

アクティビティレポート 2023

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

次席研究員 (研究院講師)

小野 純一

次席研究員 (研究院講師)

藤波 美起登

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

講師 (任期付)

町田 光史

客員次席研究員

中嶋 裕也

招聘研究員

中野 匡彦

嘱託

速水 雅生

分子シミュレーション研究室

准教授 (任期付)

Aditya Wibawa Sakti

有機化学部門

化学合成法研究室

教授

中田 雅久

助手

大倉 慶文

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

若森 晋之助

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）（2023年9月まで）、招聘研究員（2023年9月から）

伊藤 守

助手

Yuchen Wu

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

石原 浩二

招聘研究員

岩月 聡史

招聘研究員

菅谷 知明

嘱託

祖父江 ゆき香

錯体化学研究室

教授

山口 正

無機物質化学研究室

准教授

石井 あゆみ

助教

木下 雄介

生命化学部門

分子生物化学研究室

教授

寺田 泰比古

講師（任期付）

隈本 宗一郎

生物分子化学研究室

教授

小出 隆規

助教

藤井 一徳

次席研究員（研究院講師）

増田 亮

招聘研究員

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

次席研究員（研究院講師）

町田 光史

助教

神平 梨絵

助教

中村 文彬

招聘研究員

高橋 豊

招聘研究員

渡部 裕喜

招聘研究員

大塚 悟史

招聘研究員

喜納 惟斗

研究レビュー

（１）光キラル場の可視化

プラズモンによる光閉じ込め効果は、ナノ構造近傍の光キラル場を増強する。本研究では、開口型近接場光学顕微鏡を用いて、金ナノプレート近傍の光キラル場を可視化することを目的とした。可視化した光キラル場は、特徴的な空間特性を示し、またプラズモンモードに強く依存することが明らかとなった。

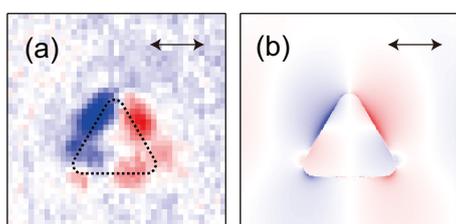


図 1. 金プレート近傍の光キラル場の (a) 近接場像と (b) 電磁気学シミュレーション像。

（２）有機結晶の電子線による空間選択的多量化

有機結晶は、電子線や紫外線の照射により多量化する。本研究では、電子線照射により有機結晶を空間選択的に多量化し、フォトニック構造を作製することを目的とした。電子線照射により、有機分子の多量化に由来する光吸収の広帯域化が観測された。有機結晶上で電子線を走査することにより、有機分子多量体の格子パターンを作製した。

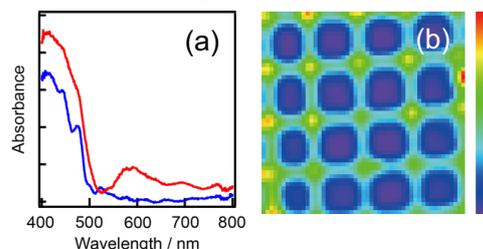


図 2. (a) 電子線照射前後の吸収スペクトルと (b) 多量体の格子パターンの発光像。

（３）CsPbBr₃ マイクロ結晶における局在モードの解明

CsPbBr₃ マイクロ結晶は、結晶内部に光を閉じ込めて、低閾値レーザー発振を達成している。本研究では、結晶内部の空間構造を可視化し局在モードの解明を目的とした。近接場測定および電磁気学計算において、結晶内部に格子状の空間構造が可視化された。これらは、Fabry-Pérot モードに帰属されることが示唆された。

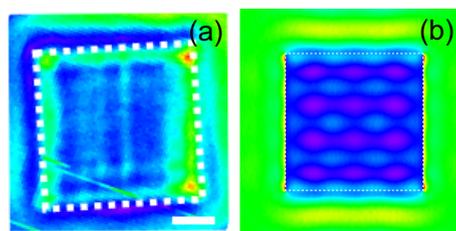


図 3. (a) CsPbBr₃ マイクロ結晶の近接場透過像と (b) 電磁気学シミュレーション像。

（４）Au-CdS ハイブリッド体を用いた光還元水素発生

金属と半導体のハイブリッド体は、光触媒として注目されている。本研究では、金ナノ粒子と半導体 (CdS) とのハイブリッド体の合成と光触媒能評価を目的とした。合成したハイブリッド体は、CdS ナノロッド単体と比較して、高い水素発生速度を示した。また、顕著な励起波長依存性を示すことが明らかとなった。

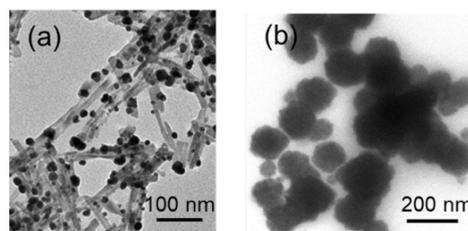


図 4. (a) Au-CdS ナノロッドと (b) Au コア CdS シェル粒子の TEM 像。

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. S. Ogata, K. Imura, “Optical properties of multilayer MoS₂ modified with thermal and shape transformation by laser irradiation”, *Chem. Phys. Lett.* **831**, 140859 (2023).
3. S. Hasegawa, H. Ichikawa, K. Imura, “Selective Excitation of Dark Plasmon Modes Using Cylindrical Vector Beams Studied by Microscopic Imaging of Nonlinear Photoluminescence”, *J. Phys. Chem. C* 128, 2536-2542 (2024).
4. K. Tawa, T. Shinohara, Y. Nawa, S. Hasegawa, K. Imura, “Nanoantenna Effect at a Center of Bull’s Eye Pattern by Controlling the Refractive Indices and Layer Thicknesses of Dielectric Media on a Silver Surface”, *J. Phys. Chem. C* 128, 3011-3018 (2024).
5. M. Fukata, H. Shirayama, K. Imura, “Development of Absorption and Scattering Microspectroscopy Using Phase-Stepping Method”, *J. Phys. Chem. C* 128, 3370-3376 (2024).

● 学会発表

1. Masatoshi Kanoda, Kota Hayashi, Yumiko Takagi, Mamoru Tamura, Seiju Hasegawa, Kohei Imura, Shiho Tokonami, Takuya Iida, “Reflectance Spectroscopy of Optically Assembled Bio-nanoparticles with Plasmonic Nano-bowl Substrates”, The 14th Asia-Pacific Conference on Near-Field Optics, June 2023, Jeju.
2. 長谷川誠樹, 井村考平, “顕微分光計測による光濃縮基板の局所物性評価”, 未来社会創造事業 2023 年度「低侵襲ハイスループット光濃縮システムの開発」チーム全体ミーティング, 2023 年 7 月, 堺.
3. Ken Morita, Kohei Imura, “Space-selective polymerization of organic molecules in single microcrystals by electron beam irradiation” The 31st International Conference on Photochemistry (ICP2023), July 2023, Sapporo.
4. Motoha Miura, Seiju Hasegawa, Kohei Imura, “Linear and nonlinear optical properties of gold nanoparticle assembly prepared by laser manipulation” The 31st International Conference on Photochemistry (ICP2023), July 2023, Sapporo.
5. Seiju Hasegawa, Motoha Miura, Kohei Imura, “Nonlinear photoluminescence from gold nanoplates excited by cylindrical vector beam” The 31st International Conference on Photochemistry (ICP2023), July 2023, Sapporo.
6. 井村考平, “プラズモニク物質集積体における光熱変換とその制御”, 「キ

ラル光物質科学」班会議，2023年9月，吹田。

7. 井村考平，“超螺旋光によるナノキラル光場の創成とその可視化”，「第1回「光熱生体量子」ワークショップ」2023年8月，オンライン。
8. 林直哉，川嶋健哉，井村考平，“金ナノロッドにおける光誘起スペクトル変化の顕微分光研究”，第17回分子科学討論会，2023年9月，豊中。
9. 甲斐亨，長谷川誠樹，井村考平，“金ナノロッド—MoS₂ハイブリッド体におけるプラズモン—エキシトン相互作用の解明”，第17回分子科学討論会，2023年9月，豊中。
10. 長谷川誠樹，市川帆乃香，井村考平，“金ナノプレートにおける非線形励起像の軸対称偏光依存性”，第17回分子科学討論会，2023年9月，豊中。
11. 長谷川誠樹，井村考平，“金およびシリコンナノ粒子における近接場分光特性と光キラル場の評価”，第84回応用物理学会秋季学術講演会，2023年9月，熊本。
12. 森田賢，井村考平，“多環芳香族炭化水素の空間選択的多量化を用いた光学特性制御”，2023年度日本分光学会年次講演会，2023年10月，神戸。
13. 林ひな，長谷川誠樹，井村考平，“CsPbBr₃ペロブスカイトマイクロ結晶における顕微イメージング”，2023年度日本分光学会年次講演会，2023年10月，神戸。
14. 吉岡優作，長谷川誠樹，四方田真輝，岡本裕巳，井村考平，“Siナノ粒子単量体および多量体における非線形発光の軸対称偏光依存性”，第13回CSJ化学フェスタ，2023年10月，東京。
15. 金塚衣澄美，長谷川誠樹，井村考平，“金ナノプレートにおける非線形発光の表面特性依存性”，第13回CSJ化学フェスタ，2023年10月，東京。
16. 長谷川誠樹，笠原陸，井村考平，“金ナノ構造体の近接場特性と光キラル場の三次元可視化”，「キラル光物質科学」「メゾヒエラルキー」合同シンポジウム，2023年10月，千葉。
17. 井村考平，“超螺旋光によるナノキラル光場の創成とその可視化”，「キラル光物質科学」領域会議，2023年12月，仙台。
18. 森田賢，井村考平，“電子線を用いたペリレン多量体の生成とその光学特性の解明”，日本化学会第104回春季年会，2024年3月，船橋。
19. 長谷川誠樹，笠原陸，井村考平，“開口型近接場光学顕微鏡を用いた金ナノプレート近傍における光キラル場の三次元イメージング”，第71回応用物理学会春季学術講演会，2024年3月，東京。
20. 笠原陸，長谷川誠樹，井村考平，“金ナノレクタングル近傍における光キラル場のプラズモンモード依存性と立体特性”，第71回応用物理学会春季学術講演会，2024年3月，東京。

● 招待・依頼講演

1. 井村考平, 長谷川誠樹, “顕微分光計測による光濃縮基板の局所物性評価”, 未来社会創造事業 2023 年度「低侵襲ハイスループット光濃縮システムの開発」チーム全体ミーティング, 2023 年 7 月, 堺.
2. Kohei Imura, “Visualization and selective excitation of plasmon modes in two-dimensional metal nanoplates studied by near-field and non-linear optical microscopy”, The 31st International Conference on Photochemistry (ICP2023), July 2023, Sapporo.
3. 井村考平, “ナノ物質の可視化から光物性の制御へ”, 九州大学理学部化学教室最新化学談話シリーズ, 2023 年 9 月, 福岡.

● 競争的資金

1. 文部科学省 科学研究費補助金 学術変革領域研究(A)「超螺旋光によるナノキラル光場の創成とその可視化」(研究代表: 井村考平, 令和 5-6 年度)
2. 文部科学省 科学研究費補助金 基盤研究 B「光場制御と強結合によるナノ光増強場の高度化と機能開拓」(研究代表: 井村考平, 令和 5-8 年度)
3. 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: 井村考平, 令和 4-5 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 5 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)
6. 文部科学省 科学研究費補助金 若手研究「キャリアドーピングシリコンナノ球の光機能開拓とそれを用いた磁気センサー開発」(研究代表: 長谷川誠樹, 令和 5-6 年度)

● 学内研究助成

1. 特定課題研究助成(基礎助成) 「軸対称偏光による金属ナノ物質の光学特性制御」(研究代表, 令和 5 年度)

構造化学研究室（古川研究室）

研究レビュー

(1) 非水溶媒を用いた芳香族系アミン CO₂ 回収剤の開発

CO₂ 回収エネルギーが小さい CO₂ 回収剤を開発することを目的として、市販の芳香環を有するアミンの DMSO や NMP 溶液に関して、CO₂ 回収性能を評価した。研究対象としたアミンを図 1 に示した。回収液 1 L あたりの CO₂ 回収量を CO₂ 回収能 R (mol/L) と定義すると、 R が大きい回収液は性能が高い。

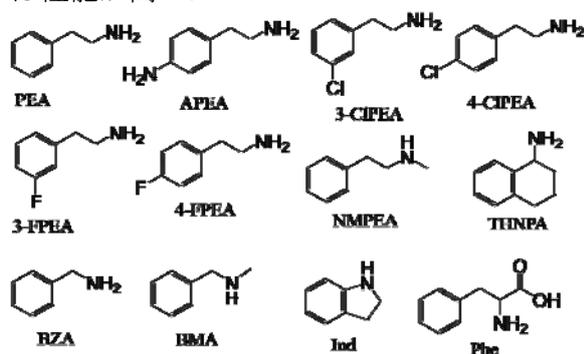


図 1 芳香環をもつアミン

アミン溶液に CO₂ 気体を 60 min 吹き込んで吸収させた。その後、液温を 60, 80, 100, 120, 140 °C に 30 min 保ち CO₂ 気体を放散させた。13C-NMR 測定から定性・定量分析を行った。CO₂ とアミンは反応して、アミンのカルバメートまたはカルバミン酸が生成した。各温度における CO₂ 回収能 R (mol/L) を図 2 に示した。

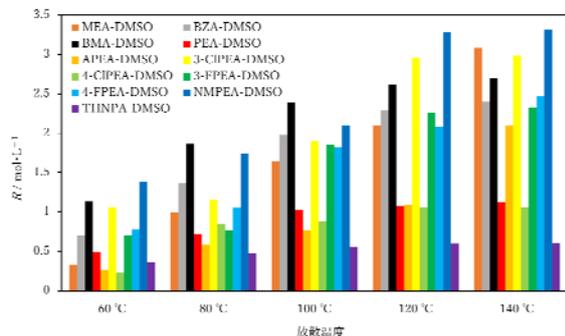


図 2 アミン DMSO 溶液の R

発電所などにおける CO₂ の燃焼後回収では放散温度は 120 や 140 °C であり、BZA, BMA, NMPEA, 3-CIPEA は高い性能を示した。これらの芳香環を持つアミンは 80 や 100 °C の低い温度でも CO₂ 回収能が高い。

(2) 太陽熱と液体回収剤を利用する大気 CO₂ 回収に関する研究

大気中に含まれる低濃度 CO₂ (400 ppm 程度) の回収 (direct air capture, DAC と略す) を行う新しい方法について検討した。定量分析には 13C-NMR を使用した。燃焼後回収に利用されている代表的なアルカノールアミンであるモノエタノールアミン (MEA) の DMSO 溶液 (30wt%) を室内に静置して、大気中の CO₂ 吸収の時間変化を測定し、図 3 に示した。

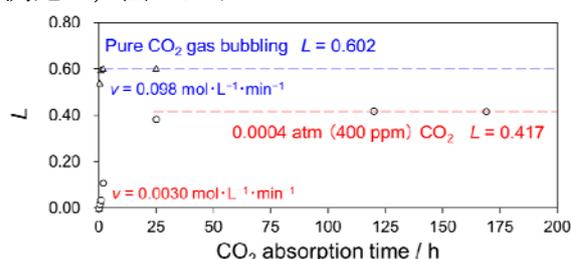


図 3 L と時間

十分に時間が経過して平衡に達したとき、吸収 CO₂ 物質質量/アミン物質質量である CO₂ ローディング L は 0.417 となった。純粋な CO₂ 気体をバブルして飽和させたとき $L = 0.602$ であった。約 400 ppm (全圧力が 1 atm のとき分圧 0.0004 atm に相当する) でも、吸収率は大きかった。太陽熱を利用する CO₂ 放散について検討した。吸収液を室内で 24 h 放置して CO₂ を吸収させたのち、晴れた日に屋外で、真空式ソーラークーラーを使って 1 h 加熱したところ、すべての CO₂ が放散された。 R は 1.74 mol/L であった。燃焼後 CO₂ 回収の際には $R = 3.08$ mol/L であり、液体回収剤と太陽熱を用いた DAC は有望といえる。



図 4 太陽熱による CO₂ 放散

研究業績

● 原著論文

1. "Polarons, Bipolarons, and Electrical Properties of Crystalline Conducting Polymers"
Y. Furukawa and D. Shimokawa
Bull. Chem. Soc. Jpn. **96**, 1243–1251 (2023).
DOI: 10.1246/bcsj.20230175

● 招待・依頼講演

1. "Polaron and Bipolaron Conduction in Conducting Polymers"
Y. Furukawa
14th Japan-China Joint Symposium on Conduction and Photoconduction in Organic Solids and Related Phenomena, Nagoya University, Japan, December 7–9, 2023.
2. 有機金属ハライドペロブスカイトの赤外・ラマン分光
古川行夫
日本分光学会赤外ラマン分光部会シンポジウム「機能性分子・材料の赤外ラマン分光による解析」学習院大学, 2024年3月8日.

