

# アクティビティレポート 2022

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

助教

長谷川 誠樹

#### 構造化学研究室

教授

古川 行夫

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（研究院講師）

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

客員次席研究員

中嶋 裕也

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

助手

杉山 亮司

#### 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

#### 生物有機化学研究室

准教授（任期付）

山本 佳奈

## 無機・分析化学部門

### 無機反応化学研究室

教授

招聘研究員

招聘研究員

石原 浩二

岩月 聡史

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

講師（任期付）

寺田 泰比古

隈本 宗一郎

### 生物分子化学研究室

教授

助教

次席研究員（研究員講師）

招聘研究員

招聘研究員

小出 隆規

藤井 一徳

増田 亮

市瀬 慎一郎

能勢 博

### ケミカルバイオロジー研究室

教授

次席研究員（研究院講師）

助教

助手

招聘研究員

招聘研究員

招聘研究員

中尾 洋一

町田 光史

神平 梨絵

中村 文彬

高橋 豊

渡部 裕喜

大塚 悟史

## 研究レビュー

### （１）プラズモンの選択励起

プラズモンの励起には，入射光の偏光と空間対称性が関係する。本研究では，偏光交換素子を用いて特殊な偏光を作成し，金ナノプレートにおいてダークモードの選択励起を実現することを目的とした。観測される二光子励起像は，通常とは異なる空間特性を示し，電磁気学計算との比較から，ダークモードの選択励起が実現したことが示唆された。

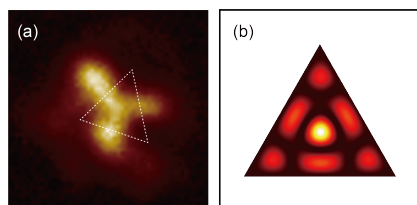


図 1. (a) ラジアル偏光励起した金三角プレートの二光子励起像。(b) 粒子の固有モード。

### （２）金ナノプレート集合構造における光電場増強効果の評価

金ナノ粒子集合構造に光を照射すると，プラズモンが励起され，光電場増強が生じる。本研究では，金ナノプレートを縦方向に並べた集合構造を作製し，非線形発光を用いて光電場増強効果を解明することを目的とした。集合構造の電場増強効果は，プレートの重なり方やプレート間隔に依存することが明らかとなった。

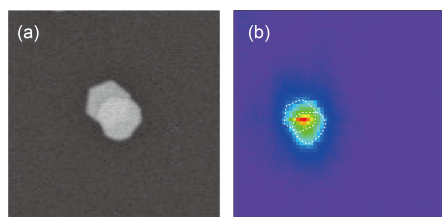


図 2. (a) 金ナノプレートの縦方向集合構造の SEM 像と (b) 二光子励起像。

### （３）Si-Au ナノハイブリッド構造の作製と非線形光学特性評価

Mie 共鳴が励起される半導体ナノ粒子と金属ナノ粒子のハイブリッド構造は，特異な光学を示すと期待される。本研究では，Si ナノ粒子と金ナノライン構造のハイブリッド構造を作製し，線形・非線形光学計測から，ハイブリッド体が Mie 共鳴とプラズモンの相互作用により強い散乱と発光を示すことを明らかにした。

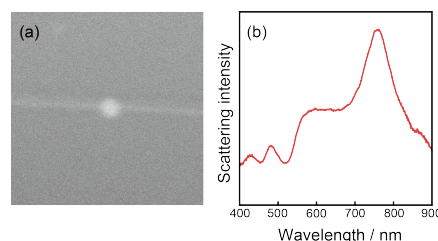


図 3. (a) Au-Si ハイブリッド構造の SEM 像と (b) 散乱スペクトル。

### （４）ペロブスカイトマイクロ結晶における局在モードの顕微分光

本研究では，ペロブスカイトマイクロ結晶の光閉じ込め効果を可視化することを目的とした。マイクロ結晶の発光スペクトルに光閉じ込めに由来するシャープな発光ピークが観測された。また，近接場透過測定により，格子状の空間構造が可視化され，これが Fabry-Pérot モードに帰属されることが示唆された。

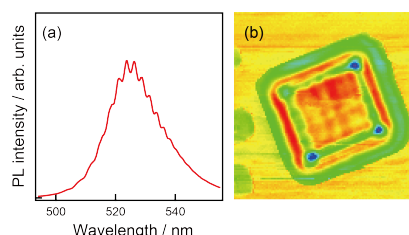


図 4. (a) ペロブスカイトマイクロ結晶の発光スペクトルと (b) 近接場透過像。

## 論文・総説・その他

### ● 原著論文

1. K. Imaeda, K. Imura, “Nanoscopic Imaging of Photonic Modes Excited in Square-Shaped Perylene Microcrystal”, *J. Phys. Chem. C* 127, 4665-4671 (2023).
2. A. Jimbo, K. Imura, “Nonlinear Photoluminescence from Gold Nanoparticle Thin Films Studied by Scanning Near-Field Optical Microscopy”, *J. Phys. Chem. C* 126, 14960-14966 (2022).
3. 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).

### ● 学会発表

1. 長谷川誠樹, 林ひな, 井村考平, “CsPbBr<sub>3</sub> マイクロプレートにおける光閉じ込めモードの近接場イメージング”, 日本化学会 第 103 春季年会, 2023 年 3 月, 野田.
2. 長谷川誠樹, 市川帆乃香, 井村考平, “ラジアル・アジマス偏光励起光を用いた金ナノプレートの非線形発光特性の究明”, 第 70 回応用物理学会春季学術講演会, 2023 年 3 月, 東京.
3. 篠原洗羽, 名和靖矩, 長谷川誠樹, 井村考平, 田和圭子, “Bull's eye 型プラズモニクチップにおけるナノアンテナ増強効果のプラズモン共鳴条件依存性”, 第 70 回応用物理学会春季学術講演会, 2023 年 3 月, 東京.
4. 森田賢, 井村考平, “紫外レーザーを用いた多環芳香族化合物の空間選択的多量化”, 第 70 回応用物理学会春季学術講演会, 2023 年 3 月, 東京.
5. 林ひな, 長谷川誠樹, 井村考平, “CsPbBr<sub>3</sub> ペロブスカイトマイクロ結晶における局在モードの顕微分光”, 2022 年度日本分光学会年次講演会, 2022 年 10 月, 東京.
6. 市川帆乃香, 長谷川誠樹, 井村考平, “金ナノプレートにおける二光子誘起発光の励起光空間特性依存性”, 第 16 回分子科学討論会, 2022 年 9 月, 横浜.
7. 長谷川誠樹, 市川帆乃香, 飯島遥, 井村考平, “空間位相変調光による金ナノプレートの第二高調波発生”, 第 16 回分子科学討論会, 2022 年 9 月, 横浜.
8. 四方田真輝, 長谷川誠樹, 井村考平, “Si ナノ粒子—Au ナノラインハイブリッド構造における非線形光学特性”, 第 83 回応用物理学会秋季学術講演会, 2022 年 9 月, 仙台.
9. Nagisa Miwa, Kohei Imura, “Optical field enhancement near gold nanoplate

assembly studied by nonlinear optical microscopy”, The 13th Asia-Pacific Conference on Near-Field Optics, July 2022, Sapporo.

10. Seiju Hasegawa, Kohei Imura, “Photoluminescence from Gold Nanorod and J-Aggregates Hybrids Studied by Scanning Near-Field Optical Microscopy”, The 13th Asia-Pacific Conference on Near-Field Optics, July 2022, Sapporo.

### ● 受賞

1. 三輪風沙, Asia-Pacific Conference on Near-Field Optics (APNFO13), 優秀ポスター賞.

### ● 招待・依頼講演

1. 井村考平, ナノ分光法によるプラズモンの可視化とその制御, 関西学院大学講演会, 2022年9月, 三田.
2. プラズモニック物質の光学特性とその制御ープラズモンの化学的応用に向けてー, 第12回プラズモニック化学シンポジウム, 2022年11月, 東京.

### ● 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)「空間選択的化学反应を用いた機能性ナノ物質の創成と光特性制御」(研究代表, 令和4-5年度)
3. 令和4年度物質・デバイス領域共同研究拠点「貴金属ナノ構造体-半導体ハイブリット構造における光励起状態の可視化」(研究代表, 令和4年度)
4. 未来社会創造事業(探索加速型)「低侵襲ハイスループット光濃縮システムの開発」(研究代表: 飯田琢也), 「ナノ顕微分光計測による光濃縮基板の局所物性評価」(共同研究者, 令和4年度)
5. 文部科学省 科学研究費補助金 研究活動スタート支援「液中開口型近接場光学顕微鏡の開発とそれを用いたプラズモニック触媒特性の解明と制御」(研究代表: 長谷川誠樹, 令和4-5年度)

### ● 学内研究助成

1. 特定課題研究助成(基礎助成) 「金属ナノ集合構造における非線形光学特性の解明」(研究代表, 令和4年度)

## 構造化学研究室（古川研究室）

### 研究レビュー

#### (1) 非水溶媒を用いたアミン CO<sub>2</sub> 吸収剤の開発と再生エネルギー評価

地球温暖化の原因物質である CO<sub>2</sub> を回収する化学吸収法では、アミン水溶液に CO<sub>2</sub> を吸収させたのち、加熱して温度を上げて CO<sub>2</sub> を放散・回収する。化学吸収法のコストは高く、CO<sub>2</sub> 再生熱  $Q_{reg}$  を小さくする必要がある。 $Q_{reg}$  は、反応熱  $Q_{rxn}$  (化学反応の熱)、顕熱  $Q_{sen}$  (溶液を放散温度まで上げるための熱) と気化熱  $Q_{vap}$  (溶媒とアミンの気化熱) の和で表される。 $Q_{sen}$  と  $Q_{vap}$  は主に溶媒に依存するので、水よりも比熱が小さく、沸点の高い溶媒を用いると  $Q_{reg}$  が小さくなると予測される。本研究では、図 1 に示した代表的なアミンの DMSO 溶液に関して、CO<sub>2</sub> 吸収・放散性能を研究した。

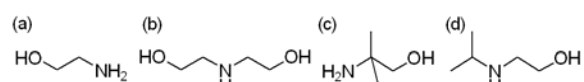


図 1 (a) MEA, (b) DEA, (c) AMP, (d) IPAE

MEA と CO<sub>2</sub> の反応生成物を IR により分析し、主生成物は MEA カルバメートであることが分かった。カルバメート・カルバミン酸間の H<sup>+</sup> 交換反応が速く、<sup>13</sup>C-NMR では、これらの化学種が一つのスペクトルとして観測されるので、カルバメートとカルバミン酸の濃度の和を求めることができる。CO<sub>2</sub> は観測されず、CO<sub>2</sub> 吸収量はカルバメート/カルバミン酸の濃度で近似できる。AMP では沈殿が生じ、吸収液として使用できなかった。室温での CO<sub>2</sub> 吸収量と 120 °C での CO<sub>2</sub> 放散量を求めて、熱力学量をもとに、MEA, DEA と IPAE に関して  $Q_{reg}$  を計算した (図 2)。その結果は、DMSO を溶媒にすると再生熱が小さくなることを示している。NMP に関して同様な結論を得た。

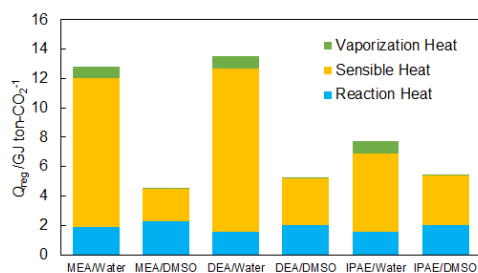


図 2 水溶液と DMSO 溶液の  $Q_{reg}$  予測

#### (2) 硫酸処理した PEDOT:PSS の構造と電気伝導度

PEDOT:PSS (図 2) は、高い電気伝導度と透明性、優れた耐熱性と安定性をもち、実用化されている。成膜後に濃硫酸で処理すると電気伝導度が大幅に増加し、2 次ドーピングと呼ばれている。

