

# アクティビティレポート 2021

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

#### 光物理化学研究室

教授

井村 考平

助手

神保 敦子

#### 構造化学研究室

教授

古川 行夫

助手

大城 萌香

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）

西村 好史

招聘研究員

小野 純一

助教

藤波 美起登

助教

浦谷 浩輝

客員主任研究員

河東田 道夫

#### ケム・インフォマティクス研究室

准教授（任期付）

清野 淳司

招聘研究員

中野 匡彦

嘱託

速水 雅生

### 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

#### 有機合成法研究室

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

招聘研究員

鈴木 潤

#### 反応有機化学研究室

教授

柴田 高範

講師（任期付）

伊藤 守

## 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

### 錯体化学研究室

教授

山口 正

## 生命化学部門

### 分子生物化学研究室

教授

寺田 泰比古

### 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

次席研究員（研究院講師）

町田 光史

助手

中村 文彬

招聘研究員

伏谷 伸宏

招聘研究員

高橋 豊

招聘研究員

神平 梨絵

研究レビュー

(1) プラズモン-エキシトン強結合系の発光特性

プラズモンとエキシトンが形成する強結合状態は、新たな電子状態を生成する。これを用いた化学反応の制御が期待される。本研究では、金ナノロッドと色素分子会合体のハイブリッド構造の近接場発光測定を行った。発光スペクトルの解析から、新たに生成した電子状態から発光が生じること、またその発光が増強することを明らかにした。

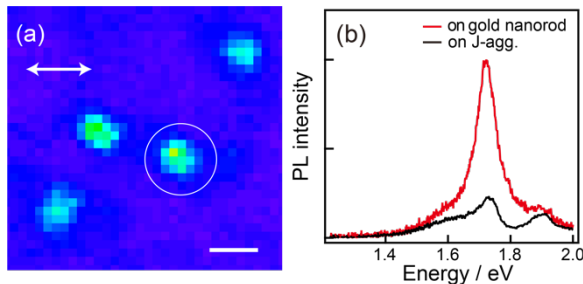


図 1. (a) 金ナノロッドと色素分子会合体の発光像と (b) 発光スペクトル。

(2) 化学修飾を用いた金ナノ粒子薄膜の物性制御

本研究では、化学修飾した金ナノ粒子を液液界面に自己集合させ、粒子表面に吸着した分子による粒子薄膜の物性制御を目的とした。粒子薄膜の表面増強ラマン散乱と二光子発光の計測から、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、また増強度に分子の特性が影響を及ぼすことを明らかにした。

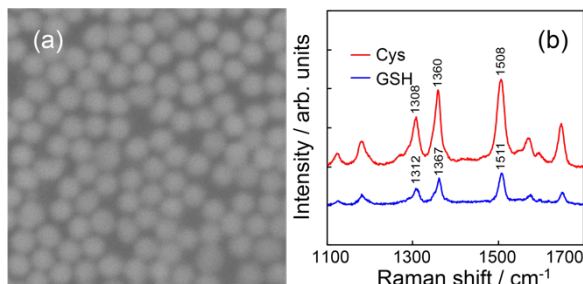


図 2. (a) 金ナノ粒子薄膜の走査電子顕微鏡 (SEM) 像と (b) ラマン散乱スペクトル。

(3) 金ナノプレート多量体の非線形発光

金属ナノ粒子に励起されるプラズモンは、光電場を著しく増強し、非線形光学過程を効率的に励起する。本研究では、金ナノプレートの多量体を作製し、二光子発光計測を行った。その結果、構成粒子数の少ないプレートでは、ギャップにおける光電場増強が支配的である一方、構成粒子数が多い多量体では、光電場が空間的に広がり非局在化することを明らかにした。

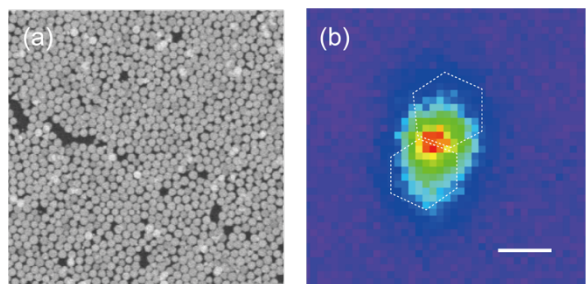


図 3. (a) 金ナノプレートの SEM 像と (b) 二光子励起像。

(4) 金ナノダイヤモンド構造の光学特性

金ナノダイヤモンド構造は、その対称性から可視域において複数の高次プラズモンが励起されると考えられる。本研究では、電子線リソグラフィーにより作製した金ナノダイヤモンド構造の近接場透過測定と二光子発光測定を行った。透過測定から、特徴的な空間構造が可視化されること、また二光子発光測定からダイヤモンドの頂点近傍において光電場が増強することが明らかとなった。

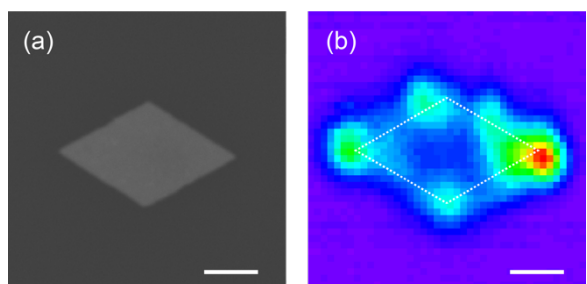


図 4. (a) 金ナノダイヤモンド構造（一辺 1 μm）の SEM 像と (b) 二光子励起像。

## 論文・総説・その他

### ● 原著論文

1. S. Hasegawa, K. Imura, “Photoluminescence Properties of Gold Nanorod and J-Aggregate Hybrid Systems Studied by Scanning Near-Field Optical Microscopy”, *J. Phys. Chem. C* **126**, 5944-5949 (2022).
2. T. Nagasue, T. Shinohara, S. Hasegawa, K. Imura, K. Tawa, “Nanoantenna effect dependent on the center structure of Bull’s eye-type plasmonic chip”, *Opt. Express* **30**, 7526-7538 (2022).
3. K. Imaeda, S. Hasegawa, K. Imura, “Observation of the Plasmon Mode Transition from Triangular to Hexagonal Nanoplates”, *J. Chem. Phys.* **156**, 044702 (2022).
4. A. Yokozawa, S. Hasegawa, K. Imaeda, K. Imura, “Visualization of Plasmon-Exciton Interactions by Scanning Near-Field Optical Microscopy”, *J. Phys. Chem. C* **125**, 24515-24520 (2021).
5. S. Hasegawa, K. Imaeda, K. Imura, “Plasmon-Enhanced Fluorescence near Single Gold Nanoplates Studied by Scanning Near-Field Two-Photon Excitation Microscopy”, *J. Phys. Chem. C* **125**, 21070-21076 (2021).
6. A. Jimbo, Y. Nishikado, K. Imura, “Optical field and chemical environment near the surface modified gold nanoparticle assembly revealed by two-photon induced photoluminescence and surface enhanced Raman scattering”, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **94**, 2272-2278 (2021).

### ● 学会発表

1. 尾形駿, 井村考平, “二硫化モリブテンナノ薄膜における発光特性と形状変化の励起光強度依存性”, 日本化学会 第 102 春季年会(2022), 2022 年 3 月, オンライン.
2. 佐藤陸, 香村惟夫, 井村考平, “局在表面プラズモンとフォトニック結晶を用いたカーボンドットの発光増強”, 日本化学会 第 102 春季年会(2022), 2022 年 3 月, オンライン.
3. 長谷川誠樹, 井村考平, “近接場光学顕微鏡を用いたプラズモン-エキシトン強結合状態の光学特性の究明”, 第 69 回 応用物理学会春季学術講演会, 2022 年 3 月, 神奈川.
4. 豊東雅典, 井村考平, “金薄膜上の金ナノプレートに励起される高次プラズモン結合”, 第 69 回 応用物理学会春季学術講演会, 2022 年 3 月, 神奈川.
5. Kohei Imura, “High order plasmons in metal nanostructures for surface-enhanced spectroscopy”, Pacificchem 2021, December 2021, online.
6. Nagisa Miwa, Kohei Imura, “Optical Characteristics of Gold Nanoplate Assemblies Studied by Two-Photon Excitation Microscopy”, 11th Asian Photochemistry Conference, November 2021, online.
7. 深田将史, 白山大樹, 井村考平, “位相ステップング法を用いた顕微吸収散乱分光

法の開発”, 2021 年度 日本分光学会, 2021 年 10 月, オンライン.

8. 長谷川誠樹, 横澤旭美, 今枝佳祐, 井村考平, “近接場光学顕微鏡によるプラズモン-エキシトン強結合状態の空間特性の可視化”, 第 15 回 分子科学討論会, 2021 年 9 月, オンライン.
9. 神保敦子, 井村考平, “金ナノ粒子薄膜における多光子励起白色光発生”, 第 15 回 分子科学討論会, 2021 年 9 月, オンライン.

#### ● 招待・依頼講演

1. 井村考平, “Plasmons visualized by near-field optical microscopy”, ナノ学会合同部会シンポジウム, 2021 年 12 月, 松江.
2. Kohei Imura, “Plasmons in Two-Dimensional Metal Mesostructures and Their Applications to Surface Enhanced Optical Processes”, 11th Asian Photochemistry Conference, November 2021, online.
3. Kohei Imura, “Time-resolved and three dimensional near-field imaging of plasmons in gold mesoplates”, ASIANANA2021, October 2021, online.

#### ● 受賞

1. 長谷川誠樹, 博士学位賞.
2. 長谷川誠樹, 第 2 回プラズモニク化学研究会学生奨励賞.
3. 深田将史, 2021 年度日本分光学会年次講演会若手ポスター賞.
4. 神保敦子, 西角友維, 井村考平, 日本化学会 BCSJ 賞.
5. 神保敦子, 日本化学会第 101 回春季年会学生講演賞.

#### ● 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 3 年度物質・デバイス領域共同研究拠点「金属ナノ構造における微視的非線形光学現象の解明」(研究代表, 令和 3 年度)

#### ● 学内研究助成

1. 特定課題研究助成(基礎助成) 「金属メソ構造を用いたマルチセンシング」(研究代表, 令和 3 年度)

## 構造化学研究室（古川研究室）

### 研究レビュー

#### (1) CO<sub>2</sub> 吸収剤であるアミン水溶液における CO<sub>2</sub> 再生エネルギー評価の熱化学モデル

化石燃料を燃焼してエネルギーを得る際に発生する CO<sub>2</sub> 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<sub>2</sub> を回収し、回収した CO<sub>2</sub> を有効利用すること（carbon dioxide capture and utilization, CCU）が研究されている。CO<sub>2</sub> 回収液として実用化されているアミン水溶液の利用をさらに広めるためには、CO<sub>2</sub> 再生エネルギーを小さくしてコストを下げるのが必須である。そこで、CO<sub>2</sub> 再生エネルギーを計算するための熱化学モデルを構築し、図 1 に示した代表的な 1, 2 級アミン水溶液の CO<sub>2</sub> 再生エネルギーを計算して、モデルを評価した。

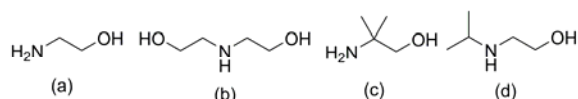
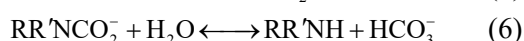
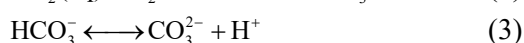
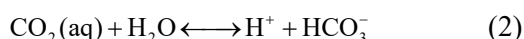
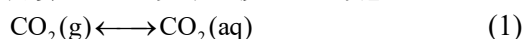


図 1 (a) MEA; (b) DEA; (c) AMP; (d) IPAE

CO<sub>2</sub> 吸収剤であるアミン水溶液に関して、CO<sub>2</sub> 再生エネルギーは、(1) 反応熱、(2) 顕熱、(3) 気化熱の和である。

