

領域略称名：中分子戦略

領域番号：2707

平成29年度科学研究費補助金「新学術領域研究  
(研究領域提案型)」に係る中間評価報告書

「反応集積化が導く中分子戦略：高次生物機能分子の創製」

(領域設定期間)

平成27年度～平成31年度

平成29年6月

領域代表者 (大阪大学・理学部・教授・深瀬 浩一)

# 目 次

## 研究領域全体に係る事項

1. 研究領域の目的及び概要	9
2. 研究の進展状況	11
3. 審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況	14
4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	16
5. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	19
6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	24
7. 若手研究者の育成に関する取組状況	26
8. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	27
9. 総括班評価者による評価	28
10. 今後の研究領域の推進方策	30

## 研究組織

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成員数
X00 総	15H05835 反応集積化が導く中分子戦略:高次生物機能分子の創製	平成27年度～ 平成31年度	深瀬 浩一	大阪大学・理学研究科・教授	15
Y00 支2	15K21713 反応集積化が導く中分子戦略:高次生物機能分子の創製	平成27年度～ 平成31年度	深瀬 浩一	大阪大学・理学研究科・教授	15
A01 計	15H05836 糖鎖医薬実現を目指した糖鎖複合中分子の創製	平成27年度～ 平成31年度	深瀬 浩一	大阪大学・理学研究科・教授	3
A01 計	15H05837 高次細胞機能制御を可能とする非天然型アミノ酸含有環状ペプチド中分子の創製	平成27年度～ 平成31年度	土井 隆行	東北大学・薬学研究科・教授	1
A01 計	15H05838 遺伝子高次構造を標的とした複合化機能性中分子の創製	平成27年度～ 平成31年度	永次 史	東北大学・多元物質科学研究所・教授	2
A01 計	15H05839 平面多環芳香族分子の生体分子複合化に基づいた新機能創製	平成27年度～ 平成31年度	垣内 史敏	慶應義塾大学・理工学部・教授	1
A01 計	15H05840 生体分子の1分子レベルでの制御を目指した糖鎖 $\pi$ 電子複合中分子の創製	平成27年度～ 平成31年度	羽村 季之	関西学院大学・理工学部・教授	2
A02 計	15H05841 有用な生物機能多環式中分子の高効率合成	平成27年度～ 平成31年度	中田 雅久	早稲田大学・理工学術院・教授	1
A02 計	15H05842 超微量生物機能性天然中分子の高効率合成	平成27年度～ 平成31年度	谷野 圭持	北海道大学・理学研究院・教授	1

A02 計	15H05843 機能多様性ペプチド複 合中分子の高効率合成 と生体内機能発現	平成27年度～ 平成31年度	田中 克典	理化学研究所・主任研究員	1
A02 計	15H05844 生物機能オリゴ糖中分 子の高効率合成と機能 評価	平成27年度～ 平成31年度	野上 敏材	鳥取大学・工学研究科・准教授	2
A03 計	15H05845 非平衡開放系を利用す る反応集積化による精 密合成反応の開発	平成27年度～ 平成31年度	松原 誠二郎	京都大学・工学研究科・教授	2
A03 計	15H05846 環境調和反応の集積化	平成27年度～ 平成31年度	大嶋 孝志	九州大学・薬学研究院・教授	1
A03 計	15H05847 有機電解反応の集積化	平成27年度～ 平成31年度	跡部 真人	横浜国立大学・環境情報研究院・教 授	1
A03 計	15H05848 特殊反応場構築による 反応集積化	平成27年度～ 平成31年度	安田 誠	大阪大学・工学研究科・教授	1
A03 計	15H05849 イオン反応の反応集積 化	平成27年度～ 平成31年度	永木 愛一郎	京都大学・工学研究科・講師	2
A03 計	15H05850 活性種協同系の高次反 応集積化	平成27年度～ 平成31年度	福山 高英	大阪府立大学・理学系研究科・准教 授	3
統括・支援・計画研究 計 17 件					
A01 公	16H01125 マルチドックスサイ ト型オリゴマー中分子 による生物機能分子創 出	平成28年度～ 平成29年度	鈴木 孝紀	北海道大学・理学研究院・教授	2
A01 公	16H01130 ペプチド中分子の全合 成からはじまる精密分 子認識および抗菌活性 の解析・制御	平成28年度～ 平成29年度	井上 将行	東京大学・薬学系研究科・教授	2
A01 公	16H01131 共有結合を介して標的 を阻害する高選択性中	平成28年度～ 平成29年度	後藤 佑樹	東京大学・理学系研究科・助教	1

	分子阻害剤の汎用創製 手法の確立				
A01 公	16H01133 アジド基の導入を鍵と する中分子の迅速機能 化法の開発	平成28年度～ 平成29年度	細谷 孝充	東京医科歯科大学・生体材料工学研 究所・教授	1
A01 公	16H01134 電位依存性ナトリウム チャンネルの機能を制御 する中分子グアニジン アルカロイドの創製	平成28年度～ 平成29年度	長澤 和夫	東京農工大学・工学研究科・教授	2
A01 公	16H01144 リン酸化信号伝達系を 調節する中分子の設計 と細胞機能の制御	平成28年度～ 平成29年度	大神田 淳子	信州大学学術研究院・農学部・教授	1
A01 公	16H01145 生物機能中分子の細胞 内への新規導入基盤の 創出	平成28年度～ 平成29年度	二木 史朗	京都大学・化学研究所・教授	2
A01 公	16H01157 ミトコンドリアに作用 する中分子の合成と機 能	平成28年度～ 平成29年度	新藤 充	九州大学・先導物質化学研究所・教 授	2
A01 公	16H01158 ヘテロ中員環アルキン のクリック反応を基盤 とする分子ハイブリッ ド化法の開発	平成28年度～ 平成29年度	友岡 克彦	九州大学・先導物質化学研究所・教 授	2
A01 公	16H01160 汎用性の高いウギ反応 の開発と含窒素化合物 の網羅的合成	平成28年度～ 平成29年度	菅 敏幸	静岡県立大学・薬学研究院・教授	3
A01 公	16H01161 機能複合化による生体 機能光制御中分子の創 製	平成28年度～ 平成29年度	戸嶋 一敦	慶應義塾大学・理工学部・教授	1
A01 公	16H01162 複合的機能発現を指向 した免疫調節性中分子 の創製	平成28年度～ 平成29年度	藤本 ゆかり	慶應義塾大学・理工学部・教授	4

A01 公	16H01163 エラジタンニン中分子をモチーフとしたポリフェノール系包接化合物の創出	平成28年度～平成29年度	山田 英俊	関西学院大学・理工学部・教授	2
A01 公	16H01166 膜タンパク質膜挿入に関わる酵素様糖脂質類縁体の合成化学的供給と生合成制御	平成28年度～平成29年度	島本 啓子	サントリー生命科学財団・主幹研究員	3
A01 公	16H01167 代謝安定型糖鎖を基盤とする高次生物機能複合糖質アナログの創製	平成28年度～平成29年度	平井 剛	九州大学・薬学研究院・教授	1
A02 公	16H01126 海洋生物由来の生物機能大環状天然中分子の高効率全合成	平成28年度～平成29年度	佐々木 誠	東北大学・生命科学研究科・教授	3
A02 公	16H01127 革新的カップリング反応の開発を基盤とする二量体型中分子アルカロイドの高効率全合成	平成28年度～平成29年度	徳山 英利	東北大学・薬学研究院・教授	1
A02 公	16H01135 アルテミシニンの骨格多様化・複合化による生体機能性中分子の創製	平成28年度～平成29年度	大栗 博毅	東京農工大学・工学研究院・教授	1
A02 公	16H01137 フラボノイドを合成モジュールとした集積ポリフェノール構造の構築と機能開拓	平成28年度～平成29年度	大森 建	東京工業大学・理工学研・准教授	1
A02 公	16H01140 多様な複雑チオペプチド抗生物質の高効率合成	平成28年度～平成29年度	山口 潤一郎	早稲田大学・理工学術院・准教授	1
A02 公	16H01141 多環式含窒素コア骨格と大環状構造を特徴とする海洋性中分子の合	平成28年度～平成29年度	横島 聡	名古屋大学・創薬科学研究科・教授	1

	成研究				
A02 公	16H01147 分子ひずみをもつ抗腫瘍活性トリテルペンの短工程合成	平成28年度～平成29年度	高須 清誠	京都大学・薬学研究科・教授	1
A02 公	16H01148 糖関連中分子の位置選択的精密合成	平成28年度～平成29年度	上田 善弘	京都大学・化学研究所・助教	1
A02 公	16H01150 アルキル-アルキルカップリング反応の集積化による脂質合成手法の開拓	平成28年度～平成29年度	岩崎 孝紀	大阪大学・工学研究科・助教	1
A02 公	16H01151 加水分解酵素との触媒集積化による生物機能分子の高効率不斉合成	平成28年度～平成29年度	赤井 周司	大阪大学・薬学研究科・教授	2
A02 公	16H01156 天然物創薬を志向した生物活性天然中分子の高効率全合成	平成28年度～平成29年度	難波 康祐	徳島大学・医歯薬学研究部・教授	3
A03 公	16H01159 反応集積化による超炭素鎖化合物の効率的合成法の開発と生物機能解析	平成28年度～平成29年度	大石 徹	九州大学・理学研究院・教授	1
A03 公	16H01128 タミフルのワンポット、ワンフローでの集積化全合成	平成28年度～平成29年度	林 雄二郎	東北大学・理学研究科・教授	1
A03 公	16H01129 反応集積化によるフッ素系中分子化合物の高選択的合成と新機能開発	平成28年度～平成29年度	網井 秀樹	群馬大学・理工学府・教授	2
A03 公	16H01132 機能集積型固相触媒を鍵とする生物機能分子ライブラリー構築のためのフロー精密合成	平成28年度～平成29年度	宮村 浩之	東京大学・理学系研究科・助教	1

A03 公	16H01138 超高効率なマイクロフ ローアミド化法の開発 と中分子フェグリマイ シン合成への展開	平成28年度～ 平成29年度	布施 新一郎	東京工業大学・学技術創成研究院・ 准教授	1
A03 公	16H01139 リン原子含有活性化学 種の反応集積化	平成28年度～ 平成29年度	村井 利昭	岐阜大学・工学部・教授	2
A03 公	16H01142 短寿命活性種トリフル オロメチルアニオンの 時空間的制御と生理活 性中分子の合成	平成28年度～ 平成29年度	柴田 哲男	名古屋工業大学・工学研究科・教授	3
A03 公	16H01143 反応集積化による高効 率含窒素中分子合成反 応の開発	平成28年度～ 平成29年度	八谷 巖	三重大学・工学研究科・准教授	1
A03 公	16H01149 フロー系が可能にする プメラ型反応による 中分子合成	平成28年度～ 平成29年度	依光 英樹	京都大学・理学研究科・教授	2
A03 公	16H01152 多機能触媒を活用する 実用的不斉分子変換	平成28年度～ 平成29年度	滝澤 忍	大阪大学・産業科学研究所・准教授	2
A03 公	16H01153 ハロゲンダンスを基盤 としたヘテロ芳香族化 合物の集積型官能基化	平成28年度～ 平成29年度	岡野 健太郎	神戸大学・工学研究科・特命准教授	1
A03 公	16H01154 マイクロフローを利用 した革新的有機光反応 システムの開拓	平成28年度～ 平成29年度	垣内 喜代三	奈良先端科技大・物質創成科学研究 科・教授	3
A03 公	16H01155 マイクロフローシステ ムによる高活性反応プ ロモーターの発生と合 成反応の集積化	平成28年度～ 平成29年度	菅 誠治	岡山大学・自然科学研究科・教授	1
A03 公	16H01164 連続クリック反応を鍵 とする生物活性機能の 集積化とバイオ医薬品	平成28年度～ 平成29年度	折田 明浩	岡山理科大学・工学部・教授	2

	創製への応用				
A03 公	16H01165 高活性高分子触媒の創 製と連続フローシステ ム化	平成28年度～ 平成29年度	魚住 泰広	分子科学研究所・教授	6
公募研究 計 41 件					

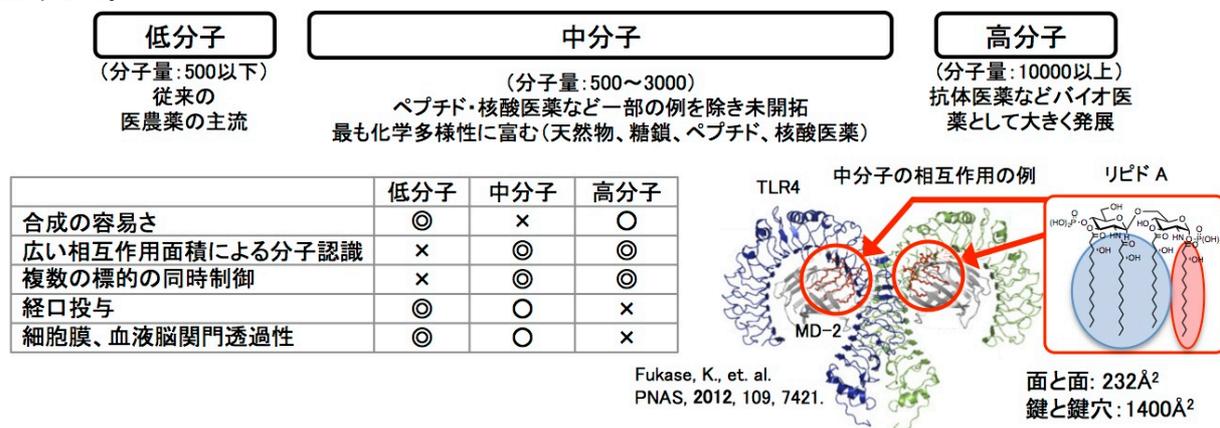
# 研究領域全体に係る事項

## 1. 研究領域の目的及び概要（2 ページ以内）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、応募時までの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

生体分子の相互作用は、大まかに鍵と鍵穴の認識と平面の認識に分けられる。分子量が500以下の低分子医薬は専ら鍵と鍵穴の認識をターゲットにするのに対して(タンパク質標的との相互作用面積は300-1,000Å<sup>2</sup>程度)、近年大きな発展を遂げた抗体医薬などの高分子バイオ医薬は両方の認識が可能である(平面の場合は相互作用面積1500-3000Å<sup>2</sup>程度)。中分子領域の化合物(分子量500-3000程度)は、高分子と同程度の相互作用面積を提供可能であり、鍵と鍵穴の認識と平面の認識の両方を利用できるだけでなく、高分子では困難な膜透過性を持たせることが可能で、ターゲットとなる生体分子が飛躍的に増加する。中分子は、広領域にわたる多点相互作用を利用した高度な分子認識や、機能発現部位の結合による複合新機能など、従来なし得なかった機能を実現できる点に大きな特徴がある。

しかし、生物活性天然物などの中分子の多くは構造が複雑であり、合成が多段階となるため多大な労力とコストが必要であり、機能分子としての実用化が困難であった。そこで本申請では、「反応集積化が導く中分子戦略」を企画し、合成プロセスの飛躍的な効率化により、中分子を実用的な生物機能分子として創製する計画を立案した。



