

領域略称名：中分子戦略

領域番号：2707

令和2年度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2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 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況 | 15 |
| 6 研究目的の達成度及び主な成果 | 17 |
| 7 研究発表の状況 | 22 |
| 8 研究組織の連携体制 | 27 |
| 9 研究費の使用状況 | 28 |
| 10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況 | 30 |
| 11 若手研究者の育成に関する取組実績 | 31 |
| 12 総括班評価者による評価 | 32 |

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 π 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 |
| 総括班・総括班以外の計画研究 計 17 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。）

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 マルチレ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・生命科学研究所・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・生命科学研究所・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・先端物質化学研究所・教授 | 2 |
| A01 公 | 18H04419 クリック反応素子DACN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・先端物質化学研究所・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MP 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 | 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 |

| | | | | | |
|----------|--|------------------------|--------|---------------------|---|
| | 率合成・変換 | | | | |
| 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レマー 型ビ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 |

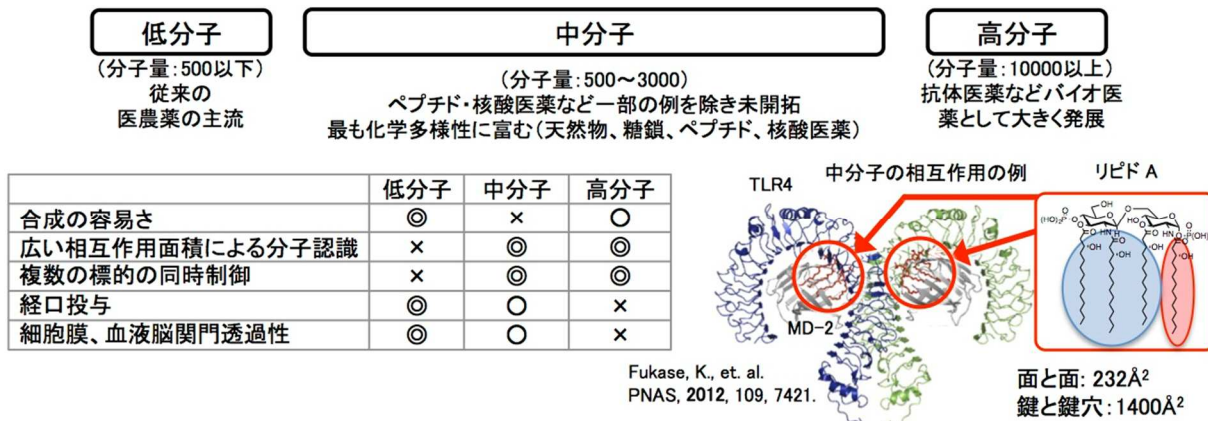
4 研究領域の目的及び概要

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300-1,000Å²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1500-3000Å²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。

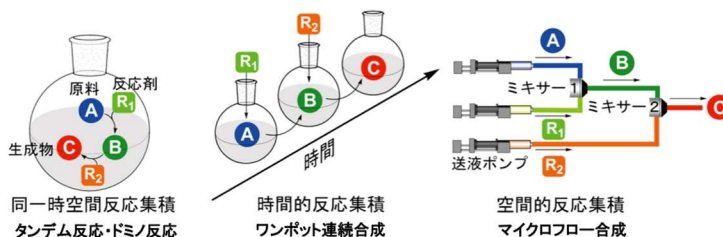


本領域グループは、天然物合成について世界をリードする成果を挙げてきた。例えば、自然免疫を活性化する複合糖質リポ多糖について、天然からは均一物質としては得にくい活性本体リポドAを合成して、受容体 TLR4/MD-2 複合体との相互作用解析研究を可能とした。線虫ふ化促進物質研究のように、天然からは極微量しか得られない超活性分子を合成して、生物機能研究に供給することにより、周辺領域の発展にも大きく貢献してきた。特に自然免疫研究では、世界中の研究者に純粋な合成標準を供給して同分野の発展と医薬品である免疫アジュバント（抗原性補強剤）MPL の実用化に大きく貢献した。