(1) 反応熱は、吸収液中に存在する化学種の反応のエンタルピー変化に基づく反応熱を計算した。以下の反応を考慮した。



(5) はアミンのプロトン付加反応、(6) はアミンのカルバメート加水分解反応である。

上記の(1)~(6)の反応の反応量を  $n_i$  ( $i = 1, 2, 3, 4, 5, 6$ ) とすると、

$$n_1 = \Delta[\text{CO}_2]_i$$

$$n_2 = \Delta[\text{HCO}_3^-] + \Delta[\text{CO}_3^{2-}] + \Delta[\text{RR}'\text{NCO}_2^-]$$

$$n_3 = \Delta[\text{CO}_3^{2-}]$$

$$n_4 = \Delta[\text{OH}^-]$$

$$n_5 = \Delta[\text{RR}'\text{NH}_2^+]$$

$$n_6 = \Delta[\text{RR}'\text{NCO}_2^-]$$

と表される。濃度は文献の平衡定数を用いて計算した。全反応エンタルピー  $\Delta H_{\text{rxn}}$  は

$$\Delta H_{\text{rxn}} = \sum_{i=1}^6 n_i \Delta H_i$$

と表される。 $\Delta H_i$  は文献値を用いた。このとき再生される CO<sub>2</sub> の全物質量は  $n_1$  であり、1 mol CO<sub>2</sub> に対する反応熱  $q_{\text{rxn}}$  は

$$q_{\text{rxn}} = \frac{\Delta H_{\text{rxn}}}{|n_1|}$$

と表される。この値から、1 ton の CO<sub>2</sub> に対する反応熱  $Q_{\text{rxn}}$  を計算した。

(2) 顕熱は、溶液の温度を CO<sub>2</sub> 吸収の温度  $T_a$  から放散温度  $T_r$  まで上げるのに必要な熱であり、既報の方法で 1 ton の CO<sub>2</sub> に対する顕熱  $Q_{\text{sen}}$  を計算した。系には気相と液相があり、(3) 気化熱は気化に伴う熱で、既報の方法で 1 ton の CO<sub>2</sub> に対する気化熱  $Q_{\text{vap}}$  を計算した。CO<sub>2</sub> 再生熱は 3 つの項の和：

$$Q_{\text{reg}} = Q_{\text{rxn}} + Q_{\text{sen}} + Q_{\text{vap}}$$

で表されるので、1 ton の CO<sub>2</sub> に対する再生熱  $Q_{\text{reg}}$  を計算した。

MEA と AMP, DEA, IPAE に関する計算値 ( $T_a = 40$  °C,  $T_r = 140$  °C) を図 2 に示した。立体障害アミンと呼ばれている高性能アミンである AMP と IPAE では、MEA と DEA と比べて、再生熱が小さくなっており、実験値の傾向を再現した。すべてのアミンで、再生熱に対する反応熱の寄与は小さく、潜熱の寄与が最も大きい。再生熱を小さくするためには潜熱を小さくすることが必要であり、今後、比熱が小さい溶媒の利用が課題となる。今回の熱化学モデルは、再生エネルギーの評価に有用であることを示した。

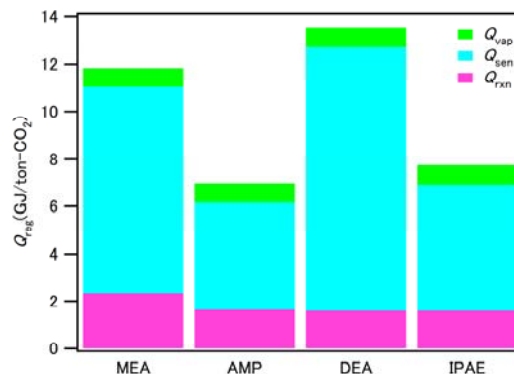


図 2 1 ton の CO<sub>2</sub> に対する再生熱



## 研究業績

### ● 原著論文

1. "<sup>13</sup>C NMR Study on Carbamate Hydrolysis Reactions in Aqueous Amine/CO<sub>2</sub> 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・単行本など

1. "Recent Application of Vibrational Spectroscopy to Conjugated Conducting Polymers"  
Y. Furukawa  
Spectroscopic Techniques for Polymer Characterization, Methods, Instrumentation, Applications, ed. by Y. Ozaki and H. Sato, Wiley, Chapter 13, 2021. ISBN: 978-3-527-34833-6

### ● 招待・依頼講演

1. "Raman Study of Organic-Inorganic Hybrid Halide Perovskites"  
Y. Furukawa, H. Kiyohara, and K. Takahashi  
11th International Conference on Advanced Vibrational Spectroscopy (ICAVS-11), WEB, Poland, August 23–26, 2021.
2. "Recent Advances in Vibrational Spectroscopy of Polymer Semiconductors"  
Y. Furukawa  
The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2021 (PACIFICHEM2021), WEB, Hawaii, USA, December 16-21, 2021.
3. "Highly Conductive Poly(3,4-ethylenedioxythiophene):poly(styrenesulfonate) (PEDOT:PSS) treated with sulfuric acid" (Plenary)  
D. Shimokawa and Y. Furukawa  
5th Padjadjaran International Physics Symposium (PIPS2022), WEB, Bandung, Indonesia, February 10, 2022.

### ● 国際学会発表

1. "Raman Spectra of Methylammonium Tin Halide Perovskites CH<sub>3</sub>NH<sub>3</sub>SnX<sub>3</sub> (X = I, Br)"  
K. Takahashi and Y. Furukawa  
The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2021 (PACIFICHEM2021), WEB, Hawaii, USA, December 16-21, 2021.
2. "Raman Study on Electrocatalytic Reduction of CO<sub>2</sub> in CO<sub>2</sub>-Absorbed Amine Aqueous Solutions"  
M. Kuroda and Y. Furukawa

The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2021 (PSCIFICHEM2021), WEB, Hawaii, USA, December 16-21, 2021.

● 国内学会発表

1.  $^1\text{H-NMR}$  分光による MEA-CO<sub>2</sub>-有機溶媒系における反応と平衡定数に関する研究  
松永真太郎, 古川行夫  
化学工学会第 52 回秋季大会 (岡山大学, 岡山・WEB 開催, 2021 年 9 月)
2. オペランドラマン分光法による KHCO<sub>3</sub> 水溶液での CO<sub>2</sub> 電極触媒還元に関する研究  
黒田瑞穂, 古川行夫  
2021 年度日本分光学会年次講演会 (WEB 開催, 2021 年 10 月)
3. 硫酸処理した高導電性高分子 PEDOT:PSS の電気特性と構造に関する研究  
下川大地, 古川行夫  
日本化学会第 102 春季年会 (WEB 開催, 2022 年 3 月)

● プロジェクト

1. 早稲田大学重点領域研究「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」アンビエントロニクス研究所 (分担)
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)
3. ENEOS との共同研究「高い電気伝導度を有する導電性ポリマー開発に向けた導電機構解析」

# 電子状態理論研究室（中井研究室）

## 研究レビュー

### (1) 相対論的量子化学

周期表のすべての元素を含む系に対して定量的な量子化学計算を行うためには、相対論効果の考慮は不可欠である。総説[R1] (図 1)では、当研究室で開発してきた実用的な相対論的量子化学計算手法を解説した。また、局所ユニタリー変換(LUT)法を用いると、相対論的な2電子相互作用は基底関数にのみ依存するため、事前に計算シデータベース化して効率化することを提案した[6] (図 2)。相対論的密度汎関数理論では、電子密度に対して4成分法から2成分法への描像変化を正しく考慮する必要があることを示した[17]。

- R1. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **41**, 1759 (2021).  
6. *Chem. Phys. Lett.*, **777**, 138691 (2021).  
17. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **23**, 15458 (2021).

### (2) 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メモリの効率化を図ることで、1億原子系の電子状態計算を実行することに成功した[8]。DC-DFTB-MD シミュレーションにより、CeO<sub>2</sub>(111)表面および CeO<sub>2</sub> バルクにおける酸素拡散[2]、バクテリオロドプシン(BR)における2段階目のプロトン移動[11] (図 3)、新型コロナウイルス・メインプロテアーゼの多重プロトン化状態[15] (図 4)を理論的に解析した。

8. *Chem. Lett.*, **50**, 1546 (2021).  
2. *Chem. Lett.*, **50**, 568 (2021).  
11. *J. Phys. Chem. B*, **125**, 10947 (2021).  
15. *Chem. Phys. Lett.*, **794**, 139489 (2022).

### (3) 大規模励起状態ダイナミクス

上記(2)の手法を励起状態ダイナミクスに展開するために、スピンフリップ型(SF)時間依存(TD)DFTB法により得られた S<sub>0</sub>/S<sub>1</sub> ポテンシャル超曲面間での非断熱遷移を考慮した動力学手法[4]および複数の励起状態を混合状態として取り扱う Ehrest 型 MD 手法[14]を開発した。

4. *J. Chem. Theory Comput.*, **17**, 1290 (2021).  
14. *J. Chem. Theory Comput.*, **17**, 7384 (2021).

### (4) 理論と実験のインタープレイ

当研究室では、理論と実験のインタープレイを推進している。材料科学[1]、触媒化学[3,5,13]、有機化学[9,10,12]、電気化学[16]の各分野で活躍している実験研究者と共著論文を発表した。フタロシアニン触媒を用いた研究[13] (図 5)では、近赤外光による交差脱水素カップリングが実験的に観測され、エネルギー移動を伴う一重項酸素媒介メカニズムが理論的に示された。シクロブタジエンの等電子ヘテロ類縁体である1,3,2,4-ジアザジボレチジン誘導体の光物理的特性に関する実験的および理論的研究も報告した[9] (図 6)。B<sub>2</sub>N<sub>2</sub>環は S<sub>0</sub> 状態では平面菱形であるが、T<sub>1</sub> 状態では正方形となることが示された。さらに、S<sub>1</sub> 状態と T<sub>1</sub> 状態が近接するため、青色のリン光を発することも示された。

1. *J. Mol. Graph. Model.*, **102**, 107798 (2021).  
3. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **23**, 4509 (2021).  
5. *RSC Adv.*, **11**, 7621 (2021).  
13. *Euro. Chem. J.*, **28**, e202103223 (2022).  
9. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **60**, 21817 (2021).  
10. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **60**, 23812 (2021).  
12. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **61**, e202113549 (2022).  
16. *J. Phys. Chem. C*, **126**, 5224 (2021).

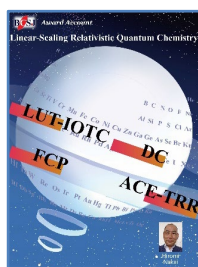


図 1. 相対論的量子化学

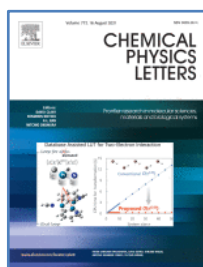


図 2. 局所ユニタリー変換法

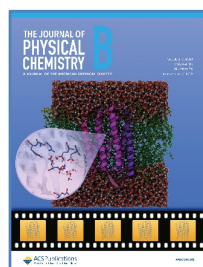


図 3. バクテリオロドプシン

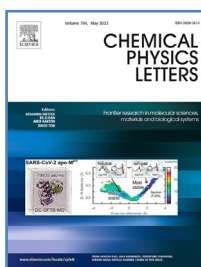


図 4. 新型コロナウイルス



図 5. フタロシアニン触媒



図 6. ジアザジボレチジン誘導体

## 研究業績

### • 原著論文(査読あり)

1. “Robust design of D- $\pi$ -A model compounds using digital structures for organic DSSC applications”,  
F. Wang, S. Langford, H. Nakai,  
*J. Mol. Graph. Model.*, **102**, 107798-1-9 (2021). (DOI: [10.1016/j.jmgm.2020.107798](https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2020.107798))
2. “Is oxygen diffusion faster in bulk CeO<sub>2</sub> or on a (111)-CeO<sub>2</sub> surface? A theoretical study”,  
A. W. Sakti, C.-P. Chou, Y. Nishimura, H. Nakai,  
*Chem. Lett.*, **50** (4), 568-571 (2021). (DOI: [10.1246/cl.200895](https://doi.org/10.1246/cl.200895))
3. “Theoretical prediction by DFT and experimental observation of heterocation-doping effects on hydrogen adsorption and migration over CeO<sub>2</sub>(111) surface”,  
K. Murakami, Y. Mizutani, H. Sampei, A. Ishikawa, Y. Tanaka, S. Hayashi, S. Doi, T. Higo, H. Tsuneki, H. Nakai, Y. Sekine,  
*Phys. Chem. Chem. Phys.*, **23** (8), 4509-4516 (2021). (DOI: [10.1039/D0CP05752E](https://doi.org/10.1039/D0CP05752E))
4. “Trajectory surface hopping approach to condensed-phase nonradiative relaxation dynamics using divide-and-conquer spin-flip time-dependent density-functional tight binding”,  
H. Uratani, T. Yoshikawa, H. Nakai,  
*J. Chem. Theory Comput.*, **17** (3), 1290-1300 (2021). (DOI: [10.1021/acs.jctc.0c01155](https://doi.org/10.1021/acs.jctc.0c01155))
5. “Effects of A-site composition of perovskite (Sr<sub>1-x</sub>Ba<sub>x</sub>ZrO<sub>3</sub>) oxides on H atoms adsorption, migration and reaction”,  
Y. Tanaka, K. Murakami, S. Doi, K. Ito, K. Saegusa, Y. Mizutani, S. Hayashi, T. Higo, H. Tsuneki, H. Nakai, Y. Sekine,  
*RSC Adv.*, **11** (13), 7621-7626 (2021). (DOI: [10.1039/d1ra00180a](https://doi.org/10.1039/d1ra00180a))
6. “Database-assisted local unitary transformation method for two-electron integrals in two-component relativistic calculations”,  
C. Takashima, J. Seino, H. Nakai,  
*Chem. Phys. Lett.*, **777**, 138691-1-8 (2021). (DOI: [10.1016/j.cplett.2021.138691](https://doi.org/10.1016/j.cplett.2021.138691))  
**(Editor’s Choice, Journal Cover)**
7. “Assessing locally range-separated hybrid functionals from a gradient expansion of the exchange energy density”,  
T. Maier, Y. Iwabata, H. Nakai,  
*J. Chem. Phys.*, **154** (21), 214101-1-16 (2021). (DOI: [10.1063/5.0047628](https://doi.org/10.1063/5.0047628))
8. “Quantum chemical calculations for up to one hundred million atoms using DCDFTBMD code on supercomputer Fugaku”,  
Y. Nishimura, H. Nakai,  
*Chem. Lett.*, **50** (8), 1546-1550 (2021). (DOI: [10.1246/cl.210263](https://doi.org/10.1246/cl.210263))