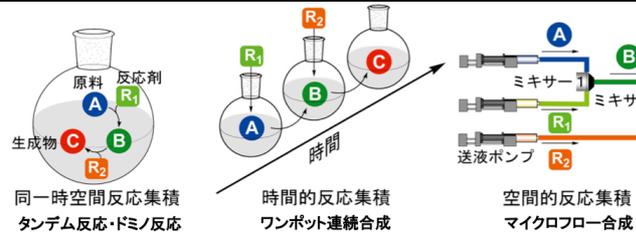
本領域グループは、機能性中分子合成について、世界をリードする成果を挙げてきた。例えば、自然免疫を活性化する免疫増強複合糖質リポ多糖について、天然からは均一物質としては得にくい活性本体リポド A を合成して、受容体 TLR4/MD-2 複合体との相互作用解析研究を可能とし、線虫ふ化促進物質研究のように、天然からはわずかししか得られない超活性分子(微量で顕著な活性を示す)を合成して、生物機能研究に供給することにより、周辺領域の発展にも大きく貢献してきた。特に自然免疫研究では、世界中の研究者に純粋な合成標準を供給して同分野の発展と医薬品である免疫アジュバント(抗原性補強剤)MPL の実用化に大きく貢献した。

しかし、複雑構造の中分子を汎用性の高い機能分子として開発するためには、多段階からなる合成プロセスを改善する必要がある。そこで本申請では、先の新学術領域研究「反応集積化の合成化学」(領域代表者:吉田潤一、平成21年度~25年度)で取り組んだ「反応集積化」を進展させて連続反応プロセスを実現するとともに、革新的骨格構築法と合成戦略を開発することにより、多段階合成を飛躍的に効率化させ、複雑な生物機能中分子の実用的な合成を可能とすることを目指した。また本領域は、高次生物機能分子を提供することで、医学・薬学・農学等の広範な関連学術分野の強化に貢献することを目指した。

「反応集積化の合成化学」では、複数の化学反応を時間的・空間的に結合させる「反応集積化」の概念を世界に先駆けて提唱し、同一時空間反応集積(タンデム反応)、時間的反應集積(ワンポット反応)、空間的反應集積(マイクロフロー合成)に分類し、これらを利用した様々な効率的分子変換を実現した。特に、フローマイクロリアクターを用いた空間的反應集積は、短寿命不安定中間体を活用した新分子変換の実現や高効率合成などにおいて、数多くの突出的な成果が導かれたものとして高く評価された。なお「反応集積化」は、医薬やファインケミカルズなどの工業的製造における新時代の合成プロセスを支える基幹技術として、大学、

産業界を問わず急速に発展しつつある。これまでドイツ、米国、日本が中心的な役割を果たして来たが近年、中国での取り組みも活発化している。

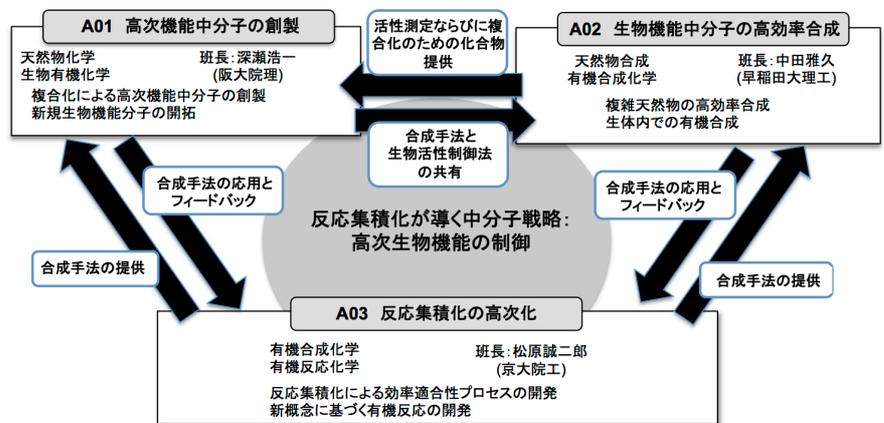
以上の本領域の実現のために以下のような計画を立案した。



**A01 班(高次機能中分子の創製)**: A02 班および A03 班の成果を用いつつ、対象分子群の効率合成に加え、複合化戦略により生物機能中分子を創製する。細胞表層、遺伝子、細胞内タンパク質を認識する中分子として、糖鎖、核酸、非天然アミノ酸含有ペプチドを重点ターゲットとして効率合成研究を行うとともに、分子複合体構築に基づく機能性中分子創製に取り組む。また近年、生物機能性分子として新たな注目を集めつつある  $\pi$  電子系化合物の効率合成と生物機能分子との複合化について検討し、従来にない新生物機能分子を創製する。糖鎖、核酸、ペプチドと  $\pi$  電子系化合物、抗原、薬剤、A02 班で合成される機能分子との複合体を合成し、特定の細胞やタンパク質に作用して、細胞死や免疫、炎症応答を制御する高次の機能性中分子を創製する。

**A02 班 (生物機能中分子の高効率合成)**: 顕著な生物活性を示し、かつ特異な構造を持つ天然物、糖鎖について、ドミノ反応やワンポット法、あるいはフロー法など時空間制御を機軸とする合成戦略により、反応行程の短縮と、革新的合成戦略や骨格構築法の開発によって、生物活性天然有機化合物やその類縁化合物、誘導体の効率合成を実現する。さらに、世界で初めて細胞や生体内で望む時間帯に望む場所において活性分子を合成するという、従来にない *in vivo* 生物活性分子合成を目指す。また A03 班で開発される空間的反応集積や触媒反応場を適用して、より効率的な合成について検討するとともに、A01 班と協力して新規機能性中分子を見出す。

**A03 班 (反応集積化の高次化)**: 触媒反応場とマイクロフロー合成の連続反応場を利用した効率的合成システムの構築に注力する。また多様な反応活性種の発生と利用を自在制御する高度な合成化学と反応技術との融合戦略を検討する。十分には利用されていない、より短寿命な典型金属反応剤、ラジカル種、有機分子触媒における分子会合体、有機電解における短寿命種など、より広い範囲の活性種を空間的反応集積(マイクロフロー法)で利用して、実用的な物質生産を達成するとともに新たな反応性・選択性を検討する。また多段階の合成反応を連続マイクロ



フロー反応系で実現することを目指す。さらに A03 班で創りだされる空間的反応集積技術や機能性触媒等を A01,A02 班で利用することで、機能性中分子の効率的な合成法の開発につなげる。

本申請は、以上のような申請者グループの強みを合わせ、「反応集積化」を高度に発展させて、機能分子合成の飛躍的な効率化とさらには実際的な物質生産への展開を図るものである。近年中分子の有する特徴を利用する中分子創薬が、抗体医薬等のバイオ医薬に次ぐ次世代の医薬品開発として大きな注目を集めている。中分子創薬の主な対象は、環状ペプチドや低分子抗体が中心であり、中分子の多様性を考えると、生物機能分子としてはまだ発展途上である。本申請は、我が国の誇る有機合成の科学と技術を最大限に発展させ、様々な高次機能生体制御分子を開発する方法論を確立させるもので、これからの我が国の学術研究を支える領域としてますますの発展が期待される。本領域は有機合成を基盤に機能中分子を創製するという独自戦略を取ることで、この新領域の発展に大きく貢献するものである。

本申請は、以上のような申請者グループの強みを合わせ、「反応集積化」を高度に発展させて、機能分子合成の飛躍的な効率化とさらには実際的な物質生産への展開を図るものである。近年中分子の有する特徴を利用する中分子創薬が、抗体医薬等のバイオ医薬に次ぐ次世代の医薬品開発として大きな注目を集めている。中分子創薬の主な対象は、環状ペプチドや低分子抗体が中心であり、中分子の多様性を考えると、生物機能分子としてはまだ発展途上である。本申請は、我が国の誇る有機合成の科学と技術を最大限に発展させ、様々な高次機能生体制御分子を開発する方法論を確立させるもので、これからの我が国の学術研究を支える領域としてますますの発展が期待される。本領域は有機合成を基盤に機能中分子を創製するという独自戦略を取ることで、この新領域の発展に大きく貢献するものである。

## 2. 研究の進展状況〔設定目的に照らし、研究項目又は計画研究ごとに整理する〕(3ページ以内)

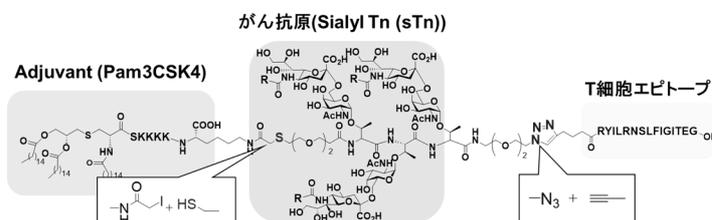
研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、現在までにどこまで研究が進展しているのか記述してください。また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らして、どのように発展したかについて研究項目又は計画研究ごとに記述してください。

本領域では、A01「高次機能中分子の創製」、A02「生物機能中分子の高効率合成」、A03「反応集積化の高次化」の3班体制で、それぞれ(1)複合機能を有する生物活性中分子を合成する、(2)糖鎖や天然物など複雑構造の生物機能中分子について効率的な合成手法を開発する、(3)触媒反応場とマイクロフロー反応場等を利用した反応集積化を用いて、効率的でかつ革新的な合成プロセスを開拓することを主目的としている。これらを達成するために、「集積反応化学」に検討を加えて、共通の合成技術基盤を築き、各班で開拓される「集積反応化学」や「機能分子」を領域内で共有し、横断的共同研究を推進することにより、生物機能中分子を生み出す計画を立てた。

**A01 高次機能中分子の創製**：計画班 深瀬浩一、土井隆行、永次 史、垣内史敏、羽村季之

様々な機能性中分子の開発を目的とし、それぞれ細胞表層、遺伝子、細胞内タンパク質を認識する中分子として、糖鎖、核酸、環状ペプチドを重点ターゲットとして効率合成研究を行っている。また新規な生物機能性分子として期待される  $\pi$  電子系化合物の効率合成を行った。さらに種々の生物機能分子、 $\pi$  電子系化合物、抗原、薬剤との複合体を構築することで、特定の細胞やタンパク質に作用して、細胞死や免疫、炎症応答を制御する高次の機能性中分子を創製することを目指しており、以下のように多大な進展があった。

**糖鎖** (深瀬) については、マイクロフロー系による反応集積化により、12糖からなるコアフコース含有糖タンパク質糖鎖とアスパラギンの複合体の合成に成功した(*J. Org. Chem.* **2016** 国際共同研究)。自然抗体のリガンドである動物由来抗原 3糖 $\alpha$ -Gal エピトープについて、反応集積化を用いた大量合成法を確立し、免疫アジュバントとしての実用化に道を開いた。がんワクチン候補として、 $\alpha$ -Gal とがん抗原の複合体を開発した(PCT/JP2015/086104)。ヒトのバイエル板に共生する *Alcaligenes faecalis* のリポ多糖を安全なアジュバントとして有望であることを見出し、その単離・構造決定の後、活性中心であるリポド A の効率合成に成功した(特願2017-30179)。がんワクチン候補として、リポペプチド(Pam3CSK4)アジュバントとがん由来糖鎖抗原やペプチド抗原との複合体を合成し、それらががん抗原に対する抗体の産生を効果的に促進することを見出した(論文未発表)。以上のように機能性中分子の合成にすでに成功し、高次機能の検証に入っている。



**環状ペプチド天然物** (土井) は、三次元構

造の多様性と特異な活性を示すものが多数あることから、天然物を中心に注目している中分子創薬において、創薬シード化合物として高いポテンシャルをもっている。しかし、これらの化合物を量的に供給する技術は十分でない。マイクロフロー法を用いて簡便にエノラートを発生する手法を確立し、不斉アルドール反応および不斉 Mannich 反応を実現した。これにより環状デプシペプチド天然物の構成ユニットの効率化を達成し、環状デプシペプチド天然物の量的供給を実現した。また、ターゲットへの結合能だけでなく、膜透過性、および生体内安定性について十分な物性情報を得る必要がある。がん細胞増殖抑制活性を有するアプラトキシシン C、破骨細胞による骨吸収を抑制するデストラキシシン E などの環状ペプチドの合成に成功し、構造活性相関研究により活性発現に必要な構造要因を明らかにするなど、研究は順調に進展している(PCT/JP2017/005777)。

**核酸** (永次) が形成する高次構造が遺伝子発現において重要な働きを持つことがわかってきている。本研究では核酸の高次構造を選択的にアルキル化する複合化機能性中分子の開発を目指している。その結果、4重鎖構造を持つ DNA 及び T-T ミスマッチ構造を有する DNA に対して選択的にアルキル化する分子の開発に成功した。RNA 高次構造に結合する分子は非常に構造が限定されていた。そこで、 $\pi$  電子系化合物を合成している A01 班垣内、A02 班大森(公募班)との共同研究を実施し、RNA2重鎖に結合する可能性を持つ分子を見出した。

**$\pi$  電子系化合物の合成** (垣内) においては、多環芳香族炭化水素(PAH)の短工程合成法を開発し、3,6,13,16 位に置換基をもつテトラベン[a,d,j,m]コロネンを合成した。この化合物は溶液中で自己組織化する

性質を持つことを見出した。今後は PAH とがん細胞のターゲティング分子との複合体を合成し、がん細胞上での PAH を集積化させ、生体応答を観測する予定であり、 $\pi$  電子系化学と生体分子化学の融合による新展開が期待される。

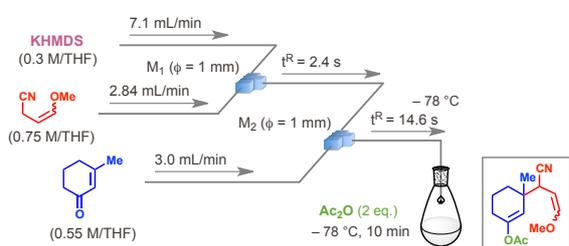
**$\pi$  電子系化合物の合成**(羽村)について、独自に開発したイソベンゾフラン合成法を基盤として、ベルト状中分子など様々な  $\pi$  電子系化合物の合成を行った。水への溶解性に優れ、蛍光量子収率も高い色素分子を合成することに成功した。これらの分子は、分子イメージングや蛍光プローブとしての利用が期待できる (*Chem. Lett.* 2017, 46, 703.)。今後は  $\pi$  共役系中分子のハイブリッド化に関して、ベルト状構造への糖鎖の選択的導入による糖鎖- $\pi$  電子ハイブリッド、特定の RNA 構造に結合可能な分子との複合化による RNA の修飾や翻訳制御機能の付与、さらには、核酸塩基のらせん軸方向の  $\pi$  共役系をキャリア移動空間(導線)とする電子輸送材料への応用、置換ペンタセンの三重項動的核偏極を用いる MRI への応用を検討する。

**A02 生物機能中分子の高効率合成**：計画班 中田雅久、谷野圭持、田中克典、野上敏材

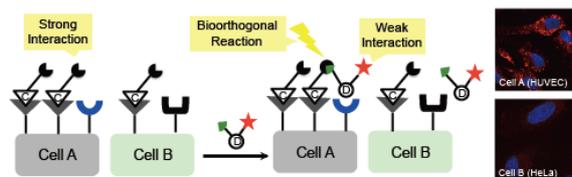
顕著な生物活性を示し、かつ特異な構造を持つ天然物、糖鎖について、ドミノ反応やワンポット法、あるいはフロー法など時空間制御を機軸とする合成戦略により、効率的な精密全合成を達成する。さらに、世界で初めて細胞や生体内で望む時間帯に望む場所において活性分子を合成するという、従来にない *in vivo* 生物活性分子合成を目指す。

