

領域略称名：中分子戦略

領域番号：2707

科学研究費助成事業  
「新学術領域研究（研究領域提案型）」  
に係る研究成果報告書（研究領域）兼  
事後評価報告書

「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～令和元年度

令和5年6月

領域代表者 大阪大学・理学部・教授・深瀬 浩一

# 目 次

## **研究組織**

- |   |                |   |
|---|----------------|---|
| 1 | 総括班・総括班以外の計画研究 | 2 |
| 2 | 公募研究           | 4 |

## **研究領域全体に係る事項**

- |   |                |    |
|---|----------------|----|
| 3 | 交付決定額          | 12 |
| 4 | 研究領域の目的及び概要    | 13 |
| 5 | 研究目的の達成度及び主な成果 | 15 |
| 6 | 研究発表の状況        | 20 |

**研究組織**

(令和2年3月末現在。ただし終了した研究課題は終了時現在、補助事業廃止の研究課題は廃止時現在。)

**1 総括班・総括班以外の計画研究**

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
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 ～ 令和元年度	深瀬 浩一	大阪大学・理学研究科・教授	15
Y00 国	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 ～ 令和元年度	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 ～ 令和元年度	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 ～ 令和元年度	土井 隆行	東北大学・薬学研究科・教授	2
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 ～ 令和元年度	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 ～ 令和元年度	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 ～ 令和元年度	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 ～ 令和元年度	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 ～ 令和元年度	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 ～ 令和元年度	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 ～ 令和元年度	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 ～ 令和元年度	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 ～ 令和元年度	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 ～ 令和元年度	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 ～ 令和元年度	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 ～ 令和元年度	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 ～ 令和元年度	福山 高英	大阪府立大学・理学系研究科・准教授	3
<b>総括班・総括班以外の計画研究 計 17 件（廃止を含む）</b>					

[1] 総：総括班、国：国際活動支援班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

（総括班）

研究代表者 深瀬 浩一（大阪大学, 理学研究科, 教授）

研究分担者 安田 誠（大阪大学, 工学研究科, 教授）

研究分担者 中田 雅久（早稲田大学, 理工学術院, 教授）

研究分担者 松原 誠二郎（京都大学, 工学研究科, 教授）

研究分担者 土井 隆行（東北大学, 薬学研究科, 教授）

（国際活動支援班）

研究代表者 深瀬 浩一（大阪大学, 理学研究科, 教授）

（A01 班）

研究代表者 深瀬 浩一（大阪大学, 理学研究科, 教授）

研究代表者 土井 隆行（東北大学, 薬学研究科, 教授）

研究代表者 永次 史（東北大学, 多元物質科学研究所, 教授）

研究代表者 垣内 史敏（慶應義塾大学, 理工学部(矢上), 教授）

研究代表者 羽村 季之（関西学院大学, 理工学部, 教授）

研究分担者 下山 敦史（大阪大学, 理学研究科, 助教）

研究分担者 真鍋 良幸（大阪大学, 理学研究科, 助教）

研究分担者 塚本 裕一（横浜薬科大学, 薬学部, 教授）

研究分担者 鬼塚 和光（東北大学, 多元物質科学研究所, 准教授）

(A02 班)

- 研究代表者 中田 雅久 (早稲田大学, 理工学術院, 教授)
- 研究代表者 谷野 圭持 (北海道大学, 理学研究院, 教授)
- 研究代表者 田中 克典 (国立研究開発法人理化学研究所, 開拓研究本部, 主任研究員)
- 研究代表者 野上 敏材 (鳥取大学, 工学研究科, 教授)
- 研究分担者 伊藤 敏幸 (鳥取大学, 工学研究科, その他)

(A03 班)

- 研究代表者 松原 誠二郎 (京都大学, 工学研究科, 教授)
- 研究代表者 大嶋 孝志 (九州大学, 薬学研究院, 教授)
- 研究代表者 跡部 真人 (横浜国立大学, 大学院工学研究院, 教授)
- 研究代表者 安田 誠 (大阪大学, 工学研究科, 教授)
- 研究代表者 永木 愛一郎 (京都大学, 工学研究科, 准教授)
- 研究代表者 福山 高英 (大阪府立大学, 理学(系)研究科(研究院), 准教授)
- 研究分担者 浅野 圭佑 (京都大学, 工学研究科, 助教)
- 研究分担者 吉田 潤一 (京都大学, 工学研究科, 教授)
- 研究分担者 植田 光洋 (大阪府立大学, 理学(系)研究科(研究院), 講師)
- 研究分担者 柳 日馨 (大阪府立大学, 研究推進機構, 特認教授)

## 2 公募研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
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分子阻害剤の汎用創製手法の確立	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
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・薬学研究科・ 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 の合成研究	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
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
A02 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 ー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 薬品創製への応用	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
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



A01 公	18H04376 ドナーアクセプター連結型中分子による生物機能／光機能分子創出	平成 30 年度 ～ 令和元年度	鈴木 孝紀	北海道大学・理学研究院 ・教授	2
A01 公	18H04377 中分子の特徴を活かす新規創薬プラットフォーム技術	平成 30 年度 ～ 令和元年度	有本 博一	東北大学・生命科学研究科 ・教授	1
A01 公	18H04382 特定の立体構造を有する生物活性中分子の汎用創製手法の確立	平成 30 年度 ～ 令和元年度	後藤 佑樹	東京大学・理学系研究科 ・准教授	1
A01 公	18H04386 異種アジド基の選択的な利用を鍵とする機能性中分子の迅速合成法の開発	平成 30 年度 ～ 令和元年度	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	18H04387 中分子化合物によるグアニン 4 重鎖のトポロジー選択的な相互作用と安定化	平成 30 年度 ～ 令和元年度	長澤 和夫	東京農工大学・工学研究科・教授	2
A01 公	18H04390 環状ホウ素化合物を鍵物質とするハイブリット型中分子糖脂質の合成戦略の開発	平成 30 年度 ～ 令和元年度	田中 浩士	東京工業大学・物質理工学研究院・准教授	1
A01 公	18H04394 天然物およびペプチド基盤型合成中分子による細胞内信号伝達系の制御	平成 30 年度 ～ 令和元年度	大神田 淳子	信州大学学術研究院・農学部・教授	1
A01 公	18H04398 高分子 RNA 医薬の中分子化戦略	平成 30 年度 ～ 令和元年度	阿部 洋	名古屋大学・理学系研究科 ・教授	3
A01 公	18H04403 生物機能中分子の細胞導入の分子基盤	平成 30 年度 ～ 令和元年度	二木 史朗	京都大学・化学研究所・教授	2
A01 公	18H04404 生体機能分子の複合化を基盤とする光増感中分子の腫瘍への集積制御	平成 30 年度 ～ 令和元年度	三木 康嗣	京都大学・工学研究科・准教授	1
A01 公	18H04417 代謝安定型糖鎖を基盤とする高次生物機能中分子複合糖質アナログ創製	平成 30 年度 ～ 令和元年度	平井 剛	九州大学・薬学研究院・教授	2

A01 公	18H04418 ミトコンドリアを標的とする抗がん活性中分子の創製	平成 30 年度 ～ 令和元年度	新藤 充	九州大学・先導物質化学研究所・教授	2
A01 公	18H04419 クリック反応素子 D A C N を活用した分子ハイブリッド法の開発と中分子合成への展開	平成 30 年度 ～ 令和元年度	友岡 克彦	九州大学・先導物質化学研究所・教授	2
A01 公	18H04420 糖モジュール法を活用した生理活性糖ミミックの合成	平成 30 年度 ～ 令和元年度	三浦 佳子	九州大学・工学研究院・教授	1
A01 公	18H04424 中分子ポリアミンの効率的合成	平成 30 年度 ～ 令和元年度	菅 敏幸	静岡県立大学・薬学研究院・教授	3
A01 公	18H04426 免疫機構の複合的な機能制御を可能とする中分子化合物の創製	平成 30 年度 ～ 令和元年度	藤本 ゆかり	慶應義塾大学・理工学部・教授	4
A01 公	18H04429 複雑化したエラジタンニン中分子の合成法開拓	平成 30 年度 ～ 令和元年度	山田 英俊	関西学院大学・理工学部・教授	2
A01 公	18H04433 糖脂質 M P I a s e 合成類縁体による膜挿入酵素様活性の機構解明	平成 30 年度 ～ 令和元年度	島本 啓子	サントリー生命科学財団 ・主幹研究員	3
A02 公	18H04379 二量体型中分子アルカロイドの高収束性合成を実現する革新的カップリング反応の開発	平成 30 年度 ～ 令和元年度	徳山 英利	東北大学・薬学研究科・教授	1
A02 公	18H04384 ラジカル合成戦略による官能基密集型中分子テルペノイドの全合成と高度反応集積化	平成 30 年度 ～ 令和元年度	長友 優典	東京大学・薬学系研究科・講師	2
A02 公	18H04388 天然物の元素置換・複合化による生体機能性中分子の創製	平成 30 年度 ～ 令和元年度	大栗 博毅	東京農工大学・工学研究院・教授	1
A02 公	18H04391 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 30 年度 ～ 令和元年度	大森 建	東京工業大学・理工学研 ・准教授	1
A02 公	18H04399 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成研究	平成 30 年度 ～ 令和元年度	横島 聡	名古屋大学・創薬科学研究科・教授	1

