeda, H. Tsuneki, H. Nakai, Y. Sekine,
Catal. Today, **351**, 119-124 (2020). (DOI: [10.1016/j.cattod.2018.10.055](https://doi.org/10.1016/j.cattod.2018.10.055))
(SI: Sydney Catal Symposium 18)
2. “Quantum mechanical molecular dynamics simulations of polaron formation in methylammonium lead iodide perovskite”,
H. Uratani, C-P. Chou, H. Nakai,
Phys. Chem. Chem. Phys., **22** (1), 97-106 (2020). (DOI: [10.1039/C9CP04739E](https://doi.org/10.1039/C9CP04739E))
(PCCP 2019 HOT Article)
3. “Heteroatom doping effects on interaction of H_2O and CeO_2 (111) surfaces studied using density functional theory: Key roles of ionic radius and dispersion”,
K. Murakami, S. Ogo, A. Ishikawa, Y. Takeno, T. Higo, H. Tsuneki, H. Nakai, Y. Sekine,
J. Chem. Phys., **152** (1), 014707-1-7 (2020). (DOI: [10.1063/1.5138670](https://doi.org/10.1063/1.5138670))
4. “Large-scale excited-state calculation using dynamical polarizability evaluated by divide-and-conquer based coupled cluster linear response method”,
T. Yoshikawa, J. Yoshihara, H. Nakai,
J. Chem. Phys., **152** (2), 024102-1-12 (2020). (DOI: [10.1063/1.5124909](https://doi.org/10.1063/1.5124909))
5. “Confined water-mediated high proton conduction in hydrophobic channel of a synthetic nanotube”,
K. Otake, K. Otsubo, T. Komatsu, S. Dekura, J. M. Taylor, R. Ikeda, K. Sugimoto, A. Fujiwara, Y. Nanba, T. Ishimoto, M. Koyama, C. Chou, A. Sakti, Y. Nishimura, H. Nakai, H. Kitagawa,
Nature Commun., **11**, 843-1-7 (2020). (DOI: [10.1038/s41467-020-14627-z](https://doi.org/10.1038/s41467-020-14627-z))
6. “Large-scale molecular dynamics simulation for ground and excited states based on divide-and-conquer long-range corrected density functional tight-binding method”,
N. Komoto, T. Yoshikawa, Y. Nishimura, H. Nakai,
J. Chem. Theory Comput., **16** (4), 2369-2378 (2020). (DOI: [10.1021/acs.jctc.9b01268](https://doi.org/10.1021/acs.jctc.9b01268))
7. “Agglomeration suppression of Fe-supported catalyst and its utilization for low-temperature ammonia synthesis in an electric field”,
R. Sakai, K. Murakami, Y. Mizutani, Y. Tanaka, S. Hayashi, A. Ishikawa, T. Higo, S. Ogo, H. Tsuneki, H. Nakai, Y. Sekine,
ACS Omega, **5** (12), 6846-6851 (2020). (DOI: [10.1021/acsomega.0c00170](https://doi.org/10.1021/acsomega.0c00170))
8. “Density-functional tight-binding study of carbonaceous species diffusion on (100)- γ - Al_2O_3 surface”,
A. W. Sakti, C.-P. Chou, H. Nakai,
ACS Omega, **5** (12), 6862-6871 (2020). (DOI: [10.1021/acsomega.0c00203](https://doi.org/10.1021/acsomega.0c00203))

9. “Quantum chemical reaction prediction method based on machine learning”,
M. Fujinami, J. Seino, H. Nakai,
Bull. Chem. Soc. Jpn., **93** (5), 685-693 (2020). (DOI: [10.1246/bcsj.20200017](https://doi.org/10.1246/bcsj.20200017))
10. “Spin-flip time-dependent density-functional tight-binding method for application to conical intersection”,
M. Inamori, T. Yoshikawa, Y. Ikabata, Y. Nishimura, H. Nakai,
J. Comput. Chem., **41** (16), 1538-1548 (2020). (DOI: [10.1002/jcc.26197](https://doi.org/10.1002/jcc.26197))
11. “Unveiling controlling factors of the S0/S1 minimum energy conical intersection (2): Application to penalty function method”,
M. Inamori, Y. Ikabata, T. Yoshikawa, H. Nakai,
J. Chem. Phys., **152** (14), 144108-1-11 (2020). (DOI: [10.1063/1.5142592](https://doi.org/10.1063/1.5142592))
12. “Orbital-free density functional theory calculation applying semi-local machine-learned kinetic energy density functional and kinetic potential”,
M. Fujinami, R. Kageyama, J. Seino, Y. Ikabata, H. Nakai,
Chem. Phys. Lett., **748**, 137358-1-5 (2020). (DOI: [10.1016/j.cplett.2020.137358](https://doi.org/10.1016/j.cplett.2020.137358))
13. “Weighted histogram analysis method for multiple short-time metadynamics simulations”,
J. Ono, H. Nakai,
Chem. Phys. Lett., **751**, 137384-1-7 (2020). (DOI: [10.1016/j.cplett.2020.137384](https://doi.org/10.1016/j.cplett.2020.137384))
14. “Solvent selection scheme using machine learning based on physi-cochemical description of solvent molecules: Application to cyclic organometallic reaction”,
M. Fujinami, H. Maekawara, R. Isshiki, J. Seino, J. Yamaguchi, H. Nakai,
Bull. Chem. Soc. Jpn., **93** (7), 841-845 (2020). (DOI: [10.1246/bcsj.20200045](https://doi.org/10.1246/bcsj.20200045))
15. “Hierarchical parallelization of divide-and-conquer density functional tight-binding molecular dynamics and metadynamics simulations”,
Y. Nishimura, H. Nakai,
J. Comput. Chem., **41** (19), 1759-1772 (2020). (DOI: [10.1002/jcc.26217](https://doi.org/10.1002/jcc.26217))
(Journal Cover)
16. “Catalytic dehydrogenation of ethane over doped perovskite via the Mars – van Krevelen mechanism”,
K. Toko, H. Saito, Y. Hosono, K. Murakami, S. Misaki, T. Higo, S. Ogo, H. Tsuneki, S. Maeda, K. Hashimoto, H. Nakai, Y. Sekine,
J. Phys. Chem. C, **124** (19), 10462-10469 (2020). (DOI: [10.1021/acs.jpcc.0c00138](https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.0c00138))
17. “Relativistic local hybrid functionals and their impact on 1s core orbital energies”,
T. Maier, Y. Ikabata, H. Nakai,
J. Chem. Phys., **152** (21), 214103-1-13 (2020). (DOI: [10.1063/5.0010400](https://doi.org/10.1063/5.0010400))
18. “Simulating the coupled structural–electronic dynamics of photo-excited lead iodide perovskites”,
H. Uratani, H. Nakai,
J. Phys. Chem. Lett., **11** (11), 4448-4455 (2020). (DOI: [10.1021/acs.jpcclett.0c01028](https://doi.org/10.1021/acs.jpcclett.0c01028))

19. “Non-adiabatic molecular dynamics with divide-and-conquer type large-scale excited state calculations”,
H. Uratani, H. Nakai,
J. Chem. Phys., **152** (22), 224109-1-14 (2020). (DOI: [10.1063/5.0006831](https://doi.org/10.1063/5.0006831))
(Special Topic on 65 Years of Electron Transfer)
20. “Finite-temperature-based time-dependent density functional theory method for static electron correlation systems”,
T. Yoshikawa, H. Nakai,
J. Chem. Phys., **152** (24), 244111-1-13 (2020). (DOI: [10.1063/1.5144527](https://doi.org/10.1063/1.5144527))
21. “Hydroxide ion carrier of proton pumps in bacteriorhodopsin: Primary proton transfer”,
J. Ono, M. Imai, Y. Nishimura, H. Nakai,
J. Phys. Chem. B, **124** (39), 8524-8539 (2020). (DOI: [10.1021/acs.jpcc.0c05507](https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.0c05507))
(Journal Cover)
22. “Machine-learned electron correlation model based on frozen core approximation”,
Y. Ikabata, R. Fujisawa, J. Seino, T. Yoshikawa, H. Nakai,
J. Chem. Phys., **153** (18), 184108-1-13 (2020). (DOI: [10.1063/5.0021281](https://doi.org/10.1063/5.0021281))
(Special Topic on Machine Learning Meets Chemical Physics)
23. “Fast nonadiabatic molecular dynamics via spin-flip time-dependent density-functional tight-binding approach: Application to nonradiative relaxation of tetraphenylethylene with locked rings”,
H. Uratani, T. Morioka, T. Yoshikawa, H. Nakai,
J. Chem. Theory Comput., **16** (12), 7299-7313 (2020). (DOI: [10.1021/acs.jctc.0c00936](https://doi.org/10.1021/acs.jctc.0c00936))
(Journal Cover)
24. “Implementation of picture change corrected density functional theory based on infinite-order two-component method to GAMESS program”
C. Takashima, J. Seino, H. Nakai,
J. Comput. Chem. Jpn., **19** (4), 128-130 (2020). (DOI: [10.2477/jccj.2021-0002](https://doi.org/10.2477/jccj.2021-0002))

● 著書・総説・抄録

- R1. “第5章 人工知能、機械学習を活用した新規化合物推定、合成プロセス設計；第3節機械学習と物理化学量を用いた化学反応予測、反応条件最適化、溶媒選択”，
藤波 美起登, 清野 淳司, 中井 浩巳,
書籍 2082 「フロー合成、連続生産の装置、プロセス設計と応用事例」, PP. 215-223 (技術情報協会, 2020).
- R2. “機械学習を用いた実験条件最適化と離散量を含む多次元条件最適化への応用”，
藤波 美起登, 中井 浩巳,
CICSJ Bull., **38** (1), 40-43 (2020).
- R3. “機械学習を用いた運動エネルギー汎関数と電子相関モデルの構築”，
五十幡 康弘,
フロンティア, **2** (2), 72-80 (2020).

- 招待講演（国際会議）

I1. “DCDFTBMD: Divide-and-conquer density functional tight-binding program for huge-system quantum mechanical molecular dynamics simulations,
H. Nakai, Y. Nishimura, *International Conference on New Horizons in Scientific Software: from Legacy Codes to Modular Environments (NHSS 2020)*, (Jeju Island, Korea), November 23-26, 2020.

- 招待講演（国内学会）

D1. “データ科学と理論化学の融合”,
中井浩巳, 東京工業大学「新産業創出最前線」, 東京工業大学大岡山キャンパス (神奈川), 2020年1月31日.

D2. “分割統治型密度汎関数強束縛分子動力学 (DC-DFTB-MD) 法 ～ユビキタス (遍在的) なプロトンを理解する～”,
中井浩巳, 東北大学「スパコンプロフェッショナル」, 東北大学金属材料研究所 計算材料学センター(宮城), 2020年2月14日.