● 国際学会発表

1. "Operand Raman Study on CO Stretching Vibrations of Electrochemical CO₂ Reduction Intermediates"
A. Tanaka and Y. Furukawa
8th Taiwan International Symposium on Raman Spectroscopy, Uni-Resort Mawutu, Hsinchu, Taiwan, June 28 and 29, 2023.
2. "Electrical Properties and Structures of Thermoelectric Polymers"
Y. Furukawa, D. Shimokawa, N. Sato, and S. Koga
Integrated Nanocomposites for Thermal and Kinetic Energy Harvesting (INTAKE) Seminar 2023, Conference Aston, Aston University, Birmingham, UK, October 31–November 2, 2023.
3. "Electrical Properties of Highly Conducting Polymer PEDOT"
D. Shimokawa, Y. Furukawa, and T. Asano
14th Japan-China Joint Symposium on Conduction and Photoconduction in Organic Solids and Related Phenomena, Nagoya University, Japan, December 7–9, 2023.
4. "Structure and Thermoelectric Properties of Doped PBTTT-C₁₄"
N. Sato, D. Shimokawa, and Y. Furukawa
14th Japan-China Joint Symposium on Conduction and Photoconduction in Organic Solids and Related Phenomena, Nagoya University, Japan, December 7–9, 2023.

● 国内学会発表

1. ベンジルアミンとベンジルメチルアミン DMSO 溶液の CO₂ 回収性能に関する研究

村井稜, 古川行夫

化学工学会第 54 回秋季大会 (ハイブリッド開催, 福岡大学七隈キャンパス), 2023 年 9 月)

2. 銅亜鉛合金電極を用いた二酸化炭素の電解還元に関する研究

山内麻衣, 古川行夫

第 13 回 CSJ 化学フェスタ 2023 (タワーホール船堀, 2023 年 10 月)

3. Co_3O_4 光触媒とメチレンブルー色素増感剤を用いた CO_2 の光還元反応に関する研究

松井満乃里, 古川行夫

第 13 回 CSJ 化学フェスタ 2023 (タワーホール船堀, 2023 年 10 月)

4. Inclusion of Copper Ions into Crystalline Carbon Nitride for Boosted Photocatalytic Conversion of CO_2 into Methanol

D. Petrovic, Y. Furukawa

日本化学会第 104 春季年会(2024) (日本大学理工学部船橋キャンパス, 2024 年 3 月)

5. 太陽熱を利用する大気 CO_2 回収に使用するアミン回収液に関する研究

村井潤, 徐東民, 古川行夫

日本化学会第 104 春季年会(2024) (日本大学理工学部船橋キャンパス, 2024 年 3 月)

● 受賞

1. 村井稜, 学生優秀講演賞優秀賞

化学工学会第 54 回秋季大会基礎物性部会

ベンジルアミンとベンジルメチルアミン DMSO 溶液の CO_2 回収性能に関する研究

2. 徐東民, 稲化会賞

● 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。論文[1]では、原子核の量子効果を取込む手法、経路積分(PIMD)法のためのプログラム開発を行った(図1)。DC-DFTB-MDシミュレーションを用いた応用研究では、電子・振動励起による光誘起相転移[4]、バクテリオロドプシン(BR)における光励起直後の緩和過程[6]、金属有機構造体Mg-MOF-74によるCO₂固定化反応[12]を理論的に解析した。

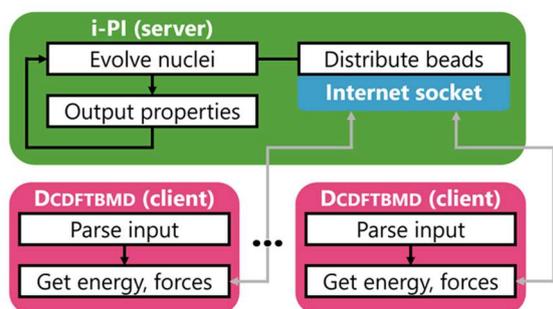


図1. DCDFBTMD と iPI の連結

1. *J. Chem. Phys.*, **158**, 164101 (2023).
4. *J. Chem. Phys.*, **159**, 054101 (2023).
6. *Chem. Phys. Lett.*, **830**, 140818 (2023).
12. *Chem. Lett.*, in press (2024).

(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[3]の研究では、2成分相対論計算でボトルネックとなる2電子積分の効率化を行った。論文[9]および[10]では、相対論的密度汎関数理論(RDFT)に対して汎関数及び占有数の柔軟な記述を可能とする改良を行った。

3. *Chem. Phys. Lett.*, **828**, 140714 (2023).
9. *J. Chem. Theory Comput.*, **20**, 738 (2023).
10. *Theor. Chim. Acc.*, **143**, 15 (2023).

(3) 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。リポ

ジトリ[Rp1]では、独自に収集した化学実験の画像データセットを公開した。論文[11]の研究では、化学実験の画像データセット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。

1. *Data Brief*, **52**, 110054 (2024).

(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。有機化学[C3,C4]、触媒化学[8]、電気化学[5,7]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[8]の研究では、 β -ジケトン酸ジルコニウムによる ϵ -カプロラク톤の開環重合反応の触媒作用を実験・理論の両面から検討した。論文[5]の研究では、色素増感太陽電池への応用が期待されるカプサイシンの光物性を検討した。論文[7]の研究では、カルボキシメチルセルロースを基とした固体高分子電解質のLiイオン伝導特性を実験・理論の両面から評価した。

8. *Inorg. Chim. Acta*, **561**, 121872 (2023).
5. *J. Comput. Chem. Lett.*, **44**, 2319 (2023).
7. *Polym. Compos.*, **45**, 2032 (20232).

(5) 先端研究から教育へのフィードバック

当研究室では、先端研究で得られた知識や経験を教育現場にフィードバックする取り組みを行っている。今年度は、広く行われている量子化学計算の基礎を解説した教科書の第II巻[B1](図2)を出版した。開設系に対する量子化学計算手法の解説記事[R1]も発表した。藤波研究員は「Pythonで学ぶ機械学習」の連載記事12回[R4-R15]を『現代化学』(図3)に発表した。



図2. 手で解く量子化学



図3. Pythonで学ぶ機械学習

研究業績

• 原著論文(査読あり)

1. “Enabling large-scale quantum path integral molecular dynamics simulations through the integration of DCDFTBMD and i-PI codes”, Y. Nishimura, H. Nakai, *J. Chem. Phys.*, **158** (16), 164101-1-8 (2023). (DOI: [10.1063/5.0147535](https://doi.org/10.1063/5.0147535)) (Special Topic on High Performance Computing in Chemical Physics)
2. “Unveiling controlling factors of the S_0/S_1 minimum energy conical intersection (3): Frozen orbital analysis based on the spin-flip theory”, T. Yoshikawa, Y. Ikabata, H. Nakai, K. Ogawa, K. Sakata, *J. Chem. Phys.*, **158** (20), 204116-1-14 (2023). (DOI: [10.1063/5.0151492](https://doi.org/10.1063/5.0151492))
3. “Matrix-decomposed two-electron integrals in infinite-order two-component method”, C. Takashima, Hiromi H. Nakai, *Chem. Phys. Lett.*, **828**, 140714-1-9 (2023). (DOI: [10.1016/j.cplett.2023.140714](https://doi.org/10.1016/j.cplett.2023.140714)) (Editor’s Choice)
4. “Neutral-to-ionic photoinduced phase transition of tetrathiafulvalene-p-chloranil by electronic and vibrational excitation: A real-time nuclear–electronic dynamics simulation study”, T. Hanada, U. Uratani, H. Nakai, *J. Chem. Phys.*, **159** (5), 054101-1-7 (2023). (DOI: [10.1063/5.0159424](https://doi.org/10.1063/5.0159424))
5. “Quantum mechanical assessment on the optical properties of capsanthin conformers”, P. A. Putro, A. W. Sakti, F. Ahmad, H. Nakai, Husin Alatas, *J. Comput. Chem.*, **44** (30), 2319-2331 (2023). (DOI: [10.1002/jcc.27199](https://doi.org/10.1002/jcc.27199))
6. “Born–Oppenheimer molecular dynamics study on collective protein dynamics invoked by ultrafast photoisomerization of retinal chromophore in bacteriorhodopsin”, H. Nakai, U. Uratani, T. Morioka, J. Ono, *Chem. Phys. Lett.*, **830**, 140818-1-5 (2023). (DOI: [10.1016/j.cplett.2023.140818](https://doi.org/10.1016/j.cplett.2023.140818))
7. “Fabrication of solid polymer electrolyte based on carboxymethyl cellulose complexed with lithium acetate salt as lithium ion battery separator”, D. A. Darmawan, E. Yulianti, Q. Sabrina, K. Ishida, A. W. Sakti, H. Nakai, E. Pramono, S. T. C. Ndruru, *Polym. Compos.*, **45** (3), 2032-2049 (2024). (DOI: [10.1002/pc.27902](https://doi.org/10.1002/pc.27902))
8. “Ring-opening polymerization of ϵ -caprolactone by Zr(IV) Tris(β -diketonates): Electronic character of complexes in initiation and propagation steps”, M. Yusuf, N. P. Indriyani, Arifin, A. W. Sakti, H. Nakai, I Made Arcana, M. A. Martoprawiro, Y. Permana, *Inorg. Chim. Acta*, **561**, 121872-1-11 (2024). (DOI: [10.1016/j.ica.2023.121872](https://doi.org/10.1016/j.ica.2023.121872))
9. “Range separation method for density functional theory based on two-electron infinite-order two-component Hamiltonian n ”, C. Takashima, H. Nakai, *J. Chemt. Theory Comput.*, **20** (2), 738-751 (2024). (DOI: [10.1021/acs.jctc.3c01102](https://doi.org/10.1021/acs.jctc.3c01102))
10. “Evaluation of picture change effects on fractional occupation number states in noble gas atoms”, C. Takashima, H. Nakai, *Theor. Chem. Acc.*, **143**, 15-1-16 (2024). (DOI: [10.21203/rs.3.rs-3703310/v1](https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3703310/v1))

11. “Comprehensive image dataset for enhancing object detection in chemical experiments”, R. Sasaki, M. Fujinami, H. Nakai, *Data Brief*, **52**, 110054-1-7 (2024). (DOI: [10.1016/j.dib.2024.110054](https://doi.org/10.1016/j.dib.2024.110054))
12. “Density-functional tight-binding molecular dynamics study on fixation reaction of CO₂ to styrene oxide catalyzed by Mg-MOF-74 metal-organic framework”, C.-P. Chou, A. W. Sakti, Y. Tsuchiya, Y. Sekine, H. Nakai, *Chem. Lett.*, **53** (1), in press (2024). (DOI: [10.1093/chemle/upac004](https://doi.org/10.1093/chemle/upac004))

- リポジトリ

Rp1. R. Sasaki, M. Fujinami, H. Nakai, “Annotated chemical apparatus image dataset”, *Mendeley Data*, (2023). (DOI: [10.17632/8p2hvgdvpn.1](https://doi.org/10.17632/8p2hvgdvpn.1))

- 著書

B1. “手で解く量子化学Ⅱ～電子相関法・密度汎関数理論編”, 中井浩巳, (丸善, 2024).

- 総説

R1. “Advanced quantum chemical methods for open-shell systems”, H. Nakai, *Comprehensive Computational Chemistry*, **1**, 162-176 (2024). (DOI: [10.1016/B978-0-12-821978-2.00145-8](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821978-2.00145-8))

R2. “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).

R3. “分子動力学シミュレーションによる生体分子中での化学反応機構と構造変化ダイナミクスの解明”, 小野純一, *フロンティア*, **5**, 62-72 (2023).

R4. “Python で学ぶ機械学習(1) 機械学習とプログラミングへの招待”, 藤波美起登, *現代化学*, **625**, 29-32 (2023).

R5. “Python で学ぶ機械学習(2) Python プログラミングの基礎 1”, 藤波美起登, *現代化学*, **626**, 59-63 (2023).

R6. “Python で学ぶ機械学習(3) Python プログラミングの基礎 2”, 藤波美起登, *現代化学*, **627**, 34-39 (2023).

R7. “Python で学ぶ機械学習(4) Python による機械学習の実装-回帰”, 藤波美起登, *現代化学*, **628**, 47-53 (2023).

R8. “Python で学ぶ機械学習(5) Python による機械学習の実装-識別”, 藤波美起登, *現代化学*, **629**, 56-61 (2023).

R9. “Python で学ぶ機械学習(6) Python による機械学習の実装-教師なし学習”, 藤波美起登, *現代化学*, **630**, 55-60 (2023).

- R10. “Python で学ぶ機械学習(7) 機械学習の動作原理”, 藤波美起登, *現代化学*, **631**, 34-39 (2023).
- R11. “Python で学ぶ機械学習(8) 学習の評価とチューニング”, 藤波美起登, *現代化学*, **632**, 45-50 (2023).
- R12. “Python で学ぶ機械学習(9) 分子の表現と記述子”, 藤波美起登, *現代化学*, **633**, 48-53 (2023).
- R13. “Python で学ぶ機械学習(10) 化学データベースの活用”, 藤波美起登, *現代化学*, **634**, 43-47 (2024).
- R14. “Python で学ぶ機械学習(11) 分子物性の予測”, 藤波美起登, *現代化学*, **635**, 22-27 (2024).
- R15. “Python で学ぶ機械学習(12) ベイズ最適化”, 藤波美起登, *現代化学*, **636**, 28-32 (2024).

- 抄録

- C1. “光活性イエロータンパク質の光反応サイクルにおける trans-cis 光異性化過程の量子的分子動力学シミュレーション解析” (Quantum molecular dynamics simulation for trans-cis photoisomerization process in photocycle of photoactive yellow protein), 石田 賢亮, 西村 好史, 中井 浩巳, *J. Comput. Chem. Jpn.*, **22** (2), 9-11 (2023). (日本コンピュータ化学会 2023 春季年会精選論文特集号, 最優秀ポスター賞) (DOI: [10.2477/jccj.2023-0033](https://doi.org/10.2477/jccj.2023-0033))
- C2. “スピン反転凍結軌道解析を用いた円錐交差構造の支配因子に関する理論的研究” (Theoretical Study on Controlling Factors of Conical Intersections Using Spin-Flip Frozen Orbital Analysis), 五十幡 康弘, 吉川 武司, 中井 浩巳, 小川 賢太郎, 坂田 健, *J. Comput. Chem. Jpn.*, **22** (2), 41-49 (2023). (日本コンピュータ化学会 2023 春季年会精選論文特集号) (DOI: [10.2477/jccj.2023-0021](https://doi.org/10.2477/jccj.2023-0021))
- C3. “遷移金属触媒を用いた 8-メチルキノリンの選択的 C-H 活性化の理論的研究” (Theoretical Research of Selective C-H Activation of 8 methylquinoline with Transition Metal Catalyst), 星野 秀杜, 高島 千波, 堀尾 優斗, 柴田 高範, 中井 浩巳, *J. Comput. Chem. Jpn.*, in press (2024). (日本コンピュータ化学会 2023 秋季年会精選論文特集号) (DOI: [10.2477/jccj.2023-00??](https://doi.org/10.2477/jccj.2023-00??))
- C4. “Oxaza[7]dehydrohelicene 誘導体における円偏光二色性と円偏光発光に関する理論的研究” (Theoretical study on the relationship between circular dichroism and circularly polarized luminescence in oxaza[7]dehydrohelicene derivatives), 藤原 正也, 藤波 美起登, Mohamed S. H. Salemd, 滝澤 忍, 中井 浩巳, *J. Comput. Chem. Jpn.*, in press (2024). (日本コンピュータ化学会 2023 秋季年会精選論文特集号)

- 招待講演（国際会議）

- I1. “Proton transfer reactions in proteins revealed by quantum molecular dynamics”, J. Ono, *The 6th China-Japan-Korea tripartite Workshop on Theoretical and Computational Chemistry (CJK-WTCC-VI)*, (Seoul, Korea), June 20-23, 2023.
- I2. “Chemical Concept for Understanding the S_0/S_1 Minimum Energy Conical Intersection”, H. Nakai, *The 2023 Conference of Theory and Application of Computational Chemistry (TACC2023)*, (Sapporo, Japan), September 4-9, 2023.
- I3. “Computational Studies of Nanomaterials using DCDFTBMD Program”, H. Nakai, *Nano Thailand 2023 ‘Nanotechnology for Sustainable World’*, (Pattaya, Thailand), November 29-December 1, 2023. **(Keynote)**

- 招待講演（国内学会）

- D1. “複雑系の量子化学：理論と応用”，
中井浩巳，第 40 回 QCRI セミナー，量子化学研究協会(京都)，
2023 年 4 月 26 日.
- D2. “Quantum molecular dynamics simulation studies for reactions in rhodopsin proteins”，
Junichi Ono，第 61 回日本生物物理学会年会，名古屋国際会議場(愛知)，
2023 年 11 月 15 日.
- D3. “機械学習を用いた反応条件最適化、分子設計、化学実験の画像認識”
藤波美起登，2023 触媒学会北海道支部札幌講演会，触媒学会北海道支部(札幌)
2023 年 11 月 27 日.
- D4. “量子分子動力学法による生体化学反応機構の解明”，
小野純一，スーパーコンピュータワークショップ 2023，岡崎コンファレンスセ
ンター(愛知)，
2024 年 1 月 15 日.