A02 公	18H04400 海産天然中分子の高効率的合成法の開発と新機能創製	平成30年度 ～ 令和元年度	西川 俊夫	名古屋大学・生命農学研究科・教授	1
A02 公	18H04406 反応集積に基づく抗腫瘍活性トリテルペン類の短行程合成	平成30年度 ～ 令和元年度	高須 清誠	京都大学・薬学研究科・教授	1
A02 公	18H04405 連続位置選択的官能基化に基づく配糖体中分子合成	平成30年度 ～ 令和元年度	上田 善弘	京都大学・化学研究所・助教	1
A02 公	18H04407 新規中分子医薬品シード創製を指向した脂肪酸を持つリポヌクレオシド系天然物の全合成	平成30年度 ～ 令和元年度	塚野 千尋	京都大学・農学研究科・准教授	1
A02 公	18H04408 反応集積化によるアルカロイドの全合成と中分子化戦略	平成30年度 ～ 令和元年度	大野 浩章	京都大学・薬学研究科・教授	1
A02 公	18H04410 脂質中分子の網羅的合成を実現する集積型アルキル-アルキルカップリング反応の開発	平成30年度 ～ 令和元年度	岩崎 孝紀	東京大学・工学系研究科・准教授	1
A02 公	18H04411 集積型反応の連続フロー合成:天然由来の生物機能中分子の高効率合成・変換	平成30年度 ～ 令和元年度	赤井 周司	大阪大学・薬学研究科・教授	2
A02 公	18H04416 複雑な生物活性天然物の高効率合成を基盤とした新規医薬リード中分子の創製	平成30年度 ～ 令和元年度	難波 康祐	徳島大学・医歯薬学研究部・教授	3
A02 公	18H04421 超炭素鎖化合物の全合成による立体化学および生物機能の解明	平成30年度 ～ 令和元年度	大石 徹	九州大学・理学研究院・教授	1
A02 公	18H04425 化学合成と酵素合成の反応集積化によるトリテルペノイド中分子の高効率合成	平成30年度 ～ 令和元年度	森本 善樹	大阪市立大学・理学系研究科・教授	4
A02 公	18H04428 多置換ヘテロール合成法によるヘテロ中分子の高効率合成	平成30年度 ～ 令和元年度	山口 潤一郎	早稲田大学・理工学術院・准教授	1
A03 公	18H04380 固定化有機触媒によるフロー合成と中分子合成への展開	平成30年度 ～ 令和元年度	林 雄二郎	東北大学・理学研究科・教授	1

A03 公	18H04381 官能基多重導入を指向したフッ素系中分子化合物の集積型合成	平成 30 年度 ～ 令和元年度	網井 秀樹	群馬大学・理工学府・教授	2
A03 公	18H04385 不均一系触媒による精密フロー合成系の開発とその集積化による中分子ライブラリー構築	平成 30 年度 ～ 令和元年度	宮村 浩之	名古屋大学・創薬科学研究科・教授	1
A03 公	18H04392 超高効率なマイクロフロー垂リン酸ジエステル形成法開発と中分子核酸合成への展開	平成 30 年度 ～ 令和元年度	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	18H04396 リン原子含有活性化学種を鍵とする反応集積化	平成 30 年度 ～ 令和元年度	村井 利昭	岐阜大学・工学部・教授	2
A03 公	18H04397 特殊反応場における連続合成: マイクロウェーブ・ファインバブル・フロー手法の融合	平成 30 年度 ～ 令和元年度	間瀬 暢之	静岡大学・総合科学技術研究科・教授	1
A03 公	18H04401 トリフルオロメチル化の時空間的制御と含フッ素生理活性中分子の合成	平成 30 年度 ～ 令和元年度	柴田 哲男	名古屋工業大学・工学研究科・教授	3
A03 公	18H04402 マイクロフロー合成を利用した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 30 年度 ～ 令和元年度	八谷 巖	三重大学・工学研究科・教授	1
A03 公	18H04409 フロー系が可能にするプメラ型ビアリアル構築による中分子合成	平成 30 年度 ～ 令和元年度	依光 英樹	京都大学・理学研究科・教授	2
A03 公	18H04412 連続反応の集積化を基盤とする不斉分子変換プロセス	平成 30 年度 ～ 令和元年度	滝澤 忍	大阪大学・産業科学研究所・准教授	2
A03 公	18H04413 ハロゲンダンスの制御を基盤とするヘテロ芳香族化合物の集積型合成	平成 30 年度 ～ 令和元年度	岡野 健太郎	神戸大学・工学研究科・特命准教授	1
A03 公	18H04414 フローマイクロ光化学に基づく革新的有機光反応システムの開拓	平成 30 年度 ～ 令和元年度	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	18H04415 反応集積化に適した高活性反応プロモーターを用いるマイクロフローシステムの開発	平成 30 年度 ～ 令和元年度	菅 誠治	岡山大学・自然科学研究科・教授	1
A03 公	18H04430 電子チューニングによる官能基精密集積化法の開発と光線力学中分子治療薬の創製	平成 30 年度 ～ 令和元年度	折田 明浩	岡山理科大学・工学部・教授	2
A03 公	18H04431 高活性高分子触媒の創製と連続フローシステム化	平成 30 年度 ～ 令和元年度	魚住 泰広	分子科学研究所・教授	6
公募研究 計 90 件 (廃止を含む)					

[1] 総：総括班、国：国際活動支援班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

## 研究領域全体に係る事項

### 3 交付決定額

年度	合計	直接経費	間接経費
平成 27 年度	315,120,000 円	242,400,000 円	72,720,000 円
平成 28 年度	301,340,000 円	231,800,000 円	69,540,000 円
平成 29 年度	301,340,000 円	231,800,000 円	69,540,000 円
平成 30 年度	301,340,000 円	231,800,000 円	69,540,000 円
令和元年度	301,210,000 円	231,700,000 円	69,510,000 円
合計	1,520,350,000 円	1,169,500,000 円	350,850,000 円

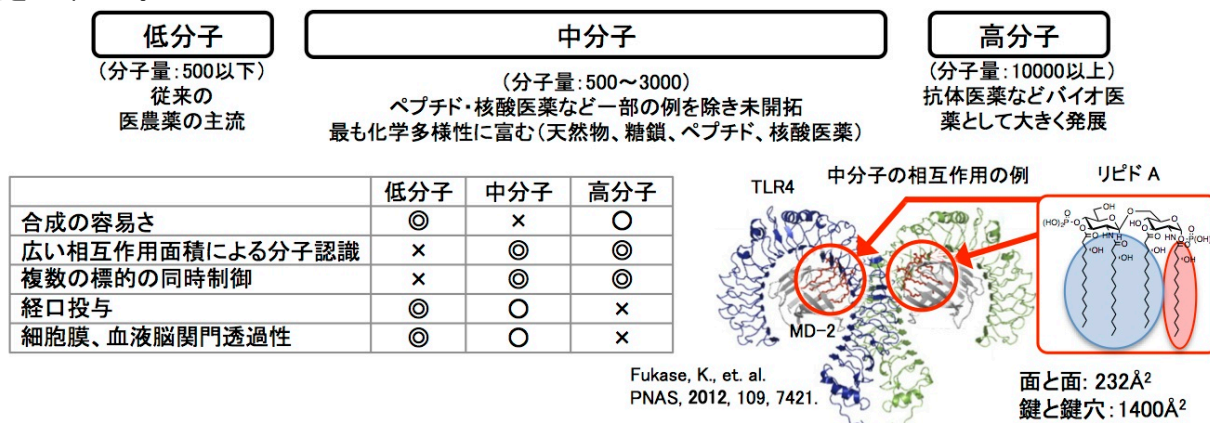
## 4 研究領域の目的及び概要

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時の領域計画書を基に、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、どのような点が「革新的・創造的な学術研究の発展が期待される研究領域」であるか、研究の学術的背景や領域設定期間終了後に期待される成果等を明確にすること。