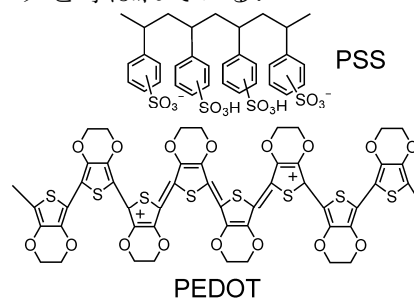


図 2 PEDOT:PSS

本研究では、硫酸処理に伴う構造変化を研究した。硫酸処理により電気伝導度は 81 から 2254 S/cm に増大した。電気化学的脱ドーピングからドーピング電荷量を求めた。電荷数密度は硫酸処理前後でともに  $7.3 \times 10^{21} / \text{cm}^3$  であった。キャリアの移動度を計算すると、0.070 から  $1.9 \text{ cm}^2/\text{Vs}$  と大きくなった。紫外・可視・近赤外吸収スペクトルから、硫酸処理により PSS がフィルムから抜けたことが分かった。硫酸イオンが取り込まれイオン交換が起こったと考えられる。また、キャリアは正バイポーロンと考えられる。GI-XRD では硫酸処理後に回折線が現れ、アモルファスから多結晶に変化したことが分かった (図 3)。結晶化に伴い、鎖間やドメイン間の伝導が改善されたと考えられる。

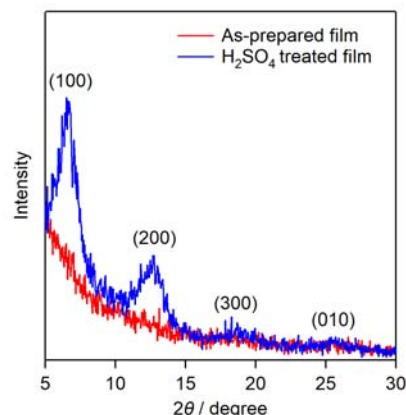


図 3 GI-XRD



## 研究業績

### ● 原著論文

1. "Thermochemical Model for Evaluating CO<sub>2</sub> Regeneration Energy for Amine Absorbents"  
T. Kushida, S. Wada, and Y. Furukawa  
*Chem. Eng. Sci.*, **268**, 118388 (2023).  
DOI: 10.1016/j.ces.2022.118388

### ● 総説・単行本など

1. 「マイクロ秒時間分解赤外分光法を用いた高分子太陽電池材料のキャリアー再結合ダイナミクスの研究」  
沖範彰, 古川行夫  
Jasco Report, **64**(2), 1-5 (2022).
2. "Single Crystal Perovskite MAPbBr<sub>3</sub> Prepared by Using Anti-Solvent Vapor-Assisted Crystallization Method"  
R.M. Muslimawati, M. Manawan, K. Takahashi, Y. Furukawa, and A. Bahtiar  
Proceedings of the 5th Padjadjaran International Physics Symposium (PIPS 2022)  
*J. of Physics: Conference Series*, **2376** (2022) 012005.  
DOI: 10.1088/1742-6596/2376/1/012005

### ● 国際学会発表

1. "Life Cycle Assessment of the Photocatalytic Reduction of CO<sub>2</sub> to Methanol"  
David Petrovic, Heng Yi Teah, and Yukio Furukawa  
The 15th Biennial International Conference on EcoBalance, Fukuoka International Congress Center, Fukuoka, Japan, October 30-November 2, 2022.

### ● 国内学会発表

1. 非水系アミン CO<sub>2</sub> 吸収剤の再生熱予測  
高原正貴, 古川行夫  
化学工学会第 53 回秋季大会 (ハイブリッド開催, 信州大学長野 (工学キャンパス), 2022 年 9 月)
2. フェネチルアミン DMSO 溶液の CO<sub>2</sub> 吸収性能に関する研究  
秋本光輝, 古川行夫  
化学工学会第 53 回秋季大会 (ハイブリッド開催, 信州大学長野 (工学キャンパス), 2022 年 9 月)
3. 銅-スズ-炭素電極を用いた CO<sub>2</sub> の電解還元に関する研究  
坂井ゆき, 古川行夫  
日本化学会第 103 春季年会 (東京理科大学野田キャンパス, 2023 年 3 月)

4. フェネチルアミン/N-メチル-2-ピロリドン溶液の CO<sub>2</sub>回収性能に関する研究  
秋本光輝, 古川行夫  
日本化学会第 103 春季年会 (東京理科大学野田キャンパス, 2023 年 3 月)
5. モノエタノールアミン/N-メチル-2-ピロリドン溶液の CO<sub>2</sub>回収性能  
高原正貴, 古川行夫  
日本化学会第 103 春季年会 (東京理科大学野田キャンパス, 2023 年 3 月)
6. 硫酸処理した高導電性高分子 PEDOT:PSS のホール効果測定と解析  
下川大地, 古川行夫, 朝野剛  
日本化学会第 103 春季年会 (東京理科大学野田キャンパス, 2023 年 3 月)

## ● プロジェクト

1. 令和 4-7 年度 基盤研究(C)(一般)「PEDOT:PSS におけるカスケード・ドーピングの解明と熱電材料の開発」
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」
4. 持続的環境エネルギー社会共創研究機構

# 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

当研究室では様々な分割統治(DC)型量子化学計算手法[R2]を開発し、密度汎関数強束縛法に基づく分子動力学(DC-DFTB-MD)法にも展開してきた。論文[11]の研究では、溶液中の化学反応を効果的に追跡できる手法、分子種選択型ナノリアクター(SS-NMD)を開発した。DC-DFTB-MD シミュレーションを用いた応用研究では、バクテリオロドプシン(BR)における3段階目のプロトン移動[7]、有機太陽電池の電荷分離機構[12] (図 1)、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[3] (図 2)を理論的に解析した。さらに、ドッキングシミュレーションと組み合わせて、COVID-19 の経口治療薬の探索も行った[C1]。

- R2. *J. Phys. Chem. A*, **127**, 589 (2023).  
11. *J. Chem. Phys.*, **158**, 054106 (2023).  
7. *Chem. Phys. Chem.*, **23**, e202200109 (2022).  
12. *J. Phys. Chem. Lett.*, **14**, 2292 (2023).  
3. *Chem. Phys. Lett.*, **794**, 139489 (2022).  
C1. *J. Comput. Chem. Jpn.*, **21**, 48 (2022).

### (2) 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。論文[10]の研究では、 $C(sp^2)$ -H 活性化に対するカチオン性 Ir/Rh 触媒の活性の違いが相対論効果による Ir-H 結合の増強によることを明らかにした。論文[4]の研究では、金属クラスターの動的な X 線画像に対して相対論的量子化学計算により構造変化を評価した。

10. *J. Phys. Chem. A*, **126**, 7627 (2022).  
4. *Nat. Commun.*, **13**, 2968 (2022).

### (3) 量子コンピュータ

近年、量子コンピュータは古典コンピュータでは処理が困難な金融工学、機械学習、暗号解読など様々な分野への応用が検討されている。量子化学計算もその一つであり、世界中の多く

の研究者が効果的なアルゴリズムの開発に取り組んでいる。論文[8]の研究では、現状に限られた個数の量子ビットでも通常の分子のユニタリー型結合クラスター(UCC)計算を実行できるように、分割統治(DC)法を用いるアルゴリズムを開発した(図 3)。

8. *J. Chem. Theory Comput.*, **18**, 5360 (2022).

### (4) 画像処理

近年、人工知能(AI)技術の一つとして画像認識が広く用いられている。当研究室では、この技術を化学分野に応用して、電子実験ノートの自動作成、実験中の危険な動作の検知、実験操作の評価などを行うことを目指している。抄録[C2]の研究では、化学実験の画像データセットを独自に作成し、それらの画像に含まれる実験器具を検出する方法を開発し、その精度の検証を行った。

- C2. *J. Comput. Chem. Jpn.*, **21**, 58 (2022).

### (5)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。有機化学[1,12] (図 4)、触媒化学[2,5] (図 5)、クラスター科学[4]、電気化学[6,9]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。論文[5]の研究では、Ru 触媒を有するピペリジンからなる共役高分子に電子供与性カルバゾール骨格を導入することで、可視光線下における  $CO_2$  還元が促進されることを見出した。この研究において量子化学計算は、バンド構造の設計および励起状態における電子移動の解析に用いられた。

1. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **61**, e202113549 (2022).  
12. *J. Phys. Chem. Lett.*, **14**, 2292 (2023).  
2. *Euro. Chem. J.*, **28**, e202103223 (2022).  
5. *J. Mater. Chem. A*, **10**, 19821 (2022).  
4. *Nat. Commun.*, **13**, 2968 (2022).  
6. *Electrochem. Commun.*, **138**, 107291 (2022).  
9. *J. Electrochem. Soc.*, **169**, 092504 (2022).

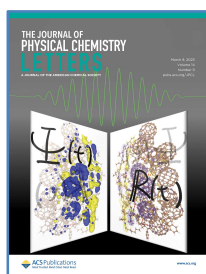


図 1. 新有機太陽電池



図 2. 新型コロナウイルス



図 3. 量子コンピュータ

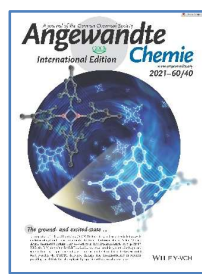


図 4. ジアザジボレチジン誘導体



図 5. フタロシアニン触媒

## 研究業績

### • 原著論文(査読あり)

1. “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**)
2. “Direct near infrared-light-activatable phthalocyanine catalysts”, Y. Katsurayama, Y. Iwabata, H. Maeda, M. Segi, H. Nakai, T. Furuyama, *Euro. Chem. J.*, **28** (2), e202103223-1-8 (2022). (DOI: [10.1002/chem.202103223](https://doi.org/10.1002/chem.202103223)) (**Hot Paper, Journal Cover**)
3. “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**)
4. “Dynamic hetero-metallic bondings visualized by sequential atom imaging”, M. Inazu, Y. Akada, T. Imaoka, Y. Hayashi, C. Takashima, H. Nakai, K. Yamamoto, *Nat. Commun.*, **13**, 2968 (2022). (DOI: [10.6084/m9.figshare.19593790](https://doi.org/10.6084/m9.figshare.19593790).)
5. “Photoexcited charge manipulation in conjugated polymers bearing a Ru(II) complex catalyst for visible-light CO<sub>2</sub> reduction”, A. Nakada, R. Miyakawa, R. Itagaki, K. Kato, C. Takashima, A. Saeki, A. Yamakata, R. Abe, H. Nakai, H.-C. Chang, *J. Mater. Chem. A*, **10** (37), 19821-19828 (2022). (DOI: [10.1039/d2ta02183h](https://doi.org/10.1039/d2ta02183h))
6. “Analysis of the behavior of Zn atoms with Pb additive on the surface during Zn electrodeposition”, Y. Onabuta, M. Kunimoto, F. Ono, Y. Fukunaka, H. Nakai, G. Zangari, T. Homma, *Electrochem. Commun.*, **138**, 107291 (2022). (DOI: [10.1016/j.elecom.2022.107291](https://doi.org/10.1016/j.elecom.2022.107291))
7. “Hydroxide ion mechanism for long-range proton pumping in the third proton transfer of bacteriorhodopsin”, J. Ono, C. Okada, H. Nakai, *ChemPhysChem*, **23** (22), e202200109-1-11 (2022). (DOI: [10.1002/cphc.202200109](https://doi.org/10.1002/cphc.202200109))
8. “Quantum algorithm of divide-and-conquer unitary coupled cluster method with variational quantum eigensolver”, T. Yoshikawa, T. Takanashi, H. Nakai, *J. Chem. Theory Comput.*, **18** (9), 5360-5373 (2022). (DOI: [10.1021/acs.jctc.2c00602](https://doi.org/10.1021/acs.jctc.2c00602)) (**Supplementary Journal Cover**)
9. “Effect of Li<sup>+</sup> addition during initial stage of electrodeposition process on nucleation and growth of Zn”, Y. Onabuta, M. Kunimoto, S. Wang, Y. Fukunaka, H. Nakai, T. Homma, *J. Electrochem. Soc.*, **169** (9), 092504 (2022). (DOI: [10.1149/1945-7111/ac8c03](https://doi.org/10.1149/1945-7111/ac8c03)) (**Focus Issue on Nucleation and Growth: Measurements, Processes, and Materials**)
10. “Experimental and theoretical evidence for relativistic catalytic activity in C-H bond activation of *N*-phenylbenzamide by cationic iridium complex”, C. Takashima, Y. Iwabata, H. Kurita, H. Takano, T. Shibata, H. Nakai, *J. Phys. Chem. A*, **126** (42), 7627-7638 (2022). (DOI: [10.1021/acs.jpca.2c04747](https://doi.org/10.1021/acs.jpca.2c04747))

11. “Species-selective nanoreactor molecular dynamics simulations based on linear-scaling tight-binding quantum chemical calculations”, Y. Nishimura, H. Nakai, *J. Chem. Phys.*, **158** (5), 054106-1-10 (2023). (DOI: [10.1063/5.0132573](https://doi.org/10.1063/5.0132573)) (Special Topic on Modern Semiempirical Electronic Structure Methods)
12. “Nanoscale and real-time nuclear–electronic dynamics simulation study of charge transfer at donor–acceptor interface in organic photovoltaics”, H. Uratani, H. Nakai, *J. Phys. Chem. Lett.*, **14** (9), 2292-2300 (2023). (DOI: [10.1021/acs.jpcllett.2c03808](https://doi.org/10.1021/acs.jpcllett.2c03808)) (Supplementary Journal Cover)

- 著書

- B1. “手で解く量子化学 I ～基礎量子化学・Hartree-Fock 編”, 中井浩巳, (丸善, 2022).