- 競争的資金

- F1. 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 2-6 年度）.
- F2. 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）.
- F3. 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）.

- F4. 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, 「CO₂ 擬高压場を活用した CO₂ 還元機構の低压駆動」(研究代表者：織田 晃, 研究分担者: 西村 好史, 令和 4-6 年度).
- F5. 2023 年度物質・デバイス領域共同研究課題, 「分子シミュレーションに基づく金属サブナノ粒子触媒の動態と CO₂ 還元機構に関する研究」(研究代表者：西村 好史, 令和 5 年度).
- F6. 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).
- F7. 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).
- F8. 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).

● 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. Member of the International Academy of Quantum Molecular Science (IAQMS), Hiromi Nakai, (June, 2023).
- A3. 日本コンピュータ化学会 2023 年春季年会, 最優秀ポスター賞, 石田賢亮, 「光活性イエロータンパク質の光反応サイクルにおける *trans-cis* 光異性化過程の量子的分子動力学シミュレーション解析」(令和 4 年 6 月 2 日).
- A4. The 5th International Conference on Chemistry and Material Sciences 2023 (IC2MS) The First Winner of Poster Competition, Kensuke Ishida, “Quantum Molecular Simulations for Lithium-Ion Transport in Solid Polymer Electrolyte of Layered Cellulose and Its Derivatives” (October 11, 2023).
- A5. 第 61 回日本生物物理学会年会, 学生発表賞, Uika Koshimizu, “Discovery of potent covalent inhibitors against SARS-CoV-2 main protease by hybrid in silico drug study” (November 14, 2023).
- A6. The 2024 Fukui Medal of Asia-Pacific Association of Theoretical & Computational Chemists (APATCC), Hiromi Nakai, “Innovative advancements in electronic structure theory for large complex systems” (December 17, 2023).

研究レビュー

(1) 大規模言語モデルに基づく対話型情報検索システムの開発

本研究では、最近の化学分野でも応用研究が盛んな大規模言語モデル（LLM）に基づき、人工知能時代の実験ノートのあり方を探求し、研究者の日々の業務を強力にサポートする役割にしたいと考える。特に実験ノートから関連情報を検索し、その内容をもとに LLM を用いて対話的に文章生成するシステムを開発した。

本研究では、外部の知識ソースを参照することで、LLM の回答の質を向上させる retrieval augmented generation (RAG) のフレームワークに基づき、システムを構築した。実験ノートのサンプルおよび化学物質に関する災害事例の文書をシステムに予め読み込ませた上で、関連する質問を入力し、出力された回答内容を、独自で定義した化学分野向けの評価基準に基づきマニュアルで評価した。評価基準に沿った質問の平均点数を図 1 に示す。すべての項目で 4 点以上であり、特に言葉遣いの丁寧さや簡潔性など言語的な観点での応答品質が高いことが確認された。

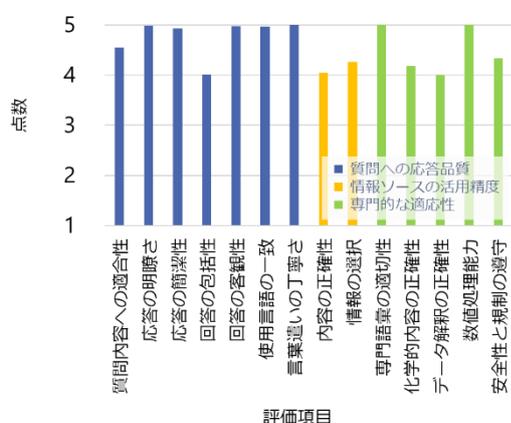


図 1. 14 種の評価軸における質問の平均点数

(2) 機械学習を用いたヒトがん細胞に対する抗がん活性予測システムの開発

天然化合物の探索研究では、新規化合物の発見とともに、既知化合物の新規生物活性を見出すことも同様に重要である。本研究では、がん細胞パネル試験による抗がん活性評価結果と化学構造の関係性に着目し、簡便に生物活性予測が可能となる手法の確立を目指した。機械学習による化学構造から抗がん活性を予測するシステムを開発した。

アメリカ国立がん研究所で確立されたヒトがん細胞株 60 種に対する抗がん剤スクリーニング用パネル内の薬剤感受性データをデータベースとして活用した。本研究で予測する活性として、50%増殖阻害濃度値 (GI50) を採用した。約 25,000 個と化合物を用いて各細胞株に対して予測モデルを構築した。分子フィンガープリントや 2 次元/3 次元の構造を表現する約 8,000 個の記述子を使用し、ランダムフォレスト回帰により予測した。

図 2 に細胞株 60 種に対する決定係数 (R^2) を示す。ほぼすべての細胞株で R^2 が 0.8 程度となり、部位の違いによらず高い精度で予測できることが確認された。

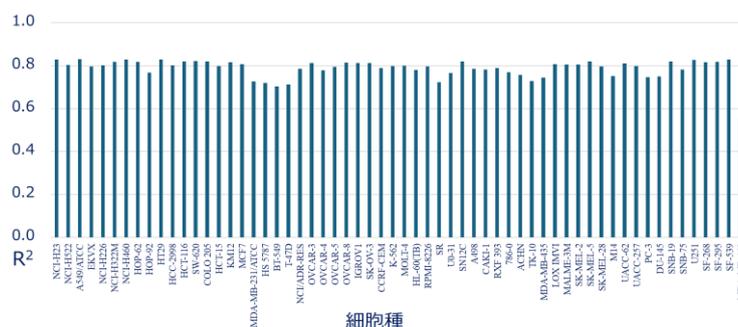


図 2. 60 種の細胞の予測精度

研究業績

● 論文（査読付）

1. “Automatic molecular identification system based on spectral information and quantum chemical calculation”
T. Kumagai, Y. Nakajima, J. Seino
J. Comput. Chem. Jpn. **22**, 12 (2023).
DOI: 10.2477/jccj.2023-0029
2. “Validation of extrapolation in symbolic regression and its application to perovskite catalysts”
T. Isoda, S. Takahashi, M. Nakano, Y. Nakajima, J. Seino
J. Comput. Chem. Jpn. **22**, 37 (2023).
DOI: 10.2477/jccj.2023-0028
3. “Using atomic clustering based on structural and electronic descriptors that consider surrounding environment to evaluate local properties of DFT functionals”
Y. Nakajima, T. Ohmura, J. Seino
J. Comput. Chem. in press.
DOI: 10.1002/jcc.27375

● 記事

1. “シンボリック回帰による化学データの解釈と外挿的な材料探索の可能性”
清野淳司
フロンティア, 6(2), 受理

● 学会発表

1. “周辺環境を考慮した化学的性質に基づく原子のクラスタリングと精度検証への応用”
中嶋裕也, 大村拓登, 清野淳司
第 25 回理論化学討論会, 2023 年 5 月, 資生堂 S/PARK ホール（口頭発表）
2. “複数の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”
熊谷拓海, 中嶋裕也, 清野淳司
第 25 回理論化学討論会, 2023 年 5 月, 資生堂 S/PARK ホール（ポスター発表）
3. “シンボリック回帰の化学の諸問題への適用：外挿性の検証と反応速度論への応用”
磯田拓哉, 高橋栞, 中野匡彦, 中嶋裕也, 清野淳司
日本コンピュータ化学会 2023 春季年会, 2023 年 6 月, 東京工業大学大岡山キャンパス（口頭発表）
4. “量子化学計算と各種スペクトル情報を用いた化合物の自動同定手法の開発”

熊谷拓海, 中嶋裕也, 清野淳司

日本コンピュータ化学会 2023 春季年会, 2023 年 6 月, 東京工業大学大岡山キャンパス (ポスター発表)

5. “Atomic clustering based on molecular properties considering surrounding environments and its application to accuracy verification”

Y. Nakajima, T. Ohmura, J. Seino

The 5th conference of Theory and Applications of Computational Chemistry (TACC), September 2023, Hokkaido (Poster)

6. “A feasibility study of symbolic regression algorithms for chemical laws”

T. Isoda, M. Nakano, Y. Nakajima, J. Seino

The 5th conference of Theory and Applications of Computational Chemistry (TACC), September 2023, Hokkaido (Poster)

7. “新規材料探索と速度論モデル構築に対するシンボリック回帰の応用研究”

磯田拓哉, 高橋栞, 中野匡彦, 中嶋裕也, 清野淳司

化学工学会 第 54 回秋季大会, 2023 年 9 月, 福岡大学七隈キャンパス (口頭発表)

8. “機械学習・量子化学計算・各種スペクトルを利用した化合物自動同定システムの開発”

熊谷拓海, 中嶋裕也, 清野淳司

第 13 回 CSJ 化学フェスタ, 2023 年 10 月, タワーホール船堀 (ポスター発表)

9. “複数のスペクトル情報と量子化学計算を利用した機械学習による部分構造予測”

熊谷拓海, 中嶋裕也, 清野淳司

第 46 回ケモインフォマティクス討論会, 2023 年 11 月, 中央大学後樂園キャンパス (ポスター発表)

10. “大規模言語モデルを利用した電子実験ノート向け対話型情報検索システムの構築”

海上菜々子, 中野匡彦, 清野淳司

日本化学会第 104 回春季年会, 2024 年 3 月, 日本大学船橋キャンパス (口頭発表)

11. “機械学習を用いたヒトがん細胞に対する化合物の抗がん活性の予測解析”

金子武史, 町田光史, 神平梨絵, 中尾洋一, 清野淳司

日本化学会第 104 回春季年会, 2024 年 3 月, 日本大学船橋キャンパス (口頭発表)

12. “機械学習と多変量スペクトル分解法を用いた混合物スペクトルの分解”

関屋鯨達, 熊谷拓海, 清野淳司

日本化学会第 104 回春季年会, 2024 年 3 月, 日本大学船橋キャンパス (口頭発表)

● 招待講演・依頼講演

1. “ケム・インフォマティクスに基づく材料開発・化学反応速度の自動解析”

清野淳司

反応駆動学公開シンポジウム「原子・分子ダイナミクスと反応駆動」, 2023 年 6 月,

東京工業大学大岡山キャンパス

2. “ケム・インフォマティクスの実験・計算・理論化学への展開”

清野淳司

セミナー「化学産業を改革する最新 DX (AI・IoT) 技術」～製造, 開発, 研究, それぞれの工程における DX 取り組み事例～, 2023 年 6 月, 大阪科学技術センター

3. “Construction of Orbital-Free DFT Scheme and Its Evaluation by ML”

J. Seino

The International Symposium on Machine Learning in Quantum Chemistry (SMLQC), November 2023, Uppsala (Sweden)

● 競争的資金・プロジェクト

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)
2. ENEOS 株式会社との共同研究「超高速 AI 分子シミュレータの活用に向けた評価および利用法の検討」

● 受賞

1. 日本コンピュータ化学会 2023 年春季年会, 奨学賞, 磯田拓哉
「シンボリック回帰の化学の諸問題への適用: 外挿性の検証と反応速度論への応用」
2. 第 46 回ケモインフォマティクス討論会, 優秀ポスター賞, 熊谷拓海
「複数のスペクトル情報と量子化学計算を利用した機械学習による部分構造予測」

研究レビュー

(1) Li-ion transport in cellulose-based electrolyte separator for Li-ion battery

Carboxymethyl cellulose (CMC) can be used as the membrane separator for the Li-ion battery owing to its ability to facilitate a faster Li-ion diffusion. Molecular dynamics simulations at DFTB level were performed to investigate the Li-ion transport in the layered-model CMC by varying Li-ion concentration. Ion hopping was observed as shown in Fig. 1 (*Polymer Composite* **2023**, 45, 2032).

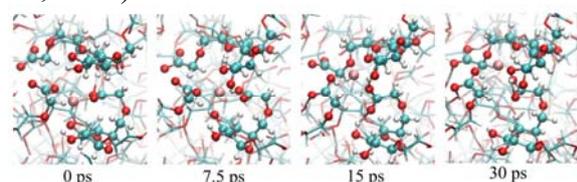


Fig 1. Li-ion hopping in a representative model containing 60 Li-ions (54 bounded Li-ions and 6 free Li-ions).

The estimated diffusion coefficients varied from 4.76×10^{-7} to 8.43×10^{-7} cm²/s. These values agree with the experimental measurements.

(2) Quantum mechanical assessment on the optical properties of capsanthin conformers

Capsanthin is a natural dye that can be found in chilies. It has 11 π -conjugated double bonds, a conjugated keto group, and a cyclopentane ring. In the present work, the UV/Vis absorption spectra of 10 automatically generated capsanthin conformers from the metadynamics simulation at xTB level were assessed by employing various DFT functionals. The employed functional ranging from hybrid, meta-GGA, and range-separated hybrid functionals. The calculated UV/Vis spectra are shown in Fig. 2. The ω B97X functional (red line) shows the best agreement with the experimental spectra (black line). The present results also highlights that the semi-empirical DFTB calculations also show a good agreement of the calculated absorption wavelength with the experiment with the

error of 2.8 nm despite different tendency with that of DFT calculations while changing the capsanthin conformations (*J. Comput. Chem.* **2023**, 44, 2319).

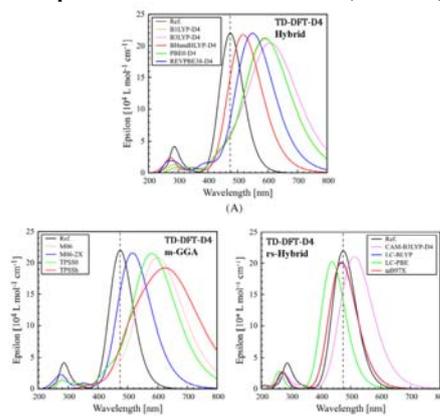


Fig 2. Calculated UV/Vis absorption spectra on various exchange-correlation functionals at TD-DFT/def2-SVP level.

Another theoretical work with a similar protocol for theaflavin-based compounds was published in *Mol. Sim.* **2024**, 50, 367.

(3) Investigation of Ring-opening polymerization of ϵ -caprolactone by Zr(IV) tris(β -diketonates)

In the present work, the mechanism of ring-opening polymerization has been elucidated at DFT level by employing the MN15-L functional. The calculation results reveal that the presence of $-\text{CF}_3$ groups in the ligand moiety decreases the oxygen atom nucleophilicity of the growing polymer (Fig 3).

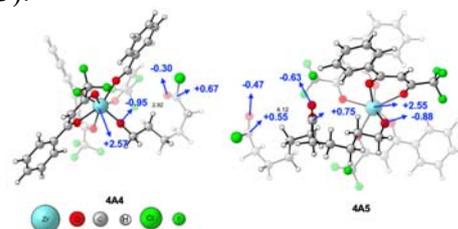


Fig 3. Optimized geometries of two representative complex structures during the propagation process of ring-opening polymerization of caprolactone (*Inorg. Chim. Acta* **2024**, 561, 121872).