9. "An element-substituted cyclobutadiene exhibiting high-energy blue phosphorescence", Y. Shoji, Y. Iwabata, I. Rhyzhii, R. Ayub, O. El Bakouri, T. Sato, Q. Wang, T. Miura, B. S. B. Karunathilaka, Y. Tsuchiya, C. Adachi, H. Ottosson, H. Nakai, T. Ikoma, T. Fukushima, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **60** (40), 21817-21823 (2021). (DOI: [10.1002/anie.202106490](https://doi.org/10.1002/anie.202106490))  
**(Very Important Paper, Journal Cover)**
10. "An air- and water-stable B<sub>4</sub>N<sub>4</sub>-heteropentalene serving as a host material for a phosphorescent OLED", J. Kashida, Y. Shoji, Y. Iwabata, H. Taka, H. Sakai, T. Hasobe, H. Nakai, T. Fukushima, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **60** (44), 23812-23818 (2021). (DOI: [10.1002/anie.202110050](https://doi.org/10.1002/anie.202110050))
11. "Quantum-mechanical molecular dynamics simulations on secondary proton transfer in bacteriorhodopsin using realistic models", H. Nakai, T. Takemura, J. Ono, Y. Nishimura, *J. Phys. Chem. B*, **125** (39), 10947-10963 (2021). (DOI: [10.1021/acs.jpccb.1c06231](https://doi.org/10.1021/acs.jpccb.1c06231))  
**(Supplementary Journal Cover)**
12. "Tetraaryldiborane(4) can emit dual fluorescence responding to the structural change around the B–B bond", Y. Shoji, N. Tanaka, Y. Iwabata, H. Sakai, T. Hasobe, N. Koch, H. Nakai, T. Fukushima, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **61** (1), e202113549-1-5 (2022). (DOI: [10.1002/anie.202113549](https://doi.org/10.1002/anie.202113549))  
**(Very Important Paper, Journal Cover)**
13. "Direct near infrared-light-activatable phthalocyanine catalysts", Y. Katsurayama, Y. Iwabata, H. Maeda, M. Segi, H. Nakai, T. Furuyama, *Euro. Chem. J*, **28** (2), e202103223 (2022). (DOI: [10.1002/chem.202103223](https://doi.org/10.1002/chem.202103223))  
**(Hot Paper, Journal Cover)**
14. "Scalable Ehrenfest molecular dynamics exploiting the locality of density-functional tight-binding Hamiltonian", H. Uratani, H. Nakai, *J. Chem. Theory Comput.*, **17** (12), 7384-7396 (2021). (DOI: [10.1021/acs.jctc.1c00950](https://doi.org/10.1021/acs.jctc.1c00950))
15. "Multiple protonation states in ligand-free SARS-CoV-2 main protease revealed by large-scale quantum molecular dynamics simulations", J. Ono, U. Koshimizu, Y. Fukunishi, H. Nakai, *Chem. Phys. Lett.*, **794**, 139489-1-8 (2022). (DOI: [10.1016/j.cplett.2022.139489](https://doi.org/10.1016/j.cplett.2022.139489))  
**(Journal Cover)**
16. "Multiscale simulation of irregular shape evolution during the initial stage of Zn electrodeposition on a negative electrode surface", Y. Onabuta, M. Kunimoto, S. Wang, Y. Fukunaka, H. Nakai, T. Homma, *J. Phys. Chem. C*, **126** (11), 5224-5232 (2021). (DOI: [10.1021/acs.jpcc.1c09569](https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.1c09569))
17. "Picture-change correction in relativistic density functional theory", Y. Iwabata H. Nakai, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **23** (29), 15458-15474 (2021). (DOI: [10.1039/D1CP01773J](https://doi.org/10.1039/D1CP01773J))  
**(Perspective)**

- 著書

- B1. “17.1.1 量子化学計算”,  
中井 浩巳,  
化学便覧 基礎編 第6版, 日本化学会編, PP. 1261-1262 (丸善, 2021).
- B2. “第3章 化学結合”,  
中井 浩巳,  
理工系のための一般化学, 柴田高範編, PP. 24-35 (東京化学同人, 2021).
- B3. “第9章 合成経路, 反応条件, プロセス設計への応用事例; 第4節 機械学習と電子状態情報を用いた反応予測”,  
藤波 美起登, 中井 浩巳,  
書籍 2117「マテリアルズ・インフォマティクスのためのデータ作成とその解析、応用事例」, PP. 446-451 (技術情報協会, 2021).

- 総説

- R1. “Development of linear-scaling relativistic quantum chemistry covering the periodic table”,  
H. Nakai,  
*Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **94** (6), 1664-1681 (2021). (DOI: [10.1246/bcsj.20210091](https://doi.org/10.1246/bcsj.20210091))  
(Award Account, Inside Cover)
- R2. “日本コンピュータ化学会 20 周年に寄せて” (Commentary towards the 20th Anniversary of the Society of Computer Chemistry, Japan),  
中井 浩巳,  
*J. Comput. Chem. Jpn.*, **20** (2), A26-A40 (2021). (DOI: [10.2477/jccj.2021-0020](https://doi.org/10.2477/jccj.2021-0020))  
(日本コンピュータ化学会 20 周年記念特集号)
- R3. “バクテリオロドプシンの分子動画に基づく大規模量子分子動力学法によるプロトン移動反応の解析”,  
小野 純一, 今井 みの莉, 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”, **23** (3), 171-175 (2021).  
(特集「生体分子シミュレーション」)

- 抄録

- C1. “動的分極率による励起状態計算へ向けた量子アルゴリズム qUCC-LR 開発”  
(Development of quantum algorithm qUCC-LR for excited-state calculation using dynamic polarizability),  
高梨 倫哉, 吉川 武司, 中井 浩巳,  
*J. Comput. Chem. Jpn.*, **20** (4), 140-145 (2021). (DOI: [10.2477/jccj.2022-0007](https://doi.org/10.2477/jccj.2022-0007))  
(日本コンピュータ化学会 2021 秋季年会精選論文特集号)

- 招待講演（国際会議）

- I1. “Grid-to-grid type machine-learned quantum chemistry”,  
H. Nakai, *The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2021)*, ‘Innovative Computational Chemistry Powered by Big Data and Machine Learning (#49)’, Online, December 16-21, 2021.
- I2. “Recent developments in DCDFTBMD program”,  
H. Nakai, *The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2021)*, ‘Theory and Computation for Complex Molecular Systems: (In Memory of late Prof. Keiji Morokuma) (#204)’, Online, December 16-21, 2021.
- I3. “Recent developments in divide-and-conquer density functional tight-binding method”,  
Y. Nishimura, T. Yoshikawa, H. Nakai, *The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2021)*, ‘Fusion of Classical- and Quantum-Mechanical Molecular Simulations (#206)’, Online, December 16-21, 2021.

- 招待講演（国内学会）

- D1. “DX 時代の理論化学” (基調講演),  
中井 浩巳, 理論化学会第1回産学連携シンポジウム「研究開発のDXにおいて理論化学・計算化学の果たすべき役割」, オンライン, 2021年8月31日.
- D2. “研究開発のDXにおいて理論化学・計算化学の果たすべき役割” (基調講演),  
中井 浩巳, さきがけ『電子やイオン等の能動的積魚と反応』領域オンライン公開シンポジウム「反応制御でエネルギーと環境の未来を拓く～さきがけ若手研究者たちの挑戦～」, オンライン, 2022年1月8日.
- D3. “機械学習の基礎と実践のためのヒント”,  
藤波 美起登, 第11回量子化学スクール, オンライン, 2021年12月1日.
- D4. “量子分子動力学法による Na イオン二次電池用電解液のイオン構造および拡散機構の理論的解析”,  
小野 純一, 次世代ESICB セミナー2021-2, オンライン, 2021年12月9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」(研究代表者: 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」(研究代表者: 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」(分担研究代表者: 中井 浩巳, 令和3年度).

- F4. 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, 「分子動画上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).
- F5. 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).
- F6. JSPS 学術研究助成基金助成金(科研費) 若手研究, 「新規な計算化学手法に基づく半導体の非局所的励起状態ダイナミクスの探究」(研究代表者:浦谷 浩輝, 令和 3-5 年度).
- F7. JSPS 科学研究費補助金 学術変革領域研究(A)『動的エキシトンの学理構築と機能開拓』領域 公募研究, 「分子集合体の動的エキシトン現象に対する実時間シミュレーション手法の開発と応用」(研究代表者:浦谷 浩輝, 令和 3-4 年度).
- F8. JSPS 学術研究助成基金助成金(科研費) 基盤研究(C), 「大規模励起状態ダイナミクスの開発及び光活性イエロータンパク質への実践的応用」(研究代表者:吉川 武司, 令和 2-4 年度).
- F9. JSPS 学術研究助成基金助成金(科研費) 基盤研究(C), 「計算化学による発光性エラストリック有機結晶の動的機能解明と分子デザイン」(研究代表者:河東田 道夫, 平成 31-令和 4 年度).
- F10. JSPS 学術研究助成基金助成金(科研費) 基盤研究(C), 「新型コロナ標的タンパク質の共有結合阻害に向けた酵素反応分子動力学シミュレーション」(研究代表者:小野 純一, 令和 3-5 年度).

- 受賞

- A1. 関根吉郎賞, 高梨 倫哉, 「分割統治法に基づく基底・励起状態計算の量子アルゴリズム開発」(令和 4 年 3 月 19 日).
- A2. 卒業研究発表賞, 小清水 初花, 「SARS-CoV-2 メインプロテアーゼの共有結合阻害に向けたハイブリッド型 in-silico 創薬」(令和 4 年 3 月 26 日).



## 研究レビュー

## (1) シンボリック回帰を用いた化学における数理モデルの自動構築

これまで多くの有用な化学法則や原理が、実験データから帰納的に構築されてきた。近年のインフォマティクス技術の発展により、計算・実験を含む膨大なデータから新規で複雑な化学法則・原理を、コンピュータが自動的に構築できることが期待されている。本研究では、解釈可能な法則を導き出すインフォマティクス技術であるシンボリック回帰を用いて、これまで提案された化学法則を再現できるか検証した。

本研究ではシンボリック回帰として、既存の3種の手法(GP, RLS, AI-Feynman)を用いた。アトキンス物理化学に記載されている法則に対し、実際に取り得る範囲の数値を代入してデータセットを作成した。原理上 RLS の特徴量生成に必要な最低繰り返し回数 (cycle) に応じて、法則の複雑さを分類した。GP はあらかじめ定数を与える必要があり、複雑な化学法則の導出が困難であること、AI-Feynman と RLS は多くの化学法則を正しく導出できるが、AI-Feynman は長い計算時間が必要であることがわかった。

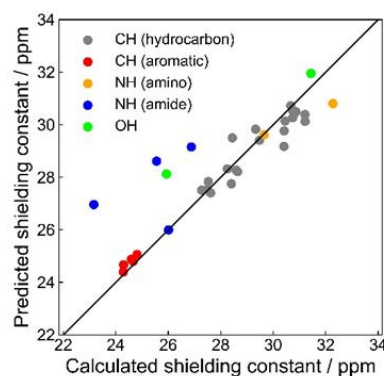
表 1. 化学法則の導出に要する CPU 時間 (秒)

cycle	式	GP	RLS	AI-Feynman
0	ヘンリーの法則	2.6	9.5	1243.8
1	ラウールの法則	2.6	7.5	701.8
2	2次反応の反応速度式	×	18.1	3599.6
3	ファンデルワールス方程式	×	113.0	4729.0

## (2) 局所性を利用した機械学習に基づく核磁気遮蔽定数の予測モデルの構築

近年開発が進められている自動実験の実現に向けて、化学実験における様々な化学物質を高速に分析する技術は不可欠である。本研究では、化合物の同定や構造決定に有用な NMR スペクトルの解析に着目し、機械学習により量子化学計算から得られた核磁気遮蔽定数を予測するモデルの構築を行った。また、学習した分子よりも大きな分子系への適用可能性の検証も行った。

C, O, N, F, H 原子から構成される QM9 データセット内の約 13 万分子に対するデータベースを構築した。分子の構造的/電子的記述子を用いて、量子化学計算により得られた  $^1\text{H}$  原子に対する核磁気遮蔽定数の予測モデルを機械学習 (XGBoost) により構築した。その結果、高精度に予測可能であること、核磁気遮蔽定数の局所性を考慮することで、小さな分子で構成されるデータセットに対する学習から、タンパク質といった大きな分子に対する予測が可能であることが示された。

図 1. ペンタペプチドの  $^1\text{H}$  核磁気遮蔽定数に対する予測と実際のプロット

● 原著論文

1. “Database-assisted local unitary transformation method for two-electron integrals in two-component relativistic calculations”  
C. Takashima, J. Seino, H. Nakai  
*Chem. Phys. Lett.* **777**, 138691 (2021). (Editor’s Choice)  
DOI: 10.1016/j.cplett.2021.138691

● 解説

1. “人工知能技術と融合した量子化学理論”  
清野淳司  
*化学と教育*, ヘッドライン「AI が開く新たな化学領域」, **70**, 118 (2022).