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



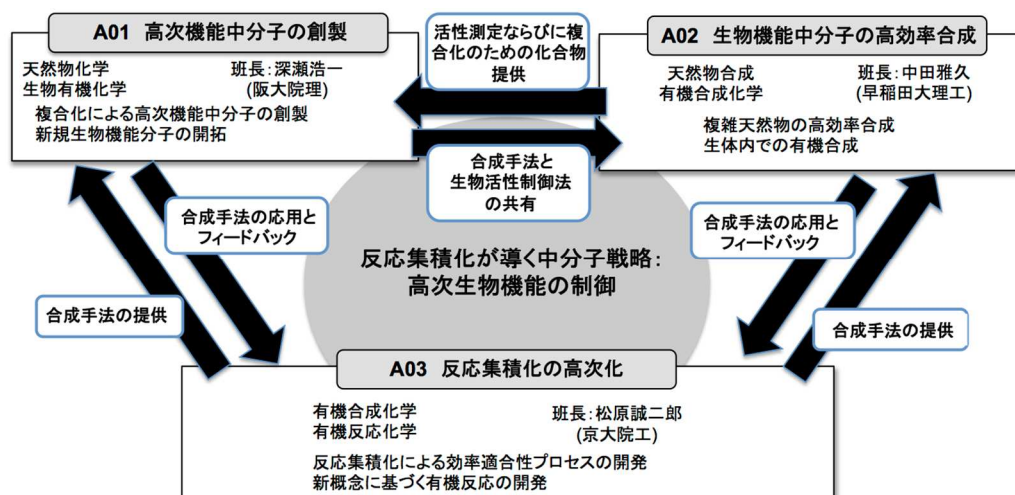
時空間反応集積（タンデム反応）、時間的反應集積（ワンポット反応）、空間的反應集積（マイクロフロー合成）に分類し、これらを利用した様々な効率的分子変換を実現した。特に、フローマイクロリアクターを用いた空間的反應集積は、短寿命不安定中間体を活用した新分子変換の実現や高効率合成などにおいて、数多くの突出的な成果が導かれたものとして高く評価された。

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 π 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 π 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、誘導體について、ドミノ反応やワンポット法、あるいはフロー法などの反應集積化による反應工程の短縮と、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應場を適用して、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（反應集積化の高次化）：触媒反應場とマイクロフロー合成の連続反應場などを利用した効率的合成法の開発に注力する。また多様な反應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應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、短寿命典型金属反應剤、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應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、「反應集積化」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、「反應集積化」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 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況

研究領域全体を通じ、審査結果の所見及び中間評価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、当該指摘及びその対応状況等について、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

(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)

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い、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た。現在までに、マイクロフロー合成に関する論文を多数発表し(50件以上)、まだ論文未発表ながら、マイクロフロー研究を行っているグループも多数(10件以上)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。

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 公募研究としてマイクロフロー合成の専門家を重点的に採択し、さらに上述のように多数の研究者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いだ。

・「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た。

・「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、明確化して研究を推進した。

・「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。

(中間評価結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況)

・中分子のユニークな特性をアピールするためには、本研究領域で合成された多数の化合物の機能開発が重要であり、積極的かつスピード感を持って機能を含む新たな学理を構築することが望まれる。

領域外の共同研究を促進することで、様々な新機能物質を開発した。例えば深瀬は、国内外の領域外研究機関ならびに製薬企業との共同研究により、*Alcaligenes faecalis* 由来のリピド A の構造決定と合成を行い、この化合物が低炎症性ながら粘膜免疫を活性化することを見出し、粘膜免疫ワクチンのアジュバントとして開発を進めている。なかでも材料としての利用が主であった π 電子系化合物について、三木はヒト乳がん、ヒト肺線癌など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、鈴木は近赤外エレクトロクロミック物質を利用した硫化水素（ガス状伝達物質として重要な生理機能を持つ）のバイオイメージングに成功するなど、生物機能分子として新たな道を拓いた。

【留意事項】(研究領域終了年度の翌年度に実施する事後評価において、その対応状況を確認するもの)

・素反応開発の研究組織が、共同研究に着手できていないが、これについては難しい素反応が確立された後に共同研究が開始される流れは理解できるため、今後、共同研究の加速化が必要である。

上述のように、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い、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た。

・中分子の機能、即ち膜透過性・毒性・医薬品としての機能や生体分子との相互作用などの評価に対する見通しが明確ではない。機能評価のためには、研究領域内外との緊密な連携が必要である。機能の期待できる分子がかなり多く開発されているからこそ、共同研究の活性化が望まれる。