論文など

● 原著論文

1. "Effects of fused thiophene π -bridge on the electronic and optical properties of modified theaflavin natural dye"
Syafri, F. Ahmad, A. W. Sakti, P. A. Putro, A. Tinambunan, H. Alatas
Mol. Sim. **2024**, *50*, 367-378.
2. "Ring-opening polymerization of ϵ -caprolactone by Zr(IV) tris (β -diketonates): Electronic character of complexes in initiation and propagation steps"
M. Yusuf, N. P. Indriyani, A. W. Sakti, H. Nakai, I M. Arcana, M. A. Martoprawiro, Y. Permana
Inorg. Chim. Acta **2024**, *561*, 121872.
3. "Density-Functional Tight-Binding Molecular Dynamics Study on Fixation Reaction of CO₂ to Styrene Oxide Catalyzed by Mg-MOF-74 Metal-Organic Framework"
C. P. Chou, A. W. Sakti, Y. Tsuchiya, Y. Sekine, H. Nakai
Chem. Lett. **2024**, *53*.
4. "Quantum mechanical assessment on the optical properties of capsanthin conformers"
P. A. Putro, A. W. Sakti, F. Ahmad, H. Nakai, H. Alatas
J. Comput. Chem. **2023**, *44*, 2319-2331.
5. "Fabrication of solid polymer electrolyte based on carboxymethyl cellulose complexed with lithium acetate salt as Li-ion battery separator"
D. A. Darmawan, E. Yulianti, Q. Sabrina, K. Ishida, A. W. Sakti, H. Nakai, E. Pramono, S. T. C. L. Ndruru
Polymer Composite **2023**, *45*, 2032-2049.

● 学会発表

1. "Computational Molecular and Material Design Environment"
A. W. Sakti
International Conferences on Chemistry and Material Sciences, Malang, East Java, Indonesia, October 12, 2023
2. "Quantum Molecular Simulations for Lithium-Ion Transport in Solid Polymer Electrolyte of Layered Cellulose and Its Derivatives"
K. Ishida, H. Nakai, A. W. Sakti
International Conferences on Chemistry and Material Sciences, Malang, East Java, Indonesia, October 11, 2023
3. "Density-Functional Tight-Binding Molecular Dynamics on Deciphering Lithium Dendrite Formation in Li-S Battery"
A. W. Sakti, K. Ishida, H. Nakai
The 5th Conference of Theory and Applications of Computational Chemistry (TACC), Hokkaido, Japan, September 4, 2023

- 招待・依頼講演

1. "Introduction to the density-functional tight-binding: Theories and Applications"
Invited Guest Lecture at Padjajaran University, West Java, Indonesia, August 14, 2023.

2. "Computational Approach to Catalytic Reactions"
International Guest Lecture on Homogeneous Catalyst Design, Indonesian University of Education, Bandung, Indonesia, April 4, 2023.

- 競争的資金

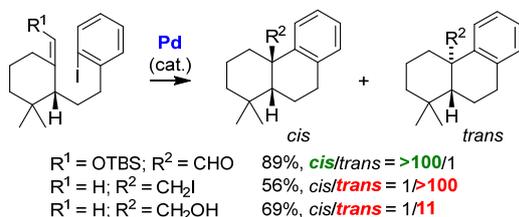
Utilization of biomass and nickel(0) complexes for furfuryl alcohol production: A computational approach for an efficient catalyst design

Role: Principal Investigator

Tokutei-Kadai FY 2023, Waseda University

研究レビュー

(1) Pd-Catalyzed Stereoselective Construction of Benzo-Fused Decalines with A Quaternary Carbon



縮環部第4級炭素にヘテロ原子を備えたメチル基が結合したシスおよびトランスデカリン骨格の Pd 触媒による立体選択的構築法を開発した. シリルエノールエーテルの Pd 触媒を用いた環化反応により, シス異性体が立体選択的に生成した (89%, *cis/trans* = >100/1). 対応するアルデヒドの Pd 触媒を用いた分子内アリール化においてはトランス体が若干優先して生成した (79%, *cis/trans* = 1/1.5). しかし, 分子内 Heck 反応により生成する σ -アルキルパラジウム中間体とギ酸ナトリウムの反応により, トランス異性体が優先的に得られた (最大 *cis/trans* = 1/55). Pd 触媒によるヨウ化物の環化異性化反応においては, もっぱらトランス異性体が得られた (収率 56%, *cis/trans* = 1/>100). この反応においては反応時間を長くするとシス異性体が分解し, トランス異性体の比が増加した. Pd 触媒によるカルボボリル化と酸化的処理により, *cis/trans* = 1/11 のアルコールが収率 69%

(2段階) で得られた. ジェミナルジメチル基をもたない基質を用いた対照実験により, Pd 触媒によるカルボボリル化のトランス選択性は, 基質中のジェミナルジメチル基の立体的嵩高さに起因することが示された. 本研究の成果は, 縮環部第4級炭素にヘテロ原子を備えたメチル基が結合するシスおよびトランスデカリン骨格を含む天然物の合成に有用である.

Org. Lett. **2023**, *25*, 7953.

(2) Pd-Catalyzed Carbothiolation by Using Thioesters with Formation of a Quaternary Carbon



チオエステルを用いた Pd 触媒によるカルボチオ化を開発した. チオエステルを用いたカルボチオ化においては直接カップリングの副反応によりスルフィドが生成することが問題であったが, チオエステルの構造と反応条件を選択することにより, この副反応を抑制できた. この反応を *p*-MeOPhCOSPh, Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃ を用いてトルエン中 100°Cで行うと, 高収率でクロマン, クマラン, テトラリン誘導体を得られた. カルボチオ化はアルカンチオールのエステルでも進行し, 収率は TIPS チオエーテルを用いた場合よりも高かった. MeCOSPh, (IPr)Pd(allyl)Cl, Cs₂CO₃, BSA を用いたカルボチオ化により, インドリン誘導体が高収率で得られた. 反応条件とチオエステルは基質に応じて最適化が必要があるが, この反応は幅広い基質とチオエステルに適用できた. チオエステルを用いた Pd 触媒カルボチオ化は, TIPS チオエーテルを用いたカルボチオ化と収率や基質適用範囲の点で同等であり, TIPS チオエーテルと比較してチオエステルの安定性が良く, 安価であることから, 優れた選択肢となる. 本研究で開発したチオエステルを用いたカルボチオ化は, 関連するカスケード反応にも応用可能である. 実際, チオエステルを用いた Pd 触媒による分子内環化-チオカルボニル化カスケードの開発にも成功している.

Synlett **2023**, published online.

研究業績

• 原著論文

1. “Palladium-Catalyzed Carbothiolation by Using Thioesters with Formation of a Quaternary Carbon”
Okura, Y.; Ito, R.; Kumazawa, H.; Nakada, M. *Synlett* **2023**, published online.
DOI: 10.1055/a-2248-3205
2. “Palladium-Catalyzed Cycloisomerization of Carbamimidothioates”
Kumazawa, H.; Mizoguchi, K.; Okura, Y.; Nakada, M. *Synlett* **2023**, published online.
DOI: 10.1055/s-0043-1763663
3. “Pd-Catalyzed Intramolecular Cyclization-Thiocarbonylation Cascade Using Thioesters”
Ito, R.; Okura, Y.; Nakada, M. *Synlett* **2023**, *34*, 2319-2322.
DOI: 10.1055/s-0042-1751490
4. “Pd-Catalyzed Stereoselective Construction of Benzo-Fused Decalines with A Quaternary Carbon”
Setsumasa, H.; Imai, K.; Kobayashi, I.; Nakada, M. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 7953-7957.
DOI:10.1021/acs.orglett.3c02233
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*, 1235-1240. DOI: 10.1055/a-2030-7082
6. “Enantioselective Formal Total Synthesis of Damsin”
Sugiyama, R.; Nakada, M. *Synlett* **2023**, *34*, 1029-1032. DOI: 10.1055/a-2017-3636

• 総説と本

1. “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**, pp.98-99, 7月. ISBN 978-4-7598-2336-3.

• 学会発表

1. “アチサン型および *ent*-カウラン型ジテルペノイドに共通す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21回次世代を担う有機化学シンポジウム, 愛知学院大学楠元キャンパス 110
周年記念講堂, 名古屋市千種区, 2023年5月26~27日 (ポスター発表).
2. “チオエステルを用いた第四級炭素構築を伴うパラジウム触媒チオカルボニル化反応の研究”
伊藤隆之介, 大倉慶文, 中田雅久
第21回次世代を担う有機化学シンポジウム, 愛知学院大学楠元キャンパス 110
周年記念講堂, 名古屋市千種区, 2023年5月26~27日 (ポスター発表).
3. “第四級炭素構築を伴う触媒的環化異性化に関する研究”
熊澤日悠, 溝口滉太, 中田雅久
第21回次世代を担う有機化学シンポジウム, 愛知学院大学楠元キャンパス 110
周年記念講堂, 名古屋市千種区, 2023年5月26~27日 (ポスター発表).
4. “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”
李 翔皓, 中田雅久
第21回次世代を担う有機化学シンポジウム, 愛知学院大学楠元キャンパス 110

周年記念講堂，名古屋市千種区，2023年5月26～27日（ポスター発表）.

5. “第四級炭素構築を伴う触媒的環化異性化に関する研究”

熊澤日悠，溝口滉太，中田雅久

第13回CSJ化学フェスタ 2023，タワーホール舟堀，東京都江戸川区，2023年10月17～19日（ポスター発表）.

6. “チオエステルを用いたパラジウム触媒によるチオカルボニル化反応の開発”

伊藤隆之介，大倉慶文，中田雅久

第13回CSJ化学フェスタ 2023，タワーホール舟堀，東京都江戸川区，2023年10月17～19日（ポスター発表）.

● 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）

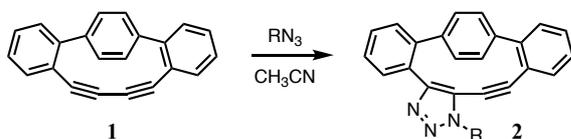
● 学内研究助成

特定課題研究助成（基盤形成）「パラジウム触媒を用いたカルバモチオエートの環化異性化反応」（研究代表，2023年度）

研究レビュー

(1) [8]パラシクロファジインとアジドの無触媒歪み促進型クリック反応

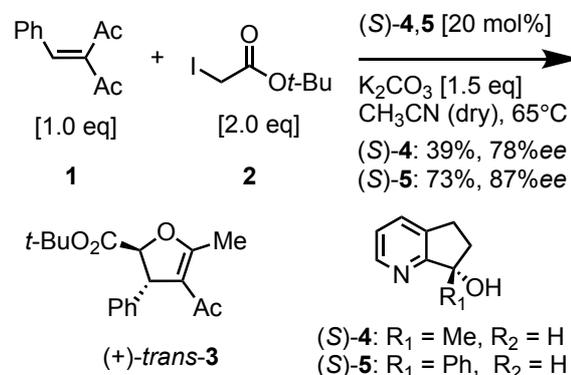
クリック反応の一種として歪み促進型アジド-アルキン環化付加反応 (Strain-promoted alkyne-azide cycloaddition, SPAAC) が知られている。我々は、架橋鎖に歪んだ1,3-ジインを有する[8]パラシクロファジイン **1** が SPAAC の優れた基質になると考え、**1** に対するアジドの環化付加反応を無触媒条件で検討した。その結果、PhN₃, BnN₃ いずれも室温で環化付加反応が進行し、高収率かつ位置選択的にトリアゾール **2** を与えることを見いだした。これらの結果から、歪んだ[8]パラシクロファジイン **1** が当初想定した通り、SPAAC の優れた基質となることを初めて明らかにした。



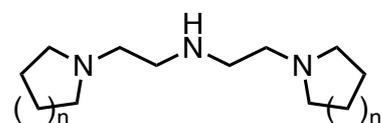
(2) ピリジリアルカノール触媒を用いた2,3-ジヒドロフランの不斉合成

縮環ピリジリアルカノール触媒存在下、アセチル基を持つ電子不足アルケン **1** を基質とし、ヨード酢酸エステル **2** と反応させることで、選択的に *trans*-2,3-ジヒドロフラン誘導体 **3** を合成した。メチル基を持つ第3級縮環ピリジリアルカノール触媒(S)-**4** を用いると、78% *ee* の良好な立体選択性で(+)-*trans*-2,3-ジヒドロフラン誘導体(+)-**3** が得られた。また、フェニル基を持つ触媒(S)-**4** を用いると、収率、エナンチオ選択性が共に大きく向上し、(+)-**3** を73%収率、87% *ee* で与えた。これらの結果から、縮環ピリジリアルカノール触媒はジヒドロフラン誘導体の不斉合成に有用であり、*trans*-**3** のエナンチオ選択性を支配する主な立体的因子

であることが明らかになった。

(3) ジエチレントリアミン溶液を吸収液とするCO₂吸収・放散性能測定とその評価

地球温暖化対策として CO₂ 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 (DETAs) 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。高効率な CO₂ 分離回収を目的として、今回、両端に5~7員環を有するトリアミン誘導体 **1a-c** をエチレングリコール (EG) に溶解させ、CO₂ 吸収放散性能の評価を行った。13%CO₂ を含む模擬排ガスからのモル CO₂ 吸収量を測定した結果、トリアミン **1a-c** の EG 溶液はいずれも優れた CO₂ 吸収性能を発揮した。特に **1a** の EG 溶液 (**1a-EG**) では **1a** の純液体と比べて吸収量が約3倍に達した。また、CO₂ 放散に伴うアミンの再生率も最大87%と、純液体に準ずる良好な値を示し、CO₂ 吸収液としての優れた性能を明らかにした。



1a: n = 1; **1b**: n = 2; **1c**: n = 3

研究業績

● 国際学会発表

1. “Efficient CO₂ Capture and Release from Simulated Combustion Exhaust Gas Using Neat Liquid Amines and Their Ethylene Glycol Solutions”
N. Kanomata, R. Hori
MRM2023/IUMRS-ICA2023 Grand Meeting in Kyoto, December 2023.

● 国内学会発表

1. 菅原 翼・鹿又 宣弘, 「2つの架橋鎖を有する光学活性な[10][10]パラピリジノファンの合成とその性質」, 日本化学会第104春季年会, 船橋, 2024年3月.
2. 吉川 初・鎌田 祐輝・菅原 翼・鹿又 宣弘, 「無触媒条件下における[8]パラシクロファジインとアジドの歪み促進型クリック反応」, 日本化学会第104春季年会, 船橋, 2024年3月.
3. 佐藤 恵・鎌田 祐輝・鹿又 宣弘, 「ピリジルアルカノール触媒を用いた trans-2,3-ジヒドロフラン誘導体の不斉合成」, 日本化学会第104春季年会, 船橋, 2024年3月.
4. 杉山 蒼・鹿又 宣弘, 「Bis(1-indanyl)amine 四級アンモニウム塩の合成とその相間移動触媒機能」, 日本化学会第104春季年会, 船橋, 2024年3月.
5. 清水 成巳・鎌田 祐輝・鹿又 宣弘, 「第三級ピリジルアルカノール触媒の不斉シクロプロパン化反応における溶媒効果」, 日本化学会第104春季年会, 船橋, 2024年3月.
6. 池田 由茉・堀 莉里花・鹿又 宣弘, 「ジエチレントリアミン・イオン液体混合吸収液を用いる CO₂ 吸収・放散性能評価」, 日本化学会第104春季年会, 船橋, 2024年3月.
7. 吉川初・鹿又宣弘, 「架橋鎖に歪みを有するパラシクロファジインとアジドの環化付加反応」, 第85回有機合成化学協会関東支部シンポジウム-新潟シンポジウム-, 新潟, 2023年11月.
8. 堀莉里花・千賀菜央・鹿又宣弘, 「燃焼排気ガスからの効率的な CO₂ 回収を指向したアミン吸収液の開発とその性能評価」, 第52回複素環化学討論会, 仙台, 2023年10月.
9. 鎌田祐輝・清水成巳・鹿又宣弘, 「電子不足アルケンの不斉シクロプロパン化におけるピリジニウムイリド触媒の立体選択性」, 第52回複素環化学討論会, 仙台, 2023年10月.
10. 池田由茉・堀莉里花・鹿又宣弘, 「燃焼排ガスからの効率的な CO₂ 回収を目指したジエチレントリアミン・イオン液体混合吸収液の性能評価」, 第52回複素環化学討論会, 仙台, 2023年10月.
11. 菅原翼, 鹿又宣弘, 「2つの架橋鎖を有する光学活性な[10][10]パラピリジノファンの合成と円二色性」, モレキュラー・キラリティー2023, 札幌, 2023年6月.
12. 鎌田祐輝, 清水成巳, 鹿又宣弘, 「不斉シクロプロパン化における第3級ピリジルアルカノール触媒の機能評価」, モレキュラー・キラリティー2023, 札幌, 2023年6月.