コチレニン A 抗腫瘍分子として有望であるが、生産菌の死滅により合成によってのみ供給が可能である。中田は当初計画に従って、**コチレニン A の不斉全合成研究**を着実に進めており、A 環、C 環、糖鎖部位の 3 つのフラグメントの合成法を確立し、A 環と C 環のフラグメントのカップリングから数工程を経てコチレニン A の炭素骨格構築に成功した (*Tetrahedron Lett.* 2017; *Org. Lett.* 2017; *Synlett* 2017 28, 1065)。この他にもブルセアンチンの不斉全合成研究、アティサン類の不斉全合成研究に取り組んでおり (*Org. Lett.* 2017)、計画は順調に進んでいる。A03 班永木と協力して、合成中間体のフロー合成について検討を行い、収率の劇的な改善に成功した。

谷野による**ソラノエクレピン A の大量合成**は、本領域におけるトピックの一つである。ソラノエクレピン A は食料生産上の大害虫ジャガイモシストセンチュウのふ化促進物質であり、時期外れのふ化を促すことによりシストセンチュウを一網打尽にする環境低負荷型農薬として期待される。52 段階からなる全合成を先に達成しており、本領域では、マイクロフロー合成による効率合成に取り組む。A03 班永木と協力して、不飽和ニトリルと塩基から調製されるアニオンを、環状エノンに付加させて生じたエノラートを種々の求電子剤で捕捉する 3 成分連続反応を開発した。ソラノエクレピン A の大量供給に道を拓く成果である。



田中は反応集積化を利用した**ワンポット天然物中分子合成**と複合化について検討し、**ageladine A** ワンポット全合成と、ペプチドのアルギニンとの **ageladine A** 複合化を達成した。さらに中分子複合体から、ES 細胞を nM レベルという効率でニューロン分化誘導を制御する中分子を見出し、さらに活性機構をワンポット法によるプローブ合成を駆使して明らかにした (*Chem. Eur. J.* 2016)。従来にない新規な取り組みが**生細胞表面での中分子複合化**である。細胞表面の受容体に対するペプチドの「強い」相互作用と糖鎖の「弱い」相互作用を同時に働かせ、さらに両リガンドを化学結合させることで中分子複合体を細胞表面で直接合成し、高親和性分子リガンドを創製した。生体内に多数存在する細胞群の中から特定のがん細胞や疾患細胞を選択的に検出する革新的な「生体内中分子戦略」を実現した。



野上は**反応集積化による糖鎖の効率合成**について検討した。イオン液体タグは、分離精製タグとしてだけでなく支持電解質の代替としても働く。糖鎖ビルディングブロックにイオン液体タグを導入することで、グリコシル化反応後の単離精製の簡便化のみならず、グリコシル化反応における立体選択

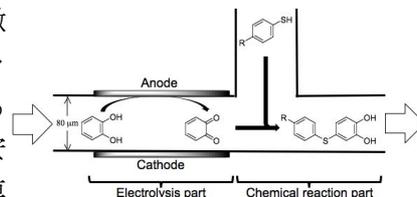
性制御や支持電解質フリーでの電解グリコシル化反応を達成した (*ChemElectroChem* 2016, *Chem. Lett.* 2017)。隣接基関与を用いない  $\beta$  選択的グリコシル化法として、電解グリコシル化反応において二種類の支持電解質を混合する混合支持電解質条件下での立体選択的グリコシル化反応を達成した (特願 2017-045179)。

**A03 反応集積化の高次化**：計画班 松原誠二郎、大嶋孝志、跡部真人、安田誠、永木愛一郎、福山高英

A03 班は、高機能性化合物の迅速合成に適用可能な反応集積化について検討する。マイクロフロー合成は、発生させた短寿命反応活性種を直ちに他の反応溶液と混合することによりその利用が可能であり、マイクロミキサーを複数連結することにより、経路中で多様な反応活性種を発生させ、自在制御する高度な反応集積化について検討する。短寿命な典型金属反応剤、ラジカル種、有機分子触媒における分子会合体、有機電解における短寿命種など、種々の活性種を利用して、新たな反応性・選択性を検討するとともに、A01、A02 班で利用可能な実用的な物質生産を達成する。

松原は、中分子ポリケチド構築に利用可能な反応として、 $\delta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物とアルデヒドから分子間ヘミアセタールを形成し、分子内オキシマイケル付加によりキラルリン酸触媒による光学活性 1,3-ジオール構造の立体選択的合成を達成した。また光学活性二官能性有機触媒を用いた多点認識により基質のコンホメーションを認識しながらハロゲン化する方法が軸不斉化合物のエナンチオ選択的合成に有用であることを見いだした。本反応は軸不斉骨格を母核に持つ生物活性分子の合成に利用できる中間体ライブラリーの供給に貢献できる。

跡部は、電解反応を利用したマイクロフロー合成について検討した。陽極酸化を用いた芳香族化合物のクロスカップリング反応において、マイクロリアクター内の微小な流路内に形成される液-液平行流を利用することでクロスカップリング体の高選択化に成功した。電解反応をキーステップとする連続フロー反応システムとして、カテコールの電解酸化による不安定 *o*-ベンゾキノンの生成と引き続き求核剤との反応による二段階連続反応に成功した。



大嶋は、医薬品開発プロセスに適用可能な触媒反応について検討し、ジアルキル亜鉛とカルボン酸から調製した酸-塩基協奏機能触媒が、*N*-無保護のケチミンへのアルキニル化反応を促進することを見出した。新たに開発した鉄(III)-サレン二核錯体を用いることで、三級アルコールのエステル交換反応の開発に初めて成功した。(化学工業日報 2016 年)

安田は光応答性有機骨格を有する金属触媒として、ベンゾフランを導入したカゴ型ホウ素錯体錯体を合成した。ベンゾフランの紫外吸収性を利用し、触媒の光応答性が発現した (*Chem. Commun.* 2016)。不斉ピナチル骨格を導入した C3 対称カゴ型ホウ素錯体を開発し、この錯体をアリルズブのカルボニル付加反応に適用したところ、90%ee で生成物を与えた (*Chem. Eur. J.* 2017)。アルコキシアルキンの *anti* 選択的カルボメタル化に、ルイス酸触媒として  $ZnBr_2$  を用いることで初めて成功した。フロー系を用いることで、反応の効率化にも成功した (*Chem. Eur. J.* 2016)。



永木は、上述のように多数の共同研究を通じて、領域内での反応集積化の進展に大きく貢献した。またマイクロフロー合成を利用し、クロスインテグレーション法によるイオン反応の反応集積により、機能中分子の効率合成法のための多成分カップリング反応の開発に成功した。フッ素置換アニオン種やカルバモイルアニオンやエノラートなどの中分子合成の鍵となるアニオン活性種の制御法の開発に成功した。(*Angew. Chem. Int. Ed.*, 2016 の Inside Back Cover)

福山は、スルホン酸修飾シリカゲルを充填したカラムリアクターがアリルアルコール類のフロー型脱水反応に有効であることを明らかとした。さらに A01 班深瀬と協力し、フロー型水素添加反応との反応集積によりプリスタンのワンフロー合成を達成した (*Eur. J. Org. Chem.* 2017)。さらに塩素ポンペを用いない効率のよいフロー塩素化について検討した。次亜塩素酸と塩酸をフロー系で混合し塩素ガスを発生させ、続くフロー型光ラジカル塩素化により、炭化水素の塩素化が効率良く進行することを明らかとした (*React. Chem. Eng.* 2016)。

### 3. 審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況（2ページ以内）

審査結果の所見において指摘を受けた事項があった場合には、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

審査所見は概ね良好であり、コメントに相当するものとして、「一方で、構造的に複雑な中分子の合成には、さらに高度な反応集積化が求められるため、マイクロフロー合成手法の更なる発展に向けた連携の強化が望まれる。」という指摘があった。これに対して、マイクロフロー合成手法の普及のために、A03 の計画班員である永木を中心にしてマイクロフロー合成手法の実習活動を行っており、永木は A01 班、A02 班を中心に多数のグループと共同研究を推進している。その結果、マイクロフロー合成に関する論文としてすでに発表したものが 39 件あり、まだ論文未発表ながら現在マイクロフロー研究を行っているグループが 12 研究室ある。以上の活動により、A02 班における反応集積化を用いた天然物合成などへの成果に繋がっている。

また留意事項として以下の2点の指摘があった。

- ・「本研究領域の目的達成のためには、マイクロフロー合成などによる有機合成手法の革新が必要である。マイクロフロー合成の専門家が少ない研究項目 A03 を強化するため、公募研究による補強などが必要である。」

これに対しては、A03 公募研究 14 名の中で 5 名のマイクロフロー合成の専門家を採択し、さらに上述のように 12 名がマイクロフロー合成研究に携わっているなどで、十分な対応を行った。

- ・「機能性中分子の定義を分子量以外にさらに明確にする必要がある。合理的な中分子の定義・解釈が求められる。」

これに対しては、中分子を「分子量 500～3,000 程度で、広領域にわたる多点相互作用を実現することで高機能を発現する、あるいは機能を発現する部位を複数箇所持ち、従来なしえなかった複合機能を有する分子」と定義するものである。分子量分布については、400～4,000 程度あるいは 600～2,000 程度など様々な意見があり、機能による定義が望ましい。

分子量の増大に伴って、ある程度までは相互作用面積は増大するが、高分子であっても標的タンパク質と相互作用する面積は中分子と同程度である。高分子は生体膜を透過することは困難であるが、中分子には低分子程ではないが、十分な膜透過性を持たせることは可能である。これらの点が、中分子を研究する合理性をもたらす。なお近年急激に注目が増加した「中分子創薬」においても同様の概念が取り入れられている。

タンパク質間相互作用 (PPI; Protein-Protein Interaction) は新たな創薬標的の宝庫として見なされており、PPI を介在する分子あるいは PPI の阻害剤は新たな医薬品候補として大きな注目を集めている。その鍵となる分子群が十分な相互作用面積を有する中分子である。生物機能中分子研究や中分子創薬が、アカデミックにおいても企業においても将来的に活発に展開するものと期待している。

その他、参考意見として以下のコメントがあった。

- ・「研究代表者一人だけで構成される計画研究が多いため、計画研究間の緊密な連携を欠き、総花的研究になることを懸念する意見が複数あった。」

計画研究では当初より、領域代表者のリーダーシップの基に共同研究の推進を進めており、多くの成果が得られている。A03 班は、それぞれ開発する反応が異なっているため、反応開発後に反応集積化の有用性を見積もり、A02 班、A01 班に開発した反応や合成のノウハウを提供し、機能性中分子の開発に貢献することで、総花的研究となることを防ぐ。

- ・「計画研究「平面多環芳香族分子の生体分子複合化に基づいた新機能創製」については、薬理活性評価の具体的記述が乏しいとの意見が複数あった。」

評価する薬理活性として、A01 班とがん細胞の毒性試験について共同研究を行い、現在薬理活性を示す化合物を探索中である。現在までに平面多環芳香族分子の効率合成に成功しており、今後は生体分子の複合化に取り組む。複合化する生体分子として、がんターゲティング分子ならびにオリゴ DNA(カビの細胞壁の

主成分であるβグルカンを標的とする)を明確化し、領域代表者との共同研究を進める。

・「計画研究「生体分子の1分子レベルでの制御を目指した糖鎖π電子複合中分子の創製」については、本領域の主題である反応集積化との関連性の記述が不明確との意見が複数あった。」

本研究では、ドナー・アクセプター型イソベンゾフランをはじめとして、同一分子内に複数の反応部位を適切に導入した高反応性合成ブロックの逐次的な活性化を鍵とする反応集積化によって、多様な高次縮環π共役系中分子を合成することを大きな柱の一つとしている。この点を、明確に記載した。

・「計画研究「特殊反応場構築による反応集積化」については、中分子合成との関連について研究計画に具体性が乏しいとの意見が複数あった。」

本研究は特殊なルイス酸を用いる課題であり、その利用は多くの中分子合成のポイントであると考えられるため、フロー合成への利用に関する効率的な方法論を示すことに注力した。ルイス酸性において、カゴ型ホウ素錯体と同程度である亜鉛塩を用い、新規反応開発を徹底的に行い、アルコキシアルキンのカルボメタル化が *anti* 選択的に進行するはじめての例を示すことができた。さらに、これをフロー系にすることで、活性亜鉛種を活用できる系に大幅に改良することができた。

#### 4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）[研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する] (3 ページ以内)

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。

##### A01 高次機能中分子の創成

###### A01-1(計画・深瀬)

###### ・糖鎖を基盤とする免疫調節分子の創製

共生菌 *Alcaligenes faecalis* のリポ多糖を新規免疫アジュバントとし開発し、その単離・構造決定の後、活性中心であるリポド A の合成を達成した。(特願 2017-30179) 糖鎖抗原  $\alpha$ -Gal エピトープを新規アジュバントとして開発した。(PCT/JP2015/086104, 2017) がん抗原とアジュバントからなる複数のがんワクチン候補を見出した(2016, 2017)。

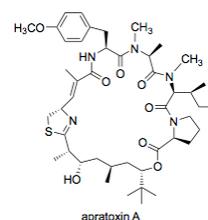
###### ・反応集積化を利用した糖鎖の効率合成:A02-3 との共同研究

反応集積化技術を利用して、ヒトの翻訳後修飾糖鎖の効率合成を達成した。(J. Org. Chem. 2016)

###### A01-2(計画・土井)

###### ・フロー法による不斉アルドールおよび不斉 Mannich 反応の開発と環状ペプチド化合物の創製:A03 公募布施、A01-4、A01 公募長澤と連携

フロー法による不斉アルドール反応および不斉 Mannich 反応を実現した。(2015-2016) 生物活性環状ペプチド天然物とその類縁体のライブラリー合成に成功し、抗腫瘍活性などの活性発現に重要な構造を明らかにした。(2016, PCT/JP2017/005777)



###### A01-3(計画・永次)

###### ・遺伝子高次構造を標的とした複合化機能性中分子の創製と RNA 高次構造に結合する分子の探索:A0-4、A01 公募大森との共同研究

4重鎖構造を持つ DNA 及び T-T ミスマッチ構造を有する DNA に対して選択的にアルキル化する分子の開発に成功した。(2017)共同研究により、RNA 2重鎖に結合する多環芳香族候補を見出した。(2017)

###### A01-4(計画・垣内)

###### ・多環芳香族炭化水素(PAH)の短工程合成法の開発と生物機能の探索:A01-2, A01-3 との共同研究

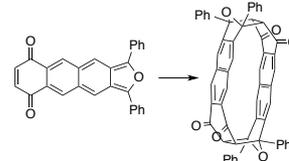
C-H 活性化を利用してアントラキノンのオルト位をアリール化させ、カルボニル基の変換を行い、3,6,13,16 位に置換基をもつテトラベン[a,d,j,m]コロネンの合成に成功した(2017)。顕著な自己集積性が見出され、生物機能分子としての利用を検討している。



###### A01-5(計画・羽村)

###### ・反応集積化を利用した $\pi$ 電子系化合物の合成と生体分子との複合化:A01-1、A03-5 と連携、A01 公募友岡との共同研究

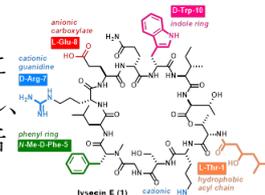
イソベンゾフランの反応性を利用し、種々の高度に縮環した $\pi$ 系中分子の合成に成功した(Chem. Lett. 2017, Org. Lett. 2015, Chem. Commun. 2015)