● 学会発表

1. “複数ドメインデータを用いた深層学習モデルによるペロブスカイトの物性値予測”  
木下皓史, 清野淳司, 中谷直輝, 波田雅彦  
第44回ケモインフォマティクス討論会, 2021年12月, オンライン (口頭発表)
2. “Picture-change-corrected relativistic density functional theory based on transformation of density operator and density matrix”  
Y. Ikabata, T. M. Maier, J. Seino, H. Nakai  
The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2021 (Pacifichem2021), December, 2021, Online.
3. “シンボリック回帰を用いた科学における数理モデルの自動構築”  
磯田拓哉, 中野匡彦, 清野淳司  
日本化学会第102春季年会, 2022年3月, オンライン (口頭発表)
4. “構造的・電子的記述子を用いた機械学習による NMR 核磁気遮蔽定数の予測と解析”  
小川陽太郎, 速水雅生, 中野匡彦, 清野淳司  
日本化学会第102春季年会, 2022年3月, オンライン (口頭発表)

● 招待講演・依頼講演

1. “化学研究と人工知能技術の融合に関する基礎と応用事例”  
清野淳司  
CMC リサーチウェビナー, 2021年8月, オンライン

2. “相対論的量子化学計算とインフォマティクスからみた化学反応”

清野淳司

シンポジウム「化学反応経路探索のニューフロンティア 2021」, 2021年9月, オンライン

3. “AI-Assisted Orbital-Free Density Functional Theory Calculation”

J. Seino, M. Fujinami, Y. Iwabata, H. Nakai

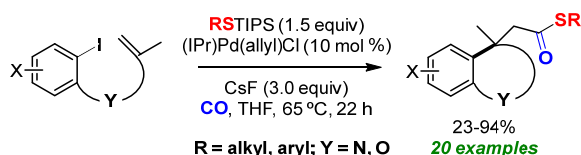
The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2021 (Pacifichem2021), December, 2021, Online.

● 競争的資金

1. 文部科学省科学研究費助成金 基盤研究 (C) 「精度保証を考慮したオンライン機械学習型軌道非依存密度汎関数理論の開発」  
清野淳司 (研究代表, 2021年度–2023年度)

研究レビュー

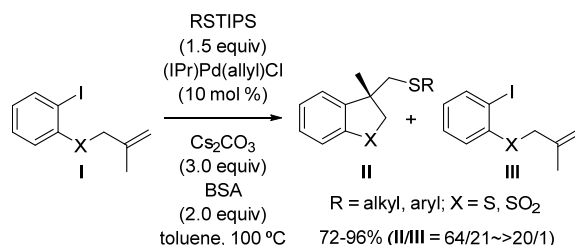
(1) Palladium-Catalyzed Thiocarbonylations with Triisopropylsilyl Thioethers



ベンジル位第四級不斉炭素の形成を伴う分子内 Heck 反応を一酸化炭素(CO)雰囲気下で行うことにより, Heck 反応で生成する  $\sigma$ -アルキルパラジウム中間体からアシルパラジウム中間体への変換を系中で行い, さらにその中間体とアルキルまたはアリールトリイソプロピルシリル (TIPS)チオエーテルとの反応を進行させる連続反応の開発に成功した。この新規チオカルボニル化反応においては, CO 雰囲気下, CsF, (IPr)Pd(allyl)Cl, アルキルまたはアリール TIPS チオエーテルをテトラヒドロフラン中で使用することが, 目的生成物を高収率で得る鍵である。カルボニル基を反応点近傍にもつ基質の反応は円滑に進行し, カルボニル基をもたない基質の反応は高い反応温度を必要とする。このことは, カルボニル基が  $\sigma$ -アルキルパラジウムまたはアシルパラジウム中間体を安定化し, 反応促進に寄与することを示唆している。フッ化ベンゾイルと PhSTIPS および CsF との反応がパラジウム触媒無しでチオエステルを与えることも見出し, 本チオカルボニル化反応で生成した酸フッ化物のパラジウム触媒を必要としない反応によるチオエステルの形成経路が存在し得ることも示した。本反応はパラジウム触媒により生成した  $\sigma$ -アルキルパラジウム中間体と CO, TIPS チオエーテル, CsF によってアルキルおよびアリールチオエステルを与える最初の反応例である。

*Synlett* 2022, Feb.22, published online.

(2) Preparation of 2,3-Dihydrobenzo[b]thiophene Bearing Benzylic Quaternary Carbon by Palladium-Catalyzed Cascade Reaction



ベンジル位第四級不斉炭素を有する 2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェンおよび対応する 1,1-ジオキシドを与える新規パラジウム触媒連続反応を開発した。この連続反応には, Pd(0)へのヨウ化アリーの酸化付加による  $\sigma$ -アリールパラジウム中間体の形成,  $\sigma$ -アリールパラジウム中間体への内部アルケンの挿入が含まれ, ベンジル位第四級不斉炭素を備えた含硫黄環を有する  $\sigma$ -アルキルパラジウム中間体が得られる。その後の TIPS チオエーテルとの反応と還元的脱離により, 生成物が得られる。これまでに, ベンジル位第四級不斉炭素と含窒素環, 含酸素環, 炭素環の同時形成を伴う高収率で進行するパラジウム触媒カルボチオ化を開発しているが, 硫黄原子を含む化合物の場合, 収率が低いため有機合成化学的有用性を高めるには改良が必要であった。本研究においては, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, (IPr)Pd(allyl)Cl, およびチオールの TIPS エーテル誘導体の使用に加えて, 添加剤としてビストリメチルシリルアセトアミド(BSA)の使用が高収率を達成するための鍵であることを見出した。BSA はパラジウムの触媒活性を維持することを示唆する結果も得た。したがって, BSA の添加は硫黄不純物によって阻害される他のパラジウム触媒反応の改善にも役立つはずである。

*Heterocycles* 2022, Jan.31, published online.

## 研究業績

### • 原著論文

1. “Palladium-Catalyzed Thiocarbonylations with Triisopropylsilyl Thioethers”  
Hosoya, Y.; Mizoguchi, K.; Yasukochi, H.; Nakada, M. *Synlett* **2022**, Feb.22, published online.
2. “Preparation of 2, 3-Dihydrobenzo[*b*]thiophene Bearing Benzylic Quaternary Carbon by Palladium-Catalyzed Cascade Reaction”  
Hosoya, Y.; Yasukochi, H.; Mizoguchi, K.; Nakada, M. *Heterocycles* **2022**, Jan.31, published online.

### • 総説と本

1. “Convergent Total Synthesis of (+)-Cotylenin A in Middle Molecular Strategy – Flow Synthesis to Functional Molecules”  
Uwamori, M.; Osada, R.; Sugiyama, R.; Nagatani, K.; Nakada, M. *Springer* **2021**, pp.111-126. ISBN 978-981-16-2457-5
2. “フローマイクロリアクターによる  $\alpha$ -アルキリデン  $\beta$ -オキシイミドの直截的合成 in フローマイクロ合成の最新動向”  
中田雅久, CMC 出版, pp.191-200, **2021**, 8 月. ISBN 978-4-7813-1615-4

### • 学会発表

1. “ $\sigma$ -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 101 春季年会, 2019 年 3 月 21 日 (月), オンライン開催 (口頭発表).
2. 「環状  $\alpha$ -アルキリデン  $\beta$ -オキシスルホンの触媒的不斉向山-Michael 反応の開発」  
"Development of Catalytic Asymmetric Mukaiyama-Michael Reaction of Cyclic  $\alpha$ -Alkylidene  $\beta$ -Oxo Sulfone"  
杉山 亮司, 中田 雅久  
モレキュラー・キラリティー2021, PP-40, 東広島芸術文化ホール くらら 大ホール, 2021 年 11 月 29-30 日, 広島県東広島市 (ポスター発表).
3. "Studies on enantioselective total synthesis of keramaphidin B"  
Yoshifumi Okura, Hiroki Shimoda, Takahiro Shibata, Masahisa Nakada  
The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem), Topic Area: (03) Organic, online (hosted by The Chemical Society of Japan), Dec. 16-21, 2021 (poster).
4. "Studies on Enantioselective Total Synthesis of Cotylenin E"  
Ryoji Sugiyama, Masahiro Uwamori, Ryunosuke Osada, Kotaro Nagatani, Masahisa Nakada  
The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem), Topic Area: (03) Organic, online (hosted by The Chemical Society of Japan), Dec. 16-21, 2021 (poster).

- **受賞講演**

1. “有用な生物活性多環式化合物の効率的な不斉合成に関する研究”

中田雅久

日本化学会第 101 春季年会, 2019 年 3 月 22 日 (火), オンライン開催 (口頭発表).

- **招待講演**

1. “抗腫瘍性ジテルペン, コチレニン A の不斉合成に関する研究”

中田雅久

モレキュラー・キラリティー2021, IL-04, 東広島芸術文化ホール くらら 大ホール, 2021 年 11 月 29-30 日, 広島県東広島市 (口頭発表・招待講演).

2. "Enantioselective Total Synthesis of Cotylenin A"

Masahisa Nakada

The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem), Middle molecular strategy for regulation of protein-protein & protein-biomolecule interactions (#370) I-5, online (hosted by The Chemical Society of Japan), Dec. 16-21, 2021 (**invited**).

- **競争的資金**

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合成に関する研究」, (研究代表者, 令和 1-3 年度)

長瀬科学技術振興財団 研究助成

「全合成を基盤とする抗がん中分子の創製研究」, (研究代表者, 令和 3 年度)

- **学内研究助成**

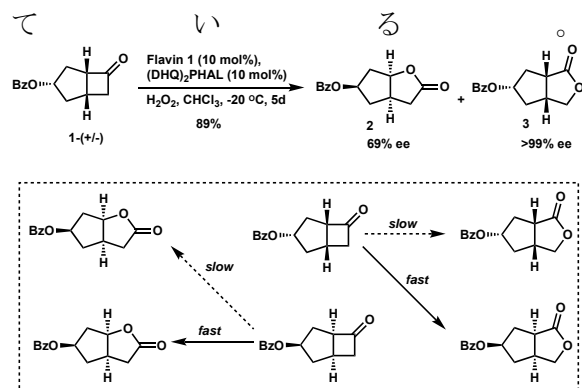
特定課題研究助成 (基盤形成) 「中分子抗がん剤候補コチレニン A の不斉合成を基盤とする新規抗がん中分子の創製」 (研究代表, 2021 年度)

研究レビュー

(1) Stereoselective Baeyer-Villiger oxidation of cyclobutanones.

当研究室では、フラビン誘導体による低環境負荷型酸化反応の開発に取り組んでおり、これまでに 3-置換シクロブタノン (メソ体) の立体選択的バイヤービリガー反応を達成している。今回、速度論的光学分割を狙い、2, 3-二置換シクロブタノンである化合物 **1** (天然物合成材料としても活用される) を用いて、これまでの最適条件下での反応を検討したところ、一般的バイヤービリガー反応で優勢となる位置異性体 **2** の他、逆側に酸素の挿入された **3** が、それぞれ 69% ee および >99% ee で単離された。すなわち、期せずしてパラレル型光学分割の一例となったが、化合物 **1** 及びその類縁体において高い立体選択性や位置選択性が確認された報告はない。

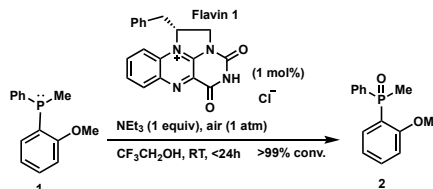
この系を発展させれば、光学活性な 2, 3-二置換シクロブタノンに関し、光学分割のほか、触媒による位置選択性の制御も可能となる。現在、この方向に向けて研究を進めて



(2) Oxidation of phosphorous compounds mediated by flavin derivatives: mechanistic investigation.