● 招待・依頼講演

1. 「成り行きに任せる有機化学 面不斉と中心不斉の立体制御とその応用」, 九州大学先導物質化学研究所・有機化学講演会, 九州大学理学府講演会, 2024年1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**

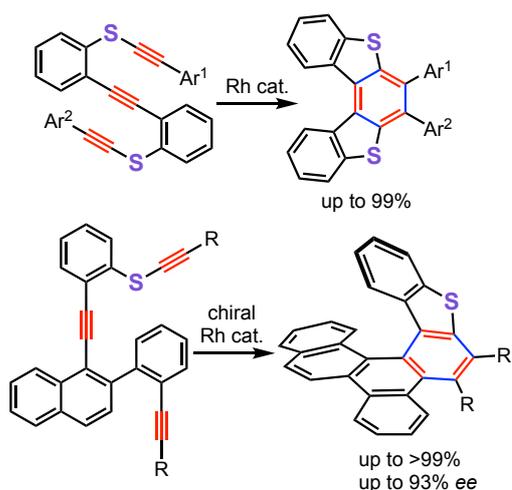
1. 特定課題研究助成費 (研究基盤形成), 「高次対称構造を有する含窒素シクロフエーンの触媒機能探索」 (研究代表者)

反応有機化学研究室（柴田研究室）

研究レビュー

(1) Rh 触媒を用いた分子内[2+2+2]付加環化によるジチア[5]ヘリセンおよびキラルチア[6]ヘリセンの不斉合成

硫黄架橋 1,6-ジイン部位を有するトリイン類を、カチオン性 Rh 触媒により分子内[2+2+2]付加環化させることにより、ジチア[5]ヘリセン、およびらせん不斉チア[6]ヘリセンを高収率で合成した。(S)-SEGPHOS をキラル配位子として用いることで、チア[6]ヘリセンを高いエナンチオマー過剰率で P 体の異性体を得ることができた。この手法は[2+2+2]付加環化によるチアヘリセン合成の最初の例であり、アザ[6]ヘリセンの不斉合成にも利用可能である。

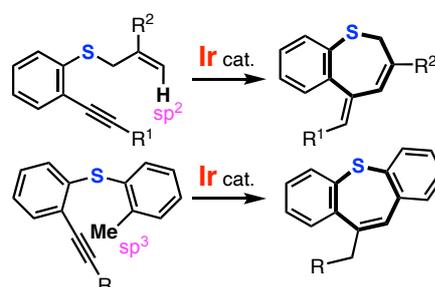


1. *J. Org. Chem.*, **2023**, *88*, 7615.

(2) イリジウム触媒によるスルフィドを配向基として用いるビニル位 sp^2 およびベンジル位 sp^3 C-H 活性化

硫黄を含む7員および8員環を構築するために、スルフィドを配向基として用いたビニル位の sp^2 、ならびにベンジル位の sp^3 の C-H 活性化を起点とする Ir 触媒による合成変換を見いだした。アリル2-アルキニルフェニルスルフィドは、収率30~95%でジヒドロベンゾチエピンに変

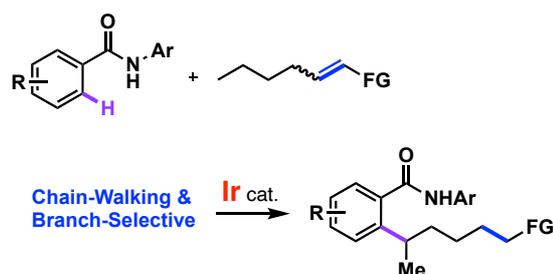
換され、2-アルキニルアリル2-トリルスルフィドは、環化後に二重結合異性化が進行し、収率57~95%でジベンゾ[*b,f*]チエピンに変換された。いずれの反応においても、Ir 触媒とスルフィド部位の組み合わせが、環化のために必須であり、酸素配向基、あるいは Rh 触媒を用いた際には、本反応は全く進行しない。



2. *Chem. Eur. J.*, **2023**, *29*, e202300255.

(3) Ir 触媒を用いたベンズアニリドによる内部アルケンの遠隔位分岐選択的ヒドロアリール化

C-H 活性化と二重結合の連続異性化の協同戦略を用いることにより、アミドを配向基とした芳香族化合物のオルト位 C-H アルキル化生成物として分岐型異性体を選択的に得た。この選択性を達成するためには、カチオン性 Ir 触媒とフェロセンの 1,1' 位に亜ホスホン酸エステル部位を有する二座配位子の組み合わせが重要である。本反応により様々な置換基や複数の官能基を有する複雑な分子の簡便合成が可能である。



3. *Org. Lett.*, **2023**, *25*, 5197.

研究業績

• 原著論文

1. 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.*, **88**, 7703-7711 (2023). DOI: 10.1021/acs.joc.2c02466
2. T. Iwaki, H. Marumo, M. Ito, T. Shibata, “Sulfide-Directed Ir-Catalyzed Vinylic sp^2 and Benzylic sp^3 C–H Activation for the Construction of Sulfur-Containing Medium-Ring System”, *Chem. Eur. J.*, **2023**, 29, e202300255 (2023). DOI: 10.1002/chem.202300255
3. K. H. N. Tang, R. Tokutake, M. Ito, T. Shibata, “Ir-Catalyzed Distal Branch-Selective Hydroarylation of Unactivated Internal Alkenes with Benzanilides via C–H Activation along with Consecutive Isomerization”, *Org. Lett.*, **25**, 5197-5202 (2023). DOI: 10.1021/acs.orglett.3c01619

• 招待講演

1. “Marriage” of C–H activation and chain-walking: Ir-catalyzed distal hydroarylation with linear/branch selectivity”
10th International Symposium Catalysis and Fine Chemicals (C&FC 2023), 東京都立大学 (日本)、2023 年 12 月.

• 国際会議

1. “Marriage” of C–H Activation and Chain-Walking: Ir-Catalyzed Hydroarylation for the Remote Functionalization”
22nd European Symposium on Organic Chemistry, Ghent (Belgium), 2023 年 7 月.
2. “Ir-Catalyzed Transformations Initiated by C–H Activation Using Nitrogen- or Sulfur-Containing Substrates”
21st International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Toward Organic Synthesis (OMCO 2023), Vancouver, (Canada), 2023 年 7 月.

• 受賞

1. “Ir-Catalyzed transformations initiated by C–H activation using sulfur-containing substrates” Haru Marumo,
Outstanding Young Oral Prize at 10th International Symposium Catalysis and Fine Chemicals (C&FC 2023), 東京都立大学 (日本)、2023 年 12 月.

- 競争的資金

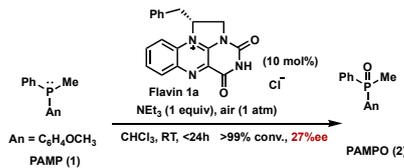
1. 文部科学省科学研究補助金 萌芽的研究「ヘテロ芳香環の $\pi-\pi$ 相互作用を基軸とする軸不斉円偏光発光分子の創製」柴田 高範(代表)
2. 内藤記念科学奨励金「非平面 π 共役系を有する含窒素多環式化合物の短工程合成と光物性評価」柴田 高範(代表)
3. 東京応化科学技術振興財団 「国際交流助成」柴田 高範

生物有機化学研究室 (山本研究室)

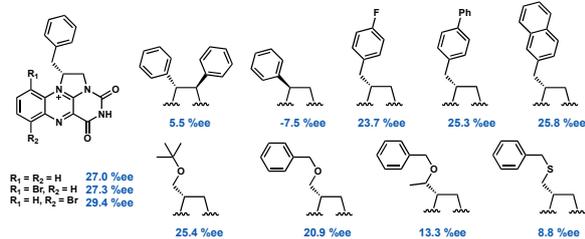
研究レビュー

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

山本研では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系を確立した(最高 27%ee)。また、反応機構解明を検討した結果、反応にはリン中心の立体反転と保持を伴う二つの経路が平行して起こることを立証した。

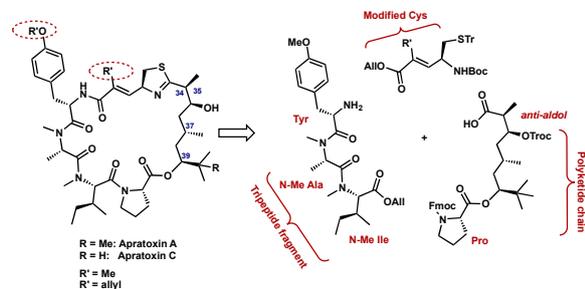


本年度は立体選択性の向上を目指し、フラビン誘導体 11 種と基質 6 種について構造—立体選択性相関の検討を計画した。これらの合成は完了したものの、HPLC の不調などで解析ができたのは前者のみであった。また、今回解析した誘導体構造による立体選択性は僅かに向上するに留まった。現在、基質の検討および反応条件に関して再検討中である。



(2) Synthesis of Apratoxin Derivatives.

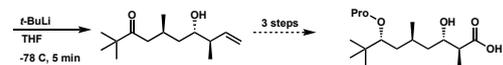
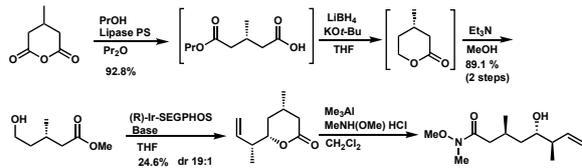
昨年度から中尾研との共同研究により天然物 Apratoxin A を基盤とする分子プローブの合成を開始した。



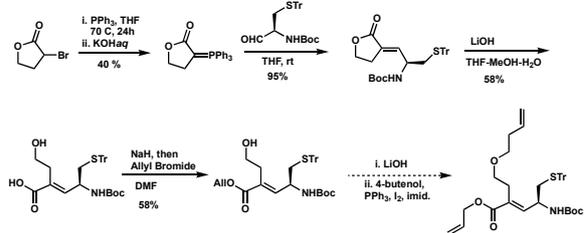
天然物の R' の位置のメチル基をアリール基とした誘導体を合成した後、アリールアジドとのクロスメタセシス反応でアジド基を導入す

る計画である。天然物は上図の 3 つのフラグメント部位より合成することとした。

まず、ポリケチド部位の合成に関してはグルタル酸無水物からリパーゼによる非対称化、脱水素的アリール化を経て 3 つの不斉中心を一気に構築した後、Weinreb アミドを経由する *t*-ブチル化まで完了した。この後、不斉還元を含む 3 段階で合成を達成する。

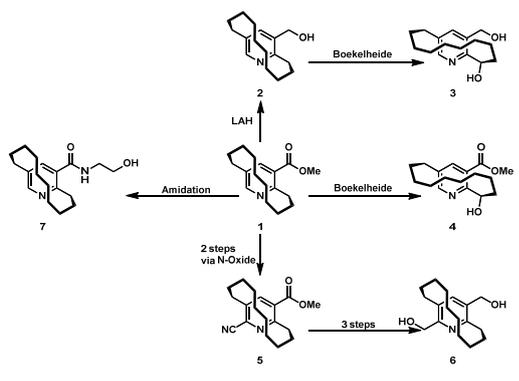


また、システイン誘導体部位の合成については、天然型のものとは既知経路に従い 5 段階相収率 8.4% で完了した。また、オレフィン導入型の物については最終段階のみを残す中間体までの合成を確立した。



(2) Pyridinophane derivatives

面不斉ピリジノファンは鹿又研で開発された一連の化合物であり、面不斉配位子や触媒として活用されてきた。一方、先行研究によりピリジノファン誘導体が血管新生阻害活性を持つことが明らかされていたが、水溶性などの課題があった。このような背景から、上記の生理活性および水溶性の向上を目指した探索研究に取り組んだ。その結果、以下の 6 種の化合物合成を達成した。副産物である二量体をコントロールを含む 8 化合物について、生理活性を確認している。



研究業績

- 学会発表

○Kana Yamamoto・Ruiqi Zhu・Ziying Jin・Masahiro Kobayashi 「Towards a new pathway to P-chirogenic compounds: asymmetric oxidation of phosphines」
Tateshina Conference, Chino-shi, Nagano, June 23-25, 2023.

○Kana Yamamoto・Ruiqi Zhu・Ziying Jin・Masahiro Kobayashi 「Understanding the Mechanism: Exploring Catalytic Asymmetric Phosphine Oxidation」
Gordon Research Conference, Organic Reactions and Processes, Bryant University, Smithfield, RI, July 16-21, 2023.

○武村俊志・Ruiqi Zhu・Ziying Jin・小林将大・山本佳奈 「P-キラル化合物の合成に向けた、リン不斉酸化反応の開発」
第123回有機合成シンポジウム, 早稲田大学 11/7-11/8, 2023.

- 競争的資金

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)

- 学内研究助成

特定課題(研究基盤形成) 「不斉酸化による動的速度論的光学分割を伴う、新規リン不斉中心構築法の開発」(代表)

特定課題(科研費連動 研究継続支援 Q07) 「フラビン誘導体を触媒とする、リンの不斉酸化反応の開発」(代表)

研究レビュー

(1)発光性ジボロン酸による D-グルコースのセンシング

発光性のナフタレンボロン酸を有する 2 種類のジボロン酸(Fig. 1)を合成し、D-glucoseに対する反応性の評価を行った。pH 9.0において、ジボロン酸 **1, 2** にD-glucoseを添加したとき、蛍光スペクトルに大きな変化は見られなかった。しかし、 γ -シクロデキストリン(γ -CyD)の存在下では、ジボロン酸 **2** の場合には、ナフタレン部位のエキシマ形成に起因すると考えられる顕著な変化が見られた。また、この場合、ジボロン酸 **2** はD-glucoseと1:1で反応していることがわかった。ジボロン酸 **2** によるD-glucoseの検出限界(LOD) と定量限界(LOQ)は、それぞれ0.33 mM, 1.10 mMであった。ジボロン酸 **2** は γ -CyD内で、おそらく分子間二量体を形成しており、D-glucoseと1:1で反応することにより π - π スタッキングが解消し、蛍光が消光すると予想される。

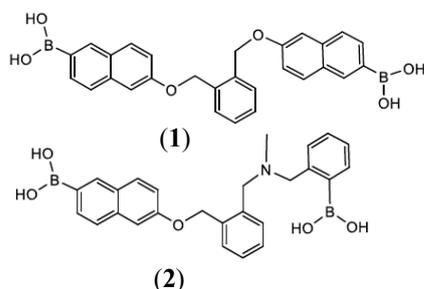


Fig. 1 Structures of the synthesized complexes

(2)ピピリジンジオール配位子を有する発光性 Ir(III)錯体の Al(III)に対する反応性

当研究室の先行研究において、 $[\text{Ir}^{\text{III}}(\text{ppy})_2(\text{bpydL})](\text{ppy})$ (ppy: 2-phenylpyridine, bpydL: 2,2'-bipyridine-3,3'-diol) (ppy 錯体)は、bpydL 部位で Al^{3+} と選択的に反応し、7 員環構造を形成することにより発光強度が顕著に変化することが示された。 Al^{3+} との反応性は bpydL 部位の二面角(Fig. 2)の大きさが大きいほど高い傾向があったため、C^N 配位子部位により大きな配位子を導入した錯体(Fig. 2)を合成し、反応性を評価した。

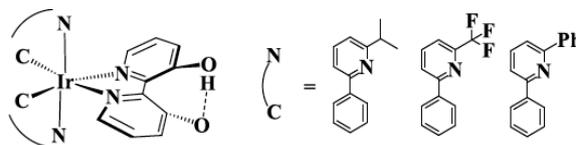


Fig. 2 Structures of the synthesized complexes

いずれの錯体も、 Al^{3+} の添加に伴い発光強度が大きく変化したため、LOD と LOQ を算出した。かさ高い置換基の導入により予想通り bpydL の二面角の大きさは大きくなったが、立体配座が反転し、反応性の向上は見られず、またこれまでの錯体と異なり Al^{3+} に対してターンオフの変化を示した。これらのことは、反応性が最大となる適切な二面角があることを示唆する。

(3)Aza-Crown 部位をもつ配位子を有する Pt(II)錯体による金属イオンのセンシング

Fig. 3に示す12種類の新規白金(II)錯体を合成し、種々の金属イオンに対する反応性を分光学的手段によって評価した。

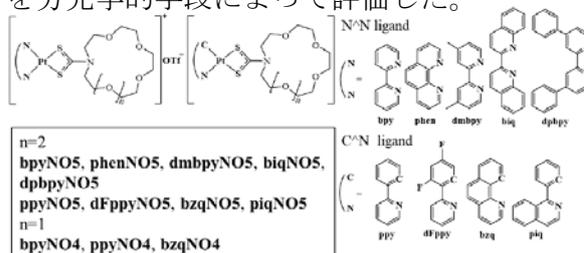
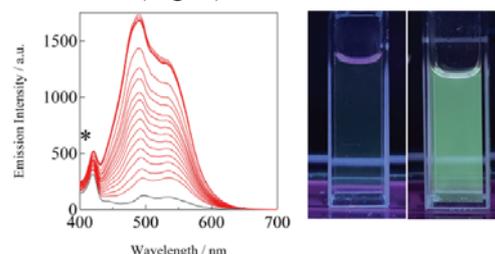


Fig. 3. Structures of the synthesized complexes

いずれの錯体も包摂により、数 μM の Pb^{2+} を検出可能であった。bpyNO5は Pb^{2+} と1:1で反応し、ppyNO5は2:1で反応していることがわかった。また、これらの錯体のうち、ppyNO5のみ Pb^{2+} との反応により発光強度が増大するとともに、緑黄色に発光することがわかった (Fig. 4)。

Fig. 4 Emission spectra of ppyNO5 (10 μM , in acetonitrile, $\lambda_{\text{ex}}=374$ nm, under Argon) with various amount of Pb^{2+} (0–200 μM), and emission color before and after the reaction with Pb^{2+} under 365 nm UV light irradiation. (*散乱光のピーク)

研究業績

・ 原著論文

“Influence of Phosphate Buffer on the Reactions of 3-Nitrophenylboronic Acid with Alizarin Red S”

Keiju Imaminato, Daisuke Kusuyama, Shota Suzuki, Tomoaki Sugaya, and Koji Ishihara, *ChemistrySelect*, **8**, e202302600 (2023).