D3. “機械学習と理論化学の融合” (基調講演),
中井浩巳, 日本化学会 第99 春季年会 アドバンスト・テクノロジー・プログラム (ATP) 「T1. C. インフォマティクスが拓くモノ作りの新しい潮流 (I 基礎と応用)」, 東京理科大学野田キャンパス(千葉), 2020年3月22～25日.

D4. “理論化学から見たレチナール蛋白質の魅力”,
中井浩巳, 日本化学会 第99 春季年会 特別企画講演「【48】化学から見たレチナール蛋白質の魅力」, 東京理科大学野田キャンパス(千葉), 2020年3月22～25日.

- 競争的資金

F1. 日本学術振興会(JSPS) 科学研究費補助金 基盤研究(S), 「光受容タンパク質の量子的分子動力学シミュレーションによる遍在プロトンの機能解明」(研究代表: 中井浩巳, 平成30-令和4年度).

F2. JSPS 科学研究費補助金 基盤研究(S), 「孤立分子・孤立軌道の特異性に基づく蓄電材料機能の革新」(研究代表: 山田淳夫, 令和2-5年度).

F3. 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: 中井浩巳, 令和2年度).

F4. 科学技術振興機構(JST) 戦略的創造研究推進事業(さきがけ)『理論・実験・計算科学とデータ科学が連携・融合した先進的マテリアルズインフォマティクスのための基盤技術の構築』“量子化学と情報学との融合による次世代密度汎関数理論と均一系触媒における反応予測システムの開発”(研究代表: 清野淳司, 平成29-令和2年度).

F5. JSPS 科学研究費補助金 若手研究, 「インフォマティクスを用いたユニバーサル交換相関汎関数の構築」(研究代表: 五十幡康弘, 平成 30-令和 2 年度).

F6. JSPS 科学研究費補助金新学術領域研究『高速分子動画法によるタンパク質非平衡状態構造解析と分子制御への応用』研究領域, 「分子動画に基づく大規模量子分子動力学法による生体内プロトン輸送機構の解明」(研究代表者: 小野 純一, 令和 2-3 年度).

F7. JSPS 科学研究費補助金 研究活動スタート支援, 「機械学習を用いた分子構造探索手法と自動的なパラメータ構築手法の開発」(研究代表者: 藤波美起登, 令和 2-3 年度).

- 受賞

A1. 関根吉郎賞, 稲森 真由, 「円錐交差構造の効率的な計算手法の開発とその応用」(令和 2 年 3 月 7 日).

A2. 分子科学会オンライン討論会, 学生優秀講演賞, 浦谷 浩輝, 「分割統治型励起状態計算に基づく大規模非断熱分子動力学手法の開発」(令和 2 年 11 月 1 日).

研究レビュー

（１）金三角形プレート近傍における近接場時間分解蛍光測定

プラズモンをバイオイメージングに応用するためには、プラズモンの機能を理解する必要がある。本研究では、金三角形プラズモン近傍の増強機構の解明を目的として近接場時間分解蛍光イメージングを行なった。蛍光の時間分解寿命計測の結果（図 1）から、二種類の寿命成分が存在すること、プラズモンと分子の相互作用が時間と空間の両軸において変化することが明らかとなった。

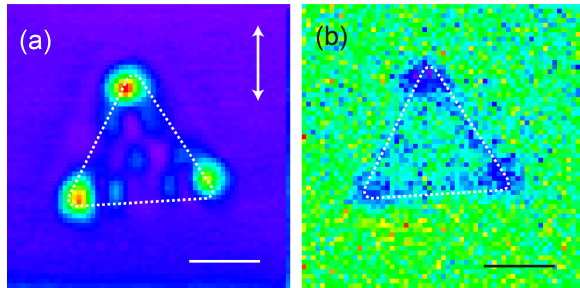


図 1. (a) 金三角形プレート（一辺 $1\ \mu\text{m}$ ）の近接場二光子励起像と (b) 蛍光寿命像。

（２）二硫化モリブテン薄膜のレーザー加工と光学特性評価

層状物質である二硫化モリブテン (MoS_2) は、層数や積層方向に依存して光学および電気特性が変化する。 MoS_2 結晶を nm から μm オーダーで加工することで、光学特性の制御が可能である。本研究では、連続発振レーザーを用いて MoS_2 結晶の形状と層数を加工しその発光特性（図 2）を評価した。

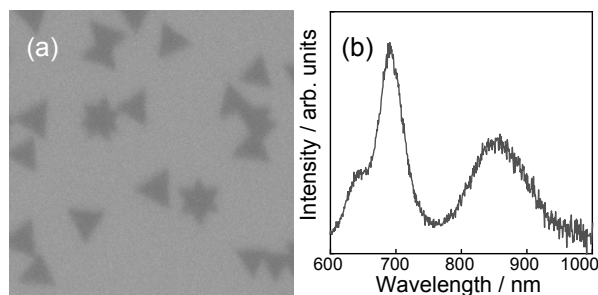


図 2. (a) MoS_2 プレートの走査電子顕微鏡像（約 $30\ \mu\text{m} \times 30\ \mu\text{m}$ ）と (b) 発光スペクトル。

（３）金ナノ粒子薄膜の光物性とその分子との相互作用

金属ナノ粒子間のギャップに誘起されるプラズモンは、光電場を著しく増強するため、分子センサーや化学反応場などの応用に有望である。本研究では、液液界面に金ナノ粒子を自己集合させた薄膜を作製し、固体基板に転写した膜の光学特性と金ナノ粒子表面に吸着した分子と溶液中の分子との相互作用の解明を目的とした。粒子薄膜の二光子発光計測（図 3）、また表面増強分光法と二光子反応の計測から、表面修飾した金ナノ粒子と分子との相互作用が修飾分子種により異なることを明らかにした。

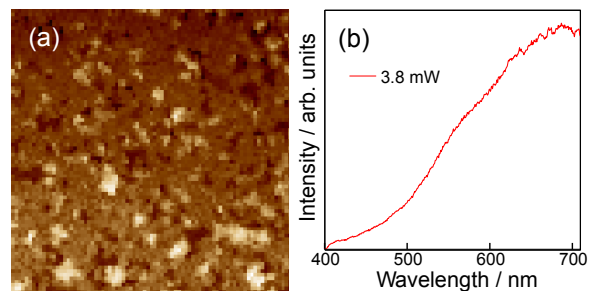


図 3. (a) ガラス基板上に転写した金ナノ粒子薄膜の表面形態像 ($4\ \mu\text{m} \times 4\ \mu\text{m}$) と (b) (a) の薄膜上で観測した二光子発光スペクトル。

（４）シリコンナノ粒子の近接場分光

サブ波長サイズの半導体ナノ粒子は、Mie 共鳴により光電場を粒子内部に閉じ込め増強する。シリコンナノ粒子は、金属ナノ粒子に比べて光吸収損失が低く、また電気双極子遷移に加えて磁気双極子遷移を示すことから、あらたな光電磁場増強場として注目を浴びている。本研究では、シリコンナノ粒子の増強効果と光学特性を解明するために、その近接場透過計測を行った。近接場透過スペクトルは、光電磁場の増強効果に起因する透過光増強と磁気双極子遷移に起因する特異な散乱異方性を示すことが明らかとなった。

論文・総説・その他

● 原著論文

1. Y. Kamura, K. Imura, “Photoluminescence from Carbon Dot-Gold Nanoparticle Composites Enhanced by Photonic and Plasmonic Double Resonant Effect”, *ACS Omega* **5**, 29068–29072 (2020).
2. H. Mizobata, S. Hasegawa, M. Tamura, T. Iida, K. Imura, “Near-field transmission and reflection spectroscopy for revealing absorption and scattering characteristics of single silver nanoplates”, *J. Chem. Phys.* **153**, 144703 (2020).
3. Y. Kamura, K. Imura, “Enhanced and Polarized Photoluminescence from Carbon Dot - Metal Nanoparticle Composites”, *J. Phys. Chem. C* **124**, 7370–7377 (2020).
4. H. Suzuki, K. Imaeda, H. Mizobata, K. Imura, “Spatial characteristics of optical fields near a gold nanorod revealed by three-dimensional scanning near-field optical microscopy”, *J. Chem. Phys.* **152**, 014708 (6 pages) (2020).

● 解説と本

1. K. Imaeda, K. Imura, “Advanced Function Control of Photochemical Reactions Using Mesoscopic Structures” in *Photosynergetic Responses in Molecules and Molecular Aggregates*, Eds. H. Miyasaka, K. Mtsuda, J. Abe, T. Kawai, Springer, Chp. **6**, 93-116 (2020).

● 学会発表

1. 乙部隼也, 井村考平, “金ナノキューブに励起されるプラズモンモードの近接場分光特性”, 2020 年度日本分光学会年次講演会, 2020 年 10 月, オンライン.
2. 板東廣朗, 長谷川誠樹, 井村考平, “Au-Cu₂O ナノハイブリッド構造の発光特性のサイズ依存性”, 2020 年度日本分光学会年次講演会, 2020 年 10 月, オンライン.
3. 川嶋健哉, 今枝佳祐, 井村考平, “金ナノロッドの光学特性における化学的及び物理的効果”, 2020 年度日本分光学会年次講演会, 2020 年 10 月, オンライン.
4. 長谷川誠樹, 今枝佳祐, 井村考平, “金メソプレート近傍における励起場と放射場の増強”, 2020 年度日本分光学会年次講演会, 2020 年 10 月, オンライン.

● 招待・依頼講演

1. 井村考平, “光励起状態の時空間操作による巨視的応答制御”, 第 43 回光科学異分野横断セミナー, 2020 年 6 月, オンライン.