- 総説

- R1. “機械学習が理論化学・計算化学に与えるインパクト”, 藤波美起登, 中井浩巳, *現代化学*, **615**, 56-57 (2022).
- R2. “Divide-and-Conquer Linear-Scaling Quantum Chemical Computations”, H. Nakai, M. Kobayashi, T. Yoshikawa, J. Seino, Y. Iwabata, Y. Nishimura, *J. Phys. Chem. A*, **127** (3), 589-618 (2023). (DOI: [10.1021/acs.jpca.2c06965](https://doi.org/10.1021/acs.jpca.2c06965)) (Feature Article)
- R3. “機械学習の基礎と実践の手引き”, 藤波美起登, *フロンティア*, **14**, 107-116 (2022).
- R4. “SARS-CoV-2 メインプロテアーゼの新規共有結合阻害剤の開発に向けたハイブリッド型 *in silico* 創薬”, 小清水初花, *アンサンブル*, **25**, 86-87 (2023).
- R5. “機械学習は何を学んでいるか? ～反応データベースにおける実験条件のバイアス～”, 藤波美起登, *化学*, **78**, 64-65 (2023).

- 抄録

- C1. “COVID-19 の経口治療薬開発に向けたハイブリッド型 *in Silico* 創薬” (Hybrid *in silico* drug discovery study toward the development of oral antivirals for COVID-19), 小清水 初花, 小野 純一, 福西 快文, 中井 浩巳, *J. Comput. Chem. Jpn.*, **21** (2), 48-51 (2022). (日本コンピュータ化学会 2022 春季年会精選論文特集号) (DOI: [10.2477/jccj.2022-0029](https://doi.org/10.2477/jccj.2022-0029))
- C2. “化学実験画像データセットの作成と物体検出の数値検証” (Construction of image datasets for chemical experiments and numerical assessment of object detection methods), 佐々木良輔, 藤波美起登, 中井 浩巳, *J. Comput. Chem. Jpn.*, **21** (2), 58-60 (2022). (日本コンピュータ化学会 2022 春季年会精選論文特集号) (DOI: [10.2477/jccj.2022-0025](https://doi.org/10.2477/jccj.2022-0025))

• 招待講演（国際会議）

- I1. “Computational chemistry for realistic models”, H. Nakai, *Chemistry Seminar Series, Spring 2022*, Online (Ulsan National Institute of Science and Technology (UNIST), Korea), March 17, 2022.
- I2. “Unification of molecular movies and large-scale quantum molecular dynamics”, J. Ono, “*Molecular Movies*” *International Symposium 2022 “The molecular movies and beyond”*, (Yokohama, Japan), May 12-13, 2022.
- I3. “Simulating Dynamic Excitons Via Quantum Molecular Dynamics: A Case Study in Lead Halide Perovskites”, H. Uratani, *241st Electrochemical Society Meeting*, (Vancouver, Canada), May 29-June 2, 2022.
- I4. “Picture-change corrected relativistic density functional theory”, H. Nakai, *The 10th Molecular Quantum Mechanics (MQM) conference*, Virginia Tech, (Virginia, USA), June 26-July 1, 2022.
- I5. “Unveiling Controlling Factors of the S0/S1 Minimum Energy Conical Intersection”, H. Nakai, *12th Triennial Congress of the World Association of Theoretical and Computational Chemists (WATOC 2020)*, (Vancouver, Canada), July 3-8, 2022.
- I6. “Reduced-scaling nonadiabatic molecular dynamics techniques in the framework of density-functional tight binding”, H. Uratani, H. Nakai, *12th Triennial Congress of the World Association of Theoretical and Computational Chemists (WATOC 2020)*, (Vancouver, Canada), July 3-8, 2022.
- I7. “Recently added features in DCDFTBMD program”, Y. Nishimura, H. Nakai, *New Horizons in Scientific Software: THE NEW COLLABORATIVE PLATFORM GOES LIFE (NHSS2022)*, (Jeju, Korea), December 12-15, 2022.
- I8. “Recent updates of DCDFTBMD program: Theory, implementation, and applications”, H. Nakai, Y. Nishimura, *Asia Pacific Conference of Theoretical and Computational Chemistry (APATCC-10)*, (Quy Nhon, Vietnam), February 19-23, 2023.

• 招待講演（国内学会）

- D1. “量子化学計算／材料開発のための構造・反応性・物性の理論評価”, 中井浩巳, *計算材料科学連続セミナー 化学材料第1シリーズ*, オンライン, 2022年5月11-12日.
- D2. “Toward excited-state molecular dynamics analyses of metal oxide photocatalysts: computational method developments and applications”, 浦谷浩輝, *分子科学研究所研究会「金属酸化物：表面と薄膜の構造化学」*, 分子科学研究所(岡崎), 2022年9月26日.

- D3. “量子化学と熱力学・速度論・ダイナミクス～真の理論化学と実験化学の共同研究のために～”, 中井浩巳, フロンティア化学教育研究センター講演会, 北海道大学(札幌), 2022年10月19日.
- D4. “量子的分子動力学計算プログラム DCDFTBMD の開発状況と最近の応用事例”, 西村好史, スーパーコンピュータワークショップ2022「複雑電子状態の理論・計算科学」, オンライン, 2023年1月16-17日.
- D5. “ナノスケール電子-核動力学シミュレーションによる有機太陽電池界面での電荷移動過程の解析”, 浦谷浩輝, 研究会「凝縮系の理論化学2023」, (那覇), 2023年3月9-10日

#### ● 競争的資金

- F1. 科学研究費助成事業 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. 科学研究費助成事業 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, 研究分担者:中井 浩巳, 令和2-5年度) .
- F3. 環境省 地域資源循環を通じた脱炭素化に向けた革新的触媒技術の開発・実証事業『革新的多元素ナノ合金触媒・反応場活用による省エネ地域資源循環を実現する技術開発』『非在来型反応場のシミュレーションに基づく理論設計』(研究代表者:北川 宏, 技術開発・実証参画者:中井 浩巳, 令和4-11年度) .
- F4. 科学研究費助成事業 基盤研究(C), 「大規模量子化学計算に基づく階層的シミュレーションシステムの開発と応用」(研究代表者:西村 好史, 令和4-6年度).
- F5. 科学研究費助成事業 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, 研究分担者:西村 好史, 令和2-4年度).
- F6. 科学研究費助成事業 学術変革領域研究(B)『反応駆動学:カーボンリサイクルにむけた限界打破への挑戦』研究領域 計画研究, 「CO<sub>2</sub> 擬高圧場を活用した CO<sub>2</sub> 還元機構の低圧駆動」(研究代表者:織田 晃, 研究分担者:西村 好史, 令和4-6年度).
- F7. 科学研究費助成事業 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).

- F8. 科学研究費助成事業 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, 「高速分子動画と大規模励起状態分子動力学の共創が拓く光生命化学現象の解明」(研究代表者:小野 純一, 令和4-5年度).
- F9. 科学研究費助成事業 学術変革領域研究(A)『デジタル化による高度精密有機合成の新展開』研究領域 公募研究, 「有機金属錯体触媒に対する量子化学計算データベースの構築と物理化学的記述子の探索」(研究代表者:藤波 美起登, 令和4-5年度).
- F10. 科学研究費助成事業 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).
- F11. 科学研究費助成事業 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).
- F12. 科学研究費助成事業 基盤研究(A), 「人工光合成をめざす半導体光触媒:オペランド計測によるミリ秒反応化学の解明」(研究代表者:大西 洋, 研究分担者:浦谷 浩輝, 令和4-6年度).
- F13. 科学研究費助成事業 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).

## • 受賞

- A1. 第24回理論化学討論会, 優秀講演賞, 浦谷浩輝, 「非局在化した励起状態を扱えるスケーラブルな Ehrenfest 動力学手法の開発」(令和4年5月30日).
- A2. 日本コンピュータ化学会2022年春季年会, 奨学賞, 小清水初花, 「SARS-CoV-2 メインプロテアーゼを対象としたハイブリッド型 *in-Silico* 創薬研究」(令和4年6月3日).
- A3. 第36回分子シミュレーション討論会, 学生優秀発表賞, 小清水初花, 「SARS-CoV-2 メインプロテアーゼの新規共有結合阻害剤の開発に向けたハイブリッド型 *in silico* 創薬」(令和4年12月7日).
- A4. 早稲田大学, 2022年春学期ティーチングアワード総長賞, 中井浩巳, 「量子化学」(令和5年2月2日).
- A5. Asia Pacific Conference of Theoretical and Computational Chemistry (APATCC-10) Physical Chemistry Chemical Physics (PCCP) Poster Award, Chinami Takashima, “Implementation of picture-change corrected density functional theory based on infinite-order two-component relativistic method into GAMESS program” (February 19-23, 2023).