本領域は、有機合成化学の重要領域である「生物活性分子の効率合成」を主題とし、さらには新規な生物機能分子を創製することを目的とした。また効率合成を実現するための手段として、マイクロフロー合成、ワンポット多段階合成などの「反応集積化」を追求した。合成対象となる分子については、「中分子」という新概念を導入した。

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）、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。そこで本領域では、「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。

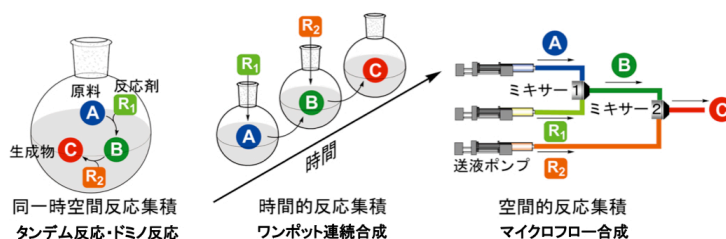


本領域グループは、天然物合成について世界をリードする成果を挙げてきた。例えば、自然免疫を活性化する複合糖質リポ多糖について、天然からは均一物質としては得にくい活性本体リポド A を合成して、受容体 TLR4/MD-2 複合体との相互作用解析研究を可能とした。線虫ふ化促進物質研究のように、天然からは極微量しか得られない超活性分子を合成して、生物機能研究に供給することにより、周辺領域の発展にも大きく貢献してきた。特に自然免疫研究では、世界中の研究者に純粋な合成標準を供給して同分野の発展と医薬品である免疫アジュバント（抗原性補強剤）MPL の実用化に大きく貢献した。

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。そこで本領域では、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」を発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

とともに、高次生物機能分子を利用した医学・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



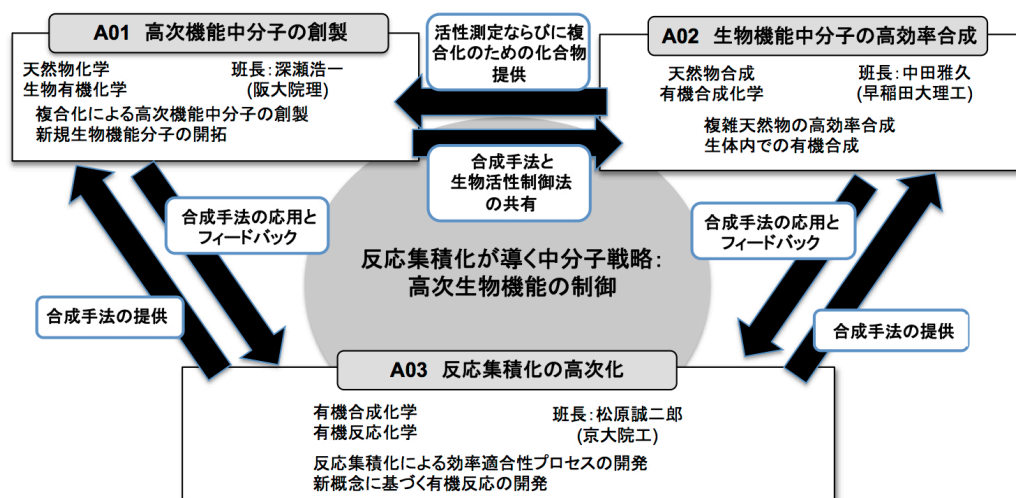
時空間反応集積（タンデム反応）、時間的反應集積（ワンポット反応）、空間的反應集積（マイクロフロー合成）に分類し、これらを利用した様々な効率的分子変換を実現した。特に、フローマイクロリアクターを用いた空間的反應集積は、短寿命不安定中間体を活用した新分子変換の実現や高効率合成などにおいて、数多くの突出的な成果が導かれたものとして高く評価された。

本領域では、以下のような計画を立案し、実行した。

**A01 班（高次機能中分子の創製）**：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対象に効率合成研究を行うとともに、複合化戦略による生物機能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、糖鎖やその類縁化合物、誘導体について、ドミノ反応やワンポット法、あるいはフロー法などの反応集積化による反応工程の短縮と、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應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などを利用した効率的合成法の開発に注力する。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、短寿命典型金属反応剤、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應集積で利用して、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 班の成果を 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。



本研究領域の開始時

期と前後して、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た。さらに、研究期間内に医薬品開発分野において医療モダリティという言葉が一般化した。モダリティは低分子医薬、中分子医薬、抗体医薬などのタンパク質医薬、核酸医薬、細胞医薬、再生医療といった治療手段を示し、新しい医療モダリティの中で中分子医薬は確固たる地位を占めるに至っている。さらに本研究では、中分子の特徴を活かしつつ、各モダリティの範疇を越えた新たな検討も行われた。一方、合成プロセスの観点からは、本研究中に、欧米では医薬やファインケミカルズなどの工業的製造において、「反応集積化」による連続生産プロセスが推奨される時代となった。このように、本領域研究は時宜にもかなったものであり、様々な研究発表や学会・広報活動を通じて、社会的にも大きく貢献した。

以上のように本領域では、「反応集積化」を発展させて、機能分子合成の飛躍的な効率化とさらには実質的な物質生産への展開を図った。本領域は、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。



## 5 研究目的の達成度及び主な成果

(1) 領域設定期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、(2) 本研究領域により得られた成果について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。(1)は研究項目ごと、(2)は研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で記載すること。なお、本研究領域内の共同研究等による成果の場合はその旨を明確にすること。

(1)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、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

様々な機能性中分子の開発を目的とし、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、環状ペプチド等の効率合成研究を行う。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う。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機能性中分子として、種々の生物機能分子、 $\pi$ 電子系化合物、抗原、薬剤等の複合体を開発する。

### A02 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、効率的な精密全合成を達成する。さらに、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、生体内合成を目指す。

### A03 反応集積化の高次化

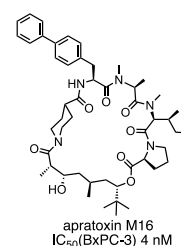
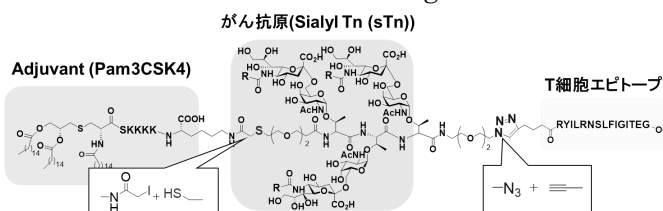
A03 班は、高機能性化合物の迅速合成に適用可能な反応集積化を目指す。マイクロフロー合成を用いた短寿命反応活性種の利用、マイクロミキサーを複数連結した高度な反応集積化等についても検討する。短寿命な典型金属反応剤、ラジカル種、有機分子触媒における分子会合体、有機電解における短寿命種など、種々の活性種を利用して、新たな反応性・選択性を検討するとともに、A01, A02 班で利用可能な実用的な物質生産を達成する。

(2)

### A01 高次機能中分子の創製：計画研究

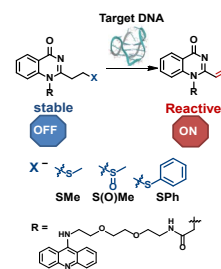
・深瀬(A01-1)は糖鎖を基盤とする免疫調節分子の創製に取り組んだ。マイクロフロー系による反応集積化により、12糖からなるコアフコース含有糖タンパク質糖鎖とアスパラギンの複合体の合成に成功した (*J. Org. Chem.* **2016** 国際共同研究、田中(A02-3)と共同研究)。さらに合成糖鎖を用いて、コアフコースを認識するタンパク質を生体から初めて見出した (*Angew. Chem.* **2019** 国際共同研究、田中(A02-3)と共同研究)。ヒトのパイエル板に共生する *Alcaligenes faecalis* のリポ多糖が安全なアジュバントとして有望であることを見出し、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)。このリポド A が、粘膜免疫に関与する IgA の産生を効率的に誘導するなど新規免疫アジュバントとして優れていることを見出した。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(*Eur. J. Org. Chem.* **2020**、掲載号カバー)、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)。さらにこの糖鎖を抗腫瘍抗体と複合化することにより、抗体の抗腫瘍作用を劇的に増加させることに成功し、中分子と抗体医薬との複合体という新規モダリティ候補を創製した (*Angew. Chem.* **2019**)。がんワクチン候補として、リポペプチドアジュバント (Pam3CSK4)、がん由来糖鎖抗原 sTn、T細胞エピトープ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 (*Angew. Chem.* **2018**、藤本(公募)と共同研究)。以上のように高次機能性中分子の創製に成功した。