● **競争的資金**

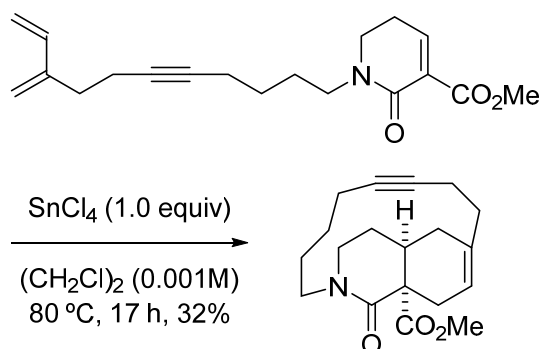
1. 文部科学省 科学研究費補助金 基盤研究 B 「光場操作によるナノ物質の光励起状態とエネルギー伝達の制御」(研究代表, 令和 2-5 年度)
2. 文部科学省 科学研究費補助金 挑戦的研究(萌芽) 「メソ物質における電気磁気双極子遷移の可視化と光学特性制御への応用」(研究代表, 令和 2-3 年度)
3. 令和 2 年度物質・デバイス領域共同研究拠点「ナノ構造による光会ラリティー密度の増強とその化学反応への応用」(研究代表, 令和 2 年度)

● **学内研究助成**

1. 特定課題研究助成(基礎助成) 「ナノ物質周期構造における近接場分光特性の研究」(研究代表, 令和 2 年度)

研究レビュー

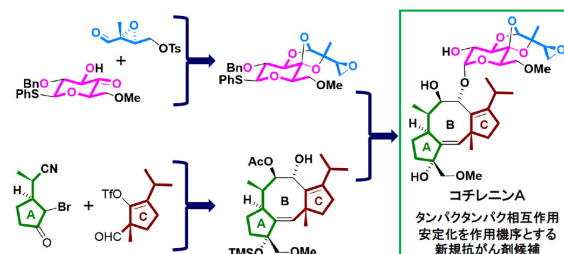
(1) Synthetic Studies on Keramaphidin B: Formation of a Macrocyclic Ring by Intramolecular Diels-Alder Reaction



上の分子内 Diels-Alder 反応 (IMDA 反応) は、 SnCl_4 の存在下、 80°C で立体選択的に進行することを見出した。この IMDA 反応の基質はジエン部分とジエノフィル部分を繋ぐアルキル鎖に直線構造の三重結合を含み、また平面構造のアミド結合も含むため、大員環を形成する IMDA 反応は負のエントロピー変化を伴うこともあり、一般的には進行しにくい。したがって、本反応が収率 32% で進行したことは注目すべき結果である。この成功の要因は、電子求引性のアミド基とエステル基によって二重に活性化されたジヒドロピリドン部分が、大環環の形成を伴う IMDA 反応に有効であることを示している。ただし、基質として 1,2-ジヒドロピリジンを経験した基質の IMDA 反応は、1,2-ジヒドロピリジンが嵩高いため、ジエノフィル部分である 3,4-ジヒドロピリジン-2 (1H) オンジエンとの IMDA 反応では、遷移状態において立体ひずみが大きくさらに進行しにくいと予想される。しかし、今回の研究成果は、ケラマフィジン B の全合成に繋がる大員環形成を伴う IMDA 反応に適した基質の設計に指針を与えるものであり、ケラマフィジン B の不斉全合成に向けたさらなる研究が現在当研究室で進行中である。

Heterocycles **2020**, *100*, 3-11

(2) Enantioselective Total Synthesis of Cotylenin A



コチレニン A は植物成長調節物質として単離され、ヒト白血病細胞の分化誘導活性、インターフェロン α との併用による各種固形がんの強い増殖抑制効果と担がんマウスの腫瘍増殖抑制を示す。また、14-3-3 タンパク質、リン酸化された H^+ -ATPase との 3 者会合体が結晶構造解析されており、その 3 者会合体形成による C-RAF 不活性化と RAS 変異マウスにおける抗がん作用も報告されている。このようにコチレニン A は抗がん剤候補として有望視されているが、その生産菌は増殖能を失っているため、さらなる生物科学研究のための供給法が求められている。コチレニン A の A 環部分は当研究室で開発した触媒的不斉分子内シクロプロパン化により合成し、C 環部分は修飾アシルラジカル環化によって既知のキラル化合物から合成した。両フラグメントの内本カップリング反応による効果的結合、構築困難な 8 員炭素環のパラジウム触媒反応による効率的構築、すべてのヒドロキシ基の立体選択的導入に成功し、還元試薬 $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{O}_2\text{C}^i\text{Pr})_3$ も開発した。糖部分フラグメントは 3 回の連続した炭素-酸素結合形成反応によって合成した。グリコシル化は Wan のプロトコルを使用して達成した。このようにしてコチレニン A の世界初の収束的不斉全合成を 25 の最長直線工程数により達成し、コチレニン A の生物学的研究推進への道を拓いた。*J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 5556–5561.

研究業績

• 原著論文

1. “Synthetic Studies on Keramaphidin B: Formation of a Macrocyclic Ring by Intramolecular Diels-Alder Reaction”
Shimoda, H.; Shibata, T.; Sekine, D.; Nakada, M. *Heterocycles* **2020**, *100*, 3-11.
2. “Enantioselective Total Synthesis of Cotylenin A”
Uwamori, M.; Osada, R.; Sugiyama, R.; Nagatani, K.; Nakada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 5556–5561.
3. “Scabronine G Methyl Ester Improves Memory-Related Behavior and Enhances Hippocampal Cell Proliferation and Long-Term Potentiation via the BDNF-CREB Pathway in Olfactory Bulbectomized Mice”
Nakagawasai, O.; Jia-Rong, L.; Odaira, T.; Takahashi, K.; Nemoto, W.; Moriguchi, S.; Yabuki, Y.; Kobayakawa, Y.; Fukunaga, K.; Nakada, M.; Tan-No, K. *Front. Pharmacol.* **2020**, *11*, 1-13.

• 学会発表

1. “ σ -アルキルパラジウムを中間体とした触媒的カルボチオレーション”
細谷 洋介, 小林 育美, 溝口 滉太, 中田 雅久
日本化学会第 99 春季年会, 2019 年 3 月 22 日 (日), 千葉 (口頭発表).

• 受賞

中田 雅久 日本化学会学術賞(2020)

• 報道

1. 市販の化合物からコチレニン A を全合成
早大の研究チームが世界初の成功
強力な新規抗ガン剤候補発見期待
科学新聞, 2020 年 5 月 1 日 (金), 第 3776 号.
2. 朝日新聞、毎日新聞、日経新聞など 26 社によりインターネット報道

• 競争的資金

1. 文部科学省 科学研究費補助金 基盤研究 B (一般) 「縮環部全炭素四級不斉中心の構築と異種生物活性多環式化合物の不斉全合成に関する研究」, (研究代表者, 令和 1-3 年度)
2. 公益財団法人シオノ健康財団 研究助成金 「抗腫瘍性ジテルペン、ゼロフィルシン I の不斉全合成研究」

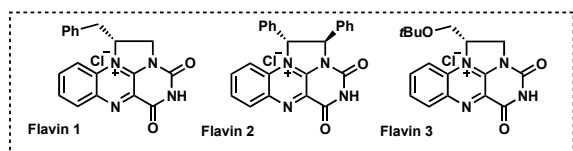
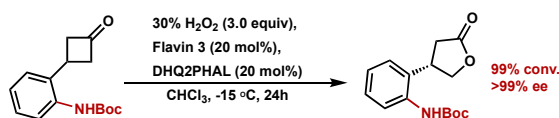
• 学内研究助成

特定課題研究助成 (基盤形成) 「エノールリンオキシドの触媒的不斉ヘテロディールスアルダー反応の開発」 (研究代表, 2020 年度)

研究レビュー

(1) Stereoselective Baeyer–Villiger oxidation of 3-substituted cyclobutanones

バイヤービリガー (BV) 酸化はフラビン誘導体によって促進される反応の一つであるが、フラビンなどの低分子触媒により酵素反応に匹敵する高い立体選択性を保持して進行する例はこれまで報告されていなかった。昨年度には昨年に引き続き、フラビン誘導体と光学活性なアミンのイオン対触媒による、3-置換シクロブタノンの立体選択的 BV 酸化についての検討を続けた。昨年度は基質構造のスクリーニングを行った結果、3-フェニルシクロブタノンのフェニル基オルト位に水素結合形成できる基をつけることで 95.3%ee という、フラビン由来の触媒系において最高の立体選択性を得る基質を見出した。本年度はフラビン触媒の構造の最適化を行なった結果、セリン誘導体から調整したフラビン誘導体を触媒として用いると、基準基質である 3-フェニルシクロブタノンでこれまでのフラビン由来触媒の最高値であった 88.0%ee から 93.0%ee と大きく上回ることが分かった。更に、相乗効果を狙って、最適な基質と触媒を用いて反応させたところ、99%ee 以上の高い立体選択性が確認できた。今後は、速度論の結果も踏まえ、計算化学を用いて選択性の解明を目指す。

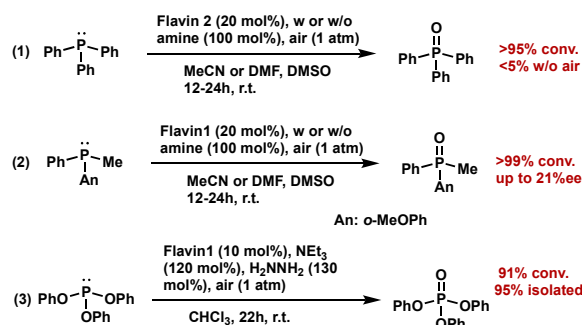


(2) Stereoselective oxidation of *P*-chiral phosphorous compounds

光学活性な *P*-キラルリンオキシドは創薬や超分子化合物などに用いられるほか、有機合成化学においても金属触媒のリガンドや試薬としての適用など重要な役割を担ってきた。しかし汎用性の高い触媒的リン不斉中心構築法は未だ報告がない。そこで山本

研では *P*-キラルなリン含有化合物の実用的立体選択的合成法の確立を目指して研究を進めてきた。

これまでにフラビン誘導体存在下、空気雰囲気中、室温で 10–24 時間後に定量的に目的物が得られることを見出しており、また光学活性なフラビン誘導体、あるいは同じく光学活性なアミンの一つである (+)-BINAM との組み合わせにより 最大 17%ee の立体選択性で不斉転写が見られている。今年度は触媒構造の見直しにより 24%ee まで立体選択性が向上した。選択性の大幅な向上達成できていないが、フラビン誘導体の構造検討により、不斉転写を左右するのは 2 つあった不斉中心のうちの一つしか必要ないことという新たな知見が得られ、その結果、不斉触媒の候補となり得るフラビン誘導体がより簡便に合成できることとなった。また、要となる構造部位も特定できたことで、今後の研究方向が明確となった。



更に、本研究の最終目標の一つはより複雑な構造を持つ医薬品原薬 (核酸医薬品) の合成に適用することであるため、より構造が目標に近く且つ硫黄などの酸化しやすい官能基を合わせもつ化合物も合成し、上記の酸化反応を検討した。その結果、本反応系は多彩な構造のホスフィンおよびホスファイトにも適用可能であり、基質により溶媒やフラビン誘導体などの最適条件が異なるが、最適条件下では各々 >99% および 95% で所望の化合物が得られることも確認できた。

研究業績

- 学会発表

- 藤本純矢・山本佳奈「フラビン誘導体を用いたイオン対触媒による 3-置換シクロブタノンの立体選択的バイヤービリガー酸化反応について」日本化学会第 101 回春期年会、2020 年 3 月 19 日、オンライン

- 駿河映花・金紫櫻・小林将大・山本佳奈「補酵素フラビン誘導体を用いるリン原子酸化反応」日本化学会第 101 回春期年会、2020 年 3 月 20 日、オンライン