## 研究レビュー

## (1) スペクトル情報と量子化学計算に基づく化合物の自動同定システムの開発

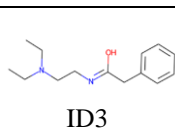
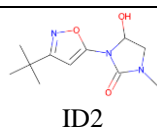
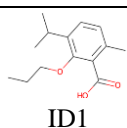
近年、急速に技術開発が進展する実験の自動化に伴い、合成した化合物を自動的に同定する手法の開発が進んでいる。本研究では、IR, NMR, MS のスペクトル情報と量子化学計算を利用することで、既知・未知問わずに、自動で化合物を同定するシステムを開発した。

本システムではまず、フラグメントと各種スペクトル情報から候補となる分子を生成する。次に、各候補分子の安定構造を探索し、量子化学計算による化学シフト値を参照スペクトルの値と比較する。最後に、ピークの一貫度に基づくランキング形式で分子の同定結果を出力する。スペクトルの測定誤差や分析精度の影響を除外し、本システム全体の流れの妥当性を検証するため、実験スペクトルから得る分子の構造情報について、データベースから取得することで代替した。

PubChemQC データベース内の 40 以上の分子に適用した。各種スペクトルに対応する情報を用いて候補分子を絞ることで、すべての分子に対して、目的分子と一致する分子を正しく予測できた。

表 1. ID1~ID3 の分子における生成したフラグメント, 候補分子の数と同定結果

| ID | フラグメント数 | 候補分子数 | 分子同定 |
|----|---------|-------|------|
| 1  | 5       | 21    | ○    |
| 2  | 3       | 131   | ○    |
| 3  | 6       | 491   | ○    |



## (2) 機械学習による周辺環境を考慮した分類と量子化学計算手法の精度推定

密度汎関数理論 (DFT) や近年開発が進んでいる機械学習ポテンシャルにおいて、所望の精度を満たす計算の可否の判断は参照データや対象分子に依存し、一般に簡単ではない。そのため、これまでに様々なデータセットを用いた計算精度が統計的に検証されてきた。本研究では、大規模なデータセットに対して機械学習により化学的観点から分類し、所望の分子の計算精度を事前に推定可能な手法を開発した。

大規模データセットの一つである QM9 内の 5000 分子に含まれる炭素原子に対して、構造的/電子的記述子を用いてクラスタリングを行った。ヘテロ原子の隣接の有無などの化学的性質を反映した 36 のクラスターを得た。さらに 68 個の DFT 汎関数における NMR 化学シフト計算の誤差について、クラスターに基づいたデータベースを作成した。この結果、同じ汎関数でもクラスター毎に誤差が異なる。本データベースを活用することで、期待する精度を満たす手法を適切に選択した分子物性の計算が実行可能となる。

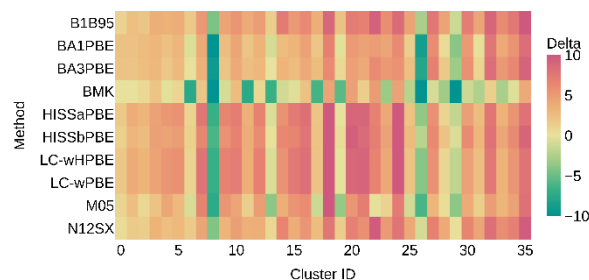


図 1. 10 個の DFT 汎関数に対する NMR 化学シフトの誤差のヒートマップ

## 研究業績

### ● 総説

1. “Divide-and-Conquer Linear-Scaling Quantum Chemical Computations”  
H. Nakai, M. Kobayashi, T. Yoshikawa, J. Seino, Y. Nishimura  
*J. Phys. Chem. A*, **127**(3), 589 (2023). (Feature Article)  
DOI: 10.1021/acs.jpca.2c06965

### ● フォーラム

1. “理論化学と人工知能技術”  
清野淳司  
*IQCE-NEWS*, **106**, 1 (2022).

### ● 学会発表

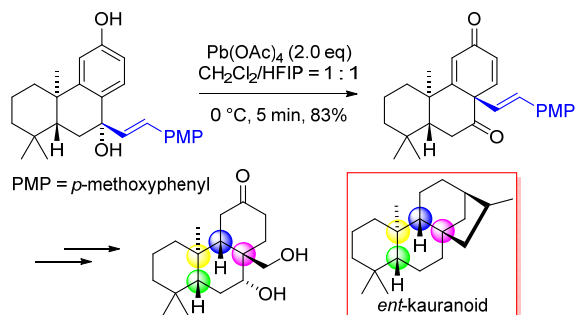
1. “局所性を利用した機械学習に基づく核磁気遮蔽定数の予測モデルの構築”  
速水雅生, 小川陽太郎, 中野匡彦, 清野淳司  
第 24 回理論化学討論会, 2022 年 5 月, オンライン (ポスター発表)
2. “機械学習型電子相関モデルの開殻系への拡張”  
藤澤遼, 藤波美起登, 清野淳司, 中井浩巳  
第 24 回理論化学討論会, 2022 年 5 月, オンライン (ポスター発表)
3. “シンボリック回帰に基づいた化学における数理モデルの自動構築”  
磯田拓哉, 中野匡彦, 清野淳司  
日本コンピュータ化学会 2022 春季年会, 2022 年 6 月, 東京工業大学大岡山キャンパス (ポスター発表)
4. “シンボリック回帰に基づいた化学における明示的な初等関数/微分方程式の自動導出”  
磯田拓哉, 中野匡彦, 清野淳司  
第 12 回 CSJ 化学フェスタ 2022, 2022 年 10 月, タワーホール船堀  
(ポスター発表)
5. “シンボリック回帰による初等関数/微分方程式型の化学法則の自動探索”  
磯田拓哉, 中野匡彦, 清野淳司  
第 45 回ケモインフォマティクス討論会, 2022 年 11 月, 九州大学筑紫キャンパス  
(ポスター発表)

6. “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導出”  
磯田拓哉, 中野匡彦, 中嶋裕也, 清野淳司  
第 12 回量子化学スクール, 2022 年 12 月, 岡崎コンファレンスセンター  
(ポスター発表)
  7. “Implementation of picture-change corrected density functional theory based on infinite-order two-component relativistic method into GAMESS program”  
Chinami Takashima, Junji Seino, Hiromi Nakai  
Asia-Pacific Association of Theoretical and Computational Chemists (APCTCC-10),  
February 2023, Vietnam  
(Poster)
  8. “Applicability domain for machine-learned electron correlation model”  
Ryo Fujisawa, Mikito Fujinami, Junji Seino, Yasuhiro Iwabata, Hiromi Nakai  
Asia-Pacific Association of Theoretical and Computational Chemists (APCTCC-10),  
February 2023, Vietnam  
(Poster)
  9. “スペクトルデータに基づく化合物の自動構造予測手法の開発”  
熊谷拓海, 中嶋裕也, 清野淳司  
日本化学会第 103 回春季年会, 2023 年 3 月, 東京理科大学野田キャンパス  
(口頭発表)
  10. “機械学習による周辺環境を考慮した原子の分類とその解析”  
大村拓登, 中嶋裕也, 清野淳司  
日本化学会第 103 回春季年会, 2023 年 3 月, 東京理科大学野田キャンパス  
(口頭発表)
- 招待講演・依頼講演
1. “「実験化学・理論／計算法学・AI 技術」の融合による DX〜ケム・インフォマテイクスの基礎知識と化学法則の自動構築・材料探索・反応予測・自動解析技術・実験条件最適化への応用〜”  
清野淳司  
情報機構オンラインセミナー, 2022 年 4 月, オンライン
  2. “ケム・インフォマテイクスによる理論化学の DX”  
清野淳司  
第 24 回理論化学討論会, 2022 年 5 月, 金沢商工会議所

3. “マテリアルズインフォマティクス／化学原理構築から材料設計まで”  
清野淳司  
計算材料科学連続セミナー 化学材料第1シリーズ, 2022年6月, オンライン
  4. “化学におけるマテリアルズインフォマティクスを実践するための基礎と応用事例”  
清野淳司  
サイエンス&テクノロジーオンラインセミナー, 2022年7月, オンライン
  5. “量子化学計算と人工知能技術の融合”  
清野淳司  
スーパーコンピュータワークショップ 2022 「複雑電子状態の理論・計算科学」,  
2023年1月, 計算科学研究センター
- 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)
  - 受賞
    1. 第12回CSJ化学フェスタ2022, 優秀ポスター発表賞, 磯田拓哉  
「シンボリック回帰に基づいた化学における明示的な初等関数/微分方程式の自動導出」

研究レビュー

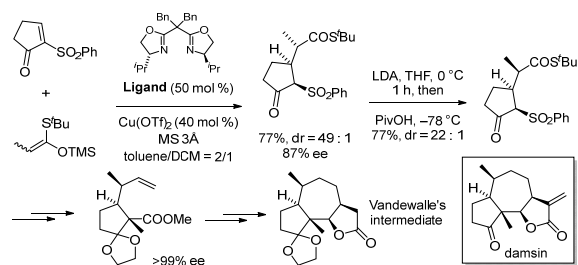
(1) Construction of Successive Stereogenic Centers of *ent*-Kauranoid through an Oxidative Dearomatization/1,2-Shift Cascade



酸化脱芳香族化/1,2-shift カスケード反応による *ent*-kauranoid 類の第 4 級不斉炭素を含む連続不斉炭素の構築法を開発した。四酢酸鉛を用いたフェノールの酸化脱芳香族化/1,2-shift カスケード反応において *trans*-2-(*p*-methoxyphenyl)vinyl 基を転位基とすることにより、83%の収率で目的の生成物が得られた。このカスケード反応における 1,2-shift は、転位基の結合する炭素の立体配置が重要であり、ジアステレオマーの反応においては、転位は進行しないことから、立体電子効果の影響を強く受けることが分かった。また、転位基に電子供与性基 (PMP) が結合することにより、カチオン性中間体の安定化がおこるため、転位が促進されることも見出した。生成物から酸化脱芳香族化/1,2-shift カスケードと続く位置選択的接触水素化、ケトンの立体選択的還元、転位基のヒドロキシメチル基への選択的変換、立体選択的接触水素化によって、*ent*-kauranoid ジテルペンの縮環部分における 4 つの連続した不斉炭素を有する化合物への変換に成功した。その相対的立体配置については、結晶性誘導体の X 線結晶構造解析により確認した。本報告記載の手法は各種 *ent*-kauranoid ジテルペンの不斉全合成に活用可能である。

*Synlett* 2022, 33, 1556.

(2) Enantioselective Formal Total Synthesis of Damsin



Damsin は、pseudoguaianolide 類の主要な化合物群 ambrosanolide 類の代表的な化合物であり、中東で民間薬として使用されてきた *Compositae Ambrosia maritima* L. から単離された。ダムシンは、様々なヒト腫瘍細胞株に対して顕著な細胞毒性を示し、哺乳類細胞において DNA の転写を制御するタンパク質複合体である NF- $\kappa$ B を阻害することから、新規抗がん剤のリード化合物となる可能性を有している。今回、Damsin のエナンチオ選択的形式的全合成を達成した。確立した合成方法は、Money らによるエナンチオ選択的形式的全合成よりも短い 21 工程でダムシンのエナンチオ選択的形式的全合成を可能にした。開発した高エナンチオ・ジアステレオ選択的な触媒的向山-Michael 反応と続く高立体選択的エピメリ化は、合成工程数短縮に効果的であった。さらに、 $\beta$ -ケトスルホンからリチウムナフタレニドにより還元的に生成したエノラートがシアノギ酸メチルと反応し、高い立体選択性と収率で第 4 級不斉炭素を構築できることを見出した。この発見は  $\beta$ -ケトスルホンの合成化学を拡張するものである。向山-Michael 反応の生成物は C10 位  $\alpha$ -メチル基を特徴とする pseudoguaianolide の他の主要メンバー-helenanolide 類の合成に有用である。現在、当研究室では helenanolide のエナンチオ選択的形式的全合成を進めており、報告する予定である。

*Synlett* 2022, 33, 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**, 33, 495-501.
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**, 104, 655-666.
3. “Construction of Successive Stereogenic Centers of *ent*-Kauranoid through an Oxidative Dearomatization/1,2-Shift Cascade”  
Imamura, Y.; Mizutani, H.; Nakada, M. *Synlett* **2022**, 33, 1556-1562.
4. “Enantioselective Formal Total Synthesis of Damsin”  
Sugiyama, R.; Nakada, M. *Synlett* **2023**, 34, *in press*. DOI: 10.1055/a-2017-3636
5. “Preparation of New Chiral Building Blocks via Catalytic Asymmetric Mukaiyama-Michael Reaction of 2-(Phenylsulfonyl)cyclopent-2-en-1-one”  
Sugiyama, R.; Nakada, M. *Synlett* **2023**, 34, *in press*. DOI: 10.1055/a-2030-7082

### • 総説と本

1. “Research on the Efficient Enantioselective Total Synthesis of Useful Bioactive Polycyclic Compounds”  
Nakada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2022**, 95, 1117-1147.
2. “天然物合成は挑戦の連続：さあ、あの山に登ろう！” in 『ドラマチック有機合成化学—感動の瞬間 100』  
中田雅久, 化学同人, **2023**, *in press*.