“Detailed Reaction Mechanism of Anthracene-Bridged bis-(3-Pyridiniumboronic Acid) Chemosensor with D-Glucose”

Rei Tanaka, Keigo Matsuo, Shota Suzuki, Gento Mikami, Yota Suzuki, Tomoaki Sugaya, Satoshi Iwatsuki, Masahiko Inamo, and Koji Ishihara, *ChemistrySelect*, **9**, e202304924 (2024).

“Reactivity and detailed reaction mechanism of quasi-tetrahedral *o*-azophenylboronic acid”

Azusa Kuroda, Yota Suzuki, Yoshihisa Shintani, Tomoaki Sugaya, and Koji Ishihara, *Int. J. Chem. Kinet.*, in press.

・ 国内学会発表

1. “カチノン系化合物とコカインの識別を指向した呈色試験法の検討”

○祖父江ゆき香, 保戸田滉樹, 石井歩, 日下部幸祐, 大田隼, 高橋瑠里子, 加藤範行, 菅谷知明, 石原浩二, 日本分析化学会第 72 年会, 2023 年 9 月 (ポスター発表)

2. “条件生成定数の大きいピナンジオールとボロン酸の反応・反応機構”

○渡辺翔太, 村上理子, 菅谷知明, 石原浩二, 日本分析化学会第 72 年会, 2023 年 9 月 (ポスター発表)

3. “検出場として Aza-crown ether 部位をもつジチオカルバミン酸配位子を有する Pt(II)錯体の合成と金属イオンとの反応性”

○山本りか, 菅谷知明, 石原浩二, 第 73 錯体化学討論会, 2023 年 9 月 (ポスター発表)

4. “フェニルピリジン誘導体およびビピリジンジオールを配位子とする Ir(III)錯体の Al³⁺に対する反応性と発光特性の評価”

○古市紫野, 菅谷知明, 石原浩二, 第 73 錯体化学討論会, 2023 年 9 月 (ポスター発表)

- ・ **学内研究助成**

1. 特定課題「異なるボロン酸を有するジボロン酸による単糖類のセンシング」
(石原浩二, 令和5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

N_2 を架橋配位子に持つオキソアセタト架橋ルテニウム三核錯体三量体および四量体の合成と性質

逆供与性の強い CO が配位したオキソアセタト架橋 Ru 三核錯体($[Ru_3O(CH_3CO_2)_6(CO)(L)_2]$)は、単離状態において骨格の酸化状態が $[Ru_3(III,III,II)]$ となり、錯体全体は無電荷となる。CO と等電子である、 N_2 が配位した Ru 三核錯体($[Ru_3O(CH_3CO_2)_6(N_2)(L)_2]$)は、 1H NMR において常磁性シフトを示すこと、赤外吸収スペクトルのピーク位置が N_2 のピーク位置に近かったことから、 N_2 配位子は N_2^- と N_2 の中間の状態で配位し、Ru 三核骨格は $[Ru_3(III,III,III)]$ と $[Ru_3(III,III,II)]$ の中間の状態であると考えられる。

N_2 を架橋配位子として持つオキソアセタト架橋ルテニウム三核錯体の二量体は、Ru 三核錯体の N_2 錯体と溶媒配位錯体の反応から得られ、Ru- N_2 間距離が異なる非対称な直線構造であることが分かっており、二量体において左右のユニットの配位子が異なる場合、 N_2 錯体と溶媒配位錯体の配位子を逆にして合成して得られる二量体は互いに異性体となる。また、 N_2 由来骨格側の配位子の方が溶媒由来骨格側の配位子より電子供与性の場合においては一電子還元状態の $\nu(N=N)$ ピークが観測されなかった。

本研究では末端配位子にピリジンを持つ N_2 架橋オキソアセタト架橋 Ru 三核錯体の三量体及び四量体(図 1)について各 2 種の異性体の合計 4 種の錯体を合成し、その性質を 1H NMR, CV, 電解 IR スペクトルより検討した。

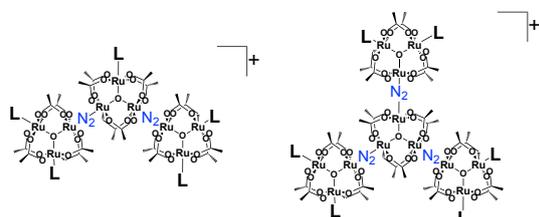


図 1 三量体および四量体の構造。

三量体は ① $[Ru_3O(CH_3CO_2)_6(N_2)(py)_2]$ と $[Ru_3O(CH_3CO_2)_6(py)(solv)_2]^+$, ② $[Ru_3O(CH_3CO_2)_6(N_2)_2(py)_2]^-$ と $[Ru_3O(CH_3CO_2)_6(py)_2(solv)]^+$ の 2 つの組み合わせで反応させることにより、四量体は ③ $[Ru_3O(CH_3CO_2)_6(N_2)(py)_2]$ と $[Ru_3O(CH_3CO_2)_6(solv)_3]^+$, ④ $[Ru_3O(CH_3CO_2)_6(N_2)_3]^{2-}$ と $[Ru_3O(CH_3CO_2)_6(py)_2(solv)]^+$ の 2 つの組み合

わせで反応させることにより合成を行った。

1H NMR より、三量体及び四量体ともに、2 種類の組み合わせで合成した錯体は互いに異性体であり相互変換も起こらなかった。CV 測定(図 2)において、4 種すべての錯体とも単離状態から二段階に外側骨格、内側骨格の順に還元反応が起こっていた。さらに次の還元過程 (1.5 V 付近) では、中心骨格が溶媒配位子由来のときは一段階、 N_2 錯体由来のときは二段階に進行することが確認できた。図 3 に四量体の電解 IR スペクトルを示す。 $\nu(N=N)$ のシフトは二量体と同様に単純ではないシフトを示した。還元による $\nu(N=N)$ のシフトは 2 つの異性体について同様な傾向であったが、二量体の場合と同様にそのピーク強度に差がみられた。特に三量体の二電子還元、及び四量体の三電子還元状態において中央骨格が N_2 錯体由来の異性体のピーク強度が著しく小さくなっていった。

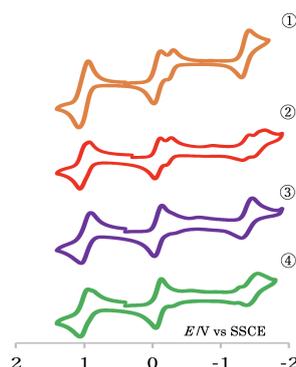


図 2 三量体および四量体の CV.

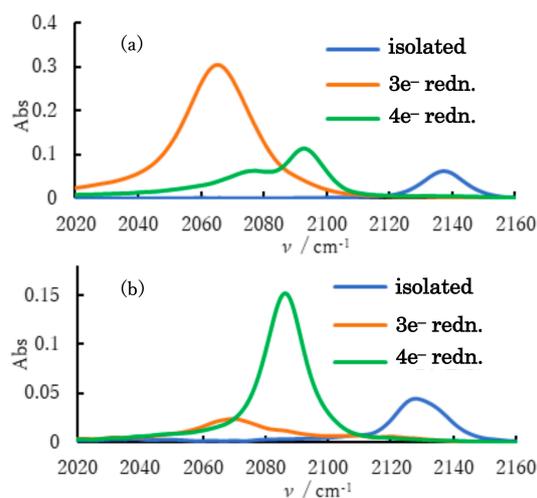


図 3 四量体③および④の電解 IR スペクトル。

研究業績

- 国内学会発表

1. 「N₂ を架橋配位に持つオキソアセタト架橋ルテニウム三核錯体三量体および四量体の合成と性質」

山口 正・高橋 遼, 錯体化学会第 73 回討論会

研究レビュー

(1) ハイブリッド型希土類アップコンバージョン粒子の創製

希土類アップコンバージョン (UC) 材料の発光は、効率が著しく低く (1%程度)、励起光源に強いレーザー光が必要であるなど、その応用には多くの課題がある。本研究室では、微弱な近赤外照射による UC 発光の発現と高輝度化を目指し、有機色素の高い吸収能を利用した色素増感型コアシェルナノ粒子の開発と光エネルギー変換系へ応用を進めている (*Adv. Photon. Res.* 2023)。結晶構造・サイズおよびエネルギー緩和過程の最適化により UC 発光の高効率化 (発光効率 > 5%) および発光色 (波長) の制御に成功した (図 1)。さらに UC ナノ粒子を用いた高い可視光透過性を有する薄膜形成手法を確立した (図 2)。既存の太陽電池や人工光合成などへ適用した結果、近赤外領域の太陽光利用効率が飛躍的に向上する結果が得られた (*In Review*)。

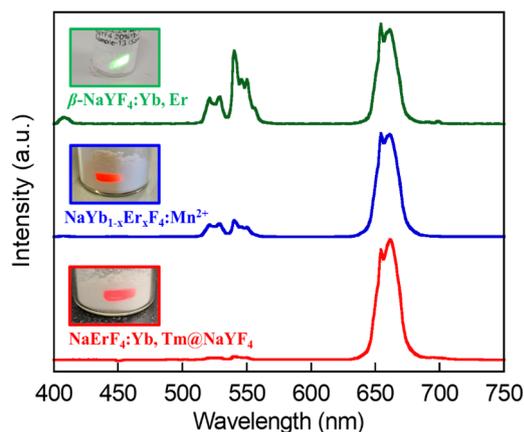


図 1 UC ナノ粒子の発光色制御

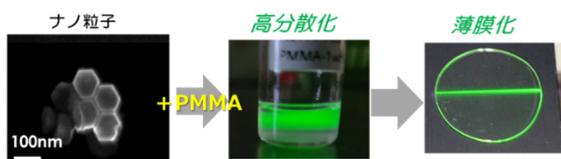


図 2 UC ナノ粒子を用いた透明薄膜の作製 (近赤外光 (980nm) 照射下)

(2) 一次元らせんペロブスカイト結晶薄膜の構造制御と円偏光検出

円偏光や直線偏光の検出は、物体の複屈折や応力を可視化する技術として近年高い注目を集めている。これまでに、有機キラル分子とハロゲン化鉛ペロブスカイトの融合による一次元らせん構造の形成とデバイス化に成功し、円偏光の直接検出を実現した (*Science. Adv.* 2020)。本系の特異的な円偏光検出特性は、有機キラル分子により促された構造全体のキラリティと重原子イオンからなる大きなスピン軌道相互作用に由来するものと考えられるが、そのメカニズムについては不明瞭な点が多く、制御には至っていない。そこで、有機キラル分子および重原子が一次元らせん構造とキラル光学特性に及ぼす効果について検討をおこなった。Pb と I からなる一次元鎖のらせんピッチを有機キラル分子の置換基位置により制御し、4000 mdeg を超える強い円偏光吸収特性を促すことに成功した (図 3)。さらに、Bi³⁺を添加することで、Pb-I からなる一次元らせん構造に由来する電子状態を変化させ、可視領域での円偏光吸収感度を可視領域まで拡張することに成功した (*In Review*)。第一原理計算によるメカニズム解明にも着手した。

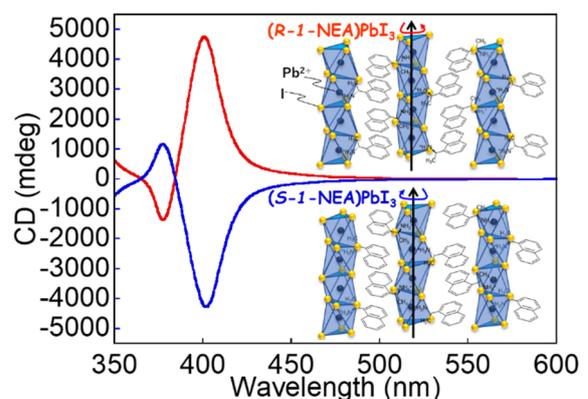


図 3 一次元らせんペロブスカイトの構造と円偏光吸収スペクトル

研究業績

●原著論文

- [1] N. Mihara, A. Machida, Y. Takeda, T. Shiga, A. Ishii, M. Nihei, “Formation and Growth of Atomic Scale Seeds of Au Nanoparticle in the Nanospace of an Organic Cage Molecule”, *Chem. Eur. J.*, 29, e202302604 (2023).
- [2] E. Tanaka, G. M. Kim, M. R. Maciejczyk, A. Ishii, G. S. Nichol, T. Miyasaka, and Neil Robertson, "A low-symmetry monothiatruxene-based hole transport material for planar n-i-p perovskite solar cells with 18.9% efficiency", *J. Mater. Chem. C*, 11, 8214–822 (2023).
- [3] A. Ishii*, T. Miyasaka, “Up-converting near-infrared light detection in lead halide perovskite with core/shell lanthanide nanoparticles”, *Adv. Photon. Res.* 4, 2200222 (2023).