- 金紫櫻・山本佳奈「補酵素フラビン誘導体によるリン不斉化合物の立体選択的酸化反応」日本化学会第 101 回春期年会、2020 年 3 月 19 日、オンライン

- 競争的資金

- 日本学術振興会 (JSPS) 学術研究助成基金助成金 基盤研究 (C) 「分子集合を基盤とする、フラビン誘導体による酸化反応の開発」 (代表、令和 1-3 年度)

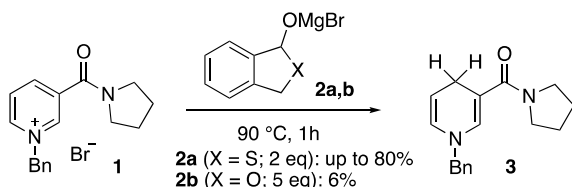
- 学内研究助成

- 特定課題 (研究基盤形成) 「リン不斉中心構築法の開発に向けて: 動的速度論光学分割を伴うリン直接不斉酸化」 (代表、令和 2 年度)

研究レビュー

(1) 補酵素 NAD⁺の生体酸化モデルと硫黄効果

ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD⁺/NADH) は、多くの酵素反応において酸化還元に関与する補酵素である。生体酸化の代表的な酵素であるグリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ (GAPDH) の反応を模倣したモデル基質を用い、NAD⁺モデル **1** の還元を行った。GAPDH のシステイン残基由来のモデル基質 **2a** を用いた場合は完全な位置選択性かつ高収率で NADH モデル **3** を与えたのに対し、非天然型であるセリン残基由来のモデル基質 **2b** を用いた場合は **3** が僅かに得られるに止まった。本研究の結果は、GAPDH 酵素内における基質の活性化にシステイン残基が選択されていることの妥当性を実験的に明らかにした初めての知見であり、硫黄の高い電子供与効果とその要因として考えられることが示された。

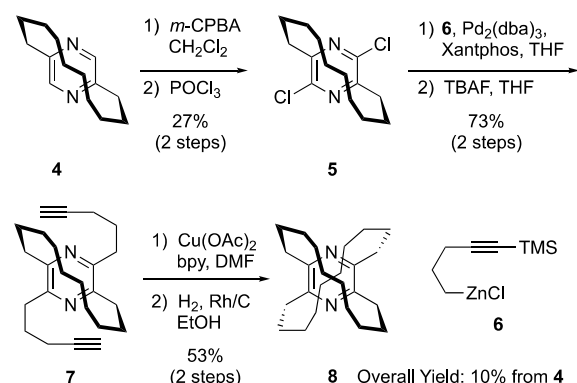


本反応で得られる NADH モデル **3** を用いて酸化還元連続反応を試みたところ、ピルビン酸類縁体に対する還元活性を示し、ワンポットで進行する新たな NAD⁺/NADH モデル反応系を構築することにも成功した。

(2) D₂ 対称な光学活性[10][10]パラピラジノファンの合成

ピラジン環に 2 つのパラ置換架橋鎖を有する D₂ 対称な[10][10]パラピラジノファンの合成を目的として研究を行った。[10]ピラジノファン **4** を N,N'-ジオ

キシドに変換後、POCl₃ によりピラジンジクロリド **5** へ誘導した。これにアルキン **6** を根岸カップリングで導入後、脱保護により **7** とし、続く Glaser カップリングで得られたジインを還元することで、所望の[10][10]パラピラジノファン **8** の初めての合成を達成した。



(3) 低濃度二酸化炭素吸収放散性能を有する固体吸着材用アミン類の探索と機能評価

地球温暖化を促進する二酸化炭素の抜本的な削減が求められる中、大気中から二酸化炭素を直接回収する Direct Air Capture (DAC) 技術が注目を集めている。我々は川崎重工業との共同研究において、市販品原料から容易に得られる WK2 を新たな固体吸着材用のアミン分子として設計した。この WK2 を含浸させた固体吸着材を調整し、DAC 技術としての有効性を検証する目的で、二酸化炭素吸収測定を行った。その結果、WK2 は標準的な固体吸着材用アミンである DEA よりも優れた吸収性能を示し、大気圧と同じ 400ppm における二酸化炭素吸収量は DEA の 3.6 倍に達した。このことから、DAC 技術への応用に向けた固体吸着材用アミンとして WK2 が極めて有望であることを明らかとした。

研究業績

- 原著論文, refereed papers

1. "Biomimetic systems involving sequential redox reactions in glycolysis – the sulfur effect"
N. Ogawa, S. Furukawa, Y. Kosugi, T. Takazawa, N. Kanomata
Chem. Commun. **2020**, 56, 12917-12920.

- 国内学会発表

1. 小川熟人・古川聖・小杉祐也・高澤貴之・鹿又宣弘, 「解糖の酸化モデルと硫黄効果」, CSJ 化学フェスタ 2020, オンライン開催, 2020 年 10 月.
2. 佐藤優次・宮下裕輔・鹿又宣弘, 「 D_2 対称な光学活性 [10][10]パラピラジノフエンの合成」, CSJ 化学フェスタ 2020, オンライン開催, 2020 年 10 月.
3. 平澤俊, 増田剛士, 向井健, 三善勇亮, 鹿又宣弘, 「連続的光異性化-環化反応を鍵とした (-)-dehydro-*exo*-brevicomine の不斉全合成」, 日本化学会第 100 春季年会, 野田, 2020 年 3 月.
4. 佐藤優次, 宮下裕輔, 鹿又宣弘, 「高度な対称性を有する [10][10]パラピラジノフエンの合成」, 日本化学会第 100 春季年会, 野田, 2020 年 3 月.
5. 小野雄輝, 宮下裕輔, 柿沼匡希, 鹿又宣弘, 「面不斉ピラジノフエンの光学分割とラセミ化の速度論解析」, 日本化学会第 100 春季年会, 野田, 2020 年 3 月.
6. 小野龍太郎, 田子雄一郎, 宮下裕輔, 鹿又宣弘, 「面不斉架橋イソニコチンアミドの立体制御と不斉シクロプロパン化反応への応用」, 日本化学会第 100 春季年会, 野田, 2020 年 3 月.

- 競争的資金

1. 環境省 二酸化炭素の資源化を通じた炭素循環社会モデル構築促進事業, 「低濃度二酸化炭素回収システムによる炭素循環モデル構築実証」(研究分担者)

- 学内研究助成

1. 特定課題研究助成費 (研究基盤形成), 「フッ素により活性化された面不斉相間移動触媒の創製と機能評価」(研究代表者)
2. 特定課題研究助成費 (科研費連動), 「有機アミン分子を用いる高効率二酸化炭素吸収・放散システムの構築と機能評価」(研究代表者)

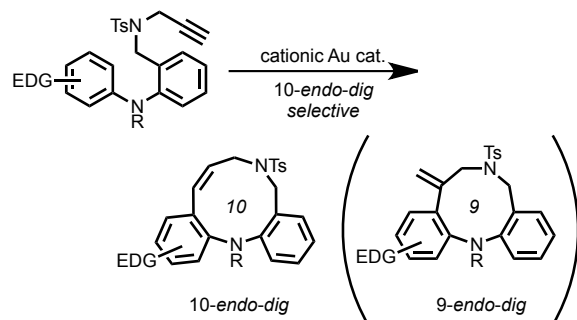
反応有機化学研究室（柴田研究室）

研究レビュー

(1) カチオン性金触媒による 10-endo-dig 選択的な環化異性化

8~11 員環などの中員環構築は、エントロピーかつエンタルピー的観点から一般的に困難とされている。当研究室では、金触媒を用いた 8-exo-dig 選択的環化異性化により 8 員環化合物であるジベンゾジアゾシンの構築に成功している。しかしながら、より大きな環である 9 ならびに 10 員環の金触媒による構築例は限られていた。

今回、架橋部をメチレンによりさらに伸長した基質を設計し、反応の検討を行ったところ、反応点のあるベンゼン環に電子供与性基(EDG)を導入することで 10-endo-dig 選択的に反応が進行し、ジベンゾジアゼシンが得られることを見出した。アルキン末端を重水素化した基質の結果より、反応は金ビニリデン錯体を經由せず、アルキンの π 活性化を經由して進行することが示唆された。

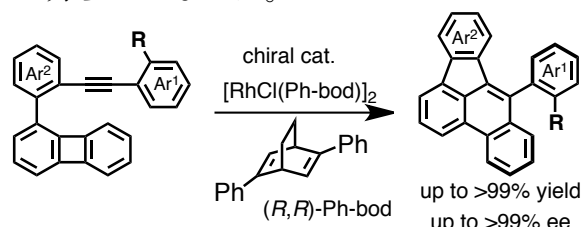


1. *Heterocycles*, **2020**, *101*, 195.

(2) ビフェニレンの C-C 結合開裂を起点とする軸不斉 PAH の触媒的不斉合成

ロジウム錯体とキラルジエン配位子より調製されるカチオン性キラルロジウム触媒を用いることで、反芳香性化合物であるビフェニレンの炭素-炭素結合の開裂を起点として、アルキンとの形式的な分子内[4+2]付加環化反応が進行した。その結果、軸不斉を有する多環式芳香族炭化水素 (PAH) が高収率かつ高不斉収率で得られた。さらに複数のビフェニレンとアルキン部分を有する基質を用いた連続反応により、高度に縮環した軸不斉

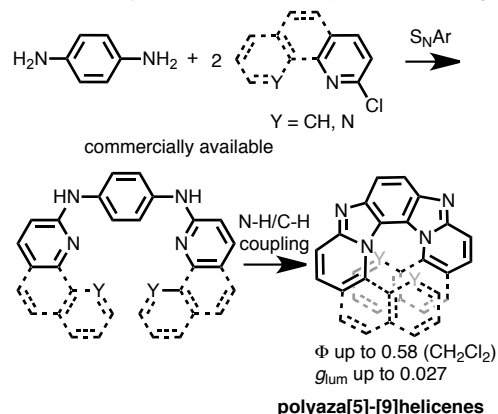
PAHsの不斉合成も達成した。さらに、光基礎物性の測定結果から、本反応により得られる軸不斉PAHは高い蛍光量子収率と優れた円偏光発光特性を有することが明らかとなった。



2. *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, *142*, 4714.

(3) 青~緑色発光を有するポリアザヘリセン類の簡便合成と光物性の評価

超原子価ヨウ素を用いた連続的 N-H/C-H カップリングを鍵反応として利用し、市販試薬である 1,4-ジアミノベンゼンと、2-クロロフェナントロリン、あるいは 2-クロロベンゾキノリンから僅か 2 あるいは 3 段階で 5~9 つの芳香環がそのオルト位で縮環したポリアザヘリセンの短工程合成を達成した。さらの得られた含窒素多環式化合物の光学基礎特性と評価した結果、円偏光発光特性を示す g 値が、縮環数の増加とともに向上し、アザ[9]ヘリセンでは、低分子化合物としては比較的大きな 10^{-2} オーダーに達した。本アザヘリセンは、青から緑領域に蛍光発光を持つ新規な化合物群であり、新規な機能性有機化合物として期待される。



3. *Chem. Commun.*, **2020**, *56*, 4484.