###### A01(公募・井上)

###### ・ペプチド中分子の全合成研究と新規抗菌中分子の創製:

新規抗菌環状ペプチド系天然物であるライソシン E (1)は、黄色ブドウ球菌感染マウスに対してバンコマイシン以上の治癒活性を示す。1 を基盤とした新規抗菌剤の確立を目指し、1 および 14 種の類縁体の網羅的に全合成した。これらの構造機能相関研究により、1 の活性発現機構が新たに提案できた (Chem. Eur. J. 2016)。



###### A01(公募・藤本)

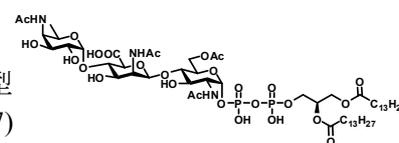
###### ・複合的機能発現を指向した免疫調節性中分子の創製:A01-1、A03-6、A03 公募・村井との共同研究

ビナフチルセレノリン酸クロリドを用いた myo-イノシトール非対称化反応を開発し、免疫調節性の原虫型グリコイノシトールリン脂質合成に成功した。(Chem. Eur. J. 2017) またフロー光反応によるアミノ糖合成を行った。(J. Org. Chem., 2017)

###### A01(公募・島本)

###### ・膜タンパク質膜挿入活性を持つ糖脂質 MPIase の合成と機能研究

MPIase の基本構造3糖ピロリン脂質 mini-MPIase-3 を合成した。これは天然型の1/4の膜挿入活性を有し、GlcNAcの6位 Ac 基が活性に重要である。(2017)



###### A01(公募・二木)

###### ・生物機能中分子の細胞内への新規導入基盤の創出

高効率で中分子を細胞内に送達可能なペプチド(L17E)を設計・開発した(Nature Chem. 2017)。また、その効率を一層向上させた送達ペプチドを開発した(特願 2017-055508)。細胞内タンパク質相互作用の阻害を目指したペ

プチド性中分子として注目されているステープルドペプチドの細胞内移行機序に関して検討した。

## A02 生物機能中分子の高効率合成

### A02-1(計画・中田)

・反応集積化を利用した天然中分子化合物群の効率合成:A03-5 との共同研究

コチレニン A の各フラグメントの効率合成法を確立し、さらにコチレニン A の炭素骨格構築に成功した。(Tetrahedron Lett. 2017, Org. Lett. 2017, Synlett 2017)ブルセアンチンとアティサン類の不斉全合成研究に取り組み、それぞれ骨格の立体選択的構築に成功した。(Org. Lett. 2017)

### A02-2 (計画・谷野)

・ジャガイモシストセンチュウ孵化促進物質ソラノエクレピン A の合成研究:A03-5 と共同研究

環境低負荷型農薬として注目されるソラノエクレピン A の実用的供給を目指し、不飽和ニトリルと塩基から調製されるアニオンを、環状エノンに付加させて生じたエノラートを求電子剤で捕捉する3成分連結反応について、マイクロミキサーを2個連結したフロー合成により達成した。ソラノエクレピン A の大量供給に道を拓く成果である。(2016)

### A02-3(計画・田中)

・ワンポット天然物中分子複合化と新機能開拓:A01-1 との共同研究

Ageladine A のワンポット合成とアルギニンとのワンポット複合化を達成し、複合化類縁体の中から ES 細胞を nM レベルという効率でニューロン分化誘導を制御する中分子を見出した。(Chem. Eur. J. 2016)

・生細胞表面での中分子複合化による高親和性分子リガンドの合成

細胞表面の受容体に対するペプチドの「強い」相互作用と糖鎖の「弱い」相互作用を同時に働かせ、両リガンドを化学結合させることで中分子複合体を細胞表面で直接合成した。(2017)

### A02-4(計画・野上)

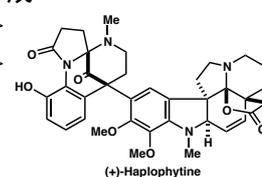
・生物機能オリゴ糖中分子の高効率合成

糖鎖ビルディングブロックにイオン液体タグを導入することで、グリコシル化反応後の単離精製の簡便化のみならず、支持電解質フリーでの電解グリコシル化反応を達成した。(ChemElectroChem 2016, Chem. Lett. 2017)電解グリコシル化反応において二種類の支持電解質を混合する混合支持電解質条件下での  $\beta$  選択的グリコシル化反応を達成した。(特願 2017-045179)

## A02(公募・徳山)

・革新的カップリング反応の開発を基盤とする二量体型中分子アルカロイドの高効率全合成

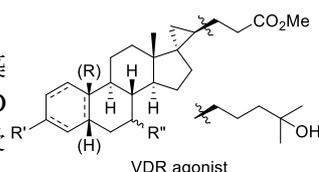
AgNTf<sub>2</sub> を用いた Friedel-Crafts アルキル型のカップリング反応、酸素酸化と骨格転位を含むカスケード反応を開発し、二量体型中分子アルカロイド、ハプロファイチンの生合成を模倣した収束的全合成を達成した。(Angew. Chem. Int. Ed. 2016年11月アクセス数6位、第58回天然有機化合物討論会奨励賞受賞)



## A02 (公募・高須)

・生物活性ステロイドならびにテルペンの創製研究:A03 計画・福山と連携

小員環を含むステロイド・テルペン化合物の合成研究を行った。ステロイド骨格構築に光フロー反応(福山と連携)を適用し、バッチ反応での生産性を解決した。また、D 環上側鎖の配座制御を行うために小員環を導入した中分子を合成し、ビタミン D<sub>3</sub> 受容体のアゴニスト活性を評価し有望な化合物を見出した(2017)。



## A03 反応集積化の高次化

### A03-1(計画・松原)

・光学活性 1,3-ジオール骨格の立体選択的合成:A03 計画・永木と連携

$\delta$ -ヒドロキシ- $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物とアルデヒドから分子間ヘミアセタール形成し、分子内オキシマイケル付加により、キラルリン酸触媒による光学活性 1,3-ジオール構造の立体選択的合成を達成した。

・軸不斉ハロゲン化ヘテロアールのエナンチオ選択的合成:独・Breit 研との国際共同研究

光学活性二官能性有機触媒を用いた多点認識により基質のコンホメーションを認識しながらハロゲン化する方法が、軸不斉化合物のエナンチオ選択的合成に有用であることを見いだした。

### A03-2(計画・大嶋)

・環境調和反応の開発

ジアルキル亜鉛とカルボン酸から調製した酸-塩基協奏機能触媒が N-無保護のケチミンへのアルキニル化反応が効率的に進行することを見出した。(2016) 新たに開発した鉄(III)-サレン二核錯体を用いることで *t*-BuOH を基質として用いるエステル交換反応の開発に初めて成功した。(化学工業日報 2016 年)

### A03-3(計画・跡部)

・マイクロリアクター利用した電解反応プロセスの開発

陽極酸化を用いた芳香族化合物のクロスカップリング反応において、マイクロリアクター内の微小な流路内に形成

される液-液平行流を利用することでクロスカップリング体の高選択化に成功した。(2015) フローリアクターの特長である精密な反応時間の制御を利用し、カテコールの電解酸化による不安定 *o*-ベンゾキノン<sup>1</sup>の生成と引き続き求核剤との反応による二段階連続反応に成功した。(2016)

#### A03-4(計画・安田)

##### ・カゴ型ホウ素錯体の特異な立体環境を利用した触媒反応の開発

光応答性触媒として有機骨格にベンゾフランを導入したカゴ型ホウ素錯体を開発した。(Chem. Commun. 2016). C<sub>3</sub>対称カゴ型ホウ素錯体の有機骨格に、不斉ビナフル骨格を導入した錯体を開発し、アリルスズの不斉カルボニル付加反応に成功した。(Chem. Eur. J. 2017).

##### ・ルイス酸によるカルボメタル化のフロー合成による選択性向上

アルコキシアルキンの *anti* 選択的カルボメタル化に、ZnBr<sub>2</sub>を用いることで初めて成功し、フロー系を用いることで、活性亜鉛種が効率的に利用できる系を構築した。(Chem. Eur. J. 2016)

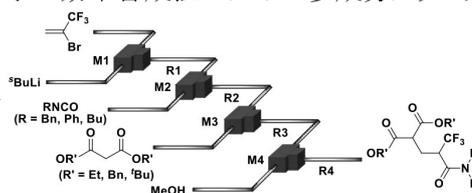
#### A03-5(計画・永木)

##### ・反応集積化による多成分カップリング反応:A02-1、A02-2 との共同研究

クロスインテグレーション法によるイオン反応の反応集積により、機能中分子の効率合成法のための多成分カップリング反応の開発に成功した。(2016)

##### ・イオン活性種の制御法の開発:A02、A03、A03 公募網井との共同研究

フッ素置換アニオン種やカルバモイルアニオンやエノラートなどの中分子合成の鍵となるアニオン活性種の制御法の開発に成功した。(Angew. Chem. Int. Ed., 2016)



#### A03-6(計画・福山)

##### ・活性種協同系の高次反応集積化:A01-1 との共同研究

スルホン酸修飾シリカゲルを充填したカラムリアクターを用いたアリルアルコール類の脱水反応と水素添加反応との反応集積によりプリスタンのワンフロー合成を達成した。(Eur. J. Org. Chem. 2017). 次亜塩素酸と塩酸をフロー系で混合し塩素ガスを発生させ、続くフロー型光ラジカル塩素反応により、炭化水素の塩素化が効率良く進行することを明らかとした。(React. Chem. Eng. 2016).

#### A03(公募・林)

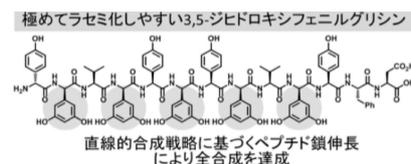
##### ・タミフルのワンポットワンフローでの集積化全合成

インフルエンザ治療薬であるタミフルを、有機触媒による不斉触媒マイケル反応を鍵反応として、一つの反応容器だけで(ワンポット反応)、しかも全反応時間 60 分での超迅速合成に成功した。またワンフローでの連続的な合成にも達成した(Synthesis, 2017)。

#### A03(公募・布施)

##### ・マイクロフローアミド化法の開発と中分子フェグリマイシンの合成

抗菌活性と抗 HIV 活性を併せもつ 13 残基の中分子ペプチドフェグリマイシンについて、独自に開発したマイクロフローアミド結合形成法を基盤とし、これまで不可能とされてきた一残基ずつのペプチド鎖伸長によるフェグリマイシンの全合成を達成した(Nat. Commun. 2016; 日経産業新聞 2016; 科学新聞 2016 他)。



##### ● 特許出願

- ・「α(1→4)グリコシド環状多量体及びその製造方法」発明者:山田英俊、権利者:学校法人関西学院、特願 2017-038585, 2017年3月1日出願, 国内
- ・「リピドA」発明者:國澤純、深瀬浩一、清野宏、権利者:一般財団法人阪大微生物病研究会、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所、特願 2017-30179
- ・「化合物又はその塩、ナチュラルキラーT 細胞活性化剤、及び医薬組成物」、発明者:井貫晋輔、平田菜摘、相羽俊彦、柏原瑛美、岸惇一郎、藤本ゆかり、権利者:慶應義塾大学、PCT/JP2017/008381, 2017.3.2 出願, 国外
- ・「環状デブシペプチド化合物」発明者:土井隆行、吉田将人、増田裕一、恩田勇一、特願 2016-027262、2016年2月16日出願、国内(国外でも出願中、PCT/JP2017/005777、2017年2月16日出願)
- ・「糖鎖結合ワクチン抗原及び糖鎖導入剤」発明者:三善英知、深瀬浩一、真鍋良幸、高松真二、種村匡弘、権利者:国立大学法人大阪大学、PCT/JP2015/086104、2015年12月24日出願、2016年6月30日公開、国際公開番号:WO/2016/104647
- ・「ホルミルデヒドロピペリジン構造を含む化合物の検出方法及び検出キット」発明者:田中克典、権利者:国立研究開発法人理化学研究所、2016年9月28日出願、国内(出願番号:PCT/JP2016/190085)

## 5. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5 ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に\*印を付してください。また、一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。また、別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。

### A01 高次機能中分子の創成

#### A01-1 (計画・深瀬) 計 23 件 (すべて査読有)

1. ▲ Chemical Synthesis of a Complex-Type *N*-Glycan Containing a Core Fucose. M. Nagasaki, Y. Manabe, N. Minamoto, K. Tanaka, K. A. Silipo, A. Molinaro, \*K. Fukase, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10600-10616. 査読有.
2. ◎▲ Synthesis of Peptidoglycan Fragments from *Enterococcus faecalis* with Fmoc-Strategy for Glycan Elongation. N. Wang, H. Hasegawa, C. Y. Huang, K. Fukase, Y. Fujimoto, *Chem Asian J.* **2017**, *12*, 27-30. 査読有.

#### A01-2 (計画・土井) 計 14 件 (すべて査読有)

2. ◎▲ Combinatorial Solid-Phase Synthesis and Biological Evaluation of Cyclodepsipeptide Destruxin B as a Negative Regulator for Osteoclast Morphology, H. Sato, M. Yoshida, H. Murase, H. Nakagawa, \*T. Doi, *ACS Comb. Sci.* **2016**, *18*, 590-595. DOI: 10.1021/acscmbosci.6b00076. 査読有.

#### A01-3 (計画・永次) 計 11 件 (すべて査読有)

1. ◎▲ Pseudorotaxane formation via the slippage process with chemically-cyclized oligonucleotides, K. Onizuka, T. Chikuni, T. Amemiya, T. Miyashita, K. Onizuka, H. Abe, F. Nagatsugi, *Nucleic Acids Research*, **2017**, *45*, in press, DOI: 10.1093/nar/gkx265. 査読有
2. ◎▲ A new strategy for site-specific alkylation of DNA using oligonucleotides containing an abasic site and alkylating probes, N.Sato, G. Tsuji, Y. Sasaki, A.Usami, T. Moki, K. Onizuka, K.Yamada, and F. Nagatsugi, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 14885-14888. 査読有.

#### A01-4 (計画・垣内) 計 9 件 (すべて査読有)

1. ▲ Selective Monoarylation of Aromatic Ketones and Esters via Cleavage of Aromatic Carbon-Heteroatom Bonds by Trialkylphosphine Ruthenium Catalysts. H. Kondo, T. Kochi, \*F. Kakiuchi, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 794-797.
2. ▲ Ruthenium-Catalyzed Ortho C-H Arylation of Aromatic Nitriles with Arylboronates and Observation of Partial Para Arylation. Y. Koseki, K. Kitazawa, M. Miyake, T. Kochi, \*F. Kakiuchi, *J. Org. Chem.* **2017**, in press, DOI:10.1021/acs.joc.6b02623. 査読有.

#### A01-5 (計画・羽村) 計 6 件 (すべて査読有)

1. ▲ 1,3-Dialkynyl- and 1,3-dialkenyl-isobenzofurans: new  $\pi$ -extended congeners prepared by double nucleophilic addition of alkynyllithiums to o-phthalaldehyde, R. Kudo, K. Kitamura, \*T. Hamura, *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 25. 査読有.  
*Selected as an editor's choice.*

#### A01 (公募・鈴木) 計 8 件 (すべて査読有)

1. ◎▲ Assembly of an Axially Chiral Dynamic Redox System with a Perfluorobiphenyl Skeleton into Dumbbell- or Tripod-type Electron Donors. H. Tamaoki, R. Katoono, K. Fujiwara, \*T. Suzuki *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2582-2586. 査読有.