●学会発表

<2024年第71回応用物理学会 春季学術講演会, 東京都市大学, 2024年3月>

- [1] 山田 知英, 木下 雄介, 志賀 拓也, 二瓶 雅之, 石井 あゆみ,
“一次元らせんMnペロブスカイト結晶の合成と光・磁気特性”
- [2] 鈴木ひかり, 木下雄介, 石井あゆみ
“一次元らせんペロブスカイト結晶薄膜のキラル構造と光学特性の制御”
- [3] 小松崎涼太, 溝口隆介, 木下雄介, 石井あゆみ
“希土類系アップコンバージョンを利用した近赤外光照射による光異性化反応”
<日本化学会 第104春季年会 (2024), 日本大学理工学部 船橋キャンパス, 2024年3月>
- [4] 能登 瑞樹, 山田 知英, 石井 あゆみ
“希土類イオンによるハロゲン化鉛ペロブスカイト単結晶の発光制御”
- [5] 溝口 隆介, Truptimayee Behera, 小松崎 涼太, 石井 あゆみ
“ハイブリッド型希土類アップコンバージョン粒子の合成と発光波長制御”

<錯体化学会 第73回討論会, 水戸市民会館, 2023年9月>

- [6] 山田知英, 木下雄介, 石井あゆみ
“一次元らせんMnペロブスカイトの合成とキラル光学特性”
- <第34回配位化合物の光化学討論会, 山梨大学甲府西キャンパス, 2023年8月>
- [7] 能登瑞樹, 曾根涼平, 山田知英, 木下雄介, 石井あゆみ
“一次元らせん構造を有するペロブスカイト単結晶の作製とキラル光学特性”
 - [8] 溝口隆介, 小松崎涼太, 木下雄介, 石井あゆみ
“Er 系ハイブリッド型アップコンバージョンナノ粒子の発光色制御”
 - [9] 鈴木ひかり, 深澤敦, 木下雄介, 石井あゆみ
“一次元らせんペロブスカイト結晶薄膜の構造制御とキラル光学特性”

- [10] 太田充紀, 木下雄介, 石井あゆみ
“光触媒の可視光応答に向けた紫外発光アップコンバージョン材料の開発”
<第39回希土類討論会, 札幌コンベンションセンター, 2023年5月>
- [11] 太田充紀, 石井あゆみ
“Nd/Tm ハイブリッド微粒子の合成と紫外光アップコンバージョン “
- [12] 溝口隆介, 石井あゆみ
“Er系ハイブリッド型アップコンバージョンナノ粒子の高輝度化と発光波長制御”
- [13] 能登瑞樹, 石井あゆみ
“酸化チタン/ユウロピウム被覆マイカナノシートの作製と光学特性”
- [14] 深澤 敦, 石井あゆみ
“希土類イオン添加による低次元ペロブスカイト結晶薄膜の構造制御と光電気化学特性”

●招待講演

- [1] “高効率・広帯域な光エネルギー変換を可能とする有機無機ハイブリッドマテリアルの創製” 石井あゆみ, 日本化学会 第104春季年会 (2024) アジア国際シンポジウム—ナノテク・材料化学ディビジョン/資源・エネルギー・地球化学・核化学・放射化学ディビジョン—, 2024年3月
- [2] “一次元らせんマテリアルによるスピン偏極と円偏光検出” 石井あゆみ, 日本化学会 第104春季年会 (2024) ルミネッセンス化学アンサンブル: スピン, 電子, 光子がもたらす未来科学技術, 2024年3月
- [3] “光とスピンを制御する一次元らせんマテリアル” 石井あゆみ, 第6回動的エキシトン 女性研究者支援セミナー, 京都大学 桂キャンパス, 2024年1月
- [4] “有機無機ハイブリッド低次元マテリアルによる光情報検出” 石井あゆみ, 第5回錯体化学会フロンティアセミナー, 2023年12月
- [5] “Photo- and Spin- Functional Devices based on One-dimensional Helical Nanomaterials with Organic-inorganic Hybrid” 石井あゆみ, ナノ学会合同部会シンポジウム, 北九州国際会議場, 2023年11月
- [6] “太陽光広帯域利用に向けたアプローチ: 近赤外光を可視光に変換するアップコンバージョンナノ粒子の開発” 石井あゆみ, 応用電子物性分科会研究例会, 2023年11月
- [7] “近赤外光を可視光に変換するアップコンバージョンナノ粒子の開発” 石井あゆみ, 第13回 CSJ化学フェスタ2023, タワーホール船堀, 2023年10月
- [8] “Light- and Spin-induced Photofunctional Hybrid Materials” Ayumi ISHII, 錯体化学会 第73回討論会シンポジウム[S3-03] Exploring the synergy of advanced complex materials with light and spin: from fundamental understanding to functionality, 水戸市民会館, 2023年9月
- [9] “有機-無機ハイブリッドによる新規光機能性希土類ナノ材料の開発” 石井あゆ

み, 第39回希土類討論会受賞講演, 札幌コンベンションセンター, 2023年5月

●受賞

- [1] 【優秀ポスター賞】 溝口隆介, 第34回配位化合物の光化学討論会
- [2] 【学生講演賞】 深澤 敦, 第39回希土類討論会
- [3] 【日本希土類学会奨励賞（足立賞）】 石井あゆみ, 第39回希土類討論会

●競争的資金

- [1] 国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）CREST「ナノ物質を用いた半導体デバイス構造の活用基盤技術」領域, 「一次元有機無機ハイブリッドらせんナノ物質による近未来光デバイス技術の創出」（研究代表, 2023~2028年度）
- [2] 国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）A-STEP産学共同（育成型）, 「光エネルギー超高効率利用を可能とする有機無機ハイブリッドアップコンバージョン材料の開発」（研究代表, 2023~2025年度）
- [3] 国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）知財活用促進ハイウェイ「円偏光検出技術における光応答波長領域の改善に向けた検討」（研究代表, 2023~2024年度）
- [4] 国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）官民による若手研究者発掘支援事業／共同研究フェーズ「新しい可視光レーザ発振技術の創出に向けたエネルギー変換型発光性ナノ材料の開発」（研究代表, 2021~2026年度）
- [5] 国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）官民による若手研究者発掘支援事業／共同研究フェーズ「可視・近赤外ソーラー水素製造に向けたアップコンバージョン光触媒システムの開発」（研究代表, 2023~2025年度）
- [6] 文部科学省 挑戦的研究（萌芽）「太陽光で駆動する革新的光増幅システムの創製」（研究代表, 2021~2023年度）
- [7] 文部科学省 挑戦的研究（開拓）「光子—光子および電子—光子相関による超分解能の蛍光寿命イメージング顕微鏡」（分担, 2021~2023年度）

研究レビュー

I. SASP 因子を産生する老化細胞を選択的に死滅させるスクリーニング法の開発:本研究では、正常な細胞には作用せず老化細胞を特異的に除去する化合物の探索のため、SASP 産生(遺伝子発現)を可視化できる細胞を下記の方法で樹立する。まず SASP 因子の一種であるインターロイキン 8(IL-8)のプロモーター領域をクローニングし、緑色蛍光タンパク質 EGFP をコードしている遺伝子上流に組み込むことで、レポーター遺伝子 IL-8-EGFP を作製した(図 1)。SV40 で転換したヒト胎児線維芽細胞である IMR-90-SV40 に IL-8-EGFP を導入し、IMR-90-IL-8-EGFP を樹立する。IMR-90-IL-8-EGFP 内で IL-8 が発現される際、外因的に組み込んだ IL-8 プロモーターも同時に認識され EGFP が発現されるようになり、IL-8 の発現を緑色蛍光によって観察可能となる。樹立した細胞の評価としては Tumor Necrosis Factor (TNF) α および DNA 損傷剤 Doxorubicin (DXR) を用いる。TNF α は炎症性サイトカインの 1 種であり、核内転写因子 NF- κ B の活性化を介して IL-8 発現を誘導する。また、DXR による処理は細胞に DNA 損傷を加え、DNA 損傷誘発性老化を誘導する。このため、評価系として TNF α または DXR の添加前後の IMR-90-IL-8-EGFP が示す蛍光輝度を測定することにより、SASP 因子の発現に伴って緑色蛍光を発するかどうかを確認することができる。

はじめに、上記の手法で樹立した IMR-90-IL-8-EGFP を用いて 1 次スクリーニングを行う。DXR によって老化誘導を行い、緑色蛍光を示すようになった IMR-90-IL-8-EGFP に対して、約 7000 種の化合物ライブラリに含まれる化合物を 1 種ずつ 96 well plate で作用させる。添加前後の細胞が示す蛍光輝度を測定し、緑色蛍光を低下させた化合物を第 1 候補化合物として同定する。第 1 候補化合物の中には、①SASP を発現する細胞の炎症シグナルを抑える薬剤、②SASP を発現する細胞に対して毒性を持つ薬剤、③正常細胞及び SASP を発現する細胞に毒性を持つ薬剤が含まれていると考えられ、第 1 候補化合物の中から②の薬剤を同定するため、以下の 2 次スクリーニングを実施する。

2 次スクリーニングは、第 1 候補化合物の中から正常な細胞に毒性を持つ薬剤を取り除くことを目的とする。まず次の手順により恒常的に赤色蛍光を発する細胞を樹立する。CMV プロモ

ーターの下流に赤色蛍光タンパク質である mRFP をコードした遺伝子をレンチウイルスによって IMR-90-SV40 へ導入し、IMR-90-mRFP 細胞を樹立する。IMR-90-mRFP に対して第 1 候補化合物を 1 種ずつ作用させ、赤色蛍光を減少させなかった化合物を第 2 候補化合物として絞る。

3 次スクリーニングでは、複製老化した細胞を用いてスクリーニングを実施する。不死化していないヒト胎児線維芽細胞である WI-38 に対して複製老化誘導を行い、第 2 候補化合物の作用によって老化細胞を除去した細胞を第 3 候補化合物として決定する。

上記の段階的なスクリーニング法により、正常細胞には作用せず、また複製老化及び DNA 損傷誘導老化によって発生した SASP 因子を発現する老化細胞のみを取り除く化合物を同定することを期待しリード化合物を探索する。また、本スクリーニングで使用する化合物ライブラリは、全ての化合物の細胞内分子標的が知られていることから、老化細胞が SASP 因子の発現に関わる情報経路や詳細なメカニズムを解明することができる。同定された化合物の標的であるタンパク質に対する RNA 干渉などを用いることによってその経路が関与するのかが検討し、SASP を示す老化細胞が生存する上で重要とするタンパク質や新規の情報経路を解明する上での基礎研究も同時に行うことができる。本研究で開発するスクリーニング法が初期スクリーニング法として機能するかを評価し、次のステップでは 10 万以上のより大きな化合物ライブラリを用いた化合物スクリーニングに拡張し、医薬品のリード化合物をスクリーニング上で可能であるかを評価する。分裂期特異的 II 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 の構造を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 γ -tubulin 環状複合体 (γ -tubulin ring complex, γ -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(maternal 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。

III 染色体分配制御と発がん機構の解明

(1) 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の崩壊不全が起これば、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 によるジェノタイピ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) 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。

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も不明であった。研究の結果、PP2A 阻害タンパク質 SET が PP2A と Aurora B の活性を前中期から中期にかけて調節することで、染色体整列過程を正常に進行させることが明らかとなった。前中期では SET がセントロメアに局在し、PP2A の活性を阻害することで Aurora B の活性を間接的に維持し、キネトコアのリン酸化を亢進する。しかし中期では、SET はキネトコア間距離の増大を感知してセントロメアから解離する。この解離により、SET は PP2A の活性を上昇させ、キネトコアの脱リン酸化を誘導することで、正確に染色体を整列させる。さらに、SET が多くのがん細胞で過剰に発現していることが知られているが、SET ががん化を亢進する分子機構は不明であった。研究の結果、過剰発現した SET は PP2A 活性を抑制することで Aurora B を過剰に活性化し、染色体の不均等分配と、がんの特徴である染色体不安定性を誘導する。

研究業績 講演

p53 Preservers Centrosome Integrity in Cep169-depleted Cells through the Mitotic Surveillance Pathway: Anju Haeno, Kanako Terada, Midori Ishige, Sohya Yamakawa, Takuya Ootsuka, Taiki Arai, Mone Yamasaki, Soichiro Kumamoto, Reiko Ohki, Yasuhiko Terada
10th International MDM2 Workshop:2023.10.18: National Cancer Center Research Institute (NCCRI), Tokyo, Japan

p53 and ATM/ATR preserves centrosome integrity in Cep169-depleted cells through the

mitotic surveillance pathway: 波江野杏珠, 山崎想子, 荒井太希, 石毛碧, 山川颯也, 寺田加奈子, 大木理恵子, 隈本宗一郎, 寺田泰比古: 日本分子生物学会年会: 46th 2023年 12月7日: 会場: 神奈川県パシフィコ横浜

- **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: (2023年) 令和5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インテグリン結合ペプチドの取得

インテグリンは、細胞の接着や伸展を誘導する細胞膜受容体である。コラーゲン受容体として働くインテグリンとして $\alpha 1\beta 1$, $\alpha 2\beta 1$, $\alpha 10\beta 1$, $\alpha 11\beta 1$ の4つのサブタイプが知られており、これらはコラーゲン3重らせん上の共通のアミノ酸配列と2価金属イオン依存的に結合する。我々は、これらコラーゲン結合性インテグリンサブタイプに対して選択的なリガンドとなるアミノ酸配列の取得を目指している。

酵母内に構築した3重らせん型ランダムペプチドライブラリからの2-hybridスクリーニングによりインテグリン $\alpha 2I$ ドメインに結合する新規のアミノ酸配列を複数取得した。得られた配列を含む3重らせんペプチドを化学合成し、それらの各インテグリンサブタイプに対する親和性を *in vitro* で評価した。その結果、インテグリン $\alpha 2\beta 1$ に選択的に結合するアミノ酸配列を見出した。興味深いことに、この配列を含むペプチドは金属イオン非存在下でもインテグリン $\alpha 2\beta 1$ に結合した。この新規の結合様式は、本ペプチドとインテグリン $\alpha 2I$ ドメインとの共結晶の X 線結晶構造解析からも示された。

（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

コラーゲンは細胞外マトリックスの主要な構成成分であり、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、天然コラーゲン由来の機能性アミノ酸配列を組み込んだ化学合成ペプチドをポリマー化した「人工コラーゲン」を用いて、PC12 細胞の神経様細胞への分化がコラーゲン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。

これまで、インテグリン結合配列を導

入した人工コラーゲン上で、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ること、さらにここに discoidin domain receptor (DDR) 1/2 結合配列を組み込むと、この分化促進がキャンセルされることを明らかにしている。そこで、DDR1 または DDR2 に対する特異的な阻害剤の添加実験を行ったところ、DDR1/2 結合配列の導入による神経分化抑制作用が、DDR1 の活性化により発現することを示す結果を得た。この知見は、コラーゲンが神経分化を正負両方に制御していることを示唆している。

（3）コラーゲン特異的分子シャペロン HSP47 とコラーゲンの共進化について

コラーゲン前駆体であるプロコラーゲンは、小胞体内腔でポリペプチド鎖3本からなる3重らせんを形成する。少なくとも哺乳類ではプロコラーゲン3重らせんは体温で不安定であることが知られており、小胞体に局在する分子シャペロン heat-shock protein 47 (HSP47) による3重らせんの構造安定化を得てはじめて構造形成が達成される。コラーゲンは全ての多細胞動物に存在していることが知られているが、HSP47 についてはそれが明らかになっていない。本研究では生物進化のどの段階で HSP47 が獲得されたのかを推定するための検討を行った。

コラーゲンを模倣した3重らせんペプチドと、門を異にする様々な動物種の HSP47（または HSP47 様タンパク質）の相互作用を酵母 two-hybrid システムおよび *in vitro* 結合法により確かめた。

その結果、HSP47（様タンパク質）とコラーゲン3重らせんとの相互作用は、円口類を含む脊椎動物と尾索動物において検出されたが、頭索動物、棘皮動物（ウニ）、節足動物においては検出できなかった。これらの結果から、HSP47 は頭索動物と分岐後、尾索動物と脊椎動物が分岐する以前に獲得されたことが示唆された。

研究業績など

● 原著論文

1. “A yeast two-hybrid system to obtain triple-helical ligands from combinatorial random peptide libraries”
R. Masuda, K.P.P. Thant, K. Kawahara, H. Oki, T. Kadonosono, Y. Kobayashi, T. Koide
*bioRxiv***2023.11.14.567114.**
2. “A Transparent and Injectable Biomaterial Prepared by Mixing Collagen and Anti-Cancer Platinum Derivatives”
S. F. Ichise, T. Koide
Macromolecular Bioscience, in press.

● 招待・依頼講演

1. 小出隆規
「コラーゲンの構造と機能」
関西眼疾患研究会特別講演, 2023年9月6日.
2. 田中智之, 小出隆規
「研究評価と研究公正を考える」オーガナイザー, パネラー
第96回日本生化学会大会シンポジウム, 2023年10月31日.

● 単行本 (分担執筆)

1. 榎木英介, 田中智之 編著
「あなたの知らない研究グレーの世界」中外医学社, 2023年
第1章1, 2, 8節, 第2章3, 10節, 第3章1, 9節.