・土井(A01-2)は、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について研究を実施した。環状ペプチド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、中分子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。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 (*Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2017**、布施(A03 公募)と共同研究)。また、ターゲットへの

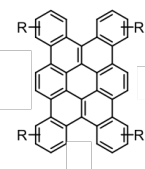


結合能だけでなく、膜透過性、および生体内安定性について十分な物性情報を得る必要がある。天然物アプラトキシシン A の致死的毒性を軽減するため不飽和カルボニル構造とチアゾリン環をピペラジンカルボン酸で置き換えた母骨格を設計し、側鎖の改変を行なって天然物に勝るとも劣らない強力なガン細胞増殖抑制活性を示すミメティクスの創製に成功した(*J. Med. Chem.* **2017**, PCT/JP2017/005777)。

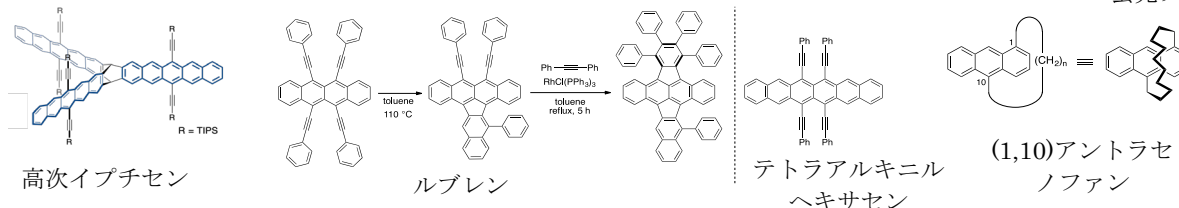
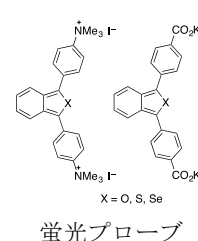
・永次(A01-3)は核酸高次構造を標的とした複合化機能性中分子の創製に成功した。遺伝子発現には配列のみならず核酸が形成する高次構造が重要である。本研究では核酸高次構造を選択的にアルキル化する複合化機能性中分子として、核酸高次構造に対して結合し、反応性が ON となる分子としてビニルキノゾリン誘導体(VQ)を開発した (*Nucl. Acids Res.* **2019**)。長澤(A01 公募)らが開発した、4重鎖核酸 G4 に対して選択的かつ効率的に結合するテロメスタチン誘導体と VQ を複合化することで、G4RNA を選択的にアルキル化する分子の開発に成功した。



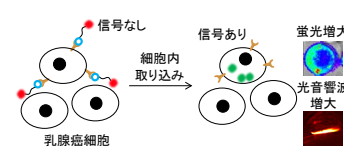
・垣内(A01-4)は、不活性結合の官能基化を利用して短工程でナノグラフェン構造をもつ多環芳香族炭化水素の合成とそれらの自己集積化を利用した新規なπ電子系生物機能分子の創製を目指した。これまでの検討で、炭素-酸素結合の効率的かつ選択的なアリール化を利用して機能分子を導入する官能基を持つテラベンゾコロネンの合成に成功した。これらの化合物は期待通り溶液中で自己集積化挙動を示すことを明らかとした (*Chem. Eur. J.* **2020**, Inside cover art に採用, *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**)。



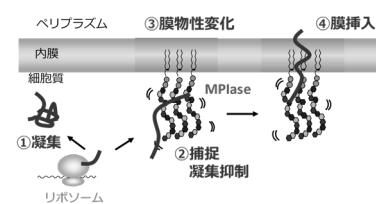
・羽村(A01-5)は、様々なπ電子系化合物の効率合成に成功し、生物機能分子への展開を図った。分子イメージング等に応用できる蛍光プローブとして、水への溶解性に優れ、蛍光量子収率も高い色素分子の開発に成功した(*Chem. Lett.* **2017**)。イソベンゾフランの効率合成法を開発し、置換ペンタセンライブラリー (*Org. Lett.* **2015** など)、ベルト状中分子、高次イプチセン、高度に縮環したヘテロ芳香族分子 (*Chem. Eur. J.* **2018**)、π 拡張型ルブレン(テトラフェニルテラセン)、テトラアルキニルヘキサセンなど新規π電子密集機能性分子の合成に成功した(*Org. Biomol. Chem.* **2018** など、田中(A02-3)と共同研究)。π 電子系キラル材料として期待される面不斉を有する(1,10)アントラセノファン(友岡(A01 公募)と共同研究)。



・三木(A01 公募)は生体機能分子の複合化を基盤とする光増感中分子の腫瘍への集積制御について検討し、ヒト乳癌、ヒト肺腺癌、ヒト子宮頸癌細胞内の弱酸性環境を識別して信号を発する近赤外中分子色素を開発した (*Tetrahedron Lett.* **2018**)。



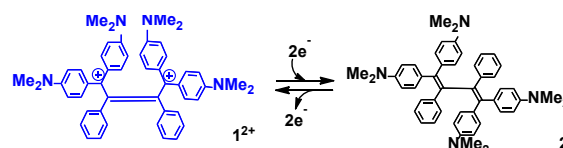
・島本(A01 公募)は糖脂質MPIase合成類縁体による膜挿入酵素様活性の機構解明に取り組んだ。膜タンパク質膜挿入活性を持つ糖脂質 MPIase の部分構造の合成に成功し(*ACS Chem. Biol.* **2018**)、MPIase の糖鎖部が疎水性膜タンパク質を捕捉して凝集を抑制してタンパク質が挿入しやすい構造を取らせるとともに、MPIase は周辺の膜を柔らかくして、MPIase から膜へとタンパク質が受け渡され、膜挿入が進行することを明らかにした。



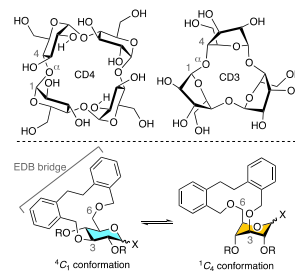
・新藤は(A01 公募)は種々の機能性中分子の開発に取り組み(*Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**)、ミトコンドリアのアデニンヌクレオチド輸送担体の機能を阻害するカビ毒由来中分子ボンクレキンの効率合成を達成し、さらに細胞膜透過性と細胞傷害活性を向上させた類縁体の開発に成功した(*Tetrahedron* **2018**)。

・有本(A01 公募)は生物活性物質を組み合わせた中分子の研究を実施し、細胞内の異常なタンパク質、機能不全に陥った細胞小器官、病原体などを、選択的オートファジーを介して分解するキメラ分子 AUTAC (autophagy-targeting chimera)を開発した(*Mol. Cell* **2019**)。

・鈴木(A01 公募)はπ電子系中分子による新規生物機能分子の創製について検討し、近赤外エレクトロクロミック物質を利用した硫化水素のバイオイメージング分子を創出した。硫化水素は第 3 のガス状伝達物質であり、肝ガンなど多くの疾患によって局在や濃度が変化する。酸化還元型中分子を用いて、硫化水素の非侵襲的かつリアルタイムイメージングに成功した(*Nat. Commun.* **2020**)。

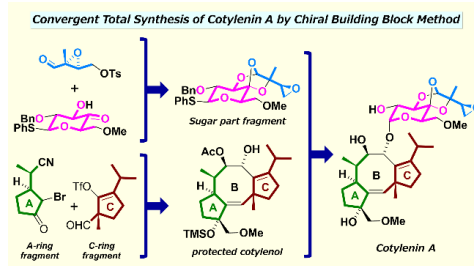


・山田(A01 公募) はグルコピラノース環を柔軟化する方法を創出し、シクロデキストリンの環状三量体と四量体(CD3 と CD4)の存在を実証した。グルコースの 3 位および 6 位酸素を独自に開発した EDB 基で架橋すると、グルコピラノース環は柔軟化した。また架橋した EDB 基はピラノース環のβ面での立体障害となり、CD 合成に不可欠なα選択的グリコシル化反応を提供した。CD3 と CD4 の発見は、包摂現象を用いた応用範囲を小さな化学物質へも拡大できる可能性を示している(*Science* 2019)。