#### A01 (公募・井上) 計 4 件 (すべて査読有)

2. ◎▲ Total Synthesis and Functional Evaluation of Fourteen Derivatives of Lysocin E: Importance of Cationic, Hydrophobic, and Aromatic Moieties for Antibacterial Activity. T. Kaji, M. Murai, H. Itoh, J. Yasukawa, H. Hamamoto, K. Sekimizu, \*M. Inoue, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 16912-16919. 査読有.

#### A01 (公募・後藤) 計 7 件 (すべて査読有)

1. ◎ Highly selective inhibition of histone demethylases by de novo macrocyclic peptides. A. Kawamura, M. Munzel, T. Kojima, C. Yapp, B. Bhushan, Y. Goto, A. Tumber, T. Katoh, O.N. King, T. Passioura, L.J. Walport, S.B. Hatch, S. Madden, S. Muller, P.E. Brennan, R. Chowdhury, R.J. Hopkinson, H. Suga, C.J. Schofield, *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 14773. 査読有.

#### A01 (公募・細谷) 計 10 件 (すべて査読有)

1. ◎▲ Thiazolobenzene: a versatile intermediate for multisubstituted benzothiazoles. S. Yoshida, T. Yano, Y. Nishiyama, Y. Misawa, M. Kondo, T. Matsushita, K. Igawa, K. Tomooka, \*T. Hosoya, *Chem. Commun.* **2016**, *52* (75), 11199-11202. 領域内連携

#### A01 (公募・長澤) 計 13 件 (すべて査読有)

1. ◎▲ Total Synthesis of 11-Saxitoxinethanoic Acid and Evaluation of its Inhibitory Activity on Voltage-gated Sodium Channels. C. Wang, M. Oki, T. Nishikawa, D. Harada, M. Yotsu-Yamashita, \*K. Nagasawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11600-11603. DOI: 10.1002/anie.201604155. 査読有.

#### A01 (公募・大神田) 計 4 件 (査読有り 3 件, 査読無し 1 件)

1. ◎ たんぱく質作用面を認識する合成分子の設計戦略, 大神田淳子, 有機合成化学協会誌総合論文, **2017**, in press. 査読有. A01 (公募・二木) 計 8 件 (すべて査読有)
1. ◎▲ Cytosolic Antibody Delivery by Lipid-sensitive Endosomolytic Peptide. M. Akishiba, T. Takeuchi, Y. Kawaguchi, K. Sakamoto, H.-H. Yu, I. Nakase, T. Takatani-Nakase, F. Madani, A. Gräslund, \*S. Futaki. *Nat.*

*Chem. in press.* DOI: 10.1038/NCHEM.2779. 査読有.

A01 (公募・新藤) 計 10 件 (すべて査読有)

1. ◎▲Regioselective One-pot Synthesis of Triptycenes via Triple-Cycloadditions of Arynes to Ynolates, S. Umezu, G. dos P. Gomes, T. Yoshinaga, M. Sakae, K. Matsumoto, T. Iwata, I. Alabugin, \*M. Shindo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 1298-1302. 査読有.

A01 (公募・友岡) 計 13 件 (すべて査読有)

1. ◎▲Synthesis and Stereochemical Analysis of Planar-Chiral (*E*)-4-[7]Orthocyclophene. K. Igawa, K. Machida, K. Noguchi, K. Uehara, K. Tomooka, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 11587-11593. 査読有.

A01 (公募・菅) 計 10 件 (すべて査読有)

3. ◎▲Stereoselective Construction of 2-Vinyl 3-Hydroxybenzopyran Rings: Total Syntheses of Teadenols A and B. R. Yoshida, H. Ouchi, A. Yoshida, T. Asakawa, M. Inai, M. Egi, \*Y. Hamashima, \*T. Kan, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 10783-10786. 査読有.

A01 (公募・戸嶋) 計 7 件 (すべて査読有)

1. ◎▲Total Synthesis of Aquayamycin. S. Kusumi, H. Nakayama, T. Kobayashi, H. Kuriki, Y. Matsumoto, D. Takahashi, \*K. Toshima, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 18733-18736 (**Hot Paper**). 査読有.

A01 (公募・藤本) 計 6 件 (すべて査読有)

1. ◎▲Employing BINOL-phosphoroselenoyl chloride for selective inositol phosphorylation and chemical synthesis of glycosyl inositol phospholipid from *Entamoeba histolytica*. T. Aiba, S. Suehara, S.-L. Choy, Y. Maekawa, H. Lotter, T. Murai, S. Inuki, K. Fukase, Y. Fujimoto, *Chem. Eur. J.* **2017**, in press. DOI: 10.1002/chem.201701298. 査読有.

A01 (公募・山田) 計 2 件 (すべて査読有)

1. ◎▲Oxidative Desulfurization of Electron-Donating 5,5,7,7-Tetraaryl-5,7-dihydrodibenzo[*c,e*]thiepins and the Related Heterocycles: Generation of Dicationic Dyes upon Two-Electron Oxidation. Suzuki, T.; Kuroda, T.; Tamaoki, H.; Higasa, S.; Nihira, T.; Katoono, R.; Ishigaki, Y.; Fujiwara, K.; Fukushima, T.; Yamada, H. *Heterocycles* **2017**, 95, 816-829. 査読有.

A01 (公募・島本) 計 1 件 (すべて査読有)

1. ◎The Role of the Prod1 Membrane Anchor in Newt Limb Regeneration. K. Nomura, Y. Tanimoto, F. Hayashi, E. Harada, X.Y. Shan, M. Shionyu, A. Hijikata, T. Shirai, K. Morigaki, K. Shimamoto, *Angew Chem Int Ed Engl.* **2016**, 56, 270-274. 査読有.

A01 (公募・平井) 計 8 件 (すべて査読有)

2. ◎▲Synthesis of the Right-Side Structure of Type B Physalins. M. Morita, S. Kojima, M. Ohkubo, H. Koshino, D. Hashizume, G. Hirai, K. Maruoka, M. Sodeoka, *Isr. J. Chem.* **2017**, 57, 309-318. 査読有

A02 生物機能中分子の高効率合成

A02-1 (計画・中田) 計 6 件 (すべて査読有)

1. ◎▲Enantio- and Stereoselective Construction of Atisane Scaffold via Organocatalytic Intramolecular Michael Reaction and Diels-Alder Reaction. H. Sekita, K. Adachi, I. Kobayashi, Y. Sato, \*M. Nakada, *Org. Lett.* **2017**, 19, 2390-2392. 査読有.

2. ◎▲ Enantioselective Mukaiyama-Michael Reaction of Cyclic  $\alpha$ -Alkylidene  $\beta$ -Keto Phosphine Oxide and Phosphonate, and Asymmetric Synthesis of (*R*)-Homosarkomycin. K. Nagatani, A. Minami, H. Tezuka, Y. Hoshino, \*M. Nakada, *Org. Lett.* **2017**, 19, 810-813. 査読有.

A02-2 (計画・谷野) 計 12 件 (すべて査読有)

1. ◎▲ Synthetic Studies on Psiguadial B: Construction of Bicyclo[4.3.1]decane Skeleton via Double Cyclization Reaction of Alkyne Dicobalt Complex. M. Kinebuchi, R. Uematsu, \*K. Tanino, *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 1382-1386. 査読有.

2. ◎ Total Synthesis of Palau'amine. \*K. Namba, K. Takeuchi, Y. Kaihara, M. Oda, A. Nakayama, A. Nakayama, M. Yoshida, \*K. Tanino, *Nature Commun.*, **2015**, 6, Article number: 8731. 査読有.

A02-3 (計画・田中) 計 28 件 (すべて査読有)

1. ◎▲In vivo gold complex catalysis within live mice, K. Tsubokura, K. K. H. Vong, A. R. Pradipta, A. Ogura, S. Urano, T. Tahara, S. Nozaki, H. Onoe, Y. Nakao, R. Sibgatullina, A. Kurbangaliev, Y. Watanabe, K. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, 56, 3579-3584. 査読有.

2. ◎▲ One-pot evolution of ageladine A via bio-inspired cascade towards selective modulators of neuronal differentiation, T. Iwata, S. Otsuka, K. Tsubokura, A. Kurbangaliev, D. Arai, K. Fukase, Y. Nakao, K. Tanaka, *Chem. Eur. J.*, **2016**, 22, 14707-14716. 査読有.

A02-4 (計画・野上) 計 22 件 (すべて査読有)

4. ◎▲Total Synthesis of TMG-chitotriomycin Based on Automated Electrochemical Assembly of a Disaccharide Building Block. Y. Isoda, N. Sasaki, K. Kitamura, S. Takahashi, S. Manmode, N. Takeda-Okuda, J. Tamura, \*T. Nokami, \*T. Itoh, *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, 13, 919-924. 査読有.

5. ◎▲Synthesis of TMG-chitotriomycin Precursor Based on Electrolyte-Free Electrochemical Glycosylation Using an Ionic Liquid Tag. N. Sasaki, \*T. Nokami, \*T. Itoh, *Chem. Lett.* **2017**, 46, 683-685. 査読有.

A02 (公募・佐々木) 計 10 件 (すべて査読有)

1. ◎▲Stereodivergent synthesis and configurational assignment of the C1-C15 segment of amphirionin-5. M. Kanto, S. Sato, M. Tsuda, \*M. Sasaki, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 9105-9121. 査読有.

A02 (公募・徳山) 計 8 件 (すべて査読有)

1. ◎▲Bioinspired Total Synthesis of the Dimeric Indole Alkaloid (+)-Haplophytine by Direct Coupling and Late-Stage Oxidative Rearrangement. H. Satoh, K. Ojima, H. Ueda, \*H. Tokuyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 15157-15161. 査読有.  
A02 (公募・大栗) 計 3 件 (すべて査読有)
1. ◎Biomimetic assembly lines producing natural product analogs: Strategies from a versatile manifold to skeletally diverse scaffolds. \*H. Oguri, *Chemical Record* **2016**, 16, 652-666. 査読有.  
A02 (公募・大森) 計 5 件 (すべて査読有)
1. ◎▲Stereocontrolled Total Synthesis of (-)-Rotenone and (-)-Dalpanol by 1,2-Rearrangement and S<sub>N</sub>Ar Oxycyclizations. K. Nakamura, K. Ohmori\*, K. Suzuki\*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 182-187. 査読有.  
A02 (公募・山口) 計 15 件 (すべて査読有)
1. ▲Synthesis of Fully Arylated (Hetero)arenes, S. Suzuki, J. Yamaguchi\*, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 1568-1582. 査読有.  
A02 (公募・横島) 計 4 件 (すべて査読有)
1. ◎▲Total Syntheses of Aurachins A and B. H. Hattori, \*S. Yokoshima, \*T. Fukuyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *Early View*. DOI: 10.1002/anie.201702204. 査読有.  
A02 (公募・高須) 計 9 件 (すべて査読有)
1. ◎▲Use of a Catalytic Chiral Leaving Group for Asymmetric Substitutions at sp<sup>3</sup>-Hybridized Carbon Atoms: Kinetic Resolution of β-Amino Alcohols by *p*-Methoxybenzylation, Kuroda, Y.; Harada, S.; Oonishi, A.; Kiyama, H.; Yamaoka, Y.; Yamada, K.; Takasu, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 13137-13141. 査読有.  
A02 (公募・上田) 計 12 件 (すべて査読有)
1. ▲Carboxylate Anions Accelerate Pyrrolidinopyridine (PPy)-Catalyzed Acylation: Catalytic Site-Selective Acylation of a Carbohydrate by In-Situ Counter-Anion Exchange. M. Yanagi, A. Imayoshi, Y. Ueda\*, T. Furuta, T. Kawabata\*, *Org. Lett. in press*. 査読有.  
A02 (公募・岩崎) 計 10 件 (すべて査読有)
1. ▲Multicomponent Coupling Reaction of Perfluoroarenes with 1,3-Butadiene and Aryl Grignard Reagents Promoted by an Anionic Ni(II) Complex, \*T. Iwasaki, A. Fukuoka, X. Min, W. Yokoyama, H. Kuniyasu, \*N. Kambe, *Org. Lett.* **2016**, 18, 4868-4871. 査読有.  
A02 (公募・赤井) 計 4 件 (査読有り 3 件, 査読無し 1 件)
1. ◎▲Preparation of optically active cycloalkenes bearing all-carbon quaternary stereogenic centres via lipase-oxovanadium combo-catalysed dynamic kinetic resolution, S. Kawanishi, K. Sugiyama, Y. Oki, T. Ikawa, S. Akai\*, *Green Chem.* **2017**, 19, 411-417. 査読有.  
A02 (公募・難波) 計 9 件 (すべて査読有)
1. ◎▲Development of 1,3a,6a-Triazapentalene-labeled Enterobactin as a Fluorescence Quenching Sensor of Iron Ion. T. Hayashi, A. Osawa, T. Watanabe, Y. Murata, A. Nakayama, \*K. Namba, *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 1961-1964. 査読有.  
A02 (公募・大石) 計 2 件 (すべて査読有)
1. ◎▲Synthesis of a Truncated Analog of Amphidinol 3 Corresponding to the C21-C39/C52-C67 Section. M. Ebine, Y. Takada, N. Yanai, T. Oishi *Chem. Lett.* **2017**, 46, 662-664. 査読有.  
A03 反応集積化の高次化  
A03-1 (計画・松原) 計 13 件 (すべて査読有)
- 3 ◎▲Asymmetric Synthesis of Spiroketals with Aminothiourea Catalysts. N. Yoneda, Y. Fukata, K. Asano, \*S. Matsubara, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 15497-15500. 査読有.
- 10 ◎Bifunctional Organocatalysts for the Enantioselective Synthesis of Axially Chiral Isoquinoline N-Oxides. R. Miyaji, K. Asano, \*S. Matsubara, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 6766-6769. 査読有.  
A03-2 (計画・大嶋) 計 19 件 (すべて査読有)
11. ◎▲Mechanistic Studies and Expansion of the Substrate Scope of Direct Enantioselective Alkynylation of α-Ketiminoesters Catalyzed by Adaptable (Phebox)Rh(III) Complexes. K. Morisaki, M. Sawa, R. Yonesaki, \*H. Morimoto, K. Mashima, \*T. Ohshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 6194-6203. 査読有.
16. ◎▲Direct Catalytic Chemoselective α-Amination of Acylpyrazoles: A Concise Route to Unnatural α-Amino Acid Derivatives. K. Tokumasu, \*R. Yazaki, \*T. Ohshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 2664-2669. 査読有.  
A03-3 (計画・跡部) 計 15 件 (すべて査読有)
1. ◎▲Development of a Novel Electrochemical Carboxylation System Using a Microreactor. H. Tateno, Y. Matsumura, K. Nakabayashi, H. Senboku, \*M. Atobe, *RSC Adv.* **2015**, 5, 98721-98723. 査読有.
2. ◎▲Anodic Aromatic C,C Cross-Coupling Reaction Using Parallel Laminar Flow Mode in a Flow Microreactor. T. Arai, H. Tateno, K. Nakabayashi, T. Kashiwagi, \*M. Atobe, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 4891-4894. 査読有.  
A03-4 (計画・安田) 計 11 件 (すべて査読有)
1. ◎▲C<sub>3</sub>-Symmetric Boron Lewis Acid with a Cage-Shape for Chiral Molecular Recognition and Asymmetric Catalysis. A. Konishi, K. Nakaoka, H. Maruyama, H. Nakajima, T. Eguchi, A. Baba, \*M. Yasuda, *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 1273-1277. 査読有.
2. ◎▲Synthesis, Characterization, and Properties of a Benzofuran-based Cage-shaped Borate: Photo Activation of Lewis Acid Catalysts. A. Konishi, R. Yasunaga, K. Chiba, \*M. Yasuda, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 3348-3351. 査読有.  
A03-5 (計画・永木) 計 18 件 (すべて査読有)
1. ◎▲Generation and Reaction of Carbamoyl Anions in Flow: Applications in the Three-Component Synthesis of

Functionalized  $\alpha$ -Ketoamides. \*A. Nagaki, Y. Takahashi, \*J. Yoshida, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 5327-5331. 査読有.