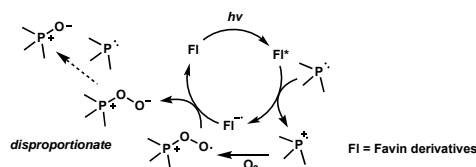
当研究室ではフラビン誘導体を用いる触媒開発の一環として、リン不斉化合物の実用的な立体選択的合成法の確立を目指している。これまでにフラビン誘導体と 3 級アミンを触媒とし、リン含有化合物が定量的に空気酸化されることを見出した。また光学活性な触媒の使用により最大 24% ee の不斉誘導を達成している。今年度は、反応機構解明に向けた検討の結果、以下に示す結果が得られた。

(1) 反応条件の改善：溶媒の  $\text{CHCl}_3$  を  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$  に変更することで反応時間を大幅に短縮できた。またフラビン誘導体構造の検討により触媒量を 1mol% まで削減できた。

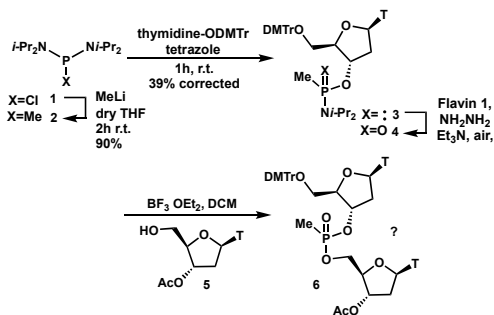


更にフラビン誘導体の吸収波長である 365nm での照射によりこれまで適用できなかった立体障害の高い基質も適用可能となった。

(2) 反応機構仮説：種々の反応条件の検討を総合すると、光を触媒とする酸化経路とそうでない経路が拮抗していることが示唆された。フラビン誘導体を光触媒とする反応は幾つか報告があり、現在のところ下に示す反応機構仮説を立てている。非光反応経路に関してはラジカルの関与までは突き止めているが、機構の同定には至っておらず、更なる研究が必要である。



(3) 核酸医薬品の一つ、メチルホスホネート核酸合成の適用に向けた、合成中間体 **3** の調製を達成した。また、中間体 **3** は不斉酸化の後に核酸伸張 (縮合) を行うが、それに先立ち、酸化と縮合の適用性を検討した。



その結果、保護基が外れてしまったものの、所望の化合物と見られる生成物 **6** が得られた。現在、適切な保護器の検討と生成物の同定を試みている。

## 研究業績

- 学会発表

○Kana Yamamoto・Eika Suruga・Ziying Jin・Masahiro Kobayashi 「Reactions promoted by Flavin Derivatives Part 1: Oxidation of phosphines and phosphites to their oxides」 ACS Spring Annual Meeting, April 6<sup>th</sup>, 2021, Online

○Kana Yamamoto・Junya Fujimoto 「Reactions promoted by Flavin Derivatives Part 2: Stereoselective Baeyer-Villiger Oxidation」 ACS Spring Annual Meeting, April 6<sup>th</sup>, 2021, Online

○Kana Yamamoto・Ruiqi Zhu・Ziying Jin・Eika Suruga・Masahiro Kobayashi 「Oxygenation of phosphorous compounds promoted by flavin derivatives: mechanistic investigation」 ACS Spring Annual Meeting, March 20<sup>th</sup>, 2022, Online

○小林将大・駿河映花・田島春留乃・山本佳奈 「補酵素フラビン誘導体を触媒とする亜リン酸エステルの酸化反応」 日本化学会第 102 回春期年会、2022 年 3 月 23 日、オンライン

○Rui-Qi Zhu・Kana Yamamoto 「Aerobic oxidation of phosphines to phosphine oxides promoted by cofactor flavin derivatives」 日本化学会第 102 回春期年会、2022 年 3 月 23 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)

東京応化科学振興財団 第 35 回「研究費の助成」 「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 3 年度)

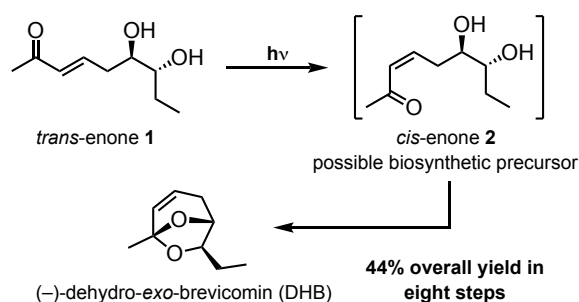
住友財団 2021 年度基礎科学研究助成 「新規リン不斉中心構築法の開発」 (代表、令和 3-4 年度)



研究レビュー

(1) 光異性を鍵反応とする(-)-dehydro-*exo*-brevicomine の不斉合成

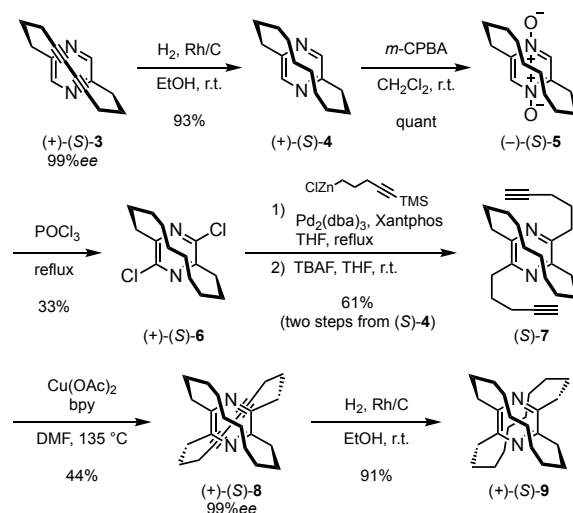
(-)-Dehydro-*exo*-brevicomine (DHB)はオスのイエネズミの尿中から単離された性フェロモンである。我々は、*trans*-3-hexen-1-ol から 8 工程 44%収率で、(-)-DHB の短工程不斉合成を達成した。本合成法の特長は、最終工程において *trans*-enone **1** の光異性化により DHB 前駆体 *cis*-enone **2** を反応系内で生成し、その後の自発的な分子内アセタール化により所望の(-)-DHB を効率よく合成できる点である。また、最終工程の原料である **1** までの全工程でクロマト精製を用いることなく合成できることから、本合成法は量的供給が可能な(-)-DHB の不斉合成法として有用である。



(2)  $D_2$  対称な光学活性[10][10]パラピラジノファンの合成とその絶対立体配置の決定

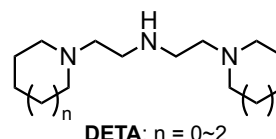
芳香環上に独立した 2 つの架橋鎖を有する[m][n]パラシクロファンは特異な構造を有する面不斉化合物である。我々はこれまでに、根岸カップリングと Glaser カップリングを鍵反応とする [10][10]パラピラジノファンのラセミ合成を達成している。今回、X 線結晶構造解析により絶対立体配置を決定した (S)-**3** から下図に示す 7 工程にて  $D_2$  対称性を有する光学活性な[10][10]パラピラジノファン (S)-**9** の合成を達成し、その

絶対立体配置を決定した。



(3) 高い二酸化炭素吸収・放散性能を有する純液体アミンの合成と機能評価

地球温暖化対策の一つに二酸化炭素貯留回収技術 CCS があり、CO<sub>2</sub> の大規模回収に優れたアミン水溶液の開発が盛んに行われている。我々は分子内に 2 級および 3 級アミン部位を有するジエチレントリアミン誘導体 (DETAs) を純液体として用いることで、エネルギー効率の高い CO<sub>2</sub> 回収系を構築できると考え研究に着手した。市販原料より短工程で合成した DETAs と参照物質であるジエタノールアミン (DEA) の CO<sub>2</sub> 吸収・放散性能評価を行なった。その結果、DETAs のモル当りでの CO<sub>2</sub> 吸収量は DEA の 1.5-2 倍に達することを見出した。また、実用アミンとして重要な CO<sub>2</sub> 放散率は約 90%に達し、DETAs が繰り返し利用に適した特性を有することを明らかにした。



## 研究業績

### ● 原著論文

1. “Asymmetric synthesis of (–)-dehydro-*exo*-brevicommin with photoisomerisation–intramolecular acetalisation sequence”  
S. Hirasawa, T. Masuda, K. Mukai, Y. Miyoshi, N. Kanomata  
*Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 6897 – 6903.

### ● 国際学会 proceedings

1. “Towards the Carbon Circulation Society: Direct Air Capture by Kawasaki CO2 Capture Technology and CO2 utilization”  
R. Numaguchi, T. Okumura, S. Nishibe, K. Yoshizawa, Y. Furushima, T. Nohara, M. Kato, A. Saito, T. Masuda, R. Hako, Y. Sato, N. Kanomata, K. Tanaka,  
Proceedings of the 15th Greenhouse Gas Control Technologies Conference 15-18 March 2021, Available at SSRN: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3815348>..

### ● 国際学会発表

1. “Biomimetic Oxidation in Glycolysis and Sulfur effect”  
N. Ogawa, S. Furukawa, Y. Kosugi, T. Takazawa, N. Kanomata,  
The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu in U.S.A. (online), December, 2021.
2. “Determination of absolute configuration of D2 symmetric [10][10]parapyrazinophane”  
Y. Sato, Y. Miyashita, N. Kanomata,  
The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu in U.S.A. (online), December, 2021.

### ● 国内学会発表

1. 佐藤優次・宮下裕輔・鹿又宣弘, 「光学活性な[10]パラピラジノファン類および *N*-オキシド触媒の合成」, 日本化学会第 102 春季年会, オンライン開催, 2022 年 3 月.
2. 古川聖・宮下裕輔・鹿又宣弘, 「ピリジルアルカノール誘導体を有機触媒として用いた不斉シクロプロパン化反応」, 日本化学会第 102 春季年会, オンライン開催, 2022 年 3 月.
3. 佐藤優次・宮下裕輔・鹿又宣弘, 「光学活性な[10][10]パラピラジノファンの合成とその絶対立体配置」, モレキュラー・キラリティー2021, 広島 (ハイブリッド開催), 2021 年 11 月.
4. 古川聖・宮下裕輔・鹿又宣弘, 「ピリジルアルカノール誘導体を有機触媒として用いた不斉シクロプロパン化反応」, モレキュラー・キラリティー2021, 広島 (ハイブリッド開催), 2021 年 11 月.
5. 堀莉里花・鹿又宣弘, 「燃焼排ガスからの効率的な CO2 回収を指向した純液体アミンの開発と評価」, 第 50 回複素環化学討論会, 静岡 (オンライン開催), 2021 年 10 月.
6. 菊池惇人・鹿又宣弘, 「剛直な架橋鎖を有する面不斉ピリジノファンの合成と不斉シクロプロパン化反応」, 日本化学会第 101 春季年会, オンライン開催, 2021 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

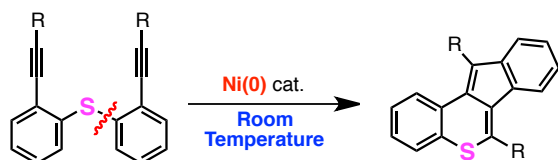
1. 特定課題研究助成費(研究基盤形成), 「 $D_2$ 対称[10][10]パラピラジノフェンの合成と機能創製」(研究代表者)
2. 特定課題研究助成費(科研費連動), 「純液体アミンを用いる高効率二酸化炭素吸収・放散システムの構築と機能評価」(研究代表者)

## 反応有機化学研究室（柴田研究室）

### 研究レビュー

#### (1) Ni 触媒を用いた C-S 結合開裂を起点とする含硫黄多環式化合物の合成

硫黄を含む多環式複素環化合物は機能性分子、とりわけ有機電子材料としての利用が注目される重要な化合物群である。本研究では、1,8-ジインを基質として種々の金属触媒の検討を行った。その結果、ニッケル触媒を用いた際、C(sp<sup>2</sup>)-S 結合の開裂を起点として、2つのアルキンの連続的分子内挿入が進行し、チオピラン環を含む四環式化合物が得られた。本反応は、配向基を用いない、室温での C-S 結合の開裂を起点とする数少ない反応例の一つである。

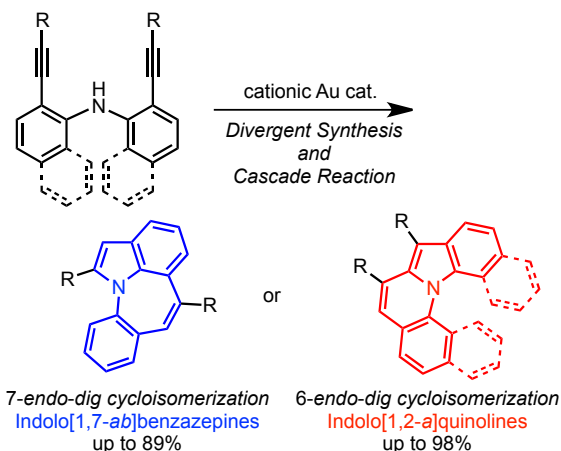


1. *Chem. Commun.*, **2021**, 57, 9048.

#### (2) 窒素架橋 1,8-ジインを用いた金触媒による分岐型合成

金触媒を用いたカスケード反応は、複雑な骨格を効率的に構築できる原子効率に優れた反応である。当研究室では金触媒による 7-endo-dig 選択的環化異性化、引き続き酸化により、インドロベンザゼピン誘導体の合成に成功している。しかしながら、酸化のステップが必要であるため、原子効率の点で問題があった。

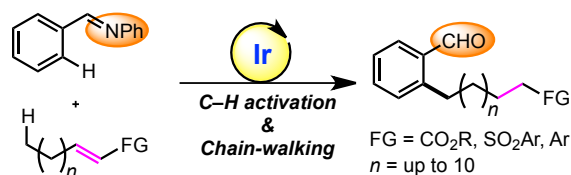
今回、窒素架橋 1,8-ジインを用いることで、金触媒による連続的ヒドロアミノ化と 7-endo-dig ヒドロアリアル化が進行し、インドロベンザゼピンがワンポットで得られることを見出した。さらに、触媒の配位子の選択により転位を伴った 6-endo-dig ヒドロアリアル化が進行し、インドロキノリンを与える分岐型合成の開発に成功した。



2. *Eur. J. Org. Chem.*, **2021**, 1688.

#### (3) Ir 触媒によるチェーンウォーキングと C-H 活性化による遠隔位官能基化

遷移金属触媒を用いた二重結合の異性化は、有機合成において広く用いられている。特に、連続的異性化によるチェーンウォーキング機構は、従来不活性な部位で C-C 結合を選択的に形成することが可能であるために有用である。本研究では、C-H 活性化を起点とするチェーンウォーキングを達成した。すなわち、イリジウム触媒による C-H 活性化により金属ヒドリド種を調製し、引き続き脱共役を伴ったチェーンウォーキングを利用して、遠隔位への官能基導入を達成した。イミノ基を有する芳香族化合物とアルキル鎖を有する  $\alpha,\beta$ -不飽和エステル反応により、反応後の加水分解を経て、アルキル鎖端に官能基 (FG) を有するオルト置換ベンズアルデヒド誘導体を得られた。



3. *Org. Lett.*, **2022**, 24, 1313.