本領域で対象とする中分子は多様であり、これらに対応するための領域内外の共同研究も数多く実施した。例えば、新藤は細胞内オルガネラであるミトコンドリアに作用する中分子を創製した。近年タンパク質ノックダウン法が、医薬品開発の新戦略として大きな注目を集めており、その発展型として有本は、細胞内の標的を選択的に分解する創薬技術 AUTAC を開発した。田中らは、生体の特定の細胞や臓器で医薬品用化合物を製造する生体内合成化学を推進して、新たな創薬開発の可能性を拓き、様々な企業との共同研究を開始している。深瀬は、大阪大学放射線科学基盤機構におけるアルファ線核医学治療開発プロジェクトに科学部門長として参画し、本領域の成果を核医学治療薬開発に結びつけるべく検討中である。

・まだ低分子化合物の合成に留まっている研究組織も見受けられる。低分子から中分子にどの様に展開するか、今後の推進方策を検討することが望まれる。

本領域では、様々な低分子や中分子を複合化することにより、高次機能中分子を創製することも中心課題に据えた。例えば、深瀬の抗原と免疫アジュバントの複合体を用いた自己アジュバント化ワクチンの開発の他に、永次は核酸高次構造認識分子と核酸反応分子の複合体を創製した。

【参考意見】(研究実施に当たって参考とするもの)

・本研究領域が「中分子」という専門用語で定義している概念が十分に明確化されていない印象があり、この専門用語で本研究領域全体の研究を俯瞰することが難しい。例えば、溶液中での分子の広がり(水和状態での直径が 10-30 nm 程度)や、立体構造(3 次元スペース)を考慮するなど新たな視点を取り入れることが必要である。

上述のように、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。医療モダリティの中でもそのような位置づけで、医薬品開発が行なわれている。

6 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、細胞表面、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 π 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、 π 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

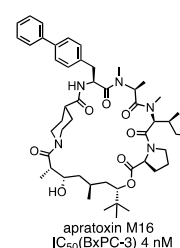
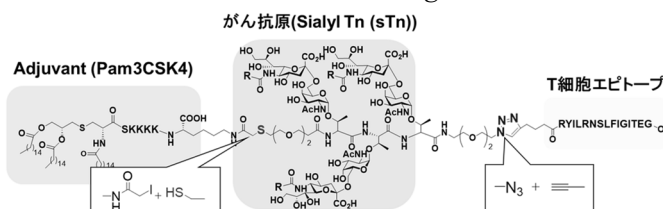
A03 班は、高機能性化合物の迅速合成に適用可能な反応集積化を目指す。マイクロフロー合成を用いた短寿命反応活性種の利用、マイクロミキサーを複数連結した高度な反応集積化等についても検討する。短寿命な典型金属反応剤、ラジカル種、有機分子触媒における分子会合体、有機電解における短寿命種など、種々の活性種を利用して、新たな反応性・選択性を検討するとともに、A01, A02 班で利用可能な実用的な物質生産を達成する。

(2)

A01 高次機能中分子の創製：計画研究

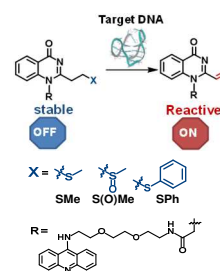
・深瀬(A01-1)は糖鎖を基盤とする免疫調節分子の創製に取り組んだ。マイクロフロー系による反応集積化により、12糖からなるコアフコース含有糖タンパク質糖鎖とアスパラギンの複合体の合成に成功した (*J. Org. Chem.* **2016** 国際共同研究、田中(A02-3)と共同研究)。さらに合成糖鎖を用いて、コアフコースを認識するタンパク質を生体から初めて見出した (*Angew. Chem.* **2019** 国際共同研究、田中(A02-3)と共同研究)。ヒトのパイエル板に共生する *Alcaligenes faecalis* のリポ多糖が安全なアジュバントとして有望であることを見出し、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 α -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、 α -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

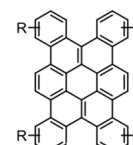


結合能だけでなく、膜透過性、および生体内安定性について十分な物性情報を得る必要がある。天然物アプラトキシニン A の致死的毒性を軽減するため不飽和カルボニル構造とチアゾリン環をピペラジンカルボン酸で置き換えた母骨格を設計し、側鎖の改変を行なって天然物に勝るとも劣らない強力なガン細胞増殖抑制活性を示すミメティクスの創製に成功した(*J. Med. Chem.* **2017**, PCT/JP2017/005777)。