2. ◎▲ Organolithiums Bearing Aldehyde Carbonyl Groups. A Flash Chemistry Approach. A. Nagaki, Y. Tsuchihashi, S. Haraki, \*J. Yoshida, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7140-7145. 査読有.

**A03-6** (計画・福山) 計 13 件 (すべて査読有)

1. ◎▲ Flow Dehydration and Hydrogenation of Allylic Alcohols: Application to the Waste-Free Synthesis of Pristane, A. Furuta, Y. Hirobe, \*T. Fukuyama, I. Ryu, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 1365-1368. 査読有.

2. ◎▲ Flow Update for a Cossy Photocyclization, \*T. Fukuyama, Y. Fujita, M. A. Rashid, \*I. Ryu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5444-5446. 査読有.

**A03** (公募・林) 計 2 件 (すべて査読有)

2. ◎▲ Multistep Continuous-Flow Synthesis of (-)-Oseltamivir, S. Ogasawara, Y. Hayashi, *Synthesis*, **2017**, *49*, 424-428. 査読有.

**A03** (公募・網井) 計 5 件 (すべて査読有)

1. ◎▲ Trifluoromethylation of Aryl Iodides Catalyzed by the Copper(I)-Phen Complex. N. Shimizu, H. Kondo, M. Oishi, K. Fujikawa, K. Komoda, \*H. Amii, *Org. Synth.* **2016**, *93*, 147-162. 査読有.

**A03** (公募・宮村) 計 7 件 (すべて査読有)

1. ◎▲ Integration of aerobic oxidation and intramolecular asymmetric aza-Friedel-Crafts reactions with a chiral bifunctional heterogeneous catalyst. H. G. Cheng, J. Miguez, H. Miyamura, W. J. Yoo, \*S. Kobayashi, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 1356-1359. 査読有.

**A03** (公募・布施) 計 5 件 (すべて査読有)

1. ◎▲ A Rapid and Clean Synthetic Approach to Cyclic Peptides via Micro-flow Peptide Chain Elongation and Photochemical Cyclization: Synthesis of a Cyclic RGD Peptide. Y. Mifune, H. Nakamura, \*S. Fuse, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 11244-11249. DOI: 10.1039/c6ob02391f. 査読有り. 化学と工学.

2. ◎▲ Total Synthesis of Feglymycin based on a Linear/Convergent Hybrid Approach using Micro-flow Amide Bond Formation. \*S. Fuse, Y. Mifune, H. Nakamura, H. Tanaka, *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 13491. 査読有.

**A03** (公募・村井) 計 6 件 (すべて査読有)

4. ▲ Sequential Deprotonation-Alkylation of Binaphthoxy-Substituted Phosphonochalcogenoates: Chiral Tri- and Tetrasubstituted Carbon Centers Adjacent to a Phosphorus Atom. Y. Maekawa, T. Maruyama, \*T. Murai, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5264-5267. 査読有.

**A03** (公募・柴田) 計 18 件 (すべて査読有)

1. ◎ Asymmetric Desymmetrization via Metal-Free C-F Bond Activation: Synthesis of 3,5-Diaryl-5-fluoromethylloxazolidin-2-ones with Quaternary Carbon Centers. J. Tanaka, S. Suzuki, E. Tokunaga, G. Haufe, N. Shibata, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 9432-9436. 査読有.

**A03** (公募・八谷) 計 2 件 (すべて査読有)

1. ◎▲ Titanium Tetraiodide-Mediated Diastereoselective Iodo-Aldol and Mannich Reactions of  $\gamma$ -Alkoxy- $\alpha, \beta$ -Alkynyl Ketone Derivatives. K. Yashiro, S. Ito, S. Kayaki, K. Sakata, I. Mizota, I. Hachiya, \*M. Shimizu, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 6875-6885. 査読有.

**A03** (公募・依光) 計 12 件 (すべて査読有)

1. ◎▲ Nickel-Catalyzed Boron Insertion into the C2-O Bond of Benzofurans. H. Saito, S. Otsuka, K. Nogi, \*H. Yorimitsu, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 15315-15318. 査読有.

**A03** (公募・滝澤) 計 7 件 (すべて査読有)

1. ◎▲ Efficient Enantioselective Synthesis of Oxahelicenes Using Redox/Acid Cooperative Catalysts. M. Sako, Y. Takeuchi, T. Tsujihara, J. Koderia, T. Kawano, S. Takizawa, H. Sasai, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 11481-11484. 査読有.

**A03** (公募・岡野) 計 3 件 (すべて査読有)

2. ◎▲ Generation of Cycloalkynes through Deprotonation of Cyclic Enol Triflates with Magnesium Bisamides. Y. Hioki, \*K. Okano, A. Mori, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 2614-2617. 査読有.

**A03** (公募・垣内) 計 10 件 (すべて査読有)

1. ◎▲ Remarkable Improvement of Organic Photoreaction Efficiency in the Flow Microreactor by the Slug Flow Condition Using Water. M. Nakano, \*Y. Nishiyama, H. Tanimoto, T. Morimoto, \*K. Kakiuchi, *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 1626-1632. 査読有.

**A03** (公募・菅) 計 9 件 (すべて査読有)

1. ◎▲ Hydrogen Bonding-Assisted Enhancement of the Reaction Rate and Selectivity in the Kinetic Resolution of d,l-1,2-Diols with Chiral Nucleophilic Catalysts. K. Fujii, K. Mitsudo, H. Mandai\*, S. Suga\*, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, in press. DOI:10.1002/adsc.201700057. 査読有.

**A03** (公募・折田) 計 4 件 (すべて査読有)

1. ◎▲ A Simple Method for the Removal of Organotin Residues from Acetates and a Homoallylic Alcohol Prepared from Organostannane Reagents: Column Chromatography Using 10%-Moist SiO<sub>2</sub>. T. Nishida, D. Matsuda, I. Kasuga, \*A. Orita, \*J. Otera, *Chem. Lett.* **2016**, *45*, 1280-1282. 査読有

**A03** (公募・魚住) 計 10 件 (すべて査読有)

1. In-Water and Neat Batch and Continuous-Flow Direct Esterification and Transesterification by a Porous Polymeric Acid Catalyst. H. Baek, M. Minakawa, Y. M. A. Yamada, J. W. Han, Y. Uozumi, *Sci. Rep.* **2016**, *6*,

25925. 査読有.

＜書籍＞計 15 件

1. 下山敦史, 深瀬浩一, "アジュバントとしてのリポド A", 次世代アジュバント開発のためのメカニズム解明と安全性評価, シーエムシー出版, 2017 年 3 月 31 日
2. K. Fukase, Y. Fujimoto, K. Tanaka, A. Shimoyama, Y. Manabe, "Sugar Synthesis by microfluidic Techniques", Glycochemical Synthesis: Strategies and Applications, Chapter 8, 205-220., Shang-Cheng Hung, Wiley
3. Yoshida, J.; Nokami, T.; Suga, S., Organic Electrochemistry, Fifth Edition: Revised and Expanded, Ole Hammerich, Bernd Speiser, CRC Press, 2015 年 9 月

＜受賞＞計 144 件

1. 日本エンドトキシン・自然免疫研究会奨励賞・優秀賞 (2016), 下山敦史
2. 日本ペプチド学会奨励賞 (2016)、吉田将人
3. 平成 28 年度科学研究業績表彰 (2016)、野上敏材、2.27, 鳥取大学
4. 日本化学会進歩賞 (2016) 後藤佑樹
5. 日本化学会進歩賞 (2016) 吉田優  
(領域内の若手研究者の受賞を中心に記載)

＜招待講演・基調講演＞計 210 件 (うち基調講演 17 件)

1. Synthetic Study of Immunoconjugates for Cancer Immunotherapy, K. Fukase, 4th Asian Chemical Biology Conference (ACBC4), 2016.11.28-2016.12.1, 85 Sky Tower Hotel (Kaohsiung, Taiwan), 招待講演
2. Boron or Aluminum in Cage-shaped Organic Ligands for Tunable Catalysts, M. Yasuda, International Symposium on Pure & Applied Chemistry (ISPAC2016), 2016.8.15-2016.8.19, Kuching (Sarawak, Malaysia), キーノート講演
3. Studies on Catalytic Asymmetric Intramolecular Cyclopropanation for Enantioselective Total Synthesis of Fusicoccane Diterpenoids. M. Nakada, The 12<sup>th</sup> International Symposium on Organic Reactions, 2016.4.22-4.24, 京都テルサ (Osaka, Japan), 招待講演
4. Synthesis of Cyclodepsipeptide Histone Deacetylase Inhibitors, T. Doi, Pacificchem 2015, 2015.12.15-12.20, Sheraton Hotel (Hawaii, U.S.A), 招待講演
5. In situ glycoconjugation on cell surface: Selective imaging of target using weak glycan/lectin interaction, Katsunori Tanaka, Pacificchem 2015, 2015.12.15-12.20, Hilton Hawaiian Village (Hawaii, USA), 招待講演

＜メディア報道＞計 65 件

1. 読売新聞掲載, 深瀬浩一, 下山敦史, 真鍋良幸「進行がんに新療法」, 2016.7.24,
2. 化学工業日報掲載, 深瀬浩一「反応集積化による生体機能中分子の効率合成」, 2016.3.14,
3. TBS「あさチャン」に出演, 跡部真人「電解水の活用について解説」, 2016.6.30.

＜主催シンポジウム等の状況＞計 10 件

1. The 1st International Symposium on Middle Molecular Strategy (ISMMS-1)、2016.2.6、千里ライフサイエンスセンター (豊中、大阪)、深瀬浩一
2. 新学術領域「中分子戦略」第 1 回成果報告会、2016.2.6、千里ライフサイエンスセンター (豊中、大阪)、深瀬浩一
3. 新学術領域「中分子戦略」第 1 回若手シンポジウム、2016.3.11-12、シーパル須磨 (神戸、兵庫)、永木愛一郎、福山高英
4. 新学術領域「中分子戦略」キックオフシンポジウム、2015.9.4、大阪大学会館 (豊中、大阪)、深瀬浩一

＜国際研究集会の開催実績＞計 96 件

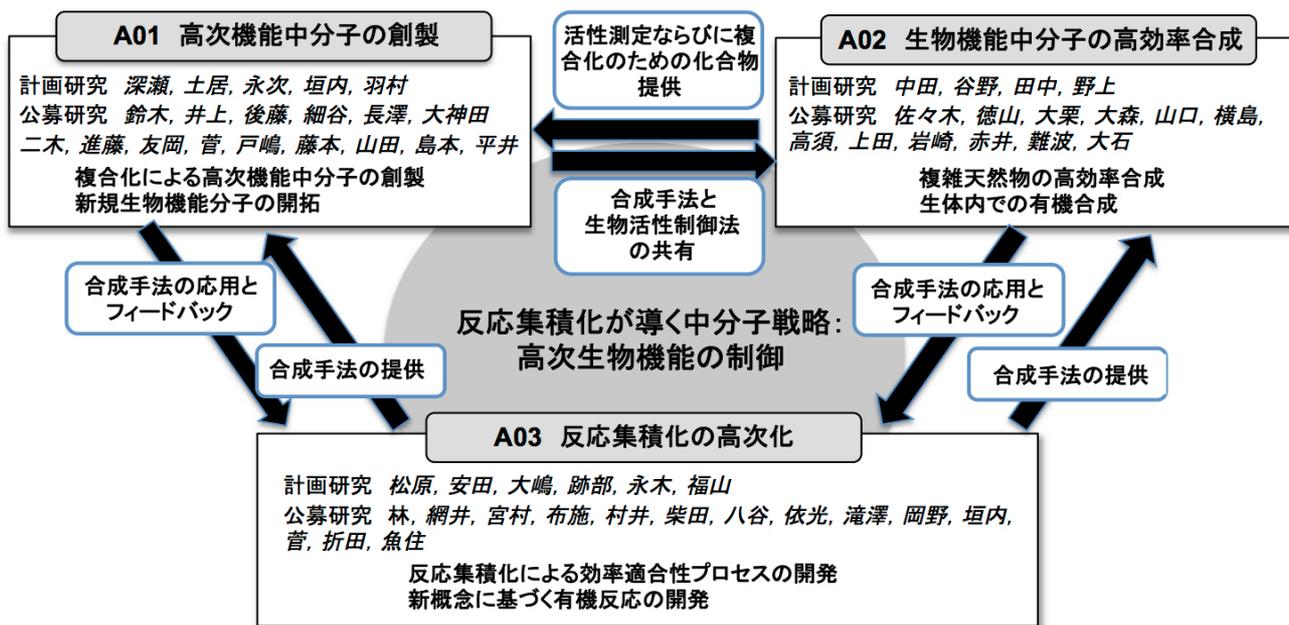
1. 7th CCS-CSJ Young Chemists Forum 2017 -Frontier in Organic Synthesis toward Middle Molecular Strategy-, 2017. 3. 18, 慶応義塾大学日吉キャンパス (横浜、神奈川)、深瀬浩一、土井隆行
2. The 10<sup>th</sup> International Symposium on Integrated Synthesis (ISONIS-10), 2016.11.18-2016.11.19, ウェスティンホテル 淡路 (淡路、兵庫)、深瀬浩一
3. The 6th Junior International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (Junior ICCEOCA-6) The 2nd Junior Advanced Research Network on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (Junior ARNCEOCA-2), 2016.10.24-2016.10.26, 九州大学筑紫キャンパス (春日、福岡)、大嶋孝志
4. The 12th International Symposium on Organic Reactions (ISOR-12), 2016.4.22-4.24, 京都テルサ (京都、京都)、吉田潤一、永木愛一郎

＜アウトリーチ活動＞計 162 件

1. サイエンスカフェ, 深瀬浩一「身体の回りの微生物が免疫を制御する」, 2017.2.25, 大阪大学博物館 (豊中、大阪)
2. 小・中・高向け授業・実験・実習, 土井隆行, 「薬学と創薬研究」, 2016.8.30, 青森県立八戸高等学校 (八戸、青森)
3. 夢ナビライブ 2016, 羽村季之「分子レゴを使って分子の世界を作ってみよう!」, 2016.7.21, ナゴヤドーム (名古屋、東区)
4. 市民公開講座～自然と科学の調和～ 第 96 春季年会 2016 講演企画, 安田誠, 2016.3.26, 同志社大学京田辺キャンパス (京田辺市、京都)

## 6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2ページ以内）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、研究組織間の連携状況について組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。