### • 学会発表

1. “Enantioselective Organocatalyzed Diels-Alder Reaction of 3-Hydroxy-2-Pyrone”  
Xianghao Li, Masahisa Nakada  
The 6th Molecular Chirality Asia 2022, オンライン開催, 2022年10月29~31日(ポスター発表).
2. “Pd-catalyzed Carbothiolation and Thiocarbonylation with *S*-Phenyl Thioacetate”  
Yoshifumi Okura, Yosuke Hosoya, Masahisa Nakada  
The 6th Molecular Chirality Asia 2022, オンライン開催, 2022年10月29~31日(ポスター発表).
3. “Construction of *trans*-Octahydrophenanthrene Including Quaternary Carbon by Pd-Catalyzed Cascade Reaction”  
The 6th Molecular Chirality Asia 2022, オンライン開催, 2022年10月29~31日(ポスター発表).
4. “パラジウム触媒を用いた連続反応による立体選択的トランス縮環三環式骨格構築”  
今井康輔, 節政英雄, 小林育美, 細谷洋介, 中田雅久  
第12回CSJ化学フェスタ **2022**, タワーホール舟堀, 東京都江戸川区, 2022年10月18~20日(ポスター発表).
5. “チオアセテートを用いた Pd 触媒によるカルボチオ化及びチオカルボニル化反応”  
大倉慶文, 細谷洋介, 中田雅久

第 12 回 CSJ 化学フェスタ 2022, タワーホール舟堀, 東京都江戸川区, 2022 年 10 月 18~20 日 (ポスター発表).

6. “パラジウム触媒を用いた連続反応によるトランス縮環三環式骨格構築法の開発”

節政英雄, 今井康輔, 小林育美, 細谷洋介, 中田雅久

第 12 回 CSJ 化学フェスタ 2022, タワーホール舟堀, 東京都江戸川区, 2022 年 10 月 18~20 日 (ポスター発表).

7. “触媒的不斉向山-Michael 反応の開発とセスキテルペンラクトン類不斉全合成への活用”

杉山 亮司・中田 雅久

日本化学会第 105 春季年会, 東京理科大学 野田キャンパス, 千葉県野田市, 2023 年 3 月 23 日 (木), (口頭発表).

8. “チオエステルを用いたパラジウム触媒によるカルボチオ化”

大倉 慶文・伊藤 隆之介・中田 雅久

日本化学会第 105 春季年会, 東京理科大学 野田キャンパス, 千葉県野田市, 2023 年 3 月 23 日 (木), (口頭発表).

9. “パラジウム触媒を用いた連続反応によるトランス縮環三環式骨格構築法の開発”

節政英雄・今井康輔・小林育美・細谷洋介・中田雅久

日本化学会第 105 春季年会, 東京理科大学 野田キャンパス, 千葉県野田市, 2023 年 3 月 24 日 (金), (ポスター発表).

10. “不斉有機触媒を用いた 3-ヒドロキシ 2-ピロンの[4+2]付加環化反応”

李 翔皓・中田 雅久

日本化学会第 105 春季年会, 東京理科大学 野田キャンパス, 千葉県野田市, 2023 年 3 月 24 日 (金), (口頭発表).

#### ● 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)

「複数の縮環部全炭素四級不斉中心をもつ抗腫瘍性多環式天然物の併行不斉全合成研究」, (研究代表者, 令和 4-6 年度)

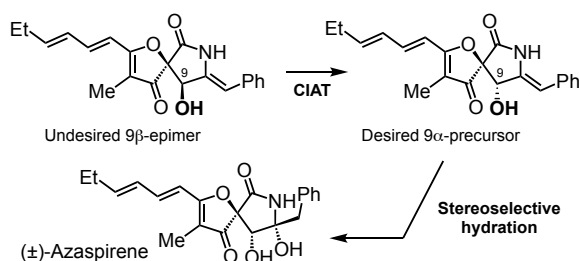
#### ● 学内研究助成

特定課題研究助成 (基盤形成) 「二重活性型不斉有機触媒による触媒的不斉[4+2]付加環化の研究」 (研究代表, 2022 年度)

## 研究レビュー

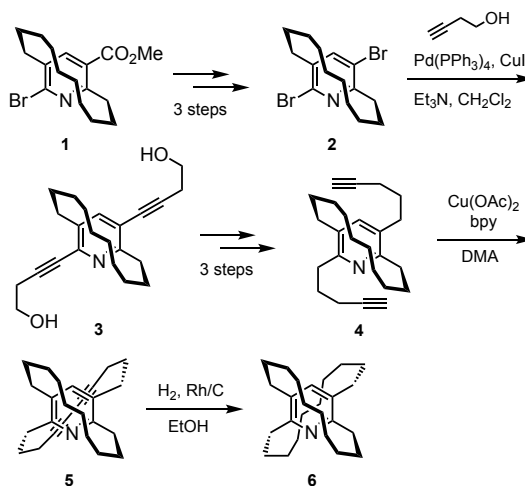
## (1) 異性化晶出によるスピロ環の立体制御を介した (±)-azaspirene の全合成

イソシアネートと 3(2*H*)-フラノンのカップリングを経る収束的な合成戦略により、全 12 工程 17% の総収率で血管新生抑制作用を有する (±)-azaspirene の全合成を達成した。立体選択的な水合により天然物を与えるスピロ体前駆体の骨格合成においては、所望の  $\alpha$ -OH 体と立体配置が異なる  $\beta$ -OH 体が優先して得られる点が課題であった。今回、 $\beta$ -OH 体を高濃度で含む緩衝溶液から結晶性の高い  $\alpha$ -OH 体を定量的に析出させる異性化晶出 (CIAT) に成功し、液相系では極めて困難な選択的異性化による天然物前駆体の供給法と (±)-azaspirene の効率的な全合成ルートを確立した。

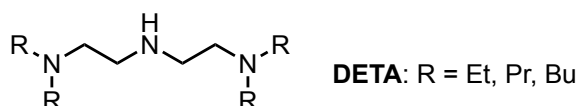
(2)  $C_2$  対称な光学活性 [10][10]パラピリジノファンの合成

芳香環に独立した架橋鎖 2 つを有する [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。これまでに根岸カップリングと Glaser 反応を鍵とする [10][10]パラピラジノファンの合成と絶対立体配置の決定を行った経緯から、今回は中心複素環にピリジンを有する [10][10]パラピラジノファン **6** の合成に着手した。架橋鎖 1 つを有する既知の [10]パラピリジノファン誘導体 **1** をジブロモ体 **2** へ変換後、菌頭カップリングによる側鎖の導によりジ

オール **3** を得た。続いて側鎖の変換と増炭を経て末端ジイン **4** を合成し、Glaser 反応で歪んだ **5** を得た後、還元により所望の **6** を初めて合成した。

(3) 高い  $\text{CO}_2$  吸収・放散性能を有する純液体アミンの合成と機能評価

地球温暖化対策として  $\text{CO}_2$  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。我々は主鎖の中央に 2 級アミン部位、両末端に環状 3 級アミン部位を有するジエチレントリアミン誘導体 (DETA) を純液体として用いると、吸収・放散共に優れた性能を発揮することを突き止めている。今回、両端に鎖状の 3 級アミン部位を有する DETAs ( $\text{R} = \text{Et}, \text{Pr}, \text{Bu}$ ) を合成し、 $\text{CO}_2$  吸収・放散性能評価を行なった。その結果、 $\text{R}$  が短いものほど吸収・放散いずれにも優れた性質を示すことを見いだした。特に実用性の上で重要な  $\text{CO}_2$  放散率はいずれも 90% 以上であり、中でも  $\text{R} = \text{Et}$  の場合は 100% に達したことから、吸収した  $\text{CO}_2$  すべてを放散する高効率なアミン液の開発に成功した。





## 研究業績

### ● 原著論文

1. “Total Synthesis of ( $\pm$ )-Azaspirene via Crystallization-induced Diastereomer Transformation”  
S. Hirasawa, T. Kurashima, T. Hasegawa, K. Souma, N. Kanomata  
*Chem. Lett.* **2022**, *51*, 985–988.

### ● 国際学会発表

1. “Asymmetric Cyclopropanation Reaction Catalyzed by Silylated Pyridylalkanol Derivative”  
N. Shimizu, Y. Kamata, N. Kanomata,  
The 6<sup>th</sup> Molecular Chirality Asia 2022, Lanzhou in China (online), October, 2022.

### ● 国内学会発表

1. 堀莉里花・鹿又宣弘, 「ジエチレントリアミン溶液を用いた模擬燃焼排ガスからの CO<sub>2</sub>回収性能評価」, 日本化学会第 103 春季年会, 野田, 2023 年 3 月.
2. 清水成巳・鎌田祐輝・鹿又宣弘, 「第 3 級ピリジルアルカノール誘導体を用いた触媒的不斉シクロプロパン化反応」, 日本化学会第 103 春季年会, 野田, 2023 年 3 月.
3. 荒井沙穂・鹿又宣弘, 「大気圧 CO<sub>2</sub> 吸収性能に対するアミン分子の効率的スクリーニングシステムの開発」, 第 83 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム-新津シンポジウム-, 新津, 2022 年 11 月.
4. 堀莉里花・鹿又宣弘, 「ジエチレントリアミンを用いた模擬燃焼排ガスからの CO<sub>2</sub>回収性能の評価」, 第 83 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム-新津シンポジウム-, 新津, 2022 年 11 月.
5. 菅原 翼・鹿又宣弘, 「2 つの架橋鎖を有する C<sub>2</sub>対称パラピリジノフェンの合成と物性評価」, 第 83 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム-新津シンポジウム-, 新津, 2022 年 11 月.
6. 鎌田祐輝・清水成巳・鹿又宣弘, 「不斉シクロプロパン化触媒としてのピリジルアルカノール誘導体の機能評価」, 第 83 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム-新津シンポジウム-, 新津, 2022 年 11 月.

### ● 競争的資金

1. 科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽), 「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).

### ● 学内研究助成

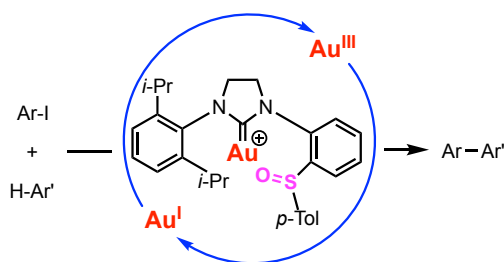
1. 特定課題研究助成費 (研究基盤形成), 「C<sub>2</sub> 対称を有する [10][10]パラピリジノフェンの合成」 (研究代表者)

## 反応有機化学研究室（柴田研究室）

### 研究レビュー

#### (1) 新規 NHC 配位子による金(I)/(III)触媒サイクルによるクロスカップリング

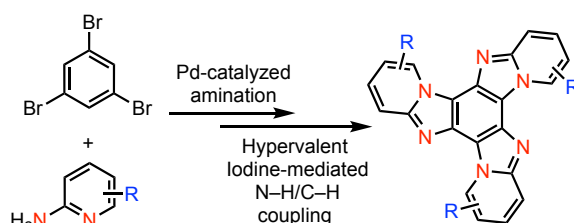
スルホキンド部分を hemilabile (準安定な) 配位子として持つ新規な NHC を設計、合成した。そして金(I)とこの NHC 錯体は、ヨードアレーンと 1,3,5-トリメトキシベンゼンの酸化剤フリーのクロスカップリングにおいて触媒活性を示した。さらにビフェニレンから調製した金(III)錯体の単離と DFT 計算により、金(I)/(III)触媒サイクルで進行していることが裏付けられた。触媒の担持量や基質範囲に改良の余地はあるが、金触媒による「酸化剤を用いない」クロスカップリングの数少ない例である。



1. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2022**, 95, 707.

#### (2) 連続的 N-H/C-H カップリングによるアザトルキセンの短工程合成

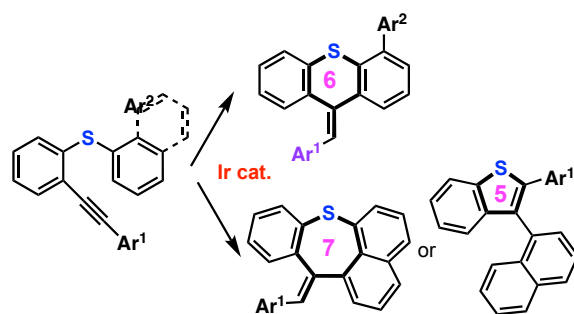
トルキセンは  $C_3$  対称化合物であり、発光材料やビルディングブロックとして有用な骨格である。本研究では、2つの市販試薬から僅か2段階工程でヘキサアザトルキセンの合成を達成した。すなわち、1,3,5-トリブロモベンゼンとアミノピリジン誘導体の Buchwald-Hartwig アミノ化により、ヘキサアザトルキセン前駆体を調製し、その後、超原子価ヨウ素を用いた連続的な酸化 N-H/C-H カップリングにより、種々の置換基を有するヘキサアザトルキセンを得た。またそれらの光基礎物性を測定、特に、蛍光量子収率に関しては約 0.80 に達し、トルキセン類としては高い値を達成した。



2. *Eur. J. Org. Chem.*, **2022**, e202200438.