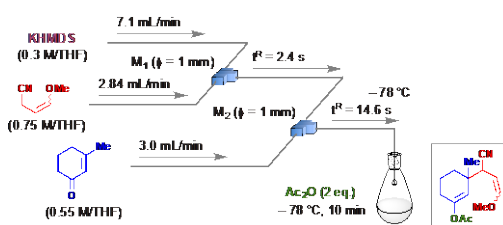


### A02 生物機能中分子の高効率合成

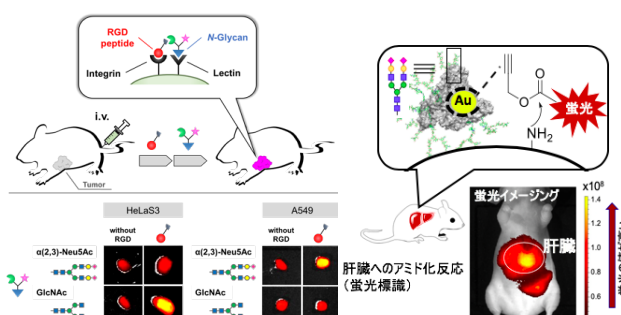
・コチレニン A は抗腫瘍分子として有望であるが、生産菌の死滅により合成によってのみ供給が可能である。中田(A02-1)は A 環、C 環、糖部位の 3 つのフラグメントの不斉合成法を確立し、A、C 環のフラグメントの結合から数工程を経てコチレニン A のアグリコンであるコチレノールの不斉全合成に成功した。さらに糖部位フラグメントのグリコシル化を経てコチレニン A の世界初の不斉全合成を達成した(*J. Am. Chem. Soc.* 2020, 朝日新聞、毎日新聞、日経新聞を含む 23 社の Web で紹介)。中田は各種含窒素天然物の骨格構築に有用な合成中間体の合成において、バッチ法では収率 2%であった反応がフロー法では 78%に向上することを見出した(*Synlett* 2018、掲載号カバー、永木(A03-5)と共同研究)。



・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。谷野(A02-2)は先に全合成を達成しており、本領域では、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成分連結反応を開発した。マイクロミキサーを2個用いるフロー合成を利用した効率的な手法であり、ソラノエクレピン A の大量供給を可能とした画期的な成果である(永木(A03-5)と共同研究)。

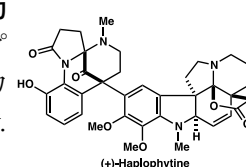


・田中(A02-3)はワンポット天然物中分子合成について検討し、ageladine A ワンポット全合成とペプチド-ageladine A 複合体合成を達成し、nM レベルで ES 細胞をニューロンに分化誘導する中分子を見出した(*Chem. Eur. J.* 2016、深瀬(A01-1)と共同研究)。がん細胞の受容体に相互作用するペプチドに対して、様々な N-型糖鎖を細胞表面で直接複合化することで、特定のがんを選択的にターゲティングする中分子を迅速に見出す手法を開発した。さらにマウス個体内で特定のがんを見分ける中分子を生体内で合成し、標的のがんを可視化することに成功し、「生体内中分子戦略」を実現した(*Adv. Sci.* 2017, *Chem. Commun.* 2020)。遷移金属触媒反応による生体内合成と治療について検討し、糖鎖中分子修飾アルブミンが、糖鎖構造依存的に生体内の様々な細胞や臓器に選択的に結合、集積すること、さらに遷移金属触媒を担持した糖鎖中分子修飾アルブミンを用いて標的の細胞や臓器における触媒反応を実現し、生体内での蛍光標識化や治療に成功した(*Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, *Nature Catal.* 2019)。

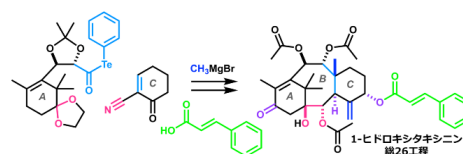


・野上(A02-4)は反応集積化による糖鎖の効率合成について検討した。糖鎖ビルディングブロックにイオン液体タグを導入することで、グリコシル化反応後の単離精製の簡便化のみならず、グリコシル化反応における立体選択性制御や支持電解質フリーでの電解グリコシル化反応を達成した(*ChemElectroChem* 2016 など)。隣接基関与を用いないβ選択的グリコシル化法として、電解グリコシル化反応において二種類の支持電解質を混合する混合支持電解質条件下での立体選択的グリコシル化反応を達成した(特願 2017-045179)。鎖状オリゴ糖を環化して、環状オリゴグルコサミンの立体選択的合成を達成した(*ChemOpen* 2019、跡部(A03-3)との共同研究)。さらに次世代オリゴ糖自動合成装置を開発し、より多様なオリゴ糖の迅速合成が可能となった(PCT/JP2020/007365、株式会社コガネイ(東京都小金井市)と共同開発、日本海新聞・山陰中央日報 2019)。

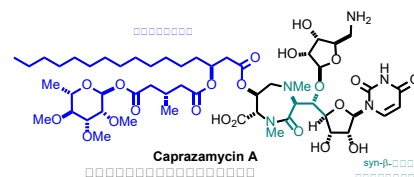
・徳山(A02 公募)は革新的カップリング反応の開発を基盤とする二量体型中分子アルカロイドの高効率全合成に取り組んだ。AgNTf<sub>2</sub> を用いたFriedel-Crafts アルキル型のカップリング反応、酸素酸化と骨格転位を含むカスケード反応を開発し、二量体型中分子アルカロイド、ハプロファイチンの生合成を模倣した収束的全合成を達成した。(*Angew. Chem. Int. Ed.* 2016 11月アクセス数6位、第58回天然有機化合物討論会奨励賞)



・長友(A02 公募)はがん細胞毒性を有する 1-ヒドロキシタキシニンの全合成に成功した。マウス白血病細胞やヒト扁平上皮癌細胞に対して細胞毒性を示す 1-ヒドロキシタキシニンの全合成を、独自に開発した化学・立体選択的なラジカルカップリングを鍵反応として用いることで、総 26 工程で達成した (*Angew. Chem., Int. Ed.* 2019)。

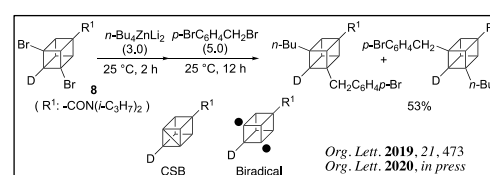
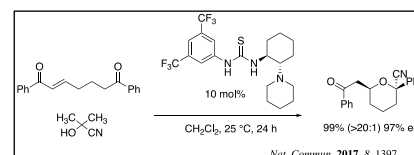


・塚野(A02 公募)は新規中分子医薬品シード創製を指向したリポヌクレオシド系天然物の全合成を達成した。多剤耐性菌を含む結核菌 *Mycobacterium tuberculosis* に対して抗菌活性を示す中分子 caprazamycin 類の大量合成法の確立に成功した。特に、*syn*- $\beta$ -ヒドロキシアミノ酸部の立体選択的大量合成法、および、脂肪酸側鎖の導入法の確立は、関連のリポヌクレオシド系天然物に共通する構造の効率的な構築に重要である。(*J. Am. Chem. Soc.* 2020)

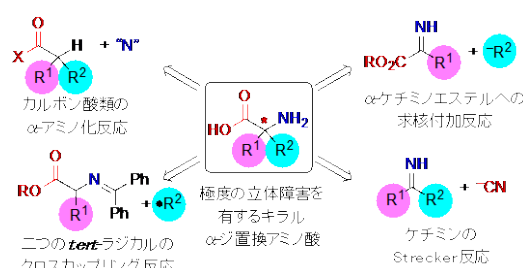


### A03 反応集積化の高次化

・松原(A03-1)は、特定のコンフォメーションのみを活性化可能な「穏やかな高機能触媒」として二官能性有機分子触媒を開発した。系内に生じるラセミ体シアノヒドリンの一方のエナンチオマーのみを環化させ、アキラルな基質から同時に2個の不斉中心を 100%に近い変換率で構築し、生理活性物質によく含まれるテトラヒドロピラン構造の構築に成功した(日経新聞 2017)。新たな不斉スキヤフォールドとして、キラル 1,3,5-位3置換キュバンを開発した。ラジカル反応による位置選択的ブロモ化に続き、ジアニオン性亜鉛アート錯体を加えることにより、キュバン内に電荷シフト結合(CSB)を形成させる手法で様々な置換基を導入し、光学活性キュバンとして初めて単離に成功した(国際共同研究)。