## 研究業績

### • 原著論文

1. “Metal-Free Aminoiodination of Alkynes Under Visible Light Irradiation for the Construction of a Nitrogen-Containing Eight-Membered Ring System”  
K. S. Kanyiva, T. Marina, S. Nishibe T. Shibata, *Adv. Synth. Catal.*, **2021**, *363*, 2746-2751: doi.org/10.1002/adsc.202100019
2. “Palladium-Catalyzed  $sp^3$  C-H Benzylation of Alanine Derivatives Using Aldehydes under Ambient Conditions”  
K. S. Kanyiva, K. H. N. Tang, J. Wang, T. Shibata, *Synthesis*, **2021**, *53*, 3085-3093: doi.org/10.1055/a-1422-9632
3. “Synthesis and Chiroptical Properties of Quinoxaline-Fused Polyaza[5]-[7]helicenes with Orange-Color CPL Emissions”  
T. Otani, T. Sasayama, M. Horiuchi, S. Okauchi, H. Kawai, M. Kitahara, Y. Imai, T. Shibata, *Helv. Chim. Acta*, **2021**, *104*, e2100016: doi.org/10.1002/hlca.202100016
4. “Catalytic Synthesis of Dibenzazepines and Dibenzazocines by 7-Exo- and 8-Endo-Dig-Selective Cycloisomerization”  
M. Ito, A. Takaki, M. Okamura, K. S. Kanyiva, T. Shibata, *Eur. J. Org. Chem.*, **2021**, 1688-1692: doi.org/10.1002/ejoc.202001643
5. “Silver-Catalyzed  $C(sp^3)$ -H Sulfonylation for the Synthesis of Benzyl Sulfones Using Toluene Derivatives and  $\alpha$ -Amino Acid Sulfonamides”  
K. S. Kanyiva, K. Uchida, T. Shibata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2021**, *94*, 1377–1384: doi.org/10.1246/bcsj.20200393  
Selected as a selected paper
6. “Ni-catalyzed non-activated C-S bond cleavage at ambient temperature for the synthesis of sulfur-containing polycyclic compounds”  
T. Shibata, A. Sekine, M. Akino, M. Ito, *Chem. Commun.*, **2021**, *57*, 9048-9051: doi.org/10.1039/D1CC03226G  
Selected as an inside cover
7. “Enantioselective Cross-Coupling of Electron-Deficient Alkenes via Ir-Catalyzed Vinylic  $sp^2$  C-H Alkylation”  
T. Shibata, M. Kojima, S. Onoda, M. Ito, *Org. Lett.*, **2021**, *23*, 8158-8162: doi.org/10.1021/acs.orglett.1c02823
8. “Ir-Catalyzed Enantioselective Formal C-H Conjugate Addition of Pyrrole and Indoles to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds”  
T. Shibata, M. Sasaki, M. Kojima, M. Ito, *Org. Lett.*, **2021**, *23*, 9078-9082: doi.org/10.1021/acs.orglett.1c03375
9. “Pt(II)-Chiral diene-catalyzed enantioselective formal [4 + 2] cycloaddition initiated by C-C bond cleavage and elucidation of a Pt(II)/(IV) cycle by DFT calculations”  
T. Shibata, N. Shiozawa, S. Nishibe, H. Takano, S. Maeda, *Org. Chem. Front.*, **2021**, *8*, 6985-6991: doi.org/10.1039/D1QO01467F

10. “Gold-Catalyzed Cascade and Divergent Synthesis of Indolobenzazepines and Indoloquinolines from Nitrogen-Tethered 1,8-Diynes”  
M. Ito, H. Onoda, A. Takaki, T. Shibata, *Eur. J. Org. Chem.*, **2021**, e202101337:  
doi.org/10.1002/ejoc.202101337
11. “Ir-Catalyzed Remote Functionalization by the Combination of Deconjugative Chain-Walking and C–H Activation Using a Transient Directing Group”  
K. H. N. Tang, K. Uchida, K. Nishihara, M. Ito, T. Shibata, *Org. Lett.*, **2022**, 24, 1313–1317: doi.org/10.1021/acs.orglett.1c04321
13. “Tail-To-Tail Stereoselective Dimerization of Acrylate Derivatives via Iridium-Catalyzed Vinylic  $sp^2$  C–H Activation”  
M. Kojima, M. Sasaki, M. Ito, T. Shibata, *Adv. Synth. Catal.*, **2022**, 364, in press:  
doi.org/10.1002/adsc.202200047

• 総合論文

1. 「遷移金属触媒によるビフェニレン類の変換反応の開発と多環式炭化水素合成への展開」  
高野 秀明、柴田 高範、有機合成化学協会誌、**2021**, 79, 849-858:  
doi.org/10.5059/yukigoseikyokaisi.79.849

- 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  $\pi$  共役系多環式化合物群の合成と評価」  
柴田 高範 (代表)
3. 三菱マテリアル-早大理工包括協定にともなう 2021 年度研究助成 「窒素架橋ジインの連続環化を利用した新規アザヘリセン類の触媒的合成と光基礎物性評価」  
伊藤 守 (代表)

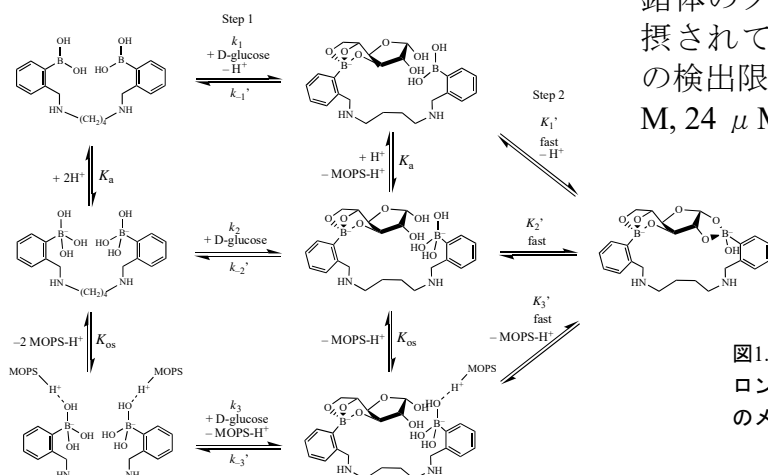
## 研究レビュー

## (1) メチレン鎖架橋のオルトアミノメチルフェニルジボロン酸と D-グルコースの反応のメカニズム

三種類の異なる長さのメチレン鎖(メチレン鎖の数  $n = 4, 6, 8$ )で架橋した三種類のオルトアミノメチルフェニルジボロン酸を合成し、D-グルコースとの反応の詳細な反応機構を明らかにした。p*K*<sub>a</sub>の測定結果より、これらのジボロン酸中のボロン酸部位は完全に等価であり、ボロン酸間に電子的相互作用が全くないことがわかった。 $n = 6$ や $n = 8$ ではリンカーの長さが長すぎるため、ジボロン酸中のそれぞれのボロン酸部位に別々のD-グルコース分子が反応してしまうが、 $n = 4$ のジボロン酸ではリンカーの長さが適切であるため、二つのボロン酸部位がそれぞれD-グルコース分子中のジオール部位とトリオール部位に結合し、環状エステルを生成することがわかった(図1)。また、律速段階はボロン酸部位がD-グルコースと最初に反応する過程であり、環状エステルの生成は速い過程であることもわかった。

## (2) アントラセン架橋のピリジニウムジボロン酸と D-グルコースの反応のメカニズム

発光性のアントラセン架橋ピリジニウムジボロン酸は、水溶性のD-グルコー



ある。本研究では、ピリジン環にメチル基を導入したジボロン酸を合成し、単結晶X線構造解析を行った。p*K*<sub>a</sub>を測定したところ、約1単位値の異なる2つのp*K*<sub>a</sub>が観測され、ボロン酸間に弱い電子的相互作用があることがわかった。速度論的測定の結果、律速段階前に反応物間の速い会合平衡があり、ジボロン酸中の片方のボロン酸部位がD-グルコースと最初に反応する分子間反応過程が律速であることがわかった。この会合の平衡定数はかなり大きな値であり、このことは、D-グルコースの二カ所のジオール部位がジボロン酸中の二つのボロン酸部位とそれぞれ水素結合を形成し、安定な会合体を形成していることを示唆する。

## (3) クラウン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)錯体による金属イオン認識

2,2'-bipyridine-3,3'-diol配位子の2つの酸素原子の先に異なるサイズのクラウンエーテル環を持つ、3種類のシクロメタレート型Ir(III)錯体O5, O6, O7(数字はクラウンエーテルの酸素原子の数を表す)を合成した。O6錯体とO7錯体はPb<sup>2+</sup>イオンに対する高い反応性を示した。X線結晶構造解析の結果、Pb<sup>2+</sup>イオンはO6錯体のクラウンエーテル部位に1:1で包摂されていることがわかった。O6錯体の検出限界と定量限界は、それぞれ7.8 μM, 24 μM(O6)であった。

図1.  $n = 4$ のメチレン鎖架橋ジボロン酸とD-グルコースとの反応のメカニズム



## 研究業績

### ・ 原著論文

“Colorimetric and fluorometric determination of boron using  $\beta$ -diketone–BF<sub>2</sub> compounds containing catechol moiety”, Yukika Sobue, Ikumi Imanishi, Tomoaki Sugaya, Satoshi Iwatsuki, Msahiko Inamo, and Koji Ishihara, *Talanta Open*, **2021**, 4, 100076.

### ・ 国内学会発表

1. “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)錯体による金属イオン認識”  
○今西郁巳, 鈴木陽太, 廣岡晴嗣, 菅谷知明, 石原浩二, 日本分析化学会第 70 年会, 2021 年 9 月 (オンライン開催) (ポスター発表)
2. “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と反応活性種の特定”  
○田中玲衣, 鈴木陽太, 菅谷知明, 岩月聡史, 稲毛正彦, 石原浩二, 日本分析化学会第 70 年会, 2021 年 9 月 (オンライン開催) (ポスター発表)
3. “高い酸性度のボロン酸を骨格内に有する種々のジボロン酸型比色糖化学センサーの評価”  
○有村祐美, 鈴木陽太, 菅谷知明, 石原浩二, 日本分析化学会第 70 年会, 2021 年 9 月 (オンライン開催) (ポスター発表)
4. “*o*-アミノメチルフェニルボロン酸と D-フルクトースとの反応に関する速度論的研究”  
○鈴木翔大, 鈴木陽太, 菅谷知明, 石原浩二, 日本分析化学会第 70 年会, 2021 年 9 月 (オンライン開催) (ポスター発表)
5. “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)錯体による金属イオン認識”  
○今西郁巳, 鈴木陽太, 廣岡晴嗣, 菅谷知明, 石原浩二, 第 11 回 CSJ 化学フェスタ 2021 年 10 月 (オンライン開催) (ポスター発表)
6. “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と反応活性種の特定”

○田中玲衣, 鈴木陽太, 菅谷知明, 岩月聡史, 稲毛正彦, 石原浩二, 第 11 回 CSJ 化学フェスタ 2021 年 10 月 (オンライン開催) (ポスター発表)

7. “高い酸性度のボロン酸を骨格内に有する種々のジボロン酸型比色糖化学センサーの評価”

○有村祐美, 鈴木陽太, 菅谷知明, 石原浩二, 第 11 回 CSJ 化学フェスタ 2021 年 10 月 (オンライン開催) (ポスター発表)

8. “*o*-アミノメチルフェニルボロン酸と D-フルクトースとの反応に関する速度論的研究”

○鈴木翔大, 鈴木陽太, 菅谷知明, 石原浩二, 第 11 回 CSJ 化学フェスタ 2021 年 10 月 (オンライン開催) (ポスター発表)

#### ・ 国際学会発表

1. “Reactivity and emission properties of Ir(III) complexes bearing a crown ether ligand for the detection of metal ions”, ○Ikumi Imanishi, Yota Suzuki, Harutsugu Hirooka, Tomoaki Sugaya, Koji Ishihara, Pacifichem 2021, 12 月 (オンライン開催) (ポスター発表)

2. “Novel diboronic acid-based colorimetric saccharide sensors with different boronic acid moieties”, ○Yumi Arimura, Yota Suzuki, Tomoaki Sugaya, Koji Ishihara, Pacifichem 2021, 12 月 (オンライン開催) (ポスター発表)

- ・ **学内研究助成**

1. 特定課題「環状ポリエーテル部位を有するイリジウム(III)錯体型発光性イオン  
検出試薬の開発」  
(石原浩二, 令和3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 基盤研究(C) (一般) 「ボロン酸に関する  
基礎研究を基盤とするジボロン酸型糖比色および蛍光センサーの開発」  
(石原浩二, 令和3年度～令和5年度)