研究業績

• 原著論文

1. “Gold(I)-Catalyzed 10-endo-dig-Selective Cycloisomerization of *N*-(2-Anilinobenzyl)-propargylamines”
M. Ito, D. Inoue, A. Takaki, K. S. Kanyiva, T. Shibata, *Heterocycles*, **2020**, *101*, 195-208; DOI: 10.1021/jacs.9b12205
2. “Catalytic Enantioselective Synthesis of Axially Chiral Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) via Regioselective C-C Bond Activation of Biphenylenes”
H. Takano, N. Shiozawa, Y. Imai, K. S. Kanyiva, T. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, *142*, 4714-4722; DOI: 10.1021/jacs.9b12205
Selected as a cover picture
Highlighted in *Synfacts* 2020, 16(06), 0664.
3. “Short-step synthesis and chiroptical properties of polyaza[5]-[9]helicenes with blue to green-colour emission”
T. Otani, T. Sasayama, C. Iwashimizu, K. S. Kanyiva, H. Kawai, T. Shibata, *Chem. Commun.*, **2020**, *56*, 4484-4487; DOI: 10.1039/D0CC01194K
4. “Gold-catalyzed dual C-C bond cleavage of biphenylenes bearing a pendant alkyne at ambient temperature”
H. Takano, S. Okazaki, S. Nishibe, T. Ito, N. Shiozawa, N. Sugimura, K. S. Kanyiva., T. Shibata, *Org. Biomol. Chem.*, **2020**, *18*, 5826-5831; DOI: 10.1039/D0OB01211D

• 競争的資金

1. 文部科学省科学研究補助金 基盤研究 C 「触媒的不斉デヒドロ Diel-Alder 反応による縮合多環式複素芳香環の構築」
柴田 高範 (代表)
2. 山田科学振興財団 「連続反応を駆使した含ヘテロ原子非平面 π 共役系多環式化合物群の合成と評価」
柴田 高範 (代表)
3. 早大理工総研-JXTG エネルギーFS 研究助成
柴田 高範 (代表)
4. 文部科学省科学研究補助金 基盤研究 C 「アミノ酸をテンプレートとするスルホニル化ならびにトリフルオロメチル化剤の開発」
カニヴァ スティヴィン キャロ (代表)

研究レビュー

(1) オルトアゾフェニルボロン酸による糖センシングのメカニズム

オルトアゾフェニルボロン酸 (**azoB**) は糖類との反応によって劇的な色調変化を示すことが知られている (Egawa *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 3789.)。本研究では新規に合成した十種類の**azoB**の糖センシング能を種々の分光光度測定によって評価することで、その色調変化のメカニズムを明らかにし (図1)、最終的に高性能な**azoB**を開発するための分子設計の指針を提案した。

(*J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 9680-9693.)

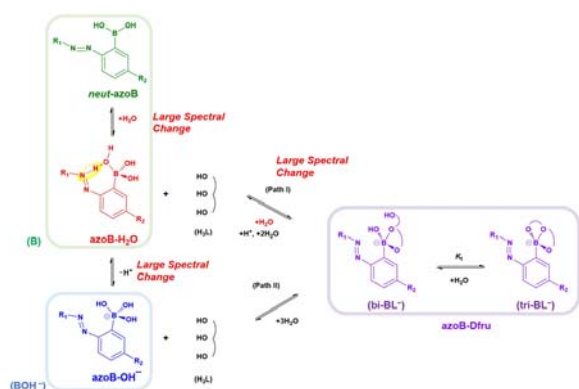


図1. **azoB**とD-フルクトースの反応における反応経路

(2) オルトアミノメチルフェニルボロン酸とD-フルクトースの反応のメカニズムに関する速度論的研究

オルトアミノメチルフェニルボロン酸は通常のフェニルボロン酸よりも高い酸性度を持ち、糖類との反応が効率よく進行することが知られている。これまでにオルトアミノメチルフェニルボロン酸とD-フルクトースの反応のメカニズムが研究されてきたが、当該分野で現在受け入れられているメカニズムには生成物の化学種に関する解釈に誤りがある。本研究では、我々によって確立された、三配位ボロン酸と四配位ボロン酸イオンの反応の速度定数を

同時に実測する速度論的手法に基づき、オルトアミノメチルフェニルボロン酸とD-フルクトースの反応のメカニズムの再検討を行った。反応は二段階観測され、一段階目はボロン酸とD-フルクトースが複数の二座配位錯体を与える分子間反応、二段階目はexo二座配位錯体が三座配位錯体を与える分子内反応であることが分かった。また、この二段階目の反応は、溶液のpHが低い方が速く進行する、つまり酸によって触媒される経路が存在することが分かった。

(3) ク라운エーテル部位を有するシクロメタレート型発光性イリジウム(III)錯体による鉛イオンのセンシング

シクロメタレート型Ir(III)錯体は配位子の構造によって様々な色調の発光を示すため、分子やイオンセンサーの開発に利用されている。本研究では、クラウンエーテル部位を有するシクロメタレート型Ir(III)錯体が鉛イオンを選択的に認識し、その発光強度が変化することを明らかにした。また、シクロメタレート配位子の選択によって、応答性をTurn-on型、Turn-off型の両方に切り替え可能であることも分かった。

(第70回錯体化学討論会)

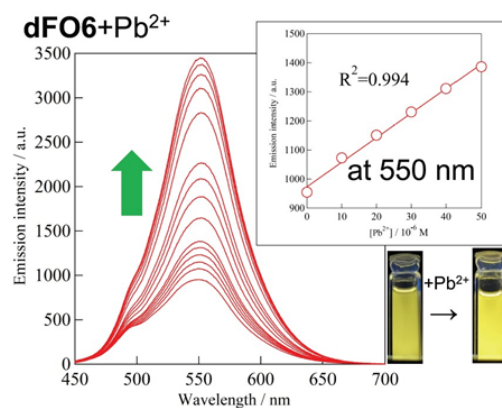


図2. 鉛イオンの添加による本研究で合成したイリジウム錯体の発光スペクトルの変化

研究業績

・ 原著論文

1. “Reactivity of Boronic Acids toward Catechols in Aqueous Solution” , Yota Suzuki, Daisuke Kusuyama, Tomoaki Sugaya, Satoshi Iwatsuki, Masahiko Inamo, Hideo D. Takagi, Koji Ishihara, *The Journal of Organic Chemistry*, **2020**, 85, 5255-5264.
2. “*o*-Azophenylboronic Acid-Based Colorimetric Sensors for D-Fructose: *o*-Azophenylboronic Acids with Inserted Protic Solvent Are the Key Species for a Large Color Change” , Yota Suzuki, Ayumi Ikeda, Keiji Ohno, Takashi Fujihara, Tomoaki Sugaya, Koji Ishihara, *The Journal of Organic Chemistry*, **2020**, 85, 9680-9693.
3. “Decomposition and Isomerization Mechanisms of Head-to-head α -pyridonato-bridged ethylenediamineplatinum(II) Binuclear Complex, $[\text{Pt}_2(\text{en})_2(\text{C}_5\text{H}_4\text{NO})_2]^{2+}$, in Aqueous Solution”, Yuuki Ito, Kohei Yamashima, Shintaro Arai, Makoto Takahashi, Tomohiro Itou, Satoshi Iwatsuki, Koji Ishihara, Kazuko Matsumoto, *Inorganica Chimica Acta*, **2020**, 513, 119934.

・ 総説

1. “Kinetics and Mechanisms of Inorganic and Organometallic Reactions of Bis(amidato)-bridged cis-diammineplatinum(III) Binuclear Complexes: A Review” , Satoshi Iwatsuki, Koji Ishihara, Kazuko Matsumoto, *Inorganica Chimica Acta*, **2020**, 512, 119888.

・ 国内学会発表

1. “高い酸性度のボロン酸を骨格内に有するジボロン酸型比色糖化学センサーの開発”
○鈴木 陽太, 菅原 梨沙, 菅谷 知明, 石原 浩二, 日本分析化学会第69年会, オンライン開催, 2020年9月 (口頭発表)
2. “*o*-アゾフェニルホウ素誘導体によるフッ化物イオンのセンシングおよび反応メカニズムの解明”
○池田 あゆみ, 鈴木 陽太, 菅谷 知明, 石原 浩二, 日本分析化学会第69年会, オンライン開催, 2020年9月 (口頭発表)

3. “オルトアゾフェニルボロン酸を用いた有機溶媒中の水分の比色検出”
○新谷 佳久, 鈴木 陽太, 菅谷 知明, 石原 浩二, 日本分析化学会第69年会, オンライン開催, 2020年9月 (ポスター発表)
4. “Anthraceneにより架橋されたジボロン酸とD-グルコースの反応に関する速度論的研究”
○田中 玲衣, 菅谷 知明, 岩月 聡史, 稲毛 正彦, 石原 浩二, 日本分析化学会第69年会, オンライン開催, 2020年9月 (ポスター発表)
5. “三座配位子内にボロン酸ピナコールエステル部位を有するシクロメタレート型白金(II)錯体のフッ化物イオンに対する反応性の評価”
○羽生田 史弥, 鈴木 陽太, 菅谷 知明, 石原 浩二, 錯体化学会第70回討論会, オンライン開催, 2020年9月 (ポスター発表)
6. “ビピリジンジオール配位子を有するIr錯体のAl³⁺に対する反応性へ与えるC^N配位子の影響”
○田島 佳奈, 水野 息吹, 鈴木 陽太, 菅谷 知明, 石原 浩二, 錯体化学会第70回討論会, オンライン開催, 2020年9月 (ポスター発表)
7. “クラウンエーテル配位子を有するシクロメタレート型発光性Ir(III)錯体の金属イオンへの反応性と発光特性の評価”
○今西 郁巳, 廣岡 晴嗣, 鈴木 陽太, 菅谷 知明, 石原 浩二, 錯体化学会第70回討論会, オンライン開催, 2020年9月 (ポスター発表)
8. “ボロン酸部位を持つIr(III)錯体のD-フルクトースに対する反応性-発光特性に与えるC^N配位子の効果-”
○芝 巧規, 高田 麻里, 菅谷 知明, 石原 浩二, 錯体化学会第70回討論会, オンライン開催, 2020年9月 (ポスター発表)
9. “*o*-アゾフェニルホウ素誘導体によるフッ化物イオンのセンシング”
○池田 あゆみ, 鈴木 陽太, 菅谷 知明, 石原 浩二, 第10回CSJ化学フェスタ2020, オンライン開催, 2020年10月 (ポスター発表)
10. “オルトアゾフェニルボロン酸を用いた有機溶媒中の水分の比色検出”
○新谷 佳久, 鈴木 陽太, 菅谷 知明, 石原 浩二, 第10回CSJ化学フェスタ2020, オンライン開催, 2020年10月 (ポスター発表)