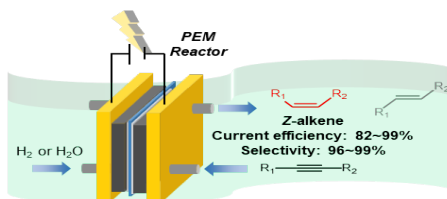


・大嶋(A03-2)は、医薬品開発プロセスに適用可能な触媒反応について検討した。Redox 活性触媒を用いて、カルボン酸等価体アシルピラゾールの $\alpha$ -アミノ化反応と $\alpha$ -酸化反応の開発に成功し(*J. Am. Chem. Soc.* 2016)、さらにカルボン酸を直接基質として用いる $\alpha$ -酸化反応(*J. Am. Chem. Soc.* 2020)の開発に成功し、医薬品や天然中分子などの Late-Stage 官能基化反応に応用した。*N*-無保護のケチミンの直接的な触媒的合成法と、様々な求核剤を用いた触媒的不斉求核付加反応を開発し、非天然 $\alpha$ -アミノ酸を含む様々な光学活性アミンを合成することに成功した(*Chem. Commun.* 2017, *Org. Lett.* 2020, PCT/JP2019/041918 など)。



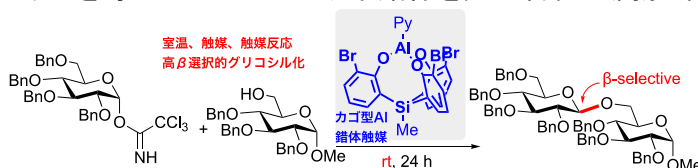
さらに立体的に極めて嵩高い $\alpha$ -アミノ酸のカップリング反応を開発した。(布施(A03 公募)と共同研究、日本経済新聞 2017, 化学工業日報 2016, 2017, 日刊工業新聞 2016, 2017)。さらに固相担持型触媒を開発しフロー合成システムへ展開した (A02 赤井, A03 宮村, 間瀬, 魚住との共同研究、エステル交換に優れた固相担持触媒, *Green. Chem.* 2016、マイクロ波-フローシステムを用いたアミド結合の切断反応, *Org. Process Res. Dev.* 2019)。また、 $\alpha$ -カイニン酸の全工程フロー合成法の開発の検討を行い、アリル位アミノ化反応およびエン環化反応をフロー系で進行させることに成功した。

・跡部(A03-3)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。燃料電池等で開発が進んでいる固体高分子電解質(SPE)電解ユニットを模した PEM 型フロー電解システムを利用したアルキン類の選択的電解水素化プロセスを開発し、極めて高いファラデー収率かつ極めて高い Z-アルケンの選択的電解水素化を達成した(2018、特願 2018-021153)。



・安田(A03-4)は反応場制御型ルイス酸としてベンゾフランを導入したカゴ型ホウ素錯体を光応答性金属触媒として開発した(*Chem. Commun.* 2016)。

不斉ビナプチル骨格を導入した C3 対称カゴ型ホウ素錯体を開発し、アリルズの不斉カルボニル付加反応を達成した(*Chem. Eur. J.* 2017)。従来は緻密な温度制御と反応操作が必要であった  $S_N2$  型グリコシル化反応が、カゴ型 Al 錯体を用いることで室温で高 $\beta$ 選択的に進行することを見出した。実用性の高いプロセスへの応用が期待できる(*J. Am. Chem. Soc.* 2019、深瀬(A01-1)と共同研究)。



実用性の高いプロセスへの応用が期待できる(*J. Am. Chem. Soc.* 2019、深瀬(A01-1)と共同研究)。ZnBr<sub>2</sub>を用いたアルコキシアルキンの anti 選択的カルボメタリ化に初めて成功し、フロー系を用いて反応を効率化した(*Chem. Eur. J.* 2016)。

従来法では 5-exo 環化で進行するアルキニル安息香酸エステルの環化反応において、InI<sub>3</sub>を用いて、初めて 6-

endo 体を得ることに成功した。インジウムの高電荷受容能力の高さにより新しい選択性を発現した (*Chem. Sci.* **2018**, *9*, 6041)。

・永木(A03-5)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** Inside Back Cover)。フローマイクロリアクターを利用した直線型反応集積化によりアジド基を有するアリールリチウム種の反応を行い、P2Y<sub>14</sub>R アンタゴニスト前駆体合成を達成した (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**)。さらに収束型反応集積化によりカルバモイルリチウム種を鍵中間体とした三成分カップリング反応を行い、GW356194 の前駆体合成を達成した (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**)。

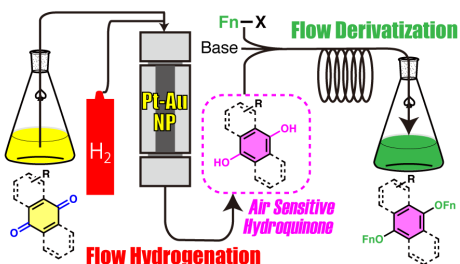
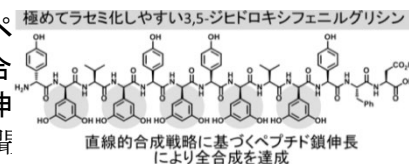
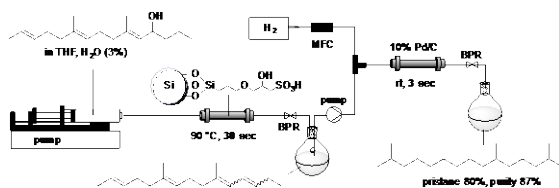
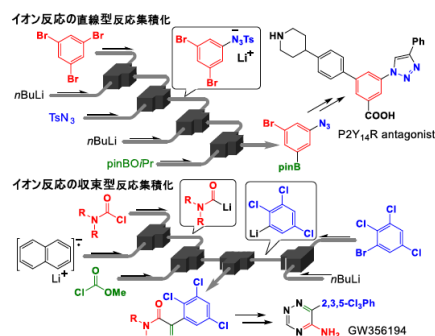
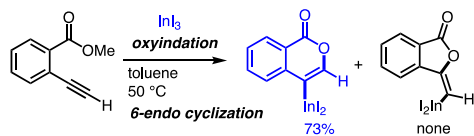
・福山(A03-6)は、スルホン酸修飾シリカゲルを充填したカラムリアクターが、Fischer エステル化、アリールアルコール類のフロー型脱水反応に有効であることを明らかとした。さらに、フロー型水素添加反応との反応集積によりプリスタンのワンフロー合成を達成した (*Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 深瀬(A01-1)と共同研究)。さらに塩素ポンペを用いない効率的フロー塩素化について検討した。次亜塩素酸と塩酸をフロー系で混合し塩素ガスを発生させ、続くフロー型光ラジカル塩素化反応により、炭化水素の塩素化が効率良く進行することを明らかとした (*React. Chem. Eng.* **2016**)。有機薄膜太陽電池の n 型半導体材料として注目される修飾フラーレンの熱的反応と光反応を集積化したプロセスを開発した (*Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 日刊工業新聞, 掲載号カバー)。第3級アミン存在下、芳香族およびビニルハロゲン化物の光照射による還元反応を見出し、光フローリアクターによる効率化に成功した (*Chem. Commun.*, **2018**)。フロー系で固相担持アミンを用いて発生させたアミンフリーのアレンを用いると、C60 と [2+2] 付加環化反応が進行し、四員環縮環フラーレンが選択的に得られた (*Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 掲載号カバー)。

・菅(A03 公募)は反応集積化に適した高活性反応プロモーターを用いるマイクロフローシステムを開発した (*Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**)。新規に開発した電解用マイクロリアクターを用いて、少量の電気量で陽極酸化により触媒となる有機ジカチオン種を発生させることで向山アルドール反応を開始させ、これをフロー系内で還元することにより、反応を停止させるフロー系を構築した。また、様々な芳香族アルデヒド誘導体をアセトニトリルに溶解させ、電解用マイクロリアクターを用いて触媒量の電気量で電解還元することで、対応するシアノメチル化体が得られる反応系を見出した。