- ・ **受賞**

1. 鈴木 翔大, 優秀ポスター発表賞, 第11回 CSJ 化学フェスタ 2021.
2. 田中 玲衣, 関根吉郎賞

研究レビュー

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 IR 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Ru<sub>3</sub>骨格の電子状態が大きく異なっており、<sup>1</sup>H NMRにおいて左右のRu<sub>3</sub>部分が別々に観測され、一方はRu<sub>3</sub>(III,III,III)他方はRu<sub>3</sub>(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N<sub>2</sub>配位錯体[Ru<sub>3</sub>O(CH<sub>3</sub>COO)<sub>6</sub>(L<sup>1</sup>)<sub>2</sub>(N<sub>2</sub>)]と溶媒配位錯体[Ru<sub>3</sub>O(CH<sub>3</sub>COO)<sub>6</sub>(L<sup>2</sup>)<sub>2</sub>(solv.)]<sup>+</sup>から合成されるが、L<sup>1</sup>とL<sup>2</sup>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)。

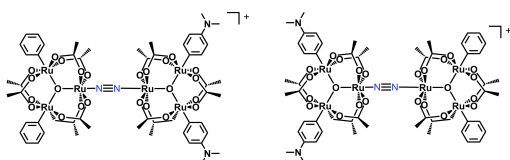


図1 N<sub>2</sub>架橋二量体の異性体 ((L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>) = (py, dmap)および(dmap, py))

末端配位子としてdimethylaminopyridine (dmap), pyridine (py), cyanopyridine (cpy)の3種類を用いて組み合わせた合計9種類の二量体を合成した。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た。末端配位子の電子供与性の違いが大きいほど分裂幅が大きくなる。左右の末端配位子を入れ替えた異性体についてはほぼ同程度の分裂幅となった(図2)。

L <sup>1</sup> (溶媒配位サイト) / L (N <sub>2</sub> サイト)	dmap	py	cpy
dmap	0.17 V	0.25 V	0.37 V
py	0.27 V	0.17 V	0.24 V
cpy	0.34 V	0.22 V	0.12 V

図2 各錯体の酸化還元電位の分裂幅

9種類の錯体について単離、一電子還元、二電子還元状態の赤外吸収スペクトルを測定した。図3に各錯体の電解赤外スペクトル(N≡N領域)を示す。錯体の略号は左側がN<sub>2</sub>錯体由来、右側がsolv.錯体由来の末端配位子の略号を、丸付き数字は還元状態を示す。

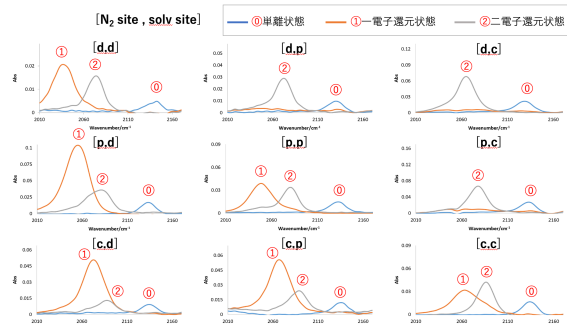


図3 各錯体の電解 IR(N≡N領域)スペクトル

一部の錯体において一電子還元状態でピークの消失が見られたが(後述)基本的に、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、二電子還元状態では逆にわずかに高波数にシフトしていた。このピーク位置はN<sub>2</sub>配位子の還元の程度を表すと考えられており、二電子目の還元では錯体全体は還元を受けているがN<sub>2</sub>部分は逆に少し酸化されている(その分Ru<sub>3</sub>骨格部分はより還元されている)ことを示している。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。

一電子還元状態でピークの消失が見られた錯体は、いずれもN<sub>2</sub>錯体由来のサイトの末端配位子の方が逆側の末端配位子より電子供与性が強い場合(図3の右上三つ)である。一般的にN≡N伸縮振動は左右の環境が同じ場合は赤外不活性である。左右の骨格の末端配位子が同じ場合でもピークが観測されていることがこれらの等配位子錯体が左右非対称であることを示している。一電子還元状態においてピークの消失が見られた錯体は末端配位子が異なることから明らかに左右対称ではないが、一電子還元状態において擬似的に左右対称な環境になったものと考えられる。左右を入れ替えた錯体(異性体)では一電子還元状態でもピークが観測されていることを考えて、各還元過程において還元されるRu<sub>3</sub>骨格はN<sub>2</sub>の由来によるものではなく末端配位子の電子供与性によって決まると考えられる。単離状態では近似的にN<sub>2</sub>由来側がRu<sub>3</sub>(III,III,II)、溶媒由来側がRu<sub>3</sub>(III,III,III)と考えられており、末端配位子から考えると上記の三錯体は溶媒由来側が先に還元されると考えられるため、両側が近似的にRu<sub>3</sub>(III,III,II)となり左右の環境が類似したのではないかと考えられる。

## 研究業績

- 国内学会発表

1. 「2,2'ピリミジンを架橋配位子とした Cu(I)配位高分子の合成、構造と性質」  
伊藤 武・村松祐輔・山口 正, 錯体化学会第 71 回討論会

## 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、絨毛関連タンパク質、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ตอบสนอง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 の絨毛形成調節制御:** 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、絨毛抑制因子である、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

染色体の不均衡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、染色体の不均衡分配と、がんの特徴である染色体不安定性を誘導する。

(<https://rupress.org/jcb/article/218/10/3223/120716/Aurora-B-kinase-activity-is-regulated-by-SET-TAF1>)

## 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。

**研究助成金:**

科研費「分裂期特異的ポリソーム崩壊と染色体不安定性」(研究代表:寺田)

東京都庁「Rasの下流のシグナルを完全に遮断する画期的な方法を利用した新規抗がん剤の開発」  
(Blockbuster TOKYO)

第一三共株式会社・創薬共同研究プログラム「新規抗がん剤のスクリーニング系の樹立」



研究レビュー

(1) ペプチド主鎖の転移反応によってゾルからゲルへと変化するコラーゲン様人工マテリアルの開発と 3D 細胞培養への応用

コラーゲンはポリマーとしての物性をもつことに加えて、その 3 重らせん構造表面に提示されたアミノ酸配列は細胞膜受容体等と結合して種々の生物活性を発揮する。我々はこれまでに、コラーゲン 3 重らせんを模倣した化学合成ペプチドを末端ジスルフィド結合で架橋してポリマー化した人工コラーゲンゲルを開発した。この人工コラーゲンは架橋構造やアミノ酸配列を改変することでポリマー物性や生物活性を調節することができる。しかし、ゲル化するためには溶液中でポリマー化する必要がある、その過程には数日を要する。また、このゲルは物理的破壊に対して不可逆である。そのため、ゲルに細胞を包埋して培養したり、生体内に注入して患部でゲル化させたりすることはできなかった。

我々は今回、環境の変化に応答して構造が変化する仕組みを 3 重らせんを構成するペプチド配列中に組み込むことによって、ポリマー化後にゲル化を誘導できる新たな人工コラーゲンを開発した。この人工コラーゲンポリマーは酸性 pH ではゾルであったが、配列中に組み込まれた Gly-Ser ジペプチドに相当する O-アシルイソペプチドが pH 7.4 で O-N アシル転位によりアミド体へと変換され、引き続き 3 重らせん形成によって 30 分以内にゲル化した。

このポリマーを細胞と混合した後にゲル化することで 3 次元培養をすることができた。また、ペプチド配列中にインテグリンの結合配列を組み込むことによって、Madin-Darby Canine Kidney (MDCK) 細胞の cyst (嚢胞) 形成を誘導することができた (図 1)。

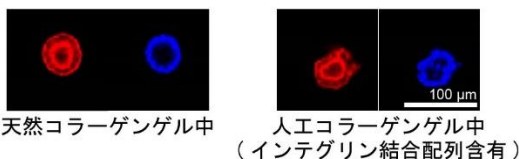


図 1. ゲル中で 1 週間培養することで形成した MDCK 細胞 cyst の蛍光写真 (赤:アクチン, 青:核)

(2) 環境温度によってチューニングされるコラーゲン 3 重らせん構造熱安定性獲得のメカニズムに関する研究

一般にタンパク質の熱安定性はその一次構造によって決定されているが、コラーゲンの 3 重らせん構造は多数の翻訳後修飾により安定化されていることが知られている。プロコラーゲンは小胞体内腔において、一本鎖ポリペプチドを基質とする酵素により翻訳後修飾され、3 重らせん構造を形成した後に分泌される。そこで、プロコラーゲン 3 重らせんの熱安定性が環境の温度により変化している可能性を検証した。

ゼブラフィッシュの線維芽細胞を 18, 23, 28, 33°C で培養し、分泌されたコラーゲンにおける翻訳後修飾量をアミノ酸分析により解析したところ、33°C 培養時のみ翻訳後修飾量が顕著に増加していることが明らかになった。さらに、I 型コラーゲンを構成する 3 種類の  $\alpha$  鎖 ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$  鎖) の存在比は、18, 23, 28°C 培養時にはほとんど一定であったのに対し、33°C 培養時のみ変化していた。また、分泌されたコラーゲンがもつ 3 重らせん構造の熱変性温度も 33°C 培養時のみ上昇していた。これらの結果から、コラーゲン 3 重らせん構造の熱安定性は、翻訳後修飾量や  $\alpha$  鎖組成の変化により、環境温度に応じて自律的に調節されることが明らかになった (図 2)。

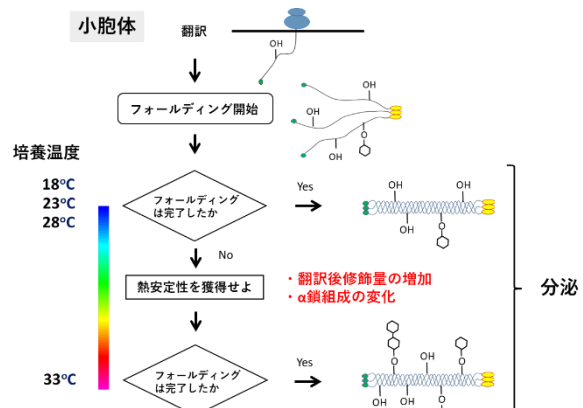


図 2. プロコラーゲン 3 重らせん構造は小胞体内腔において環境温度に応じた熱安定性を獲得する

## 研究業績など

### ● 原著論文

1. “Synthetic Collagen-like Polymer That Undergoes a Sol-Gel Transition Triggered by O-N Acyl Migration at Physiological pH”  
S.F. Ichise, T. Koide  
*Int. J. Mol. Sci.* **23**, 1584 (2022).
2. “The Thermal Stability of the Collagen Triple Helix Is Tuned According to the Environmental Temperature”  
K.K. Fujii, Y. Taga, Y.K. Takagi, R. Masuda, S. Hattori, T. Koide  
*Int. J. Mol. Sci.* **23**, 2040 (2022).

### ● 招待・依頼講演

1. 小出隆規  
「研究不正とその背景にあるものー研究者・指導者として求められる姿勢とはー」  
東海大学健康科学研究科看護学専攻&FD 委員会合同企画特別講演会（オンライン）, 2021年9月14日.
2. 小出隆規  
「科学者の研究倫理ー研究不正の根絶に向けてー」  
京都薬科大学特別講演会（オンライン）, 2022年3月8日.

### ● 特許

1. 小出隆規, 市瀬慎一郎, 能勢博  
「NOBEL PEPTIDES」特願 2021-215376

### ● 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（シーズ A）  
「次世代型人工コラーゲンの開発」（代表：小出隆規）
2. 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：小出隆規）
3. 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究（B）「機能性オルガノイド作製・局所送達プラットフォーム構築による運動器再生法の創出」（代表：内田健太郎）
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）
5. JST 戦略的創造研究推進事業（社会技術研究開発）「ライフサイエンス研究における「誠実さ」を検証・強化するシステムの開発」（代表：田中智之）

### ● 学内研究助成

1. 特定課題（研究基盤形成）「DDS担体としての環状コラーゲン様ペプチドの最適

化」(代表：小出隆規)

2. 特定課題(研究基盤形成)「コラーゲン3重らせん構造の熱安定性とHSP47の関係」(代表：藤井一徳)
3. 2021年度三菱マテリアルー理工学術院研究助成「コラーゲン3重らせんの熱安定性を決定する翻訳後修飾制御機構の解明」(代表：藤井一徳)
4. 理工学術院総合研究所「奨励研究」「酵母3重らせんペプチドライブラリから取得したペプチドの生物活性の調査」(代表：増田亮)

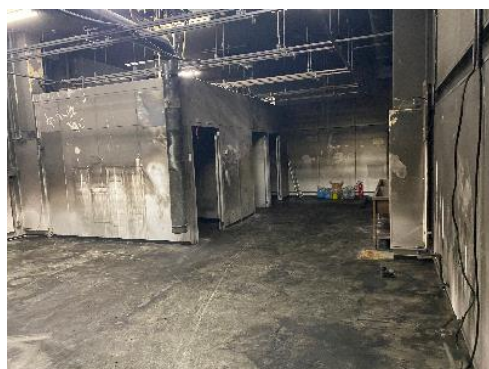
## ケミカルバイオロジ—研究室（中尾研究室）

### 研究レビュー

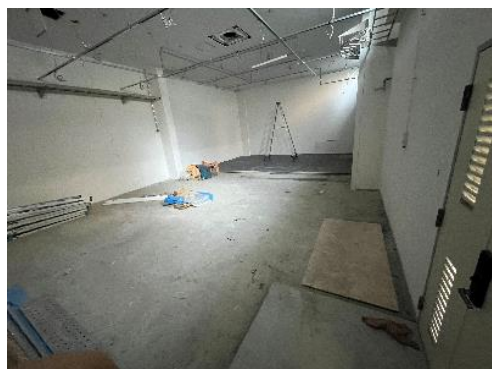
コロナ禍の影響に加えて、2021年3月29日に発生した研究室火災のため、研究活動が大きく制限された1年となった。火災から1年たった現在も研究室の復旧工事中であるため、現在も65号館5階の旧有機系研究室の跡地を間借りして研究活動を行っている。