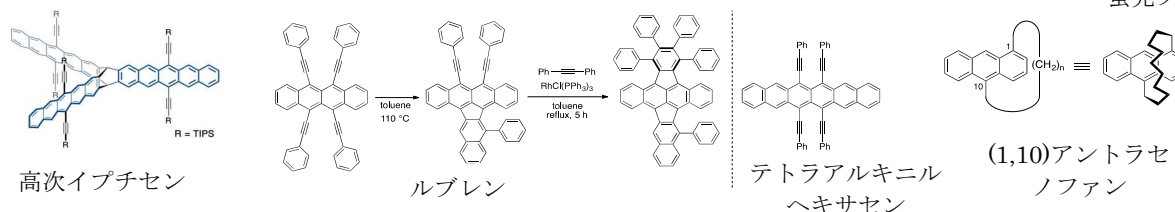
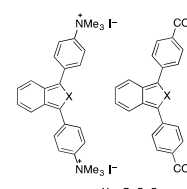
・永次(A01-3)は核酸高次構造を標的とした複合化機能性中分子の創製に成功した。遺伝子発現には配列のみならず核酸が形成する高次構造が重要である。本研究では核酸高次構造を選択的にアルキル化する複合化機能性中分子として、核酸高次構造に対して結合し、反応性が ON となる分子としてビニルキノゾリン誘導体(VQ)を開発した (*Nucl. Acids Res.* **2019**)。長澤(A01 公募)らが開発した、4重鎖核酸 G4 に対して選択的かつ効率的に結合するテロメスタチン誘導体と VQ を複合化することで、G4RNA を選択的にアルキル化する分子の開発に成功した。



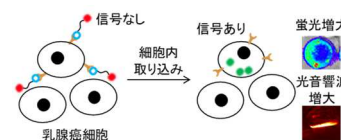
・垣内(A01-4)は、不活性結合の官能基化を利用して短工程でナノグラフェン構造をもつ多環芳香族炭化水素の合成とそれらの自己集積化を利用した新規なπ電子系生物機能分子の創製を目指した。これまでの検討で、炭素-酸素結合の効率的かつ選択的なアリール化を利用して機能分子を導入する官能基を持つテトラベンゾコロネンの合成に成功した。これらの化合物は期待通り溶液中で自己集積化挙動を示すことを明らかとした (*Chem. Eur. J.* **2020**, Inside cover art に採用, *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**)。



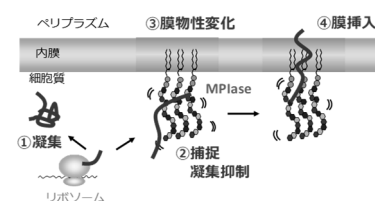
・羽村(A01-5)は、様々なπ電子系化合物の効率合成に成功し、生物機能分子への展開を図った。分子イメージング等に应用できる蛍光プローブとして、水への溶解性に優れ、蛍光量子収率も高い色素分子の開発に成功した (*Chem. Lett.* **2017**)。イソベンゾフランの効率合成法を開発し、置換ペンタセンライブラリー (*Org. Lett.* **2015** など)、ベルト状中分子、高次イプチセン、高度に縮環したヘテロ芳香族分子 (*Chem. Eur. J.* **2018**)、π 拡張型ルブレン(テトラフェニルテトラセン)、テトラアルキニルヘキサセンなど新規π電子密集機能性分子の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



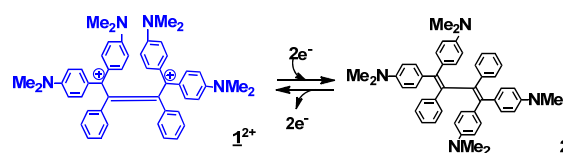
・島本(A01 公募)は糖脂質MPIase合成類縁体による膜挿入酵素様活性の機構解明に取り組んだ。膜タンパク質膜挿入活性を持つ糖脂質 MPIase の部分構造の合成に成功し (*ACS Chem. Biol.* **2018**)、MPIase の糖鎖部が疎水性膜タンパク質を捕捉して凝集を抑制してタンパク質が挿入しやすい構造を取らせるとともに、MPIase は周辺の膜を柔らかくして、MPIase から膜へとタンパク質が受け渡され、膜挿入が進行することを明らかにした。