#### (3) Ir 触媒による硫黄を配向基とする C-H 活性化を起点とする分子内環化

これまで、C-H 活性化において、ヘテロ原子を含む種々の配向基が報告された。その中で、窒素や酸素原子を有する配向基は数多く報告されているが、硫黄原子に関して比較的少なく、さらに触媒毒として知られるチオ基を配向基として用いる例は極めて限られている。今回、Ir(I)触媒を用いたチオ基を配向基として用いる 3 つの形式の分子内環化を達成した。2-アルキニルジアリールスルフィドの 6-*exo-dig* 環化では、チオキサンテン誘導体を得られた。2-アルキニルフェニルナフチルスルフィドの反応で、ペリ位での C-H 活性化が進行し、反応温度が 100 °C の場合、七員環を有するチエピンが選択的に得られた。一方 160 °C では、硫黄原子の求核付加が進み、転位を伴って 2,3-ジアリール置換ベンゾチオフェンが得られた。いずれの反応も対応する Rh(I)触媒では進行せず、Ir(I)触媒の特徴的な活性であると言える。



3. *Adv. Synth. Catal.*, **2022**, 364, 3472.

## 研究業績

### • 原著論文

1. M. Kojima, M. Sasaki, M. Ito, and T. Shibata, "Tail-To-Tail Stereoselective Dimerization of Acrylate Derivatives via Iridium-Catalyzed Vinylic  $sp^2$  C–H Activation," *Adv. Synth. Catal.*, **364**, 1666-1670 (2022). DOI:10.1002/adsc.202200047
2. K. H. N. Tang, K. Uchida, K. Nishihara, M. Ito, and T. Shibata, "Ir-Catalyzed Remote Functionalization by the Combination of Deconjugative Chain-Walking and C–H Activation Using a Transient Directing Group," *Org. Lett.*, **24**, 1313-1317 (2022). DOI:10.1021/acs.orglett.1c04321
3. M. Ito, H. Onoda, A. Takaki, and T. Shibata, "Gold-Catalyzed Cascade and Divergent Synthesis of Indolobenzazepines and Indoloquinolines from Nitrogen-Tethered 1,8-Diynes," *Eur. J. Org. Chem.* e202101337 (2022). DOI:10.1002/ejoc.202101337
4. T. Shibata, R. Nagai, S. Okazaki, S. Nishibe, and M. Ito, "Synthesis of NHC Ligands Containing a Sulfoxide Moiety and Their Use in Cross-Coupling via a Au(I)/(III) Catalytic Cycle," *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **95**, 700-706 (2022). DOI:10.1246/bcsj.20220013
5. Y. Wu, T. Sasayama, T. Gotoh, M. Ito, and T. Shibata, "Synthesis of Hexaazatruxenes by Consecutive N–H/C–H Coupling Using a Hypervalent Iodine Reagent and Evaluation of Their Photophysical Properties," *Eur. J. Org. Chem.*, e202200438, 1-6 (2022). DOI:10.1002/ejoc.202200438
6. T. Shibata, T. Iwaki, and M. Ito, "Ir-Catalyzed Intramolecular Cyclization of 2-Alkynyl Diaryl Sulfides for the Selective Synthesis of Sulfur-Containing Polycyclic Compounds," *Adv. Synth. Catal.*, **364**, 3472-3476 (2022). DOI:10.1002/adsc.202200565
7. C. Takashima, H. Kurita, H. Takano, Y. Iwabata, T. Shibata, and H. Nakai, "Experimental and Theoretical Evidence for Relativistic Catalytic Activity in C–H Activation of N-Phenylbenzamide Using a Cationic Iridium Complex," *J. Phys. Chem. A.*, **126**, 7627-7638 (2022). DOI:10.1021/acs.jpca.2c04747
8. S. Nishibe, T. Kishi, M. Ito, and T. Shibata, "Synthesis of Dithia[5]helicenes and Enantioselective Synthesis of Helically Chiral Thia[6]helicenes via Rh-Catalyzed Intramolecular [2+2+2] Cycloaddition of Triynes," *J. Org. Chem.*, DOI: 10.1021/acs.joc.2c02466

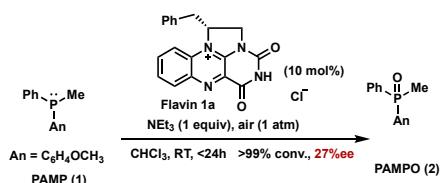
- 競争的資金

1. 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)
2. 内藤記念科学奨励金 「非平面  $\pi$  共役系を有する含窒素多環式化合物の短工程合成と光物性評価」  
柴田 高範 (代表)

研究レビュー

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

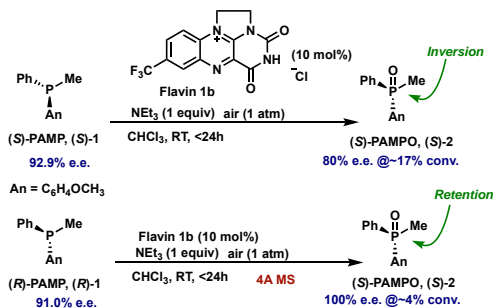
当研究室ではフラビン誘導体を用いる触媒開発の一環として、リン不斉化合物の実用的な立体選択的合成法の確立を目指し、不斉酸化反応の開発に取り組んでいる。これまでにフラビン誘導体触媒により、リン含有化合物が定量的に空気酸化されることを見出し、また光学活性なフラビン触媒の使用により最高 27% ee の不斉誘導を確認した。



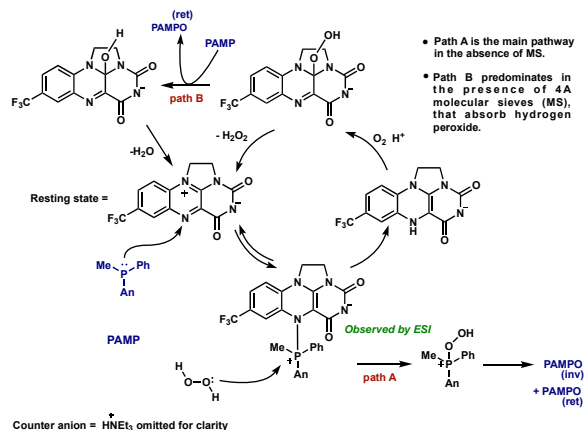
今年度は、昨年度に引き続き反応機構解明を検討した結果、次のような知見が得られた。

(1) 反応機構仮説: 昨年まで作業仮説としていた光反応酸化経路を主とする仮説は、その後の対照実験により否定された。光反応経路はマイナーな経路と考えられる。

一方、光学純度の高い基質を用いた場合、分子シーブス存在下と非存在下で、生成物の立体化学が異なることを見出した。



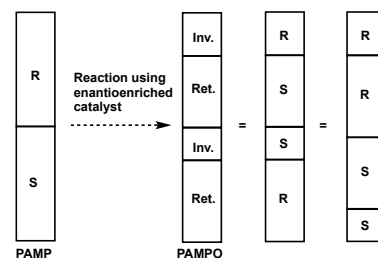
この知見をきっかけに下に示す、新たな反応機構の作業仮説を立てた。



反応経路 A および経路 B のそれぞれで生成物のリンの立体化学は逆となる。更に、これまで不明であった本反応の速度論光学分割に関する仮説も示すことができた。

(2) 速度論光学分割: 最初に示したように、本反応は光学純度の高い触媒を用いると、僅かではあるが不斉誘起がみられる。しかし、基質がラセミ混合物であるため、反応完結後に生成物もラセミとなる筈であるが、実際には生成物の光学純度は最大となる。また、基質と生成物は反応条件下で安定であり、立体反転は起きない事も示されていて、当初から説明がつかなかった。

この知見は立体が反転する経路と保持経路の二つの経路が拮抗すると考えると理解できる。即ち、触媒により其々の異性体が異なる比率で二つの



\* Note that due to priority change, when (R)-PAMP becomes (S)-PAMPO when oxidized with retention of configuration, and vice versa.

ような機構は新しい型のパラレル型光学分割の一つと考えられるが、おそらく本例が初めての例である。

(2) Enantioselective coupling of two nucleotides.

核酸医薬品の多くはリン酸部位の水酸基が別の基に置換されたリン不斉修飾核酸であるが、既存の合成法は核酸伸長の段階数や当論量の廃棄物となる補助剤の使用が問題となっている。当研究室ではこの問題を一掃する実用的なリン不斉修飾核酸合成法の確立を目指している。

具体的には、キラルな有機塩基触媒を用いる不斉縮合反応を核酸伸張剤の合成に適用することでこの問題解決を図る。今年度はこのスクリーニングに用いる基質の合成が達成できた。これを受け、来年度は HPLC を用いる縮合反応の解析法を確立し、スクリーニングを開始する予定である。

## 研究業績

- 学会発表

○Kana Yamamoto・Ruiqi Zhu・Ziying Jin・Eika Suruga 「Oxygenation of phosphorus compounds promoted by flavin cofactor derivatives」  
Gordon Research Conference, Organic Reactions and Processes, Bryant University, Smithfield, RI, July 17-22, 2022.

○Kana Yamamoto・Ruiqi Zhu・Ziying Jin・Eika Suruga 「Oxygenation of phosphorus compounds promoted by flavin cofactor derivatives」  
Gordon Research Conference, Stereochemistry, Salve-Regina University, Newport, RI, July 24-29, 2022.

○Kana Yamamoto・Ruiqi Zhu・Ziying Jin・Eika Suruga 「Oxygenation of phosphorus compounds promoted by flavin cofactor derivatives」  
Tateshina Conference, Chino-shi, Nagano, November 11-13, 2022.

- 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)

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)ジボロン酸によるD-グルコースのセンシングー詳細なメカニズムー

アントラセン架橋のビス(アミノメチルボロン酸) (以下ジボロン酸) は、D-グルコースの5種類の異性体のうち、 $\alpha$ -D-glucofuranoseと特異的に反応し、1,2-ジオール部位と3,5,6-トリオール部位で結合した環状化合物を生成することが分かっている。また、この環状化合物の生成反応は一段階で進行し、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、環化は速い過程であることも分かっている。本研究では、ジオール部位とトリオール部位のどちらが先に反応するかを、1,2-ジオール部位のみ、3,5,6-トリオール部位のみを持つ種々の5員環型モデル化合物を用いて、分光学的に検討した。

同条件で測定したフェニルボロン酸(PhB)とモデル化合物の反応のUVスペクトルの一部を Fig. 1 に示す。PhB と *cis*-1,2-cyclopentanediolとの反応(Fig. 1(a))では、反応前後で吸収極大波長はシフトしないが、PhB と 1,2-*O*-isopropylidene- $\alpha$ -D-glucofuranose ( $\alpha$ -D-glucofuranoseの1,2-diol部位をエステル化した化合物, 3,5,6-トリオール)との反応(Fig. 1(b))では、短波長側にシフトしていることが分かる。PhBと $\alpha$ -D-glucofuranoseとの反応(Fig. 1(c))の結果は、Fig. 1(b)と同様であった。また、他のモデル化合物の結果もこれらと全く同様であった。以上の結果は、3,5,6-トリオール部位が優先的にジボロン酸

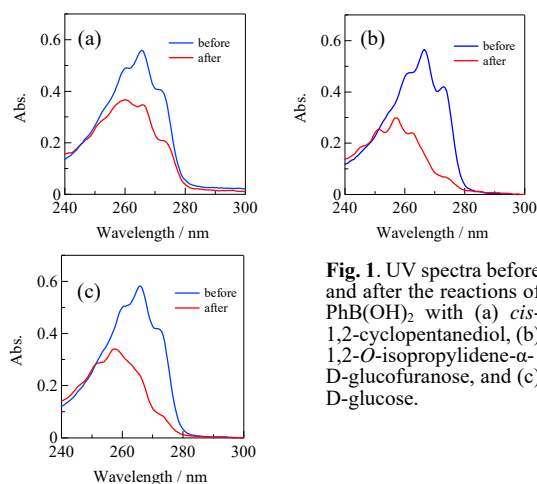
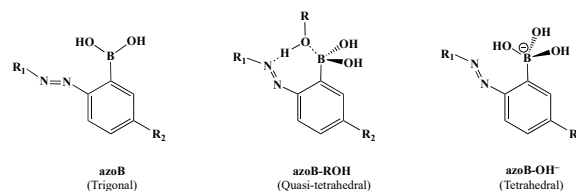


Fig. 1. UV spectra before and after the reactions of PhB(OH)<sub>2</sub> with (a) *cis*-1,2-cyclopentanediol, (b) 1,2-*O*-isopropylidene- $\alpha$ -D-glucofuranose, and (c) D-glucose.