11. “クラウンエーテル配位子を有するシクロメタレート型発光性 Ir(III)錯体の金属イオンへの反応性と発光特性の評価”
○今西 郁巳, 廣岡 晴嗣, 鈴木 陽太, 菅谷 知明, 石原 浩二, 第10回 CSJ 化学フェスタ 2020, オンライン開催, 2020年10月 (ポスター発表)
12. “ビピリジンジオール配位子を有する Ir(III)錯体の Al³⁺に対する反応性へ与える C^N配位子の影響”
○田島 佳奈, 水野 息吹, 鈴木 陽太, 菅谷 知明, 石原 浩二, 第10回 CSJ 化学フェスタ 2020, オンライン開催, 2020年10月 (ポスター発表)
13. “三座配位子内にボロン酸ピナコールエステル部位を有するシクロメタレート型白金(II)錯体のフッ化物イオンに対する反応性の評価”
○羽生田 史弥, 鈴木 陽太, 菅谷 知明, 石原 浩二, 第10回 CSJ 化学フェスタ 2020, オンライン開催, 2020年10月 (ポスター発表)
14. “Anthracene により架橋されたジボロン酸と D-グルコースの反応に関する速度論的研究”
○田中 玲衣, 菅谷 知明, 岩月 聡史, 稲毛 正彦, 石原 浩二, 第10回 CSJ 化学フェスタ 2020, オンライン開催, 2020年10月 (ポスター発表)
15. “ボロン酸部位を持つ Ir(III)錯体の糖に対する反応性 -発光特性に与える C^N配位子の効果- ”
○芝 巧規, 高田 麻里, 菅谷 知明, 石原 浩二, 第10回 CSJ 化学フェスタ 2020, オンライン開催, 2020年10月 (ポスター発表)

・ 学内研究助成

1. 特定課題「ボロン酸の反応に関する基礎研究に基づく糖類のセンシング」
(石原浩二, 令和2年度)
2. 特定課題「メチレン鎖で架橋したオルトアミノメチルジボロン酸のグルコースに対する反応性の検討」
(石原浩二, 令和2年度)

・ 学外研究助成

1. 日本学術振興会 科学研究費助成事業 特別研究員奨励費「ボロン酸型簡易血糖値定量試薬の開発」(鈴木陽太, 平成31年度~令和2年度)

・ **受賞**

1. 池田 あゆみ, 優秀ポスター発表賞, 第10回 CSJ 化学フェスタ 2020.
2. 田中 玲衣, 優秀ポスター発表賞, 第10回 CSJ 化学フェスタ 2020.
3. 鈴木 陽太, 博士学位賞

研究レビュー

(1) 二窒素架橋オキソアセタト架橋ルテニウム三核錯体二量体の電解スペクトル

オキソアセタト架橋ルテニウム三核錯体の二窒素架橋二量体は、左右の環境が類似しているにも関わらず、左右のRu₃骨格の電子状態が大きく異なっており、¹H NMRにおいて左右のRu₃部分が別々に観測され、一方はRu₃(III,III,III)、他方はRu₃(III,III,II)と酸化状態が異なっていると考えられる。この二量体はN₂配位錯体[Ru₃O(CH₃COO)₆(L¹)₂(N₂)]と溶媒配位錯体[Ru₃O(CH₃COO)₆(L²)₂(solv.)]⁺から合成されるが、L¹とL²が異なる場合、それらを入れ替えて合成した二量体は互いに異性体となる(図1)。

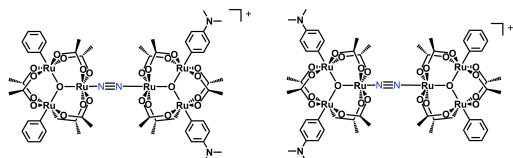


図1 N₂架橋二量体の異性体 ((L¹, L²) = (py, dmap)および(dmap, py))

サイクリックボルタモグラム (CV) は単離状態から二電子還元状態にかけて2段階の可逆な一電子過程が観測され、いずれの異性体もその分裂幅は約270 mVであった。

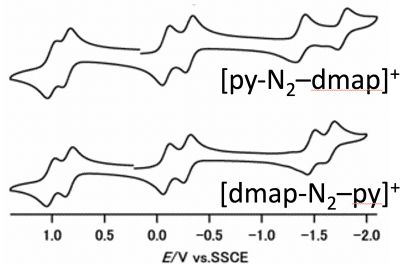


図2 二量体の CV

架橋のN₂を含め各骨格の電子状態を調べるため可視-近赤外および赤外の電解スペクトルを測定した。図3に(L¹, L²) = (py, dmap)の電解電子スペクトルを示す。一電子還元状態のスペクトルは単離状態と二電子還元状態のスペクトルの平均からわずかにずれたスペクトルであり、CVの分裂幅が中程度であるが骨格間の相互作用がそれほど大きくないことを示している。また、電解赤外スペクトル(図4)においてN≡N伸縮振動のピーク位置は、一電子還元状態で低波数シフトしていた。これはRu₃骨格の還元により逆供与の程度が増加したため、あるいはN₂部分も部分的

に還元されているためと考えられた。しかし、二電子還元状態では逆に一電子還元状態よりもわずかに高波数にシフトしていた。これは一種の酸化還元誘起電子移動の寄与があるためであると考えられた。

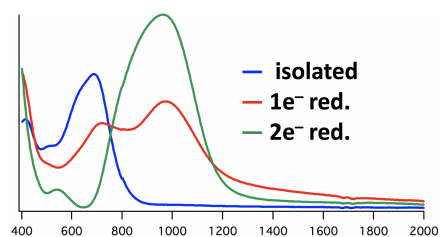


図3 (L¹,L²)=(py,dmap)の電解電子スペクトル

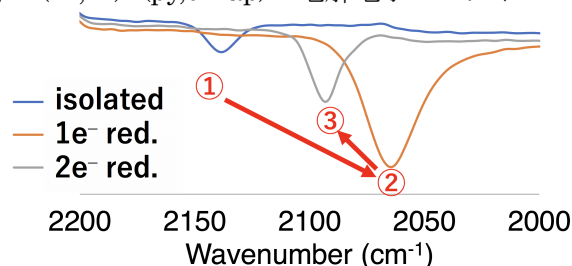


図4 (L¹,L²)=(py,dmap)の電解赤外スペクトル

(2) 2,2'-ビピリミジンを架橋配位子としたCu(I)配位高分子

酸化還元活性な架橋配位子と金属イオンから構成される配位高分子は、金属-配位子間および配位子-配位子間の相互作用によって電気伝導性を示すことが期待できる。酸化還元活性であるビピリミジン (bpym) と[Cu(CH₃CN)₄]PF₆ から暗褐色の配位高分子を合成した。単結晶 X線結晶構造解析からCu(I)イオンをbpymで架橋した一次元構造であることが明らかになった(図5)。粉末試料をペレット状に成形した試料の電気伝導度を測定したところ 3×10⁻⁹ S/cm であり、わずかに伝導性があることがわかった。粉末試料をヨウ素酸化して同様に測定すると 8×10⁻⁸ S/cm となり伝導性が向上した。また、拡散反射スペクトルからバンドギャップを見積もったところ、約 1.6 eV であると推定された。

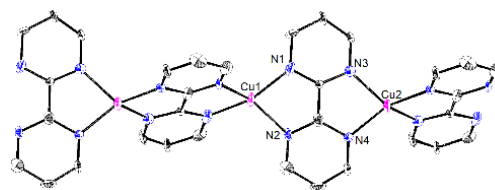


図5 配位高分子の構造

研究業績

● 原著論文

1. "Ionic-caged heterometallic bismuth–platinum complex exhibiting electrocatalytic CO₂ reduction "
T. Yoshida, H. M. Ahsan, H.-T. Zhang, D. C. Izuogu, H. Abe, H. Ohtsu, T. Yamaguchi, B. K. Breedlove, A. J. W. Thom and M. Yamashita
Dalton Trans., **49**, 2652-2660 (2020).

● 国内学会発表

1. 「二窒素架橋オキソアセタト架橋ルテニウム三核錯体二量体の電解スペクトル」
山口 正・華 逸東, 日本化学会第 101 春季年会

研究レビュー

I. Cep169 の機能解析

(1)Cep169 の質量分析解析

FLAG-Cep169 を恒常的に発現した HeLa 細胞抽出液から、Flag-M2 抗体と Protein G Dynabeads を用いて Cep169 複合体を精製した。SDS-PAGE にて分離した後、ゲルを Trypsin で消化し、LC-MS/MS にて解析を行った結果、中心体タンパク質、繊毛関連タンパク質、微小管関連タンパク質 (MAP)、MAP kinase ファミリー、E3 ubiquitin ligase, APC, HSP70, 14-3-3 関連タンパク質などが同定された。BBRC, 495(3):2275-2281. doi:10.1016/j.bbrc.2017.12.094. Epub 2017 Dec 18

(2)Ras の増殖シグナル伝達における Cep169 の機能解析

がん原遺伝子である Ras は、EGF などの増殖因子に応答し、MAPK カスケード (Raf-MEK-ERK) や PI3K の下流因子へ増殖シグナルを伝達する上で重要な GTP 結合タンパク質であることが知られている。常時活性化型 Ras の導入によってがん化した NIH3T3 細胞 (DT 細胞) において Cep169 の発現抑制を行うと、がん形質が強く抑制され正常細胞に復帰する (Flat reversion) ことを明らかにした。この結果から、Cep169 タンパク質は Ras の増殖シグナルの伝達において必須の機能を持つことが示唆された。さらに増殖シグナル伝達における Cep169 の機能を明らかにする目的で、Cep169 と相互作用するタンパク質の質量分析による網羅的解析を行った結果、Ras の下流の主要なシグナル経路である MAPK 経路関連タンパク質 (Ras- Raf-MEK-ERK) とともに、細胞膜で増殖シグナルを伝達する上で MAPK 経路タンパク質の足場タンパク質となる IQGAP1/3、KSR1 などが同定された。Cep169 は IQGAP1 や KSR1 と相互作用し、IQGAP1 の細胞膜局在に関与することと、Ras-MAPK 経路の情報伝達において足場タンパク質を細胞膜に集積する上で重要な機能を持つことが示唆された。さらに、Cep169 の遺伝子発現抑制では、足場タンパク質である IQGAP1 の膜局在が阻害され、増殖シグナルが下流へ伝達されなくなることによってがん形質が抑制されることが示唆された。一方、IQGAP1 の遺伝子発現抑制だけでは、DT