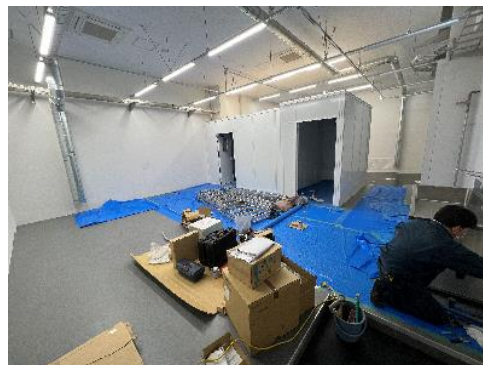
火災翌日の研究室の様子



3か月後（被災物品をすべて廃棄後）



11か月後（修復工事開始）



2022年4月（13ヶ月後）の様子

研究室内での実験ができない期間には、コロナによる緊急事態宣言期間・まん延防止措置期間を除き、学生のフィールド研究の経験値を上げるためなるべく多くのフィールド活動を行った。



研究材料である春ウコンの収穫



環境DNA調査

#### (1) 海洋環状ペプチド kapakahine 類の作用メカニズム解析

海綿 *Cribrochalina olemda* 由来の環状ペプチド kapakahine 類は弱い細胞毒性を示すペプチドとして単離されていたが、その作用メカニズムについては研究が進んでいない。そこで、kapakahine A および F について、蛍光プローブおよび標的探索用プローブを作成し、蛍光プローブが細胞内のミトコンドリアに局在すること、および標的分子候補としてミトコンドリアタンパク質である PHB1 および 2, ANT2 を同定した。

[原著論文 2, 11, 海外学会発表 2]

また、kapakahine 類について抗マラリア活性があることを新たに見出した。[原著論文 10]

#### (2) 春ウコン *Curcuma aromatica* 由来の神経分化調節物質の探索

春ウコン *Curcuma aromatica* 由来の神経分化調節物質の探索を行い、coronaridin を始めとする 3 種類の化合物をアストロサイト分化誘導活性本体として同定した。[原著論文 1, 海外招待講演 1, プレスリリース 3, 4, 5, 6]

#### (3) 狙った場所にドナーDNA 挿入ノックイン新手法 BiPoD

従来の遺伝子ノックイン手法は効率性の低さに課題を抱え、研究の足枷となっていた。また、この手法では、ドナーDNA の一部分だけが頻繁に挿入されるため、元々の遺伝子の破壊・検出が困難となる問題もあった。

そこで、ゲノムの狙った場所にドナーDNA を挿入する、正確性と効率性が高い新たな相同組換えノックイン手法となる BiPoD (Biallelic knock-in assisted by Pol  $\theta$  and DNA-PK inhibition) を開発した。[原著論文 5, プレスリリース 1, 2, 海外学会発表 1, 国内学会発表 1]

#### (4) 海洋環境 DNA

これまで、環境 DNA 分析の主な対象生物は、魚類、鳥類、甲殻類であった。そこで、海綿動物を環境 DNA 分析の新たな対象生物とすることで、海洋環境をより多角的に把握できるのではないかという考えのもと、海綿を指標生物とした新たな海中環境モニタリング技術の開発を試みている。環境 DNA 分析に用いる海綿特異的なプライマー候補を設計した。山口県および佐賀県において、海綿および海水の採集を行い、海綿内微生物および海綿の環境 DNA 分析データを得た。



サンプリングの様子

#### (5) アミノ酸ハイブリッド型塩

食味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、JST SCORE 事業として行い、関連商品を取り扱う Ussio Lab. 株式会社を 2021 年 11 月に設立した。[その他 1]

## 論文・総説・その他

### ●原著論文

1. Otsuka, S.; Kawamura, M.; Fujino, S.; Nakamura, F.; Arai, D.; Fusetani, N.; Nakao, Y. Coronarin D, a metabolite from the wild turmeric, *Curcuma aromatica*, promotes the differentiation of neural stem cells into astrocytes. *J. Agr. Food Chem.* (2022). <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.2c00020>
2. Kamihira, R.; Nakao, Y. Preparation and Application of a Chemical Probe for Identifying the Targets of the Marine Cyclic Peptide Kapakahine A. *Molecules* 27, 1072, (2022). <https://doi.org/10.3390/molecules27031072>
3. Endo, T.; Nakagomi, Y.; Kawaguchi, E.; Hayakawa, E. S. H.; Vu, H. N.; Takemae, H.; Shinohara, Y.; Yang, D.; Usui, T.; Mizutani, T.; Nakao, Y.; Furuya, T. Anti-malarial activity in a Chinese herbal supplement containing *Inonotus obliquus* and *Panax notoginseng*. *Parasitology Int.* 87, 102532, (2022). <https://doi.org/10.1016/j.parint.2021.102532>
4. Murakami, C.; Machida, K.; Nakao, Y.; Kindaichi, T.; Ohashi, A.; Aoi, Y. Mutualistic relationship between *Nitrospira* and concomitant heterotrophs. *Env. Microbiol. Rep.* 14, 130–137, (2022). doi:10.1111/1758-2229.13030
5. Arai, D.; Nakao, Y. Efficient biallelic knock-in in mouse embryonic stem cells by in vivo-linearization of donor and transient inhibition of DNA polymerase  $\theta$ /DNA-PK. *Sci. Rep.* 11, 18132, (2021). DOI: 10.1038/s41598-021-97579-8.
6. Ahmadi, P.; Muguruma, K.; Chang, T.-C.; Tamura, S.; Tsubokura, K.; Egawa, Y.; Suzuki, T.; Dohmae, N.; Nakao, Y.; Tanaka, K. In vivo metal-catalyzed SeCT therapy by a proapoptotic peptide. *Chem. Sci.* 12, 12266, (2021). DOI: 10.1039/d1sc01784e
7. Wang, W.; Ito, T.; Otsuka, S.; Nansai, H.; Abe, K.; Nakao, Y.; Ohgane, J.; Yoneda, M.; Sone, H. Epigenetic effects of insecticides on early differentiation of mouse embryonic stem cells. *Toxicol. in Vitro* 75, 105174, (2021). <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2021.105174>
8. Jung, D.; Machida, K.; Nakao, Y.; Kindaichi, T.; Ohashi, A.; Aoi, Y. Triggering Growth via Growth Initiation Factors in Nature: A Putative Mechanism for in situ Cultivation of Previously Uncultivated Microorganisms. *Front. Microbiol.* 12, 537194, (2021). doi: 10.3389/fmicb.2021.537194 open access
9. Vong, K.; Tahara, T.; Urano, S.; Nasibullin, I.; Tsubokura, K.; Nakao, Y.; Kurbangalieva, A.; Onoe, H.; Watanabe, Y.; Tanaka, K. Disrupting tumor onset and growth via selective cell tagging (SeCT) therapy. *Sci. Adv.* 7: eabg4038 (2021). <https://doi.org/10.1126/sciadv.abg4038>
10. Goto, Y.; Kamihira, R.; Nakao, Y.; Nonaka, M.; Takano, R.; Xuan, X. N.; Kato, K. The Efficacy of Marine Natural Products against *Plasmodium falciparum*. *J. Parasitol.* 107, 284-288, (2021). DOI: 10.1645/20-93
11. Kamihira, R.; Nakao, Y. Small-Scale Preparation of Fluorescently Labeled Chemical Probes from Marine Cyclic Peptides, Kapakahines A and F. *Mar. Drugs* 19, 76, (2021). <https://doi.org/10.3390/md19020076>

### ●総説

1. Galitz, A.; Nakao, Y.; Schupp, P. J.; Wörheide, G.; Erpenbeck, D., A Soft Spot for Chemistry—Current Taxonomic and Evolutionary Implications of Sponge Secondary Metabolite Distribution, *Mar. Drugs*, 19, 448, (2021). DOI: 10.3390/md19080448.

### ●海外招待講演

1. Nakao, Y. “Histone modification, cell differentiation, and chemical epigenomics of food

ingredients” 2021環太平洋国際化学会議 (PACIFICHEM2021) シンポジウム  
(Frontiers in Macromolecule Epigenetic Modifications: Chemical Tools, Biochemical  
Mechanisms, Function Annotation/Modulation/Perturbation (#70) ) オーガナイザー,  
米国ハワイ州, 2021年12月18日. (リモート)

#### ●海外学会発表

1. Arai, D.; Nakao, Y. “Improvement of homology-directed repair-mediated knock-in efficiency in mouse embryonic stem cells by using small compounds” 2021環太平洋国際化学会議 (PACIFICHEM2021) 米国ハワイ州, 2021年12月18日. (リモート)
2. Kamiyama, R.; Nakao, Y. “Small-scale preparation of chemical probes from marine cyclic peptides, kapakahines A and F” 2021環太平洋国際化学会議 (PACIFICHEM2021) 米国ハワイ州, 2021年12月20日. (リモート)
3. Nakamura, F.; Nakao, Y. “Search for the Marine Natural Compounds from the Mixtures of Deep-Sea Invertebrates” 2021環太平洋国際化学会議 (PACIFICHEM2021) 米国ハワイ州, 2021年12月18日. (リモート)

#### ●国内学会発表

1. 新井大祐, 中尾洋一, 『マウス ES 細胞に対する高効率な両アリルノックイン手法の開発』, 第 44 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2021.12.2.
2. 相原功志, 中尾洋一, 『奄美大島産 Xestospongia 属海綿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』, 第 11 回 CSJ 化学フェスタ 2021, リモート開催, 2021.10.19.
3. 石塚大樹, 中尾洋一, 『ショウガ由来の神経分化調節活性化合物の探索』, 第 11 回 CSJ 化学フェスタ 2021, リモート開催, 2021.10.19.
4. 玉澤理彩, 中尾洋一, 『スリランカ産シナモン由来神経幹細胞分化調節活性物質の探索』, 第 11 回 CSJ 化学フェスタ 2021, リモート開催, 2021.10.19.

#### ●競争的資金

(中尾)

1. 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 「天然化合物の活性発現分子機構を解析するための統合的プラットフォーム構築」(研究代表, 令和 3-5 年度)
2. 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 「三次元培養法と薬物動態解析の融合による猫乳腺がん制御機構の解明」(研究分担, 令和 3-6 年度)
3. 科学研究費基金 挑戦的研究 (萌芽) 「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 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)
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)
7. 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-年度令和 3 年度)

(新井)

1. 科学研究費基金 基盤研究 (C) 「In situ エピジェネティクス: 分化・発生の H3K27me3 機能解析の新戦略」(研究代表, 令和 2-4 年度)

2. 科学研究費基金 基盤研究 (A)「プロテアソームを中心とした分解ネットワークの解明」(研究分担, 平成 30 年度-令和 3 年度)

(町田)

1. 科学研究費基金 若手研究「未利用な海綿内共生微生物からの生物活性物質探索」(研究代表, 令和 2-3 年度)
2. 文部科学省「海洋生物ビッグデータ活用技術高度化」(研究代表, 令和 3-4 年度)
3. 早稲田大学—ENEOS シーズ探索研究助成「発酵サケ白子を原料とする新たな飼料材料の開発」(研究代表, 令和 3-4 年度)

(中村)

1. 科学研究費基金 研究活動スタート支援「深海性生物混合物を探索源とした新規海洋天然化合物の探索と化合物ライブラリー化」(研究代表, 令和 3-4 年度)
2. 三菱マテリアル-理工学術院研究助成「熱処理海洋生物を利用した医薬品候補素材(化合物)探索の可能性」(研究代表, 令和 3 年度)

### ●プレスリリース

1. 早稲田大学プレスリリース 2021.09.16 (<https://www.waseda.jp/top/news/74930>)  
「狙った場所にドナーDNAを挿入するノックイン新手法(BiPoD)を開発」
2. 科学新聞 2021.10.01 付「狙った場所にドナーDNA 挿入ノックイン新手法 BiPoD」
3. 早稲田大学プレスリリース 2022.03.11 (<https://www.waseda.jp/top/news/78918>)  
「認知症やパーキンソン病などの神経変性疾患の予防に向けて期待高まる 春ウコンに含まれる3つの生物活性成分を同定」
4. 化学工業日報 2022.03.30 付「春ウコンから生物活性成分」
5. 食料新聞 2022.04.01 付「春ウコンの活性成分を同定 認知症などの予防効果に期待」
6. 日経バイオテク 2022.03.16「早稲田大, 春ウコンからアストロサイト分化誘導因子を同定」

### ●その他

1. 早稲田大学アントレプレナーシップセンターNews  
(<https://www.waseda.jp/inst/entrepreneur/news/2022/01/27/1610/>)

YouTube 動画はこちら

(<https://youtu.be/9goOcgDJR-A?list=PLeA0hDJkLYZC5cQktGiyCMbBOxMxHo60O>)