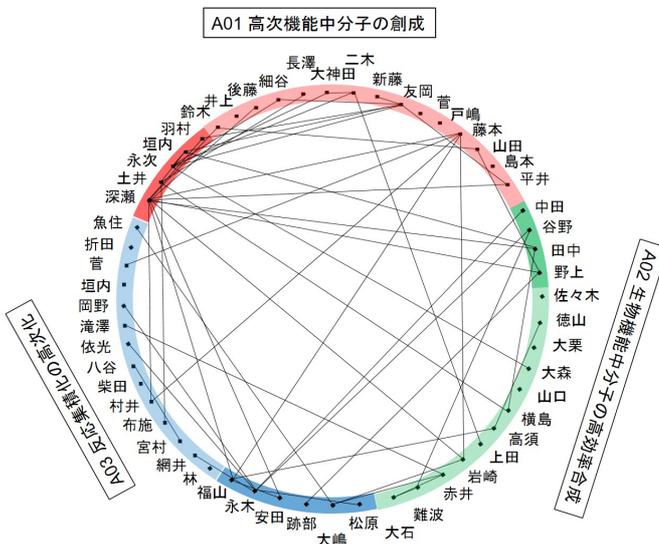
本領域研究の推進のため、A01-A03 の3班体制とし、それぞれの研究目的に対応した計画班員と公募班員を以下のように配置した。

**A01 班（高次機能中分子の創製）：**計画研究 A01-1 深瀬, A01-2 土井, A01-3 永次, A01-4 垣内, A01-5 羽村、公募研究 鈴木, 井上, 後藤, 細谷, 長澤, 大神田, 二木, 進藤, 友岡, 菅, 戸嶋, 藤本, 山田, 島本, 平井 (1)複合機能を有する生物活性中分子を合成する（複合化による高次機能中分子の創製、新規生物機能分子の開拓）。

**A02 班（生物機能中分子の高効率合成）：**計画研究 A02-1 中田, A02-2 谷野, A02-3 田中, A02-4 野上、公募研究 佐々木, 徳山, 大栗, 大森, 山口, 横島, 高須, 上田, 岩崎, 赤井, 難波, 大石 (2)糖鎖や天然物など複雑構造の生物機能中分子について効率的な合成手法を開発する（複雑天然物の高効率合成、生体内での有機合成）。

**A03 班（反応集積化の高次化）：**計画研究 A03-1 松原, A03-2 大嶋, A03-3 跡部, A03-4 安田, A03-5 永木, A03-6 福山、公募研究 林, 網井, 宮村, 布施, 村井, 柴田, 八谷, 依光, 滝澤, 岡野, 垣内, 菅, 折田, 魚住 (3)触媒反応場とマイクロフロー反応場等を利用した反応集積化を用いて、効率的かつ革新的な合成プロセスを開拓する。

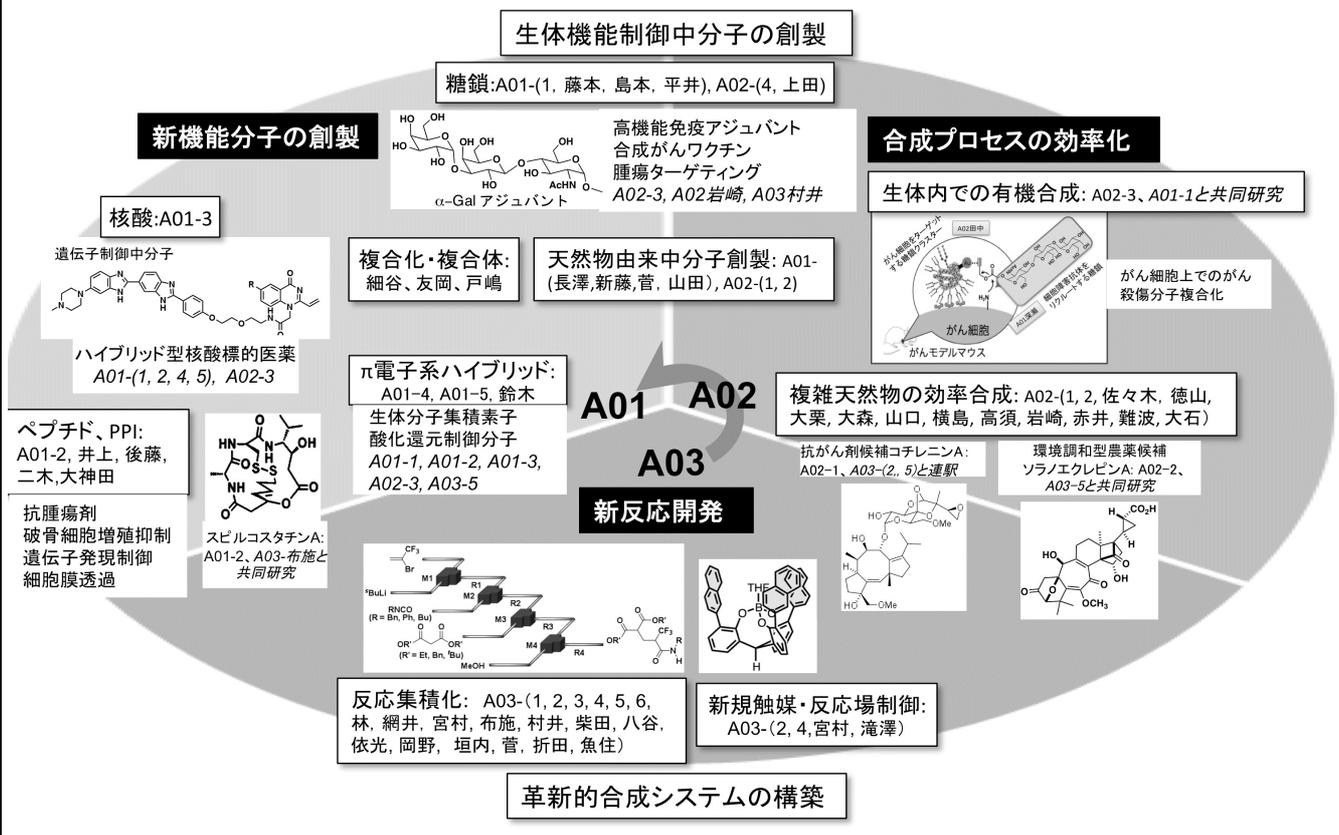
右図は、現在の領域内の共同研究の実施状況を示している。実線が共同研究を実施していることを示す。本領域の推進にあたり、それぞれの研究項目に取り組むとともに、A03 班が反応集積化に関する合成手法を A01 班、A02 班に提供することにより、共通の合成技術基盤を築く計画を立てた。また反応集積化を中分子合成に応用して得られた結果を A03 にフィードバックして、合成に関する情報を領域内で共有してきた。A03 班の永木、福山は、フローマイクロ合成分野で、世界で最先端研究を展開しており、他の班員と共同研究をすることにより、フローマイクロ合成技術のノウハウを提供するという本領域を支える活動をしている。実際に永木は、A02-1 中田, A02-2 谷野,



A03-1 松原, A03-6 福山, 網井, 依光, 岡野と共同研究を実施し、福山は A01-1 深瀬, A01-3 永次, A01 藤本, A02-1 中田, A03-4 安田, A03-5 永木との共同研究あるいは連携を行っており、反応集積化の領域内への普及に大きく貢献した。

A01 班、A02 班では生物機能中分子の開発が大きな目的であり、合成法の情報共有に加え、複合体合成や活性測定のための化合物の提供、生物活性測定について連携している。

下図は研究項目を分類したものであり、担当メンバーを記載している。斜体字は代表的な共同研究メンバーを示している。機能性中分子の創製のため A01-1 深瀬、A01-2 土井、A01 藤本、A02-3 田中が中心となって共同研究を推進してきた。例えば生物機能糖鎖の創製研究において、藤本は深瀬、岩崎、村井と共同研究を実施し、赤痢アメーバ由来イノシトールリン脂質の合成に成功し、抗原虫免疫や抗腫瘍免疫を活性化する免疫アジュバントとして有望であることを見出した。田中はがん細胞を選択的に認識する糖鎖クラスターの開発に成功し、さらには生細胞上で有機反応を行って生物活性物質を合成する手法を開発した。この手法を適用して、深瀬の合成した免疫細胞をリクルートする糖鎖をがん細胞に結合させることにより、従来にない抗腫瘍療法の開発に取り組んでいる。土井は A03 布施と協力してスピルコスタチン A のような特殊環状ペプチドの効率合成に取り組むだけでなく、他の班員の合成した化合物の細胞毒性などの生物活性を測定することにより、新規な生体機能制御中分子を探索する。なお免疫活性化などの生物活性試験は深瀬が分担している。タンパク質間相互作用阻害剤 (PPI) は中分子創薬の重要なターゲットであり、連携してこれに取り組む。 $\pi$  電子化合物と生体分子のハイブリッドは新しい機能性分子として本領域で初めて取り組むものである。これまでに、 $\pi$  電子化合物の効率合成法を確立できたので、今後は生体分子とのハイブリッドの合成を連携して行う。合成がんワクチン候補などの機能性中分子は複合化によって合成されるが、現在の複合化技術は複雑化合物の合成のためには不十分であり、A01 公募班員に細谷、友岡を加え、効率的な複合化法の開発を進めている。コチレニン A やソラノエクレピン A は効率合成法が開発されれば、実用化にいたる可能性が大きい。反応集積化によって複雑構造の化合物合成を効率化することにより、機能性中分子を医薬品などに実用化できれば、社会的にもインパクトが大きい。そこで、A03 班、A02 班の多くの研究者が、それぞれ新反応開発と合成プロセスの効率化に連携して取り組む。



## 7. 若手研究者の育成に係る取組状況（1ページ以内）

領域内の若手研究者の育成に係る取組状況について記述してください。

本領域は研究代表者 55 名からなる非常に大きな研究グループである。本領域に係る若手研究者の数は学生も含めて 500 人に上る。この若手研究者の人材育成は、本研究領域の発展に必須であるのはもちろんのこと、日本の科学・研究の水準の維持に資する重要な責務である。そのために、若手研究者の交流促進を目的として、年 2 回の若手シンポジウムを合宿形式で開催している。ここでは本領域に関連する若手研究者が熱い議論を交わすことで、お互いに大きな刺激を受け、また、若手研究者を主体とする新たなネットワークが形成された。また、この会の副次的な効果として、実際に手を動かす研究者同士が、より密な研究交流を行うことで、新たな共同研究のアイデアが生まれるなど、本領域の基盤に厚みが加わった。加えて、若手シンポジウムは人材育成という観点からも重要であったと考えている。ここに参加した多くの若手研究者が次のキャリアステップに踏み出している。例えば、本領域で雇用していた博士研究員は助教へとキャリアアップし、他にも多くの研究者が次のステップへと踏み出している。

本領域は国際支援班にも採択されている。これを生かして、若手研究者の国際活動も積極的に支援している。まず、できるだけ多くの若手研究者が世界最先端の研究に触れる機会を作るために、本領域の国際学会 The 1st International Symposium on Middle Molecular Strategy (ISMMS) を立ち上げ、ISMMS-1、ISMMS-2 を主催した。これらのシンポジウムでは、本領域において世界をリードする研究者を 7, 8 人ずつ招待講演者として招聘した。さらに、The 12th International Symposium on Organic Reactions (ISOR-12)、Satellite International Mini Symposium on Middle Molecular Strategy in Sendai、The 10th International Symposium on Integrated Synthesis (ISONIS-10)、7th CCS-CSJ Young Chemists Forum 2017; Frontier in Organic Synthesis toward Middle Molecular Strategy といった多くの国際シンポジウムを共催し、多くの著名な研究者を招聘した。このように、各国から本領域の第一人者を積極的に招聘した。この際に、できるだけ高い費用対効果を得るために、招聘した研究者は都合のつく場合には、できる限り複数の研究施設を回って講演および研究ディスカッションを依頼し、学生を含めた若手研究者の育成につなげた。また、Academia Sinica（台湾）やナポリフェデリコ 2 世大学（イタリア）といった海外の著名な複数の大学と若手研究者が中心となって合同ワークショップを開催した。これは若手研究者の国際ネットワークを構築するうえで高い効果があった。加えて、若手研究者の海外派遣も積極的に行ってきた。2015 環太平洋国際会議（Pacifichem 2015）、2016 年国際糖質学会（ICS2016）といった本分野の世界トップレベルの研究発表が行われる国際学会に数十名の若手を優先的に派遣し、研鑽を積ませた。また、1-3 か月程度の長期間での海外派遣も行っている。このような長期間の海外派遣では、若手研究者が出向先にて、自ら主体的に共同研究を進めることで大きな育成効果が得られた。これに加えて、実際の実験者が顔を合わせ、共同研究について打ち合わせを行い、実験することで、国際共同研究が大きく進展した。

## 8. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）（1ページ以内）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

研究領域内で共通機器として、1年目に「超高分解能 ESI-QTOF/MS」を大阪大学に、「超電導核磁気共鳴装置」を早稲田大学に、「超電導核磁気共鳴装置（固体）」を京都大学に導入した。これらの装置は合成した中分子化合物の同定に必須であり、これを本研究領域の班員の間で共同利用することで研究を大きく推進することができた。また2年目には、「シリンジポンプ」を6台導入し、領域内で共同利用することで、A03班のフローマイクロ研究を促進した。共同利用機器の導入により装置の共通化体制が確立したことから、A01、A02班は、A03班の開発した手法をそのままシームレスに利用できるようになったことは大きな進展である。加えて、「クリーンベンチ」を大阪大学に導入することで、A02、A03班で合成された化合物の生物検定試験を行える体制を整えた。その他にもこれらの装置を利用した共同研究に必要な消耗品をそろえ、共同研究をサポートしている。上記のように、大型の設備備品に関しては平成28年度までに購入を完了し、すでに全国の研究機関に設置している。そのため、平成29年度から31年度大型の設備備品を購入する予定はない。一方で、共同研究を推進するために、フローマイクロ反応に用いるチューブやマイクロミキサー、ガラス器具、中分子の精製、分析に用いるHPLCカラム、生物活性試験に用いるキットなどを購入する予定である。これらの支援により、いっそう共同研究の推進を図る。加えて、上記のような実験設備にとどまらず、領域で流動型の博士研究員を雇用し、技術指導などを行う。

本領域研究では、素反応開発を行うA03班、有用中分子の効率合成を行うA02班、より高次の機能を持つ中分子の創成、それを用いた生物機能制御を行うA01班からなる。このように非常に広い分野にわたる本領域で共同研究を推進し、これらを融合した優れた成果を上げるためには、班員間相互の研究の理解と交流が不可欠で、その支援に注力している。そのために、以下に記すように様々な交流の場を設けた。なお、これを支援するために事務補佐員の雇用も必須であった。年2度の公開成果報告会を開催し、班員の交流、情報交換を推進した。これにより領域の計画班員、公募班員同士の共同研究が一気に活発化し、現在、多くの共同研究が実施されている。また、この成果報告会を公開型とし、本研究領域の重要性、発展性を領域外の研究者に提示し、本領域のアクティビティを示してきた。領域主催のシンポジウムとして、平成26年度にはキックオフシンポジウム、その後 The 1st International Symposium on Middle Molecular Strategy (ISMMS-1)、ISMMS-2も開催した。特に、ISMMS-1、ISMMS-2は、国際学会として開催し、国内外の関連分野の世界トップレベルの研究者を招待した。これにより、本研究領域が日本のみならず世界的に注目を集め、本領域がその中で重要な位置を占めていることを明確に示した。加えて、若手の交流促進、人材育成を目的として、年2回の若手シンポジウムを合宿形式で開催した。ここでは実際に手を動かす研究者同士が熱い議論を交わし、より密な研究交流が実現し、本領域の基盤に厚みが加わった。さらに、“日本化学会第96春季年会特別企画「反応集積化による生物機能中分子の効率合成」”“The 12th International Symposium on Organic Reactions (ISOR-12)”をはじめとして10件近い学会、シンポジウムの共催に加え、数十件の講演会の支援を行った。これらの成果として多くの共同研究が始まり、共同研究のネットワークが拡大している。