細胞のがん形質の抑制は弱いことから、Cep169 は Ras のシグナル伝達において IQGAP1 と重複する機能を持つ KSR1 においても同様な機能を持つことが明らかになった。

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。実際に、LC-MS/MS のデータ解析から、上記の 7 個の CDK1 によるリン酸化部位に加えて、新たに、7 個のリン酸化部位を同定した。これらの分裂期に置けるリン酸化が同定された。

(3) 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。実際に、LC-MS/MS では、Cep97 が Cep169 の複合体として存在し、電子顕微鏡の解析から、Cep97 と Cep169 は規定小体の distal end に共局在していることが明らかになった。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可能性が示唆された。

(4) 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。LC-MS/MS の解析から、細胞運動に関わる IQGAP1 の細胞膜局在が、Cep169 の発現抑制では大きく低下していることが確認された。Cep169 はなんらかの方法で、IQGAP1 を細胞膜に輸送し、focal adhesion の制御を通じて、細胞運動を制御していることが明らかになった。

II. セントロメア・キネトコアにおける張力センサーの研究：PP2A 阻害因子・

SET/Taf1beta が Shugoshin2 依存的にセントロメア・キネトコアに集積され、Aurora-B の活性化の維持に寄与することを明らかにした。張力がキネトコア微小管によって、キネトコア間にかからない時には、Aurora-B はキネトコアタンパク質をリン酸化することによって微小管接着を脱離する役割を持つが、張力がかかると PP2A がキネトコへ移動しキネトコアタンパク質を脱リン酸化することで微小管接着を安定化する。第三の因子である SET は張力が低い状態では Aurora-B の活性化を維持することで誤った微小管接着を脱離し修正し、張力が高くなるとセントロメア・キネトコアから解離することで、PP2A の酵素活性が亢進し、微小管結合を安定化させる役割を担っていることを明らかにした。3 者がバランスよく機能することにより動原体における二方向性接続の制御機構が正常に保たれ、正常な染色体分配が行われるが、この機能に異常が生じることが、急性骨髄性白血病の病因となる可能性が示唆された。

III PP2A 阻害タンパク質 SET は Aurora B と PP2A の活性を調節することで染色体整列に寄与する

染色体の不均等分配はがんの特徴である染色体異数化を誘導するため、正確な染色体整列は重要である。このため、Aurora B kinase と、それに拮抗する PP2A は精密に協働し、KT-MT 接

着を制御する。前中期においては Aurora B kinase がキネトコアタンパク質群をリン酸化することで、誤った KT-MT attachment を修正する。一方、中期のキネトコアでは PP2A による脱リン酸化が亢進し、二方向性の KT-MT attachment が安定化されることで染色体整列が完了する。しかし、染色体整列過程において、前中期から中期にかけて Aurora B の活性が低下する分子機構の詳細は不明であった。また、PP2A の活性が前中期から中期にかけて変化するのかも不明であった。

研究の結果、PP2A 阻害タンパク質 SET が PP2A と Aurora B の活性を前中期から中期にかけて調節することで、染色体整列過程を正常に進行させることが明らかとなった。前中期では SET がセントロメアに局在し、PP2A の活性を阻害することで Aurora B の活性を間接的に維持し、キネトコアのリン酸化を亢進する。しかし中期では、SET はキネトコア間距離の増大を感知してセントロメアから解離する。この解離により、SET は PP2A の活性を上昇させ、キネトコアの脱リン酸化を誘導することで、正確に染色体を整列させる。

さらに、SET が多くのがん細胞で過剰に発現していることが知られているが、SET ががん化を亢進する分子機構は不明であった。研究の結果、過剰発現した SET は PP2A 活性を抑制することで Aurora B を過剰に活性化し、染色体の不均等分配と、がんの特徴である染色体不安定性を誘導する。

IV 分裂期特異的ポリコーム崩壊の分子機構：

動物細胞の分裂期にはポリコームの崩壊が、CDK1 と Aurora-B によって引き起こされることを明らかにした。前者の CDK1 によるリン酸化が、in vitro と in vivo でのポリコーム崩壊を誘導し、この原因となる PRC1 のサブユニット・Phc2 のリン酸化部位を明らかにした。分裂期のポリコーム崩壊が起きない変異型 Phc2 では正常な染色体分配が起きないことから、姉妹染色单体の正確な分離にとって、分裂期のポリコーム崩壊は重要であることが示唆された。

研究業績

原著論文(査読あり)

SET/TAF1 forms a distance-dependent feedback loop with Aurora B and Bub1 as a tension sensor at centromeres

Yuichiro Asai, Rieko Matsumura, Yurina Hasumi, Hiroaki Susumu, Kyosuke Nagata, Yoshinori Watanabe, Yasuhiko Terada

Sci Rep:2020 Sep 24;10(1):15653. doi: 10.1038/s41598-020-71955-2.

国内学会:

招待講演:

浅井裕一郎、松村理恵子、蓮見有里奈、寺田泰比古

「PP2A inhibitor protein SET fine-tunes activities of Aurora B kinase and PP2A for accurate chromosome alignment.」

第44回日本分子生物学会年会、ワークショップ2020年12月3日、オンライン開催

国際学会:

研究助成金:

東京都庁 (Blockbuster TOKYO) . 第一三共株式会社・創薬共同研究プログラム

研究レビュー

(1) 3重らせん型ランダムペプチドライブラリの構築と新規生物活性ペプチドのスクリーニング

コラーゲンは特徴的な3重らせん構造を有する細胞外マトリックスタンパク質である。コラーゲン3重らせん上のアミノ酸配列を他の機能性生体分子（タンパク質や多糖）が特異的に認識して結合することで、細胞の接着や分化といった生命現象が誘導・調節される。これらアミノ酸配列は主として、化学合成により構築された、天然コラーゲンの配列を網羅する3重らせんペプチドライブラリをソースとして同定されてきた。しかし我々の調査により、コラーゲンの3重らせん領域に分布するアミノ酸組成はその熱安定性を向上させるものに大きく偏っており、多様性が小さいことがわかった。

我々は、ランダムなアミノ酸配列により構築された3重らせんペプチドのライブラリを作成し、そこから新規の生物活性配列を取得することを計画した。実際に、酵母2-ハイブリッド系を用いて、このライブラリから、色素上皮由来因子(pigment epithelium-derived factor, PEDF)に結合するペプチドのスクリーニングを行った。その結果、新規な複数の3重らせんペプチドを取得した。生化学的な解析により得られたペプチドはPEDFと*in vitro*で特異的に相互作用することが確認された。

(2) 人工コラーゲンからのシグナリングによる用いた培養細胞の分化および振舞いの制御

天然コラーゲンの表面にはインテグリンやシンデカンなどの細胞膜受容体と結合するアミノ酸配列がいくつも提示されている。我々はこれまでに、コラーゲン3重らせんを模倣した構造をもち、これらの受容体結合モチーフを任意の量で組み込むことができる化学合成人工コラーゲンを開発した。本研究ではこれを利用し、培養細胞の分化や振舞いがどのコラーゲン受容体を介したシグナルによって制御されているのかを明らかにすることを目指している。

A549細胞はコラーゲン上で培養することで上皮間葉転換(EMT)をおこすことが知

られている。A549細胞をインテグリンまたはシンデカン結合配列を組み込んだ人工コラーゲン上で培養すると、コラーゲン上で培養した場合と類似したEMT様の形態変化を示した。

(3) O-Nアシル転移を利用した生物活性ペプチドのプロドラッグ化に関する研究

O-アシルイソペプチドは弱塩基性条件下でO-Nアシル転移し、その前後で高次構造が変化する。我々はこれまでに、O-アシルイソペプチドユニットをcollagen-hybridizing peptide(CHP)に導入したCHP前駆体を開発し、O-Nアシル転移によって3重らせん形成能を獲得することを示した。本研究では、O-Nアシル転移に伴う高次構造変化をペプチドのプロドラッグ化に利用した。

膜破壊性ペプチドは両親媒性 α -ヘリックスを形成することで細胞膜に結合して穿孔し、細胞死を誘導する。よって、このペプチドのO-アシルイソ体は、アシル転移によって α -ヘリックス形成能を獲得し、膜破壊を起こすようになることを期待した。また、O-Nアシル転位のトリガーとしてがん細胞で高発現している γ -グルタミルトランスフェラーゼ(GGT)によって切断される部位を組み込むことで、活性に特異性を付与できると考えた。合成したペプチド前駆体はGGT存在下で活性体へと変換され、 α -ヘリックスを形成するようになった。なお、このプロドラッグはL-体よりも生体内での安定性が高いD-体ペプチドにも応用可能である。

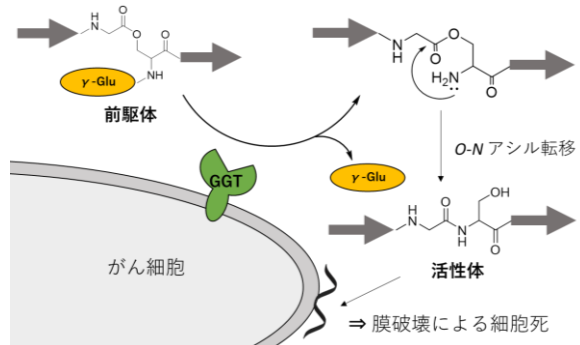


図1. 酵素応答型O-Nアシル転移を利用したペプチドプロドラッグのコンセプト。

研究業績など

● 原著論文

1. “Peptide precursors that acquire denatured collagen-hybridizing ability by *O*-to-*N* acyl migration at physiological pH”
S. Kanai, K. Machida, R. Masuda, T. Koide
Org. Biomol. Chem. **18**, 2823-2827 (2020).
2. “Spatiotemporal regulation of PEDF signaling by type I collagen remodeling”
K. Kawahara, T. Yoshida, T. Maruno, H. Oki, T. Ohkubo, T. Koide, Y. Kobayashi
Proc. Natl. Acad. Sci. USA **117**, 11450-11458 (2020).

● 総説・解説

1. 「変性コラーゲンとハイブリッド形成するペプチドを用いた新たな DDS の可能性」
金井沙也伽, 小出隆規
Drug Delivery System **35**, 181-190 (2020).
2. 「合成コラーゲン」
黒田一稀, 小出隆規
東京農工大硬蛋白質利用研究施設編 コラーゲン 基礎から応用, 第 10 章
102-108 (2020).