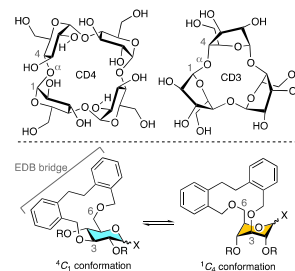
・新藤は(A01 公募)は種々の機能性中分子の開発に取り組み (*Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**)、ミトコンドリアのアデニンヌクレオチド輸送担体の機能を阻害するカビ毒由来中分子ボンクレキンの効率合成を達成し、さらに細胞膜透過性と細胞傷害活性を向上させた類縁体の開発に成功した (*Tetrahedron* **2018**)。

・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**)。

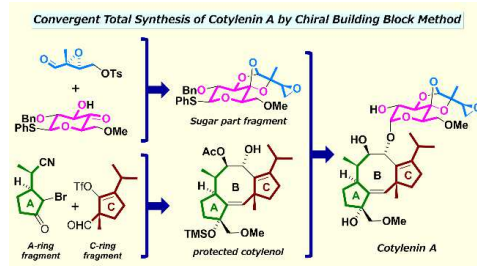


・山田(A01 公募) はグルコピラノース環を柔軟化する方法を創出し、シクロデキストリンの環状三量体と四量体(CD3 と CD4)の存在を実証した。グルコースの 3 位および 6 位酸素を独自に開発した EDB 基で架橋すると、グルコピラノース環は柔軟化した。また架橋した EDB 基はピラノース環のβ面での立体障害となり、CD 合成に不可欠なα選択的グリコシル化反応を提供した。CD3 と CD4 の発見は、包摂現象を用いた応用範囲を小さな化学物質へも拡大できる可能性を示している (*Science* 2019)。

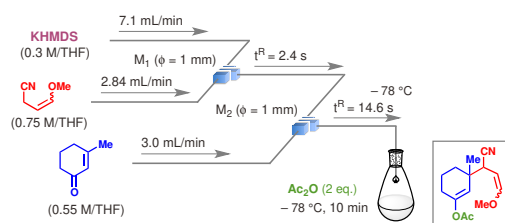


A02 生物機能中分子の高効率合成

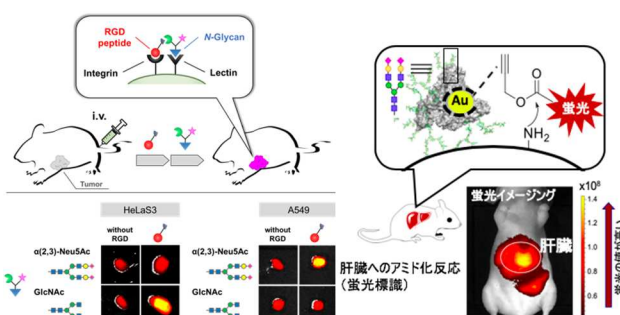
・コチレニン A は抗腫瘍分子として有望であるが、生産菌の死滅により合成によってのみ供給が可能である。中田(A02-1)は A 環、C 環、糖部位の 3 つのフラグメントの不斉合成法を確立し、A、C 環のフラグメントの結合から数工程を経てコチレニン A のアグリコンであるコチレノールの不斉全合成に成功した。さらに糖部位フラグメントのグリコシル化を経てコチレニン A の世界初の不斉全合成を達成した (*J. Am. Chem. Soc.* 2020, 朝日新聞、毎日新聞、日経新聞を含む 23 社の Web で紹介)。中田は各種含窒素天然物の骨格構築に有用な合成中間体の合成において、バッチ法では収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

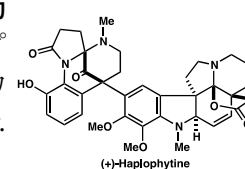


・田中(A02-3)はワンポット天然物中分子合成について検討し、ageladine A ワンポット全合成とペプチド-ageladine A 複合体合成を達成し、nM レベルで ES 細胞をニューロンに分化誘導する中分子を見出した (*Chem. Eur. J.* 2016, 深瀬(A01-1)と共同研究)。がん細胞の受容体に相互作用するペプチドに対して、様々な N-型糖鎖を細胞表面で直接複合化することで、特定のがんを選択的にターゲティングする中分子を迅速に見出す手法を開発した。さらにマウス個体内で特定のがんを見分ける中分子を生体内で合成し、標的のがんを可視化することに成功し、「生体内中分子戦略」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)。