一方、Webやアウトリーチ活動を通じた社会への広報活動も積極的に行っている。領域ホームページを作成するとともに、年3回程度、ニュースレターを作成し、本領域の活動状況を公開している。加えて、公開シンポジウムや市民講座、サイエンスカフェを行うことで、研究者以外への情報公開も行っている。

## 9. 総括班評価者による評価（2ページ以内）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

### ・鈴木啓介

本研究領域は、中分子領域(分子量 500～3000)の化合物に着目し、それらが有する特異な生体内分子認識能、および、それにより発現する特別な生体機能について研究しようとするものである。そうした化合物は天然からの入手が困難であり、また合成も必然的に多段階を要するなどの困難を伴うため、これまた容易なことではない。そこで、その高効率合成法の開拓を可能にするために、反応集積化の手法に基づく研究展開を促すべく、三班(A01 高次機能中分子の創製、A02 生物機能中分子の高効率合成、A03反応集積化の高次化)から構成されている。この着眼点に相応しい、生体機能分子の合成ならびに反応集積化の両分野において優れた実績を有する深瀬浩一教授を研究代表者に戴き、その卓抜なリーダーシップにより、ともすれば乖離しがちであったであろう、興味の異なる研究者集団が見事に糾合され、動的な研究が展開され始めている。また、計画班、公募班ともに各分野で力量ある研究者が選抜され、参画していることも特筆される。今後、さらにシンポジウム等の場を通じ、迅速な情報交換が行われ、機動的な共同研究の実があがることによって、質・量ともにさらに素晴らしい研究展開につながることを期待する。

### ・富岡 清

「反応集積化が導く中分子戦略:高次生物機能分子の創製」研究は統括・支援・計画研究の計 17 件と公募研究の計 41 件で期待通りの成果を上げながら実施されている。

本研究領域の目的及び概要は「鍵と鍵穴の認識と平面の認識の両方を利用」する機能性中分子を「反応集積化が導く中分子戦略として、合成プロセスの飛躍的な効率化により、実用的な生物機能分子として創製する」計画である。「反応集積化」を進展させて連続反応プロセスとし、革新的骨格構築法と合成戦略を開発して、多段階合成を飛躍的に効率化させ、複雑な生物機能中分子の実用的な合成を目指している。また、高次生物機能分子を提供して、医学・薬学・農学等の広範な関連学術分野の強化にも貢献することを目指している。その実現に向けて、「高次機能中分子の創製」班、「生物機能中分子の高効率合成」班、そして「反応集積化の高次化」班の 3 班体制で取り組んでいる。

審査において「マイクロフロー合成手法の更なる発展に向けた連携の強化」を図るように指摘されたが、マイクロフロー合成手法の実習活動や反応集積化を用いた天然物合成などに見られるように的確な対応が行われている。

公募研究を含めた研究全体に確実な前進が確保されていることは、共同研究の実施、また成果の論文発表から明らかであり、極めて順調かつ期待通りに研究が進行していると評価する。

### ・馬場章夫

薬学、創薬、合成化学などの分野において実績があり研究内容に関してその意義やレベルを深く判断できる研究者、また大学において創薬研究科の立ち上げに中心的な役割を担った研究者、企業との共同研究体制の構築に対して豊富な経験を持つもの、さらに世界的な大型研究プロジェクトのリーダー経験を有する研究者など、多角的な視点からのアドバイスや評価のできる体制がとられている。また、報告書や論文だけでなく、研究発表会や各種シンポジウムに評価メンバーも加わりながら研究内容や研究者の交流状況を把握できるように工夫されている。

領域の研究に関しては当初から、実装を意識したテーマ設定や、情報の共有、共同研究への誘導などが図られており、大人数の研究者を抱える体制の長所が生かされている。中間評価の段階で、すでに数多くの共同研究が始まっている点や、創薬につながる具体的な成果が出始めていることなど、代表者および計画班員の努力によるところ大である。

いっぼうで、将来につながるような、独創的で全く新しい方法論や機能の創出につながるような、独立研究にとりかかる若手研究者の発掘にも注力することを希望する。

## ・福山 透

分子量 500～3000 程度の化合物を中分子と称し、その効率的合成を基盤として高次元の活性を有する生物機能分子を創製するという「表看板」は、新学術領域研究の研究費獲得の「お題目」と受けとめられる向きも無きにしも非ずであった。しかし、タンパク-タンパク相互作用に必要な面積をカバーする化合物は中分子領域であり、従来の医薬には無かったような別次元の医薬創製に中分子化合物が活躍する可能性は大いにある。すでに興味深い中分子化合物も見出されつつあり、今後の進展が大いに期待できるところである。本研究領域は非常に多彩かつ有能な計画研究者と公募研究者から成り立っており、働き盛りの若手と中堅の研究者が多いのが強味である。既に A01-A03 の3班の緊密な共同研究が進行しているが、A03 班のフローマイクロ合成分野の専門家が他班の研究者たちにノウハウを提供し、積極的に指導する役割を果たしているのは大いに評価できる。公開成果報告会や国際シンポジウム、そして若手シンポジウムの開催を通して領域内外の連携の強化や若手研究者の育成にも積極的に取り組んでおり、近い将来その成果が目に見えるようになるだろう。最後にフローマイクロ合成研究者への要望として、反応の後処理機能をフローに組み込めるような画期的アイデアを具現化していただきたいと思う。

## ・丸岡啓二

本領域研究では、平成27年度より約2年の間に数多くの優れた研究成果を得ており、領域全体の研究が順調に進んでいることが判る。研究者間の連携についても、「反応集積化が導く中分子戦略」の概念の共有化とともに共同研究に関する実現化の努力がなされている。特に、素反応開発を行う A03 班の寄与により、他班における反応集積化を用いた天然物合成などへの成果に繋がっている。

領域の運営についても健全になされており、若手研究者の交流促進を目的として、年2回の若手シンポジウムを合宿形式で開催することにより、若手研究者を主体とする新たなネットワークが形成されると共に、新たな共同研究のアイデアが生まれるなど、本領域の基盤に厚みが加わっている。ここに参加した多くの若手研究者が、次のキャリアステップに踏み出しており、人材育成という観点からも重要であろう。一方、多くの若手が世界最先端の研究に触れる機会を作るため、本領域独自の国際学会を立ち上げ、また、若手の数ヶ月間の海外派遣により、自ら主体的に共同研究を進めることで大きな育成効果が得られている。

以上のように、本領域としては最初の2年間で基本的な部分での研究成果は十分達成できたため、今後はこの領域の更なる深化と力強い展開に向けて、計画班員・公募班員が一丸となり、新しい学術領域を打ち立ててもらいたい。

## ・山本嘉則

中分子化合物は糖鎖、ペプチド、核酸など最も化学多様性に富む化合物群であるが、構造の複雑性のため合成が容易ではなく、中分子が生み出す高次生物機能発現研究のためにも、実用的で効率的な合成方法の開拓が切望されていた。マイクロフロー法による反応集積化を展開し、この問題の解決に当たることを目指している。実用的効率的合成が可能となれば医学薬学農学などの関連分野への貢献が期待される。

計画班、公募班、いずれも優れた研究を行っており、有機化学者としてワクワクする成果が出ている。特筆すべきは、12糖からなるコアフコース含有糖タンパク質糖鎖とアスパラギンの複合体の合成をはじめとして、免疫応答分子、がんワクチン候補複合体等々、未踏の中分子および複合体の合成を達成したことである。高次機能の発現および検証の研究が待たれる。本領域の特徴は、領域内での共同研究のみならず、周辺領域(医学、薬学、生物学、農学、工学など)との共同研究が活発に行われていることであり、化学をコアとした融合新学術領域の展開と言えよう。さらに若手研究者の育成に関して手厚い配慮がなされており、次代を担う若者の新学術領域の開拓および国際舞台での活躍が期待できる。

## 10. 今後の研究領域の推進方策（2 ページ以内）

今後どのように領域研究を推進していく予定であるか、研究領域の推進方策について記述してください。また、領域研究を推進する上での問題点がある場合は、その問題点と今後の対応策についても記述してください。また、目標達成に向け、不足していると考えているスキルを有する研究者の公募研究での重点的な補充や国内外の研究者との連携による組織の強化についても記述してください。

上述したように、中分子領域の化合物（分子量 500-3000 程度）は、標的に対する高い分子認識能と特異性を持たせることが可能であり、その特徴を利用して特定の生体分子や細胞に選択的に作用して、その応答を精密に制御可能することが可能である。そのため特に医薬品開発分野で、中分子創薬として大きな注目を集めている。生物活性天然物、糖鎖、特殊環状ペプチドなど、構造が複雑で合成に多段階が必要な化合物群は生物機能分子として有望であるにもかかわらず、医薬品や農薬など実用化の対象とは見なされていなかった。そこで本領域研究は、反応集積化による高効率プロセスを実現して、複雑構造の中分子の高効率合成を達成することを第一の目標にしている。また本領域研究は、将来的には医農薬開発に資するような高次生物機能を有する中分子の創製を第二の目標にしている。

これに関連して、領域代表者は 3 項目のミッションを設定しており、それぞれ A01～A03 班が主に対応した研究を実施する。

(1) 複合機能を有する生物活性中分子を合成する。A01 班（高次機能中分子の創製）

(2) 糖鎖や天然物など複雑構造の生物機能中分子について効率的な合成手法を開発する。A02 班（生物機能中分子の高効率合成）

(3) 触媒反応場とマイクロフロー反応場等を利用した反応集積化を用いて、効率的でかつ革新的な合成プロセスを開拓する。A03 班（反応集積化の高次化）

以上のミッションについて各班員が自由に主題を決定して主体的に研究を実施する。中でも A03 はシードとなる反応開発を自由な発想のもとに行うので、多様な成果が得られる。そこで班員間の情報交換を密にするとともに、班員間ならびに A01 班、A02 班との共同研究を推奨して、中分子の効率合成研究を領域全体で推進する。班長を中心とした班内での共同研究ならびに班の枠を超えた共同研究を大いに推進する。

計画班においては、共同研究計画を初期から設定していたため、多くの共同研究成果が得られつつある。中でもアウトプットとなる機能性中分子の創製については、総括班が研究開始当初からの具体的な共同研究計画に基づいて目標を設定している。本領域は合成研究を中心としているので、生物機能中分子の開発のためには、生物学者、医学者等との共同研究が必須となる。また優れた生物機能中分子を創製するためには、国内外にこだわらず世界で最先端研究を展開している研究者と共同研究する必要がある。領域代表者、A01 土井、A01 藤本（公募）、A02 田中はすでに国内外で共同研究ネットワークを構築しており、必要に応じて総括班で新たな共同研究体制を築く。

また、研究成果をイノベーションに結実させるため、産学連携を促進する必要がある。そこで本領域において生み出される有用化合物群を公表して、学術や産業の発展に貢献したいと考えている。そこで、班員の合成した化合物を中分子骨格ライブラリーとしてデータベース化し、これまでに 19 名から 99 化合物を登録した。創薬企業とアカデミック研究者が立ち上げ、研究代表者や班員数名が参画する PPI 創薬研究会に情報を提供し、有用性を検討している。このような活動を通じて、本新学術領域をハブとするより大きく新しい学術領域が形成されると考えている。また領域代表者や計画班員の参画するフロー・マイクロ合成研究会などの学協会や直接的な共同研究を通じて、化学企業や製薬企業と有機的、実質的に連携し、画期的なイノベーションに結びつけることを目指す。

高次生物機能中分子の開発については以下のように力を注ぐ。すでに、A01 深瀬、A01 藤本（公募班）により、がんワクチン、細菌ワクチンあるいは抗原虫療法に有望な免疫アジュバントが開発され、特許申請された。またがん抗原とアジュバントを化学的に結合させた合成がんワクチン候補が、効率的に抗体産生を増強することを見出している。今後は、アジュバントと抗原ならびにそれらの組み合わせについて動物実験等によりその有効性を精査する。臨床試験に至るのは難しいと予想されるが、研究期間中に有用なワクチン候補を見出す。A01 深瀬、A02 田中による細胞選択的抗がん剤に関する

共同研究も強力に推進する。問題点は複合体形成の収率が必ずしも高くないことであるが、優れた複合体化を有している A01 細谷（公募）と A01 友岡（公募）の参画により、この点は解決できるものと考えている。

ソラノエクレピンAは、多量に得ることができれば、ジャガイモシストセンチュウに対する環境低負荷型農薬として実用化できることは間違いない。従来は、このように複雑な化合物を合成によって実用化することは考えられなかったが、エーザイの抗がん剤エリブリンのように、極微量で強力な生物活性を示す化合物は、数十段階の合成を経ても十分に市場化することができる。A02 谷野と A03 班が共同することにより、ソラノエクレピンAの大量合成という困難な課題を解決できると考えている。

コチレニンAは、ヒト白血病細胞の分化誘導活性、インターフェロン $\alpha$ との併用による各種固形がんの強い増殖抑制効果、コチレニンA、14-3-3 タンパク質、C-RAF の3者会合体形成によるC-RAF不活化とRAS変異マウスにおける抗がん作用などを有しており、有望な抗がん剤候補である。しかしその生産菌は増殖能を失っているため、生物科学研究のためのコチレニンAの供給が望まれている。A02 班中田は順調に合成を進めており、A03 班との共同研究により、フロー合成による中間体の大量供給を可能にして、全合成と十分量の供給に挑む。

A02 土井の推進する特殊環状ペプチドは、中分子創薬研究において最も重要なターゲットである。すでに種々の強力な生物活性を持つ特殊環状ペプチドは合成できた。通常のペプチドでは細胞膜透過性は期待できないが、ターゲットとなる特殊環状ペプチド群は特殊アミノ酸を含有しており、構造修飾によって膜透過性を有する化合物が得られるものと期待している。A01 二木（公募）は膜透過ペプチド研究においては、世界で最先端研究を展開しており、膜透過ペプチドとの複合体にも期待が持てる。A01 後藤（公募）は人工アミノ酸の翻訳合成系を有しており、 $10^{13}$  程度の多様性を持つ極めて多様性の高い特殊環状ペプチドのライブラリーを構築できる。本領域では共有結合を介して標的を阻害する高選択性中分子阻害剤の汎用創製手法の確立を目指しており、新規な機能性中分子が得られるものと期待している。

$\pi$ 電子系化合物の有する光機能、酸化還元能、集積能などを利用して、様々な生物機能分子や生体分子と複合化することにより、従来にない生物機能分子の創製にも取り組む。現時点でようやく複合化できる段階となり、結果が楽しみである。A01 垣内、A01 羽村に加え、A01 鈴木（公募）が加わり、より強力な展開が可能である。A02 大森（公募）は天然物合成の一環として芳香族化合物の合成を進めている。芳香族化合物や $\pi$ 電子系化合物は、スタッキングにより核酸によって認識されるため、A01 永次による遺伝子制御中分子の創製にも貢献できる。