● 招待・依頼講演

1. 小出隆規
「How to cook collagen & How it tastes」
東京医科歯科大学生体材料工学研究所 233rd IBB セミナー (東京), 2020 年 1 月 20 日.
2. 小出隆規
「真っ当な研究を考える～研究(者)をどのように評価すべきか～」
東京医科歯科大学難治疾患研究所 FD 研修会 (東京), 2020 年 12 月 17 日.

● 受賞

1. 小出隆規 (生命化学 A)
2020 年度春学期 早稲田大学ティーチングアワード

● 競争的資金

1. 医療研究開発推進事業費補助金 橋渡し研究戦略的推進プログラム (異分野融合型シーズ) 「インジェクタブルな人工コラーゲンゲルの開発」(代表)
2. 医療研究開発推進事業費補助金 橋渡し研究戦略的推進プログラムシーズ B 「人工コラーゲン様ポリペプチドを用いた黄斑円孔治療用デバイス開発」(分担)
3. 文部科学省科学研究費補助金 挑戦的研究(萌芽) 「拡張したランダムペプチド集団から効率的に薬物リードを取得する方法の開発」(代表)

4. 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究(C)「酵母に発現させた 3 重らせん型ランダムペプチドライブラリからの創薬リードの探索」(代表：増田亮)

● 学内研究助成

1. 特定課題 (研究基盤形成)「3 重らせん型ランダムペプチドライブラリからの生物活性ペプチドの探索」(代表)
2. 特定課題 (研究基盤形成)「環境温度が魚類コラーゲンに与える影響」(代表：藤井一徳)
3. 2020 年度三菱マテリアルー理工学術院研究助成「コラーゲンの機能修飾を可能とする環状ペプチドの開発」(代表)
4. 理工学術院総合研究所「奨励研究」「コラーゲン結合性タンパク質に相互作用する新規ペプチドの取得」(代表：増田亮)

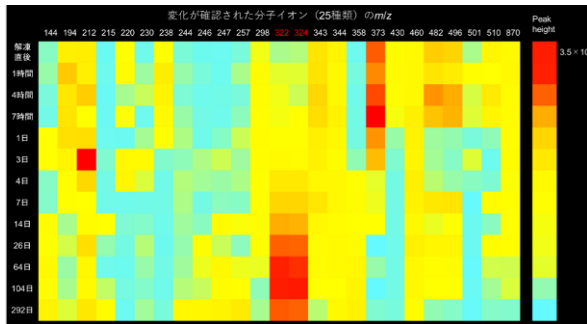
ケミカルバイオロジー研究室（中尾研究室）

研究レビュー

コロナ禍の影響のため2020年の航海が実施中止になるなど、フィールド活動は大幅に制限された。一方、大学キャンパスの閉鎖解除後は研究室における実験を中心に研究活動を行った。

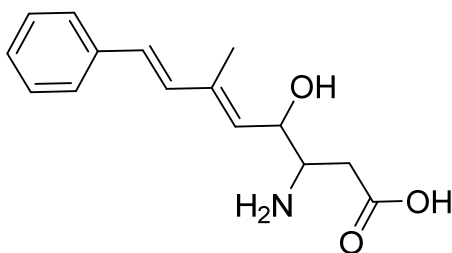
(1) 海綿の腐敗課程に特徴的な二次代謝産物の探索

海綿 *Theonella swinhoei* を腐敗させ、内部の二次代謝産物の変化プロファイル进行分析し、それらのメタボローム解析を行った。



腐敗海綿抽出物の
メタボローム解析結果

以上の結果、腐敗により生産される化合物 1 を単離・構造決定した。[国内学会発表 2]。



化合物 1

(2) 天然抗原虫活性化合物の探索

海洋生物や漢方からトリパノソーマおよびマラリアなどに対する抗原虫活性化合物の探索を行い、複数の新規化合物を得た。[海外招待講演 1, 内学会発表

3, 4, 5, 6, 7, 9, 11]

(3) ヒストン修飾および細胞分化に影響を及ぼす天然化合物の探索

エピジェネティックな遺伝子発現制御（遺伝子スイッチ）にかかわるヒストン修飾や細胞分化におよぼす影響、および腸内細菌叢に及ぼす影響を指標として、海洋生物および食材から機能性成分を探索した。[原著論文 1, 2, 3, 5, 国内学会発表 7, 8, 10]。

(4) アミノ酸ハイブリッド型塩

NaCl のとりすぎが気になる人向けに、食事のおいしさを保ったまま NaCl の摂取量を減らせる、アミノ酸ハイブリッド食塩の開発研究を行っている。本塩を用いた味噌に含まれる成分の分析を行い、その成分の特徴を明らかにした。

また、本塩の事業化にむけて、顧客アンケートを行い、市場ニーズの調査を行った。[原著論文 4]



アンケート調査の様子

論文・総説・その他

●原著論文

1. Zhao M.; Xiao, Y.; Otsuka S.; Nakao, Y.; Guo Y.; Ye T. Total synthesis and biological evaluation of Kakeromamide A and its analogues. *Front. Chem.*, 8, 410, (2020). DOI.org/10.3389/fchem.2020.00410.
2. Hayashi-Takanaka Y.; Kina Y.; Nakamura F.; Nakao Y.; Becking L. E.; Nagase T.; Nozaki N.; Kimura H. Histone modification dynamics as revealed by multicolor immunofluorescence-based single-cell analysis. *J. Cell Sci.* 133, (2020). DOI: 10.1242/jcs.243444.
3. Sasaki h.; Lyu Y.; Nakayama Y.; Nakamura F.; Watanabe A.; Miyakawa H.; Nakao Y.; Shibata S. Combinatorial effects of soluble, insoluble, and organic extracts from Jerusalem artichokes on gut microbiota in mice. *Microorganisms* 8, 954, (2020). DOI: 10.3390/microorganisms8060954.
4. Nakamura, F.; Sakamoto, T.; Torii, A.; Arai, S.; Yoshimura, H.; Shigeoka, T. Nakao, Y. Miso Made with Sea Salt from Spring Water in Seabed. *Bull. Soc. Sea Water Sci., Jpn.*, 74, 76-80, (2020). (和文)
5. Iwata, T.; Fukase, K.; Nakao, Y.; Tanaka, K. Efficient synthesis of marine alkaloid ageladine A and its structural modification for exploring new biological activity. *Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi/Journal of Synthetic Organic Chemistry*, 78, 51-59, (2020). (和文)

●海外招待講演

1. Nakao, Y. “Anti-parasitic agents from marine organisms” International Lecture Series: Natural Products around the Globe Atma Jaya Catholic University of Indonesia Universitas Kristen Indonesia Tomohon 2020, Sept. 07, Webinar from Japan.

●国内学会発表

1. 山崎瑞穂. 中尾洋一 『細胞分化調節活性化合物の探索のための新規評価系の開発』, 第 10 回 CSJ 化学フェスタ 2020, オンライン, 2020.10.20.
2. 千葉勇太. 町田光史. 中尾洋一 『海綿の腐敗過程における代謝産物プロファイルの経時変化』, 第 10 回 CSJ 化学フェスタ 2020, オンライン, 2020.10.20.
3. 親泊安基. 町田光史. 高橋侖奈. 後藤康之. 古谷哲也. 中尾洋一 『抗リーシュマニア活性を有する新規テトラミン酸グリコシド auranoside L』, 第 89 回日本寄生虫学会大会, 誌上開催, 2020.5.30.
4. 伊藤駿. 滝口ありさ. 菅沼啓輔. 中尾洋一 『*Theonella* 属海綿からの抗トリパノソーマ活性化合物の探索』, 第 89 回日本寄生虫学会大会, 誌上開催, 2020.5.30.
5. 伊藤駿. 中込雄貴. 菅沼啓輔. 滝口ありさ. 中尾洋一 『大島新曾根産未同定海綿からの抗トリパノソーマ活性化合物の探索』, 第 89 回日本寄生虫学会大会, 誌上開催, 2020.5.30.
6. 栗村香帆. 米田陽彦. 伊藤駿. 滝口ありさ. 菅沼啓輔. 中尾洋一 『屋久島新曾根産未同定海綿からの抗トリパノソーマ活性化合物の探索』, 第 89 回日本寄生虫学会大会, 誌上開催, 2020.5.30.
7. 西岡 孝行. 中尾 洋一 『香辛料カルダモン由来の生物活性物質の探索』, 日本化学会第 100 春季年会, 講演予稿集発行, 2020.3.5.
8. 今井 裕子. 大塚 悟史. 中尾 洋一 『甌島産海綿からの神経分化調節活性物質の探

- 素』, 日本化学会第 100 春季年会, 講演予稿集発行, 2020.3.5.
9. 中込 雄貴・川口 絵梨・遠藤 太伯郎・古谷 哲也・中尾 洋一 『チャガおよび田七人参を主成分とする漢方薬からの抗マラリア活性化合物の探索』, 日本化学会第 100 春季年会, 講演予稿集発行, 2020.3.5.
 10. 工藤 加奈・大塚 悟史・中尾 洋一 『甘夏の花に含まれるヒストン修飾調節活性を有する化合物の探索』, 日本化学会第 100 春季年会, 講演予稿集発行, 2020.3.5.
 11. 高橋 伶奈・菅沼 啓輔・岡西 政典・中尾 洋一 『サメハダテヅルモヅルからの抗トリパノソーマ活性物質の探索』, 日本化学会第 100 春季年会, 講演予稿集発行, 2020.3.5.
 12. 米田陽彦・田中健太郎・栗村香帆・中尾洋一 『ヒト膵臓腺癌由来細胞株 PANC-1 に対する細胞毒性海洋天然化合物の探索』, 日本化学会第 100 春季年会, 講演予稿集発行, 2020.3.5.

●競争的資金

1. 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 「細胞分化を調節する低分子化合物の探索」(研究代表, 平成 30-32 年度)
2. 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 「微生物間相互作用で導く未知微生物の培養化と増殖制御メカニズムの解明」(研究分担, 平成 31-33 年度)
科学研究費基金 基盤研究 (C) 「ネコモルビリウイルスの病原性に関する研究」(研究分担, 令和 2-4 年度)
3. 科学研究費基金 基盤研究 (C) 「難培養性の本質に迫る: 増殖を開始させる合図とは? 固体培地で増殖しない理由とは?」(研究分担, 令和 2-4 年度)
4. 科学研究費基金 挑戦的研究(萌芽) 「生物資源としてのリーシュマニア原虫: 免疫制御機構に着目した創薬シードの探索」(研究分担, 令和 2-3 年度)
5. 科学研究費基金 国際共同研究加速基金(国際共同研究強化(B)) 「アジア人の食と腸内フローラと生活習慣病に関する国際共同調査」(研究分担, 令和 2-5 年度)
6. 科学技術振興機構 (JST) 研究成果展開事業 社会還元加速プログラム (SCORE) 大学推進型 「アミノ酸ハイブリッド型食塩の機能と用途開発の検証」(令和 2 年度)