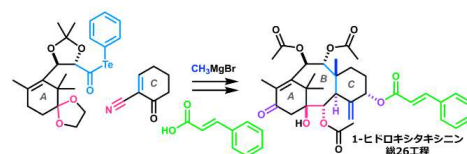


・野上(A02-4)は反応集積化による糖鎖の効率合成について検討した。糖鎖ビルディングブロックにイオン液体タグを導入することで、グリコシル化反応後の単離精製の簡便化のみならず、グリコシル化反応における立体選択性制御や支持電解質フリーでの電解グリコシル化反応を達成した (*ChemElectroChem* 2016 など)。隣接基関与を用いないβ選択的グリコシル化法として、電解グリコシル化反応において二種類の支持電解質を混合する混合支持電解質条件下での立体選択的グリコシル化反応を達成した (特願 2017-045179)。鎖状オリゴ糖を環化して、環状オリゴグルコサミンの立体選択的合成を達成した (*ChemOpen* 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)。

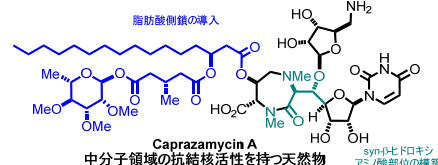
・徳山(A02 公募)は革新的カップリング反応の開発を基盤とする二量体型中分子アルカロイドの高効率全合成に取り組んだ。AgNTf₂ を用いたFriedel-Crafts アルキル型のカップリング反応、酸素酸化と骨格転位を含むカスケード反応を開発し、二量体型中分子アルカロイド、ハプロファイチンの生合成を模倣した収束的全合成を達成した。 (*Angew. Chem. Int. Ed.* 2016 11月アクセス数6位、第58回天然有機化合物討論会奨励賞)



・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**)。

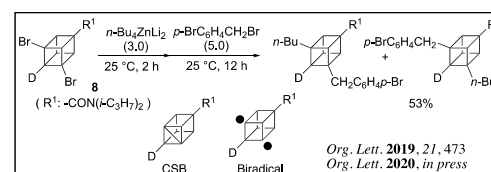
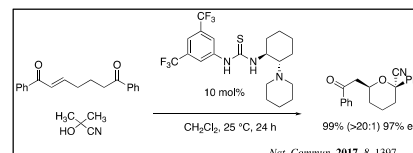


・塚野(A02 公募)は新規中分子医薬品シード創製を指向したリポヌクレオシド系天然物の全合成を達成した。多剤耐性菌を含む結核菌 *Mycobacterium tuberculosis* に対して抗菌活性を示す中分子 caprazamycin 類の大量合成法の確立に成功した。特に、*syn*-β-ヒドロシアン酸部の立体選択的大量合成法、および、脂肪酸側鎖の導入法の確立は、関連のリポヌクレオシド系天然物に共通する構造の効率的な構築に重要である。(*J. Am. Chem. Soc.* **2020**)

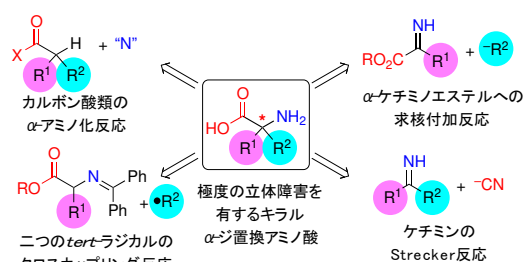


A03 反応集積化の高次化

・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)。

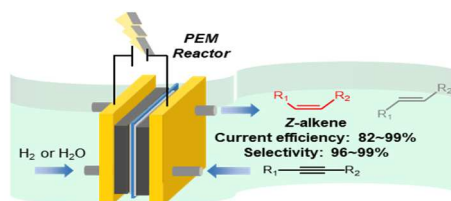


・大嶋(A03-2)は、医薬品開発プロセスに適用可能な触媒反応について検討した。Redox 活性触媒を用いて、カルボン酸等価体アシルピラゾールのα-アミノ化反応とα-酸化反応の開発に成功し(*J. Am. Chem. Soc.* **2016**)、さらにカルボン酸を直接基質として用いるα-酸化反応(*J. Am. Chem. Soc.* **2020**)の開発に成功し、医薬品や天然中分子などの Late-Stage 官能基化反応に応用した。N-無保護のケチミンの直接的な触媒的合成法と、様々な求核剤を用いた触媒的不斉求核付加反応を開発し、非天然 α-アミノ酸を含む様々な光学活性アミンを合成す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