● 受賞

1. 柴田晋佑
第60回ペプチド討論会 若手口頭発表賞 (Good Stone Award)
“Discovery of a specific triple-helical ligand for integrin alpha2 beta1 that show metal ion-independent interaction”

● 競争的資金

1. 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C)「機能性アミノ酸配列含有のコラーゲン様「3重らせんペプチド」を用いた脳梗塞治療戦略」(代表: ケレベール オレリアン)
2. 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)
3. 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)
4. 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）「One-bead-2ⁿ-peptides ライブラリからのヘテロキラルな生物活性ペプチド探索法の確立」（代表：小出隆規）
2. 特定課題（科研費連動）「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. 特定課題（研究基盤形成）「プロコラーゲン特異的分子シャペロン HSP47 の機能の起源」（代表：藤井一徳）
4. 特定課題（科研費連動）「コラーゲン分子進化のキャパシターとしての分子シャペロン HSP47」（代表：藤井一徳）
5. 理工学術院総合研究所「奨励研究」「生物活性を有する3重らせんペプチドの酵母内ランダムペプチドライブラリからのスクリーニング」（代表：増田亮）

ケミカルバイオロジー研究室（中尾研究室）

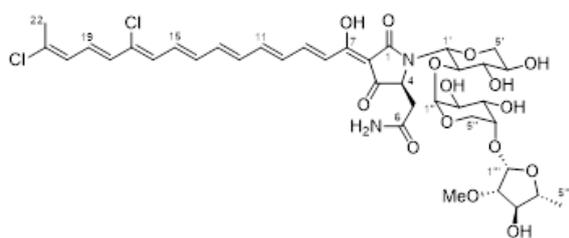
研究レビュー

2022年6月に、研究室が火災からの復旧を果たし、火災発生から1年半のブランクを経て研究活動の再開から1年が経過した。

この間の研究活動について、(1) 海洋生物からの生物活性物質の単離および作用メカニズム解析、(2) 食品由来の機能性成分の探索、および(3) AIを基盤とした化学物質の毒性予測システムの開発について報告する。

(1) 海洋生物からの生物活性物質の単離および作用メカニズム解析

対馬産海綿 *Siliquariaspongia japonica* から、新規トリパノソーマ抗原虫活性化合物 aurantoside L を単離・構造決定した。本化合物はリーシュマニア原虫 *Leishmania amazoensis* に対して IC_{50} 0.74 μ M の抗原虫活性を示し、トリパノソーマ原虫 *Trypanosoma congolense* に対する抗原虫活性は 3.0 μ M の濃度では確認されなかった。一方、HeLa および P388 細胞に対する細胞毒性が認められた (IC_{50} 2.4 および 1.1 μ M)。[論文投稿中]



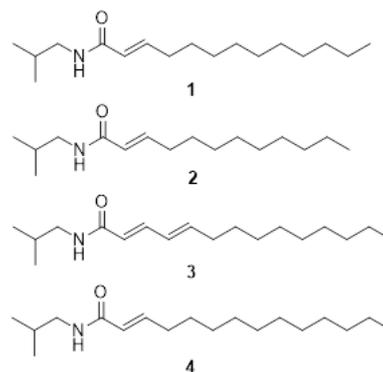
aurantoside L

(2) 食品由来の機能性成分の探索

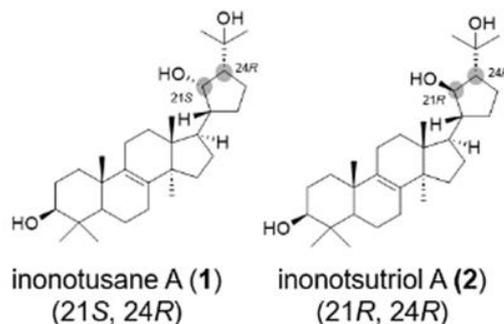
神経幹細胞からの神経細胞分化過程に影響を与える化合物の探索研究の一環として、スクリーニングで活性を示したサンショウ *Zanthoxylum piperitum* (L.) DC. 抽出物から活性本体の単離と構造決定を試み、珍しい奇数炭素鎖からなる新規脂肪酸 1 を含む 4 種類の化合物

(1~4) を単離・構造決定した。

このうち化合物 2 および 4 は、40 μ M の濃度でコントロール比 1.53 倍のアストロサイト分化促進活性を示した。[論文投稿中]

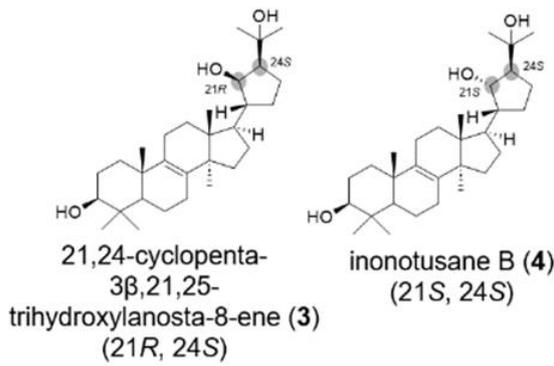


犬膀胱がんオルガノイドモデルを用いた抗がん活性試験において、有望な活性を示した食用キノコチャーガ (*Inonotus obliquus*) から、活性本体の単離および構造決定を試みた。この結果活性本体として 4 種の既知のラノスタン型トリテルペン (1~4) を得た。化合物 1~3 は、10 μ g/mL の濃度で犬膀胱がんオルガノイドモデルにおける細胞の生存率を有意に抑制した。[論文投稿中]

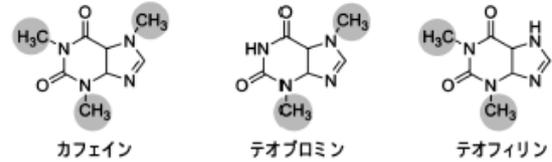


inonotusane A (1)
(21S, 24R)

inonotsutriol A (2)
(21R, 24R)



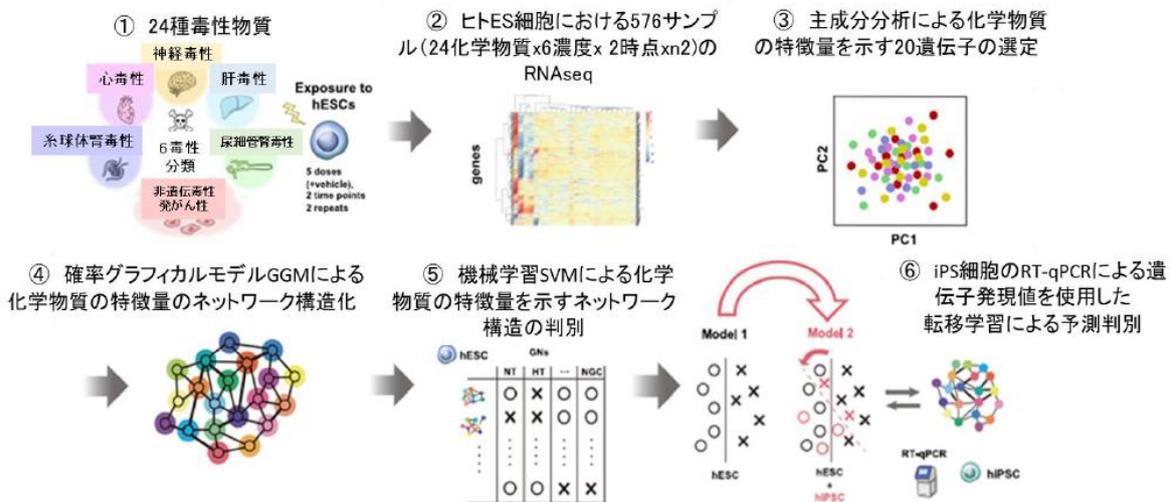
なかった理由をうまく説明する結果でもあった。現在さらに詳細な作用メカニズムの解析を行っている。[国内招待講演 1]



カカオ成分中に含まれるテオブロミンは、カフェイン、テオフィリンと似通った構造を有するキサンチン化合物である。カカオマス中に2%近く含まれる主要成分でありながらも、カフェインとは異なりその機能性についての知見はごく限られたものしかない。そこでテオブロミンの機能性を明らかにすべく、神経細胞分化系における影響を調べたところ、テオブロミンとカフェインをカカオマス中の存在比(10:1)で混合すると、ニューロンへの分化を抑制することを見出した。この活性はそれぞれ単独投与では確認されていないことから、カカオマス中における存在比が機能性の発現に重要であることを示す結果であり、これまでテオブロミンの機能が明らかにされてこ

(3) AIを基盤とした化学物質の毒性予測システムの開発研究

2022年に開発された、AI機械学習による長期毒性予測システム StemPanToxでは、ヒトES/iPS細胞に対して、24種類の化学物質を添加したときの遺伝子ネットワークの変動データ(RNAseq)をもとにAIで学習させた結果、90%以上という高い精度で6種類のカテゴリーへの毒性予測を達成している(下図)。このアルゴリズムを改変して、毒性カテゴリーを7つに増やし、さらに高精度での予測を達成すべく、本システム開発者との共同研究のもと、次世代の予測システムの開発を行っている。[原著論文3、競争的資金6]



論文・総説・その他

●原著論文

1. Ghosh, J.; Akiyama, Y.; Haraguchi, Y.; Yamanaka, K.; Asahi, T.; Nakao, Y.; Shimizu, T. Proliferation of mammalian cells with *Chlorococcum littorale* algal compounds without serum support. *Biotechnol Progress*, 40, (2024). DOI10.1002/btpr.3402
2. Ghosh, J.; Haraguchi, Y.; Asahi, T.; Nakao, Y.; Shimizu, T. Muscle cell proliferation using water-soluble extract from nitrogen-fixing cyanobacteria *Anabaena* sp. PCC 7120 for sustainable cultured meat production. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 682, 316-324, (2023). DOI10.1016/j.bbrc.2023.10.018
3. Otsuka, S.; Qin, X.-Y.; Wang, W.; Ito, T.; Nansai, H.; Abe, K.; Fujibuchi, W.; Nakao, Y.; Sone, H. iGEM as a human iPS cell-based global epigenetic modulation detection assay provides throughput characterization of chemicals affecting DNA methylation. *Sci. Rep.*, 13, 6663, (2023). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-33729-4>

●著書

1. 町田光史、中尾洋一、「海綿における微生物共生系を支えるメカニズムの理解にむけた海洋微生物叢とその二次代謝産物プロファイルの解析」、『未培養微生物研究樹の最新動向』、監修：青柳秀紀、シーエムシー出版、8章、東京、(2023).

●海外招待講演

1. Nakao, Y. “Search for Bioactive Natural Products Affecting Neural Stem Cell Differentiation”, IUPAC/13th International Symposium on Bioorganic Chemistry, シンガポール, 2023年12月20日.

●国内招待講演

1. 中尾洋一、『ココアに含まれるテオブロミンの機能』、第28回 チョコレート・ココア国際栄養シンポジウム、東京、2024年2月9日.

●海外学会発表

1. Oyadomari, Y.; Goto Y.; Suganuma, K.; Kawazu, S.; Becking, L. E.; Fusetani, N.; Nakao, Y. “A New Tetramic Acid Glycoside with Anti-Leishmanial Activity Isolated from a Japanese Marine Sponge *Siliquariaspongia japonica*” 13th International Symposium on Bioorganic Chemistry (ISBOC-13), シンガポール, 2023年12月18日. (poster)
2. Oeda, K.; Suganuma, K.; Nakamura, F.; Nakao, Y. “Anti-trypanosomal Terpenoids from Wild Turmeric, *Curcuma aromatica*” 13th International Symposium on Bioorganic Chemistry (ISBOC-13), シンガポール, 2023年12月18日. (poster)
3. Akizuki, K.; Suganuma, K.; Ito, S.; Takahashi, R.; Nakamura, F.; Kawazu, S.; Nakao, Y. “Structure and Biological Activity of a Novel Alkaloid from the Marine Sponge *Theonella* sp.”, 13th International Symposium on Bioorganic Chemistry (ISBOC-13), シンガポール, 2023年12月18日. (poster)
4. Tse, W. L.; Machida, K.; Shinohara, Y.; Elbadawy, M.; Yamamoto, M.; Usui, T.; Sasaki, K.; and Nakao, Y. Lanostane-type Triterpenes from *Inonotus obliquus* Exert Cytotoxicity against Dog Bladder Cancer Organoids. 31st International Symposium on the Chemistry of Natural Products and the 11th International Congress on Biodiversity, イタリア・ナポリ, 2023年10月18日.
5. Nakamura, F.; Kimura H.; Fusetani, N.; Nakao, Y. “Two Unreported Onnamide Analogs form the Marine Sponge *Theonella conica*”, The 31st International Symposium on the

- Chemistry of Natural Products and the 11th International Congress on Biodiversity, イタリア・ナポリ, 2023年10月18日. (poster)
6. Kamihira R.; Fujii R.; Nakao, Y. "Preparation of chemical probes from marine cyclic peptides" 31st International Symposium on the Chemistry of Natural Products and the 11th International Congress on Biodiversity, イタリア・ナポリ, 2023年10月17日. (poster)
 7. Fujii R.; Nakamura F.; Kamihira R.; Nakao Y. Compounds from green coffee beans regulate post-translational histone modifications. 31st International Symposium on the Chemistry of Natural Products and the 11th International Congress on Biodiversity, イタリア・ナポリ, 2023年10月17日. (poster)
 8. Kamijima, T.; Nakamura, F.; Nakao, Y. Search for Compounds in Japanese Pepper that Have Activity in Regulating Neural Stem Cell Differentiation. 31st International Symposium on the Chemistry of Natural Products and the 11th International Congress on Biodiversity, イタリア・ナポリ, 2023年10月17日. (poster)

●国内学会発表

1. 船木美穂、玉澤理彩、神平梨絵、中村文彬、中尾洋一、『マレーシア産黒コショウより抽出された、神経幹細胞分化調節活性を有する化合物の探索』、第104回日本化学会春季年会、船橋、2024年3月19日。
2. 一藁拓真、喜納惟斗、中村文彬、中尾洋一、『ヒストン修飾調節活性を示すミクロネシア産海綿由来化合物の探索』、第104回日本化学会春季年会、船橋、2024年3月19日。
3. 青柳智也、中村文彬、中尾洋一、『大島新曾根産ドレッジ混獲物からの有用海洋天然化合物の探索』、第104回日本化学会春季年会、船橋、2024年3月18日。
4. 佐藤圭、喜納惟斗、中尾洋一、『鹿児島県産海綿からのヒストン修飾調節活性成分の探索』、第104回日本化学会春季年会、船橋、2024年3月18日。
5. 秋月孝太、菅沼啓輔、伊藤駿、高橋伶奈、中村文彬、河津信一郎、中尾洋一、『大島新曾根産海綿に含まれる新規アルカロイドの構造と生物活性』、第65回天然有機化合物討論会、東京、2023年9月15日。
6. 秋月孝太、藤井怜子、中村文彬、木村宏、中尾洋一、『サフランモドキ *Zephyranthes carinata* に含まれるヒストン修飾調節活性化合物の探索』、第56回天然物化学談話会、筑波、2023年6月30日。
7. 内田拓也、上島朋音、神平梨絵、中尾洋一、『神経幹細胞を用いたオリゴデンドロサイト分化誘導系の検討』、第16回日本エピジェネティクス学会年会、東京、2023年6月20日。
8. 秋月孝太、藤井怜子、中村文彬、木村宏、中尾洋一、『サフランモドキ *Zephyranthes carinata* に含まれるヒストン修飾調節活性化合物の探索』、第16回日本エピジェネティクス研究会年会、東京、2023年6月19日。
9. 神平梨絵、中尾洋一、『海洋天然化合物 kapakahine 類のプローブ化および作用機序の解析』、第15回化学生態学研究会、函館、2023年6月16日。
10. 中村文彬、齋藤紗季、中尾洋一、『マウス神経幹細胞に作用する深海生物由来化合物の探索』、第15回化学生態学研究会、函館、2023年6月16日。

●国内シンポジウム主催

1. 理研 - 早稲田シンポジウム 2023 化学と微生物の接点、東京、2023年6月24日。

●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 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. JSTA-STEP (本格型) 「細胞科学と AI 技術による毒性・機能性効果予測のシステム開発」(研究分担, 令和 5-8 年度)
7. ソルト・サイエンス研究財団 2023 年度研究助成 「アミノ酸ハイブリッド型食塩が発酵食品成分組成・生物活性プロファイルに与える影響に関する研究」(研究代表, 令和 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の増殖開始活性物質の探索」(研究代表, 令和 5-8 年度)

(神平)

1. 早稲田 PoC Fund Program 「ヒストン修飾のシングルセルパネル解析システムの構築と検証」(研究代表, 令和 5 年度)