と反応することを示す。

## (2)擬四面体化学種(azoB-ROH)の反応性の評価



*o*-アゾフェニルボロン酸は、非プロトン性溶媒中では平面三配位構造(azoB)、塩基性溶液中では四面体構造(azoB-OH)、プロトン性溶媒(ROH)中ではazoB分子内にROHが挿入された擬四面体構造(azoB-ROH)をとり、azoB-ROHが糖やジオール類との反応における顕著な色調変化の原因であることが分かっている。一方、*o*-アミノメチルフェニルボロン酸も、プロトン性溶媒中で擬四面体構造をとり、この構造がジオール類との反応の速度定数や生成定数の増大の原因となっている。本研究では、混合溶媒中でazoB, azoB-ROH, azoB-OH<sup>-</sup>の*cis*-1,2-cyclopentanediolやD-glucoseに対する相対的反応性を評価した。

その結果、相対的反応性は、azoB > azoB-ROH, azoB-OH<sup>-</sup>であり、azoB-ROHとazoB-OH<sup>-</sup>に反応性の違いは殆ど無かった。このことは、擬四面体のazoB-ROH中のROHは、azoB中にかなり強固に捕捉され、ホウ素中心周りは完全な四面体構造にかなり近い構造をとっていることを示す。

## (3)ボロン酸とジオールの反応に及ぼすリン酸緩衝剤の影響

ボロン酸による糖類のセンシングにおいては、Goods Bufferやリン酸緩衝液などのpH緩衝液が用いられるが、しばしば緩衝剤による反応促進効果が観察される。本研究では、リン酸緩衝液による反応の促進効果の有無を、速度論や<sup>1</sup>H, <sup>11</sup>B NMRによって検討した。その結果、主にHPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>がボロン酸RB(OH)<sub>2</sub>およびボロン酸イオンRB(OH)<sub>3</sub><sup>-</sup>と水素結合による外圏会合体を形成し、反応を促進することがわかった(投稿中)。

## 研究業績

### ・ 原著論文

“Detailed Reaction Mechanism of Bis-(*o*-Aminomethylphenylboronic Acid)-based Receptors with Various Length Methylene-chain Linkers with D-Glucose”

Yuki Ohno, Rei Tanaka, Yota Suzuki, Tomoaki Sugaya, Satoshi Iwatsuki, Masahiko Inamo, Koji Ishihara, *ChemistrySelect*, 7, e202200603 (2022).

“Twisted Intramolecular Charge Transfer-Based Fluorometric Detection of D-fructose by Boronic Acid-Containing BF<sub>2</sub>-β-Diketonate Complexes”

Hitomi Saito, Yukika Sobue, Tomoaki Sugaya, Satoshi Iwatsuki, Masahiko Inamo, Koji Ishihara, *ChemPhotoChem*, in press.

### ・ 国内学会発表

1. “Anthracene により架橋されたジボロン酸と D-グルコースとの反応のメカニズム”  
○鈴木翔大, 田中玲衣, 鈴木陽太, 菅谷知明, 石原浩二, 日本分析化学会第 71 年会, 2022 年 9 月 (ポスター発表)
2. “Aza-Crown 部位をもつジチオカルバミン酸型配位子を有する Pt(II)錯体の合成と金属イオンへの応答性の評価”  
○山本りか, 鈴木陽太, 菅谷知明, 石原浩二, 第 72 錯体化学討論会, 2022 年 9 月 (ポスター発表)
3. “Pb(II)イオンを選択的に認識可能なクラウンエーテル配位子を有する Ir(III)錯体の発光特性”  
○今西郁巳, 鈴木陽太, 廣岡晴嗣, 菅谷知明, 石原浩二, 第 72 錯体化学討論会, 2022 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-グルコースとの反応のメカニズム”  
○鈴木翔大, 田中玲衣, 鈴木陽太, 菅谷知明, 石原浩二, 第 12 回 CSJ 化学フェスタ 2022 年 10 月 (ポスター発表)



- ・ **学内研究助成**

1. 特定課題「ビス(ピリジニウムボロン酸)によるD-グルコースのセンシングメカニズムの解明」  
(石原浩二, 令和4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)

## 研究レビュー

### I. Cep169 の機能解析

(1) 分裂期特異的ポリコーム崩壊の分子機構:  
ポリコーム群複合体の1つである PRC1 は、凝集することで PcG body を形成する。ヒト悪性黒色腫の9割以上では PcG body の肥大化した CAP body を形成することが知られている。CAP body は、細胞周期依存的な挙動を示し、間期では凝集体形成、分裂期において拡散する(ポリコーム崩壊)。しかし、CAP body の崩壊不全が起こると、染色体分配の際に、第1染色体の姉妹染色分体間で CAP body 複合体を介した架橋構造を形成することが当研究室で明らかになった。しかしながら、ポリコーム崩壊の詳細な分子メカニズムや生理的意義は未だ明らかになっていない。そこで、本研究では、ポリコームの崩壊異常が与える影響やその分子メカニズムおよび染色体異数化やがん化との関係性の解明を目的とした。

我々の先行研究より、CDK1 による PHC2 S216 のリン酸化によって起きるポリコーム崩壊が正常な染色体分配を制御し、崩壊不全の場合には架橋構造によって異数化をもたらす可能性が培養細胞株を用いた実験で示唆された。そこで、本研究ではリン酸化されない PHC2 S216A 変異が実際にマウス個体で腫瘍形成に寄与するか点変異マウスを作製することを試みた。また、染色体不安定化の分子メカニズムを詳細に解析するために、CRISPR-Cas9 を用いたゲノム編集によって、ヒト結腸がん細胞の HCT116 細胞およびヒト網膜色素上皮細胞の RPE1 細胞へ、PHC2 S216A 変異導入を試みた。点変異マウスの作製に関しては、26 個体中 5 個体で S216A の変異が見られた。変異の有無の確認は PCR によるジェノタイプングとシーケンスにより行った。次に、HCT116 細胞および RPE1 細胞への変異導入に関しては、pSpCas9 (BB)-2A-Puro (PX459) V2.0 および pSpCas9 (BB)-2A-GFP (PX458) を用いて試みた。しかし、タンパク質の導入は確認できたが、その後の点変異の導入までは至らなかった。

#### (2) Cep169 研究

1) pole integrity における Cep169 機能の解析: 中心体 (centrosome) は中心小体とそれを取り囲む周辺物質 (PCM) から構成される。中心体タンパク質の Cep169 は Cep215 を直接結合することから、両者のタンパク質は PCM の構築する上で必須のタンパク質であり、主要な微小管形成中心 (microtubule organizing center: MTOC) において必須な  $\gamma$ -tubulin 環状複合体 ( $\gamma$ -tubulin ring complex,  $\gamma$ -

TuRC) の足場タンパク質となることを明らかにした。

ヒト大腸癌由来 HCT116 細胞株を用いて、Cep169 遺伝子を、RNA 干渉を用いて遺伝子発現抑制を行うと、分裂期において中心体の構造が崩壊し、PCM の断片化 (PCM fragmentation) が生じることが明らかになった。このことから、Cep169 は Cep215 複合体は PCM を構築する上で基盤となる構造体を形成することが示唆された。

#### 2) がん抑制タンパク質・p53 の分裂期監視機構の解析:

Cep169 の発現抑制では p53 をノックアウトした細胞株では中心体の構造異常が見られたが、p53 が機能する野生株では見られなかった。このことは何らかの機構で p53 タンパク質が紡錘体局の中心体における pole integrity の維持に寄与していることが示唆された。

そこで、p53 をノックアウトした HCT116 細胞株を用いてさまざまな p53 の変異体遺伝子を導入し、表現型のレスキュー実験を行ったところ、p21 や BAX などの転写制御機能を欠損した変異型遺伝子では表現型がレスキューできたが、ATM によってリン酸化される p53 の Ser-15 をアラニンに置換した変異遺伝子ではレスキューできなかった。このことは、pole integrity の維持には、p53 の転写制御機能は関係せず、中心体へのリクルートに必須の Ser-15 のリン酸化が重要であることが示唆された。Ser-15 のリン酸化はチェックポイントキナーゼである ATM によってリン酸化されることから、ATM/ATR のキナーゼ阻害剤である Cafein で p53 正常型細胞株を処理したところ、p53 機能が正常であるにもかかわらず、Cep169 の発現抑制によって、PCM fragment 化によって起きる紡錘体の多局形成が生じた、このことは、分裂期において、ATM が活性化されリン酸化された p53 が中心体へリクルートされることによって、中心体の構造を修復している可能性が示唆された。

4) 小頭症 (microcephaly1696 の病因遺伝子としての Cep169 の機能解析: イスラエルの人類遺伝学研究所との共同研究でヒト小頭症遺伝病の患者から Cep169 の父親由来変異 (paternal mutation) と母親由来変異

(paternal mutation)の遺伝子変異部位が同定された。これらの遺伝子変異は劣性変異であることから、HCT116 細胞株を用いて、Cep169 遺伝子の paternal 変異と maternal 変異遺伝子の置換実験を行ったところ、maternal 変異遺伝子の置換実験では、p53 のタンパク質の安定化（活性化）が起きることが明らかになった。このことから、Cep169 の maternal 変異は p53 の活性化を誘導することによって、p21 の転写誘導によって G1 期の細胞周期停止がおきることで、発生過程において、大脳皮質を構成する神経系の細胞の増殖を抑制することが小頭症の病因の可能性が示唆された。

**5) 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。

**(3) セントロメア・キネトコアにおける張力センサーの研究：**

1) 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。

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

## **研究業績**

### **講演**

谷川佳樹, 浅井裕一郎, 隈本宗一郎, 寺田泰比古 (早稲田大・先進) : 日本分子生物学会年会プログラム巻 : 45th 2022 年 12 月 1 日会場 : 千葉県・幕張メッセ

### **• 競争的資金**

- 1) 科研費:2022 年~2024 年 「「分裂期特異的ポリコーム崩壊と染色体不安定性」(研究代表)
- 2) 科研費:2022 年~2024 年 「マイクロサテライト不安定化を指標にした個体の早期老化状態の検出」(研究代表)
- 3) 公的研究費 : (2022 年) 令和 4 年度金沢大学・がん進展制御研究所共同研究(研究代表)
- 4) 公的研究費 : 戦略政策情報推進本部戦略事業部 (Blockbuster TOKYO) 「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」(研究代表)

## 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からのフォン・ウィルブランド因子（VWF）結合ペプチドの取得

3重らせんはコラーゲンに見られる特徴的な構造である。その3重らせん上のアミノ酸配列をタンパク質が認識することで生物活性が誘導される。我々は、コラーゲン結合性タンパク質により認識される新規の生物活性配列を取得するために、酵母内に構築した3重らせんペプチドのランダムライブラリからタンパク質に結合するペプチドを選択する方法を開発している。これまでに、この手法をもちいて血管新生阻害タンパク質である色素上皮由来因子（PEDF）に結合する新規のアミノ酸配列を複数取得している。