・林(A03 公募)は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も達成した (*Synthesis*, **2017**)。

・布施(A03 公募)は、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)。

・宮村(A03 公募)はキノンの選択的水素化反応とヒドロキノンの誘導化反応の空間的集積化について検討した。新たにポリシラン固定化 Au-Pt 二元金属ナノ粒子触媒を開発し、キノンのヒドロキノンへの選択的水素化反応に適用した。本触媒をカラムに充填して基質を流通させることで目的物を得る連続フロー反応系において、特に高い活性と耐久性が見出された。アントラヒドロキノンを始め、空気に不安定な還元力の高いヒドロキノンも流通系反応の特徴を活かして、安定に生成することが可能となった。また、メチル化、アセチル化、トリフルオロメタンスルホン化などのヒドロキノンの誘導化反応のためのフロー系と空間的に集積化することで、アントラヒドロキノンを始めとする幅広いヒドロキノンの誘導化を高収率で実現した (*ACIE* **2019**)。



## 6 研究発表の状況

研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で、本研究領域により得られた研究成果の発表の状況（主な雑誌論文、学会発表、書籍、産業財産権、ホームページ、主催シンポジウム、一般向けアウトリーチ活動等の状況。令和2年6月末までに掲載等が確定しているものに限る。）について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。なお、雑誌論文の記述に当たっては、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究代表者（発表当時、以下同様。）には二重下線、研究分担者には一重下線、corresponding author には左に\*印を付すこと。

### A01 高次機能中分子の創成

#### A01-1 (計画・深瀬) 計 87 件 (すべて査読有)

1. The core fucose on an IgG antibody is an endogenous ligand of Dectin-1. Y. Manabe, R. Marchetti, Y. Takakura, M. Nagasaki, W. Nihei, T. Takebe, K. Tanaka, K. Kabayama, F. Chiodo, S. Hanashima, Y. Kamada, E. Miyoshi, H. P. Dulal, Y. Yamaguchi, Y. Adachi, N. Ohno, H. Tanaka, A. Silipo, \*K. Fukase, \*A. Molinaro, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 18697-18702. 査読有.
2. Development of  $\alpha$ -Gal Antibody Conjugates to Increase Immune Response by Recruiting Natural Antibodies. J. Sianturi, Y. Manabe, H-S. Li, L-T. Chiu, T-C. Chang, K. Tokunaga, K. Kabayama, M. Tanemura, S. Takamatsu, E. Miyoshi, S-C. Hung, \*K. Fukase, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 4574-4578. 査読有.

#### A01-2 (計画・土井) 計 41 件 (すべて査読有)

1. Total Synthesis and Biological Evaluation of Siladenoserinol A and its Analogues. M. Yoshida, K. Saito, H. Kato, S. Tsukamoto, \*T. Doi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 5147-5150. 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. 査読有.

#### A01-3 (計画・永次) 計 22 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, 5036-5047. 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 19 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. Efficient synthesis of 3,6,13,16-tetrasubstituted-tetrabenzocoronenes by selective C-H/C-O arylations of anthraquinone derivatives S. Terai, Y. Sato, T. Kochi, \*F. Kakiuchi, *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, 544-550. 査読有.

#### A01-5 (計画・羽村) 計 12 件 (すべて査読有)

1. Intramolecular benzoallene-alkyne cycloaddition initiated by site-selective SN2' reaction of epoxytetracene en route to  $\pi$ -extended pyracylene, K. Kitamura, K. Asahina, K. Adachi, \*T. Hamura, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 11021-11024. DOI: 10.1039/C9CC05500B. 査読有.

#### A01 (公募・鈴木) 計 32 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.
2. H2S-activatable near-infrared afterglow luminescent probes for sensitive molecular imaging in vivo. L. Wu, Y. Ishigaki, Y. Hu, K. Sugimoto, W. Zeng, T. Harimoto, Y. Sun, J. He, \*T. Suzuki, X. Jiang, H.-Y. Chen, \*D. Ye, *Nat. Commun.* **2020**, 11, 446. 査読有.

#### A01 (公募・有本) 計 3 件 (すべて査読有)

1. AUTACs: Cargo-Specific Degradors Using Selective Autophagy. D. Takahashi, J. Moriyama, T. Nakamura, E. Miki, E. Takahashi, A. Sato, T. Akaike, K. Itto-Nakama, \*H. Arimoto, *Mol. Cell* **2019**, 76, 797-810. 査読有.

#### A01 (公募・後藤) 計 27 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 57 件 (すべて査読有)

1. Thiazolobenzoyne: 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. 査読有.

#### A01 (公募・長澤) 計 21 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・田中) 計 4 件 (すべて査読有)

1. Convergent synthesis of linear and multiple-branched b(1,3)-glucans and an evaluation of their binding affinities to dectin-1. H. Hamagami, Y. Adachi, N. Ohno, \*H. Tanaka, *Asian J. Org. Chem.*, **2019**, 8, 411-416. 査読有.

#### A01 (公募・大神田) 計 8 件 (査読有り 7 件, 査読無し 1 件)

1. A guanidyl-based bivalent peptidomimetic inhibits K-Ras prenylation and association with c-Raf. M. Tsubamoto, T. K. Le, M. Li, T. Watanabe, C. Matsumi, P. Parvatkar, H. Fujii, N. Kato, J. Sun, \*J. Ohkanda, *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 13531-13536. 査読有.

#### A01 (公募・阿部) 計 9 件 (すべて査読有)

1. Disulfide-unit conjugation enables ultrafast cytosolic internalization of antisense DNA and siRNA, Z. Shu, I. Tanaka, A.

Ota, D. Fushihara, N. Abe, S. Kawaguchi, K. Nakamoto, F. Tomoike, S. Tada, Y. Ito, Y. Kimura, \*H. Abe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*, 6611-6615. 査読有.

**A01 (公募・二木)** 計 16 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.* **2017**, *9*, 751-761. 査読有.

**A01 (公募・三木)** 計 6 件 (すべて査読有)

1. pH-Responsive Cy5 dyes having nucleophilic substituents for molecular imaging, M. Oe, \*K. Miki, H. Mu, H. Harada, A. Morinibu, \*K. Ohe, *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 3317-3321. 査読有.

**A01 (公募・新藤)** 計 24 件 (すべて査読有)

1. Regioselective One-pot Synthesis of Triptycenes via Triple-Cycloadditions of Arynes to Ynolates, S. Umezumi, 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 32 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・三浦)** 計 11 件 (すべて査読有)

1. Self-Assembly of a Double Hydrophilic Block Glycopolymers and the Investigation of Its Mechanism, T. Oh, M. Nagao, Y. Hoshino, \*Y. Miura, *Langmuir* **2018**, *34*, 8591-8598. 査読有.

**A01 (公募・藤本)** 計 22 件 (すべて査読有)

1. Potent Th2 Cytokine-Bias of Natural Killer T Cell by CD1d Glycolipid Ligands Based on “Anchoring Effect” of Polar Groups in Their Lipid Component. S. Inuki, E. Kashiwabara, N. Hirata, J. Kishi, E. Nabika, \*Y. Fujimoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 9655-9659. 査読有.

**A01 (公募・山田)** 計 13 件 (すべて査読有)

1. Conformationally supple glucose monomers enable synthesis of the smallest cyclodextrins. D. Ikuta, Y. Hirata, S. Wakamori, H. Shimada, Y. Tomabechi, Y. Kawasaki, K. Ikeuchi, T. Hagimori, S. Matsumoto, \*H. Yamada, *Science* **2019**, *364*, 674-677. 査読有.

**A01 (公募・島本)** 計 7 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.* **2017**, *56*, 270-274. 査読有.

**A01 (公募・平井)** 計 21 件 (すべて査読有)

1. Development of Turn-On Probes for Acids Triggered by Aromaticity Enhancement Using Tricyclic Amidine Derivatives, S. Matsumoto, Y. Fuchi, K. Usui, G. Hirai, \*S. Karasawa, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 6612-6622. 査読有

**A02 生物機能中分子の高効率合成**

**A02-1 (計画・中田)** 計 17 件 (すべて査読有)

1. Enantioselective Total Synthesis of Cotylenin A. M. Uwamori, R. Osada, R. Sugiyama, K. Nagatani, \*M. Nakada, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 5556-5561. 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 24 件 (すべて査読有)

1. Asymmetric Total Synthesis of Brasilicardins. \*F. Yoshimura, R. Itoh, M. Torizuka, G. Mori, \*K. Tanino, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 17161-17167. 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 72 件 (すべて査読有)

1. An artificial metalloenzyme biosensor can detect ethylene gas in fruits and Arabidopsis leaves, K. Vong, S. Eda, Y. Kadota, I. Nasibullin, T. Wakatake, S. Yokoshima, K. Shirasu, \*K. Tanaka, *Nature Commun.*, **2019**, *10*, 57461. 査読有.
2. Biocompatibility and therapeutic potential of glycosylated albumin artificial metalloenzymes, S. Eda, I. Nasibullin, K. Vong, N. Kudo, M. Yoshida, A. Kurbangalieva, \*K. Tanaka, *Nature Catal.*, **2019**, DOI: 10.1038/s41929-019-0317-4. 査読有.