今回我々は、コラーゲンに結合することで血液凝固を誘導するVWFに結合する3重らせんペプチドの取得を目指した。VWFに結合するペプチドは凝固阻害薬開発のリードとなりえる。

50万個の酵母クローンからVWF結合ペプチドを選択したところ、5個の新規の結合配列を得た。これらの内2つは、天然のコラーゲン上に存在する結合配列よりもVWFに対して強い親和性を示すことを、*in vitro*の評価系で確認した。

### （2）PC12細胞のNGF依存的な神経様細胞への分化を制御するコラーゲンからのシグナルについて

細胞外マトリックスの主要な構成成分であるコラーゲンは、その3重らせん構造上に様々な機能性アミノ酸配列を提示している。本研究では、化学合成したペプチドをポリマー化した人工コラーゲンに、天然コラーゲン由来の機能性アミノ酸配列を組み込むことで、PC12細胞の神経様細胞への分化が、コラーゲンからのシグナルによりいかに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。

インテグリン結合配列を導入した人工コラーゲン上では、PC12細胞のnerve growth factor (NGF) 依存的な神経様細胞への分化が促進され、この人工コラーゲンにさらにディスコイディンドメイン受容体（DDR）結

合配列を組み込むと、この分化促進が抑制された。このとき、人工コラーゲンからのシグナルを受けてDDRがリン酸化され活性化していることを明らかにした。

### （3）*In situ*でゲル化するインジェクタブルな人工コラーゲンポリマーの開発

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ている。くわえて、ペプチドの配列中にGly-Serジペプチドに相当するO-アシルイソペプチドを組み込むことで、pHの変化によってゲル化するシステムを開発した。

本研究では、このポリマーを水溶液中に注入後10分以内にゲル形成させるための条件を検討した。ポリマーの組成や濃度、pH変化の方法を最適化した結果、本要求を満たす条件を見出し、*in vivo*への応用の足掛かりをえた。

### （4）環状ペプチドの薬物キャリアとしての構造最適化

変性コラーゲンは様々な疾患部に集積していることが知られているため、変性コラーゲンに結合するペプチドは薬物を送達するためのキャリアとしての応用が期待できる。我々はこれまでに、変性コラーゲンに高い結合親和性をもつ環状ペプチドを開発した。この環状ペプチドは2本のペプチド鎖を平行に束ねた構造をもっており、N末端は2つのシステイン残基間のジスルフィド結合により架橋されていた。そのため、機能性分子を導入する際の化学合成手法が限定されていた。

そこで本研究では、2本のペプチドのN末端をジカルボン酸とのアミド結合で架橋した環状ペプチドの合成法を確立した。また、このペプチドが変性コラーゲンに対し、従来のジスルフィド架橋型環状ペプチドと同程度の結合親和性をもつことを確かめた。さらに、このペプチドと生物活性ペプチドとのコンジュゲートの作成にも成功した。

## 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).
3. 「研究公正：現状と ELSI/RRI における重要性」  
田中智之、加納圭、小出隆規  
*研究 技術 計画* **37(3)**, 325 (2022).

### ● 招待・依頼講演

1. Takaki Koide, “Obtaining collagen-like triple-helical peptides modulating specific protein interactions”, 2022 Korea-Japan Joint Symposium on Matrix Biology, Jeju, Korea, 2022, 10. 21.
2. Kazunori K. Fujii, “Biosynthetic mechanism ensuring thermal stability of the collagen triple helix”, 2022 Korea-Japan Joint Symposium on Matrix Biology, Jeju, Korea, 2022, 10. 21.
3. 小出隆規  
「真っ当な研究活動を推進するために」  
同志社女子大学コンプライアンス研修, 2022 年 9 月 12 日.

### ● 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. 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C) 「人工コラーゲン様ポリペプチドを用いた新規的黄斑円孔治療の最適化に向けた基礎的研究」(代表: 小嶋健太郎)

6. 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

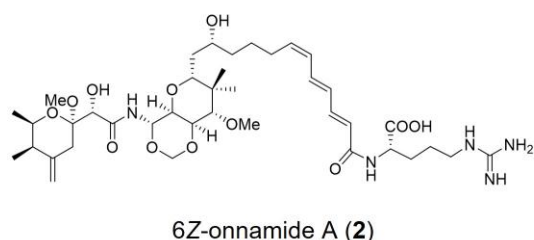
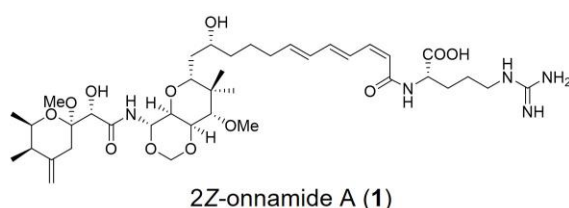
1. 特定課題（研究基盤形成）「ヘテロキラルランダムペプチドライブラリからの薬物候補スクリーニングの高感度化」（代表：小出隆規）
2. 特定課題（研究基盤形成）「人工コラーゲンを用いた PC12 細胞の神経様細胞分化調節機構の解析」（代表：藤井一徳）
3. 理工学術院総合研究所「奨励研究」「色素上皮由来因子およびヘパラン硫酸に特異的に結合する 3 重らせんペプチドの開発」（代表：増田亮）

## 研究レビュー

2021年3月29日に発生した研究室火災からの研究室復旧工事が6月に終了した。しかしながら7月の広島大学との共同研究航海中にコロナクラスターが発生したため、その回復を待って研究室の整備を行った結果、本格的な研究活動再開は9月半ばを過ぎてからとなった（この間約1年6か月）。

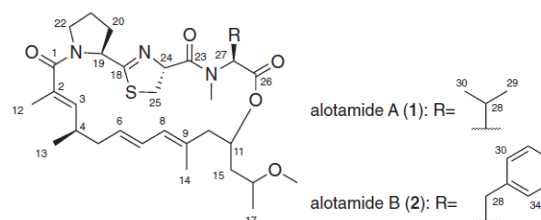
## (1) 新規海洋ポリケチド onnamide 類の単離と構造決定

奄美大島産海綿 *Theonella conica* から、ポリケチド onnamide A の新規類縁体 2 種類を単離・構造決定した [原著論文 1]。

(2) 海洋シアノバクテリア *Moorena* sp. 由来の新規環状ペプチド Alotamide B の単離と構造決定

奄美大島産海洋シアノバクテリア *Moorena* sp. をコロニーごとに採取し、それぞれのコロニーに含まれるシアノバクテリア種についてメタゲノム解析を行った。このうち最も *Moorena* sp. の組成比率が高かったコロニーの抽出物を精製したところ、環状ペプチドを得た。この環状ペプチドの構造は NMR および MS などのスペクトル分析と化学誘導化反応によって新規構造を有するものと決定され、Alotamide B と命名した

[原著論文 2]。



## (3) 難培養性海綿共生微生物の新たな培養法開発

従来の培養法では、海綿などの共生微生物の 99% 以上は培養できないとされており、このことが長年海洋天然化合物の量的供給の足かせとなってきた。海綿などに含まれるユニークな天然化合物の多くは共生微生物によって生合成されていると考えられていることから、これらの共生微生物が培養可能になる新技術は、海洋天然化合物の有効利用可能性を広げるものとして大きな期待が寄せられている。当研究室ではこのような観点から、海綿の共生微生物について半透膜で仕切ったデバイスを海綿の体内に埋め込む *in situ* 培養法の開発研究を行った結果、海綿 *Theonella swinhoei* に共生する難培養性の微生物について培養することに成功した [原著論文 3]。

## (4) 海洋環境 DNA

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。山口県、愛媛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。得られたデータを基に、その海域の環境状況を判断するためのプログラム設計を行った。



## 論文・総説・その他

### ●原著論文

1. Nakamura, F.; Kimura, H.; Fusetani, N.; Nakao, Y. Two Onnamide Analogs from the Marine Sponge *Theonella conica*: Evaluation of Geometric Effects in the Polyene Systems on Biological Activity. *Molecules*, 28, 2524. <https://doi.org/10.3390/molecules28062524>.
2. Aihara, K.; Nakamura, F.; Nakao, Y. Alotamide B, a New Cyclic Depsipeptide Isolated from Assemblies of Marine Cyanobacteria, Mainly Consisting of *Moorena* sp. *Chem. Lett.*, 52, 270-272, (2023). <https://doi.org/10.1246/cl.230035>
3. Jung, D.; Machida, K.; Nakao, Y.; Owen, J. S.; He, S.; Kindaichi, T.; Ohashi, A.; Aoi, Y. Cultivation of previously uncultured sponge-associated bacteria using advanced cultivation techniques: A perspective on possible key mechanisms. *Front. Mar. Sci., Sec. Aquatic Microbiology*, 9, 963277, (2022). <https://doi.org/10.3389/fmars.2022.963277>

### ●総説

1. 大塚悟史, 中尾洋一, 「春ウコンに含まれるアストロサイト分化誘導促進物質の同定」, 化学と生物, 61, 6-8, (2023). DOI: 10.1271/kagakutoseibutsu.61.6

### ●海外招待講演

1. Nakao, Y.; Otsuka, S.; Kawamura, M.; Fujino, S.; Nakamura, F.; Arai, D.; Fusetani, N. Food Ingredients Controlling Cell Differentiation and Histone Modifications、22nd IUNS-ICN INTERNATIONAL CONGRESS OF NUTRITION IN TOKYO、東京、2022年12月10日.

### ●海外学会発表

1. Machida, K.; Chiba, Y.; Nakao, Y. “Changes over time of metabolite profile in the decay process of marine sponge” 2022 American Society of Pharmacognosy (ASP) Annual Meeting, 米国サウスカロライナ州 Charleston, 2022年7月24日. (poster)
2. Nakamura F.; Nakao, Y. “A New Approach to Maximize Utilization of Unclassified Small Pieces of Marine Organisms”, 2022 American Society of Pharmacognosy Annual Meeting, 米国・チャールストン, 2022年7月24日. (poster)

### ●国内学会発表

1. 神平梨絵、新井大祐、中尾洋一、『海洋環状ペプチド kapakahine 類のプローブ化および作用機序の解析』、第34回海洋生物活性談話会、横浜、2022.10.29.
2. 藤井怜子、中村文彬、中尾洋一、『コーヒー生豆由来ヒストン修飾調節活性物質の探索』、第12回CSJ化学フェスタ2022、東京、2022.10.19.
3. 上島朋音、中村文彬、中尾洋一、『サンショウに含まれる神経幹細胞分化調節活性を有する化合物の探索』、第12回CSJ化学フェスタ2022、東京、2022.10.19.
4. 竹口陸斗、町田光史、中尾洋一、『ニホンスイセン (*Narcissus tazetta*) 由来の細胞毒性物質の探索』、第12回CSJ化学フェスタ2022、東京、2022.10.18.
5. 大枝一喜、菅沼啓輔、中村文彬、中尾洋一、『春ウコン由来の抗トリパノソーマ活性化合物の探索』、第12回CSJ化学フェスタ2022、東京、2022.10.18.
6. 神平梨絵、新井大祐、中尾洋一、『海洋環状ペプチド kapakahine 類のプローブ化

- および作用機序の解析』、第 64 回 天然有機化合物討論会、静岡、2022.9.7.
7. 大枝一喜, 菅沼啓介, 中尾洋一, 『春ウコン *Curcuma aromatica* 由来抗トリパノソーマ活性化化合物の探索』, 第 91 回日本寄生虫学会大会, 帯広, 2022.5.28.

### ●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. 科学研究費基金 学術変革領域研究(B) 「リーシュマニア原虫が持つマクロファージ操縦機能の解明～免疫の多方位制御に向けて～」(研究分担, 令和 4-6 年度)
3. 科学研究費基金 挑戦的研究 (萌芽) 「エピゲノム修飾をマーカーとした腸内フローラにおける糖尿病合併症制御因子の探索」(研究分担, 令和 4-5 年度)
4. 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)
5. 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)
6. 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)
7. 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)

(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)

### ●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  
WASEDA Startup Lounge オープニングイベント (2022 年 12 月 1 日)  
(<https://www.waseda.jp/inst/entrepreneur/news/2023/01/11/3485/>)