**A02-4 (計画・野上)** 計 46 件 (すべて査読有)

1. 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.
2. 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・徳山)** 計 26 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・長友)** 計 10 件 (すべて査読有)

1. Total Synthesis of 1-Hydroxytaxinine. Y. Imamura, S. Yoshioka, M. Nagatomo, \*M. Inoue, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 12159-12163. 査読有.

**A02 (公募・大栗)** 計 11 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 12 件 (すべて査読有)

1. Stereocontrolled Total Synthesis of (-)-Rotenone and (-)-Dalpanol by 1,2-Rearrangement and  $S_NAr$  Oxycyclizations. K.

Nakamura, \*K. Ohmori, \*K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 182–187. 査読有.

A02 (公募・山口) 計 18 件 (すべて査読有)

1. Casein Kinase 1 Family Regulates PRR5 and TOC1 in the Arabidopsis Circadian Clock. T. N. Uehara, Y. Mizutani, K. Kuwata, T. Hirota, A. Sato, J. Mizoi, S. Takao, H. Matsuo, T. Suzuki, S. Ito, A. N. Saito, T. Nishiwaki Ohkawa, K. Yamaguchi-Shinozaki, T. Yoshimura, S. A. Kay, K. Itami, T. Kinoshita, \*J. Yamaguchi, \*N. Nakamichi, *Proc Natl Acad Sci USA* **2019**, *116*, 11528–11536. 査読有.

A02 (公募・横島) 計 8 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**, *56*, 6980–6983. 査読有.

A02 (公募・西川) 計 8 件 (すべて査読有)

1. Asymmetric Synthesis of the Aromatic Fragment of Suspendole. Y. Ono, A. Nakazaki, K. Ueki, K. Higuchi, U. Sriphana, M. Adachi, \*T. Nishikawa, *J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 9750–9757. 査読有.

A02 (公募・高須) 計 26 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, Y. Kuroda, S. Harada, A. Oonishi, H. Kiyama, Y. Yamaoka, \*K. Yamada, \*K. Takasu *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13137–13141. 査読有.

A02 (公募・上田) 計 19 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.* **2017**, *19*, 3099–3102. 査読有.

A02 (公募・塚野) 計 10 件 (すべて査読有)

1. Construction of the ACDE Ring System of Calyciphylline A-type Alkaloids via Intramolecular Diels–Alder Reaction of a Tetrasubstituted Olefin. H. Nakamura, M. Kawakami, \*C. Tsukano, \*Y. Takemoto, *Synlett* **2019**, *30*, 2253–2257. 査読有.

A02 (公募・大野) 計 7 件 (すべて査読有)

1. Gold(I)-Catalyzed Cascade Cyclization Reactions of Allenynes for the Synthesis of Fused Cyclopropanes and Acenaphthenes, T. Ikeuchi, S. Inuki, S. Oishi, \*H. Ohno, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 7792–7796. 査読有.

A02 (公募・岩崎) 計 27 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 20 件 (査読有り 19 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 22 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 11 件 (すべて査読有)

1. Total Synthesis of Amphidinol 3: A General Strategy for Synthesizing Amphidinol Analogues and Structure-Activity Relationship Study. Y. Wakamiya, M. Ebine, N. Matsumori, \*T. Oishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 3472–3478. 査読有.

A02 (公募・森本) 計 4 件 (すべて査読有)

1. Critical Switching of Cyclization Modes of Polyepoxides in Acidic Aqueous Media and Neutral Water: Synthesis and Revised Structure of a Nerolidol-Type Sesquiterpenoid. \*K. Nishikawa, K. Morita, S. Hashimoto, A. Hoshino, T. Ikeuchi, M. Kumagai, \*Y. Morimoto, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 10168–10172. 査読有.

A03 反応集積化の高次化

A03-1 (計画・松原) 計 30 件 (すべて査読有)

1. Asymmetric Synthesis of Spiroketal with Aminothiourea Catalysts. N. Yoneda, Y. Fukata, K. Asano, \*S. Matsubara, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15497–15500. 査読有.
2. 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 48 件 (すべて査読有)

1. 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.
2. 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 30 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 35 件 (すべて査読有)

1. Synthesis of Cage-shaped Aluminum Aryloxides: Efficient Lewis Acid Catalyst for Stereoselective Glycosylation Driven by Flexible Shift of Four- to Five-Coordination. D. Tanaka, Y. Kadonaga, Y. Manabe, \*K. Fukase, S. Sasaya, H. Maruyama, S. Nishimura, M. Yanagihara, \*A. Konishi, \*M. Yasuda, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 17466–17471. 査読有.
2. 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.

**A03-5 (計画・永木)** 計 37 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 37 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 22 件 (すべて査読有)

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

**A03 (公募・網井)** 計 19 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 12 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. Miguelez, H. Miyamura, W. J. Yoo, \*S. Kobayashi, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 1356-1359. 査読有.

**A03 (公募・布施)** 計 6 件 (すべて査読有)

1. Single-step, rapid, and mild synthesis of  $\beta$ -amino acid *N*-carboxy anhydrides using micro-flow technology, N. Sugisawa, Y. Otake, H. Nakamura, and \*S. Fuse, *Chem. Asian J.* **2020**, *15*, 79-84. 査読有.
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 24 件 (すべて査読有)

1. 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・間瀬)** 計 13 件 (すべて査読有)

1. Rapid Optimization of Reaction Conditions Based on Comprehensive Reaction Analysis Using a Continuous Flow Microwave Reactor. P. Vamosi, K. Matsuo, T. Masuda, K. Sato, T. Narumi, \*K. Takeda, \*N. Mase, *Chem. Rec.* **2019**, *19*, 77-84. 査読有.

**A03 (公募・柴田)** 計 75 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 7 件 (すべて査読有)

1. Domino 1,4- and 1,6-Addition Reactions of Ketene Silyl Acetals to Dialkynyl Imines Promoted by Aluminum Chloride: Synthesis of Multifunctionalized  $\beta$ -Lactams. \*I. Hachiya, K. Nakamura, M. Hara, K. Sato, \*M. Shimizu, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 14770-14794. 査読有.

**A03 (公募・依光)** 計 47 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 21 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. Kodera, T. Kawano, \*S. Takizawa, \*H. Sasai, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 11481-11484. 査読有.

**A03 (公募・岡野)** 計 13 件 (すべて査読有)

1. 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 28 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 25 件 (すべて査読有)

1. Electrochemical Synthesis of Thienoacene Derivatives: Transition Metal-Free Dehydrogenative C-S Coupling Promoted by a Halogen Mediator. \*K. Mitsudo, R. Matsuo, T. Yonezawa, H. Inoue, H. Mandai, \*S. Suga, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, in press. DOI: 10.1002/anie.202001149. 査読有.

**A03 (公募・折田)** 計 10 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 39 件 (すべて査読有)

1. Production of Bio Hydrofined Diesel, Jet Fuel, and Carbon Monoxide from Fatty Acids Using a Silicon Nanowire Array-Supported Rhodium Nanoparticle Catalyst under Microwave Conditions. H. Baek, K. Kashimura, T. Fujii, S. Tsubaki, Y. Wada, S. Fujikawa, T. Sato, Y. Uozumi, \*Y. M. A. Yamada, *ACS Catal.*, **2020**, *10*, 2148-2156. 査読有.

## <書籍>計 72 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 521 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
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 564 件 (うち基調講演 50 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 268 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 15 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、  
加えて、ISMMS-2 (2016)、ISMMS-3 (2017)、ISMMS-4 (2018)、ISMMS-5 (2019)
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 369 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)、吉田潤二、永木愛一郎

## <アウトリーチ活動>計 479 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)