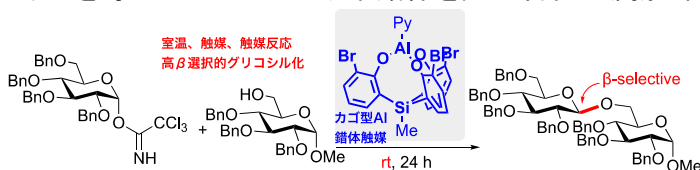


さらに立体的に極めて高高い α-アミノ酸のカップリング反応を開発した。(布施(A03 公募)と共同研究、日本経済新聞 2017, 化学工業日報 2016, 2017, 日刊工業新聞 2016, 2017)。さらに固相担持型触媒を開発しフロー合成システムへ展開した (A02 赤井, A03 宮村, 間瀬, 魚住との共同研究、エステル交換に優れた固相担持触媒, *Green. Chem.* **2016**, マイクロ波-フローシステムを用いたアミド結合の切断反応, *Org. Process Res. Dev.* **2019**)。また、α-カイニン酸の全工程フロー合成法の開発の検討を行い、ア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β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)。ZnBr₂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、InI₃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、P2Y₁₄R 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)。

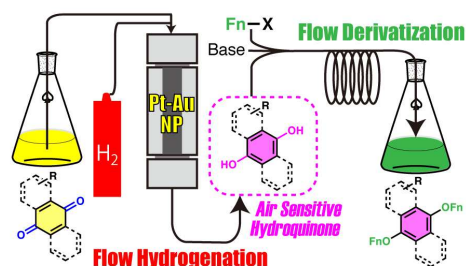
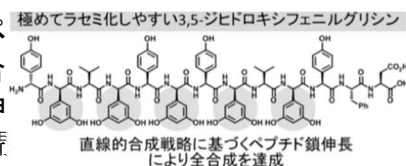
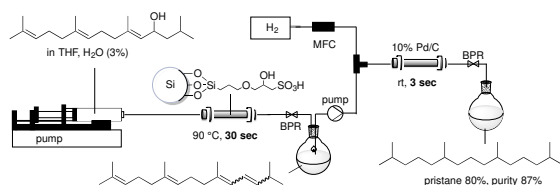
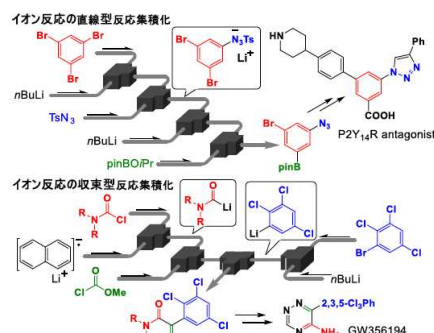
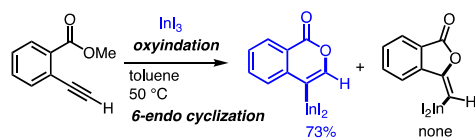
第3級アミン存在下、芳香族およびビニルハロゲン化物の光照射による還元反応を見出し、光フローリアクターによる効率化に成功した (*Chem. Commun.*, **2018**)。フロー系で固相担持アミンを用いて発生させたアミンフリーのアレンを用いると、C60 と [2+2] 付加環化反応が進行し、四員環縮環フラレンが選択的に得られた (*Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 掲載号カバー)。

・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ニル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**)。



7 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 α -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-tetrabenzo[*a,d,j,m*]coronenes 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 π -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. Thiazolobenzynes: 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. Tomoiike, 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 α -Alkylidene β -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 sp³-Hybridized Carbon Atoms: Kinetic Resolution of β-Amino Alcohols by *p*-Methoxybenzylolation. 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. C₃-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 α -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 β -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 β -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 SiO₂. 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 (ISPC2016), 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 12th 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 10th 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)

8 研究組織の連携体制

研究領域全体を通じ、本研究領域内の研究項目間、計画研究及び公募研究間の連携体制について、図表などを用いて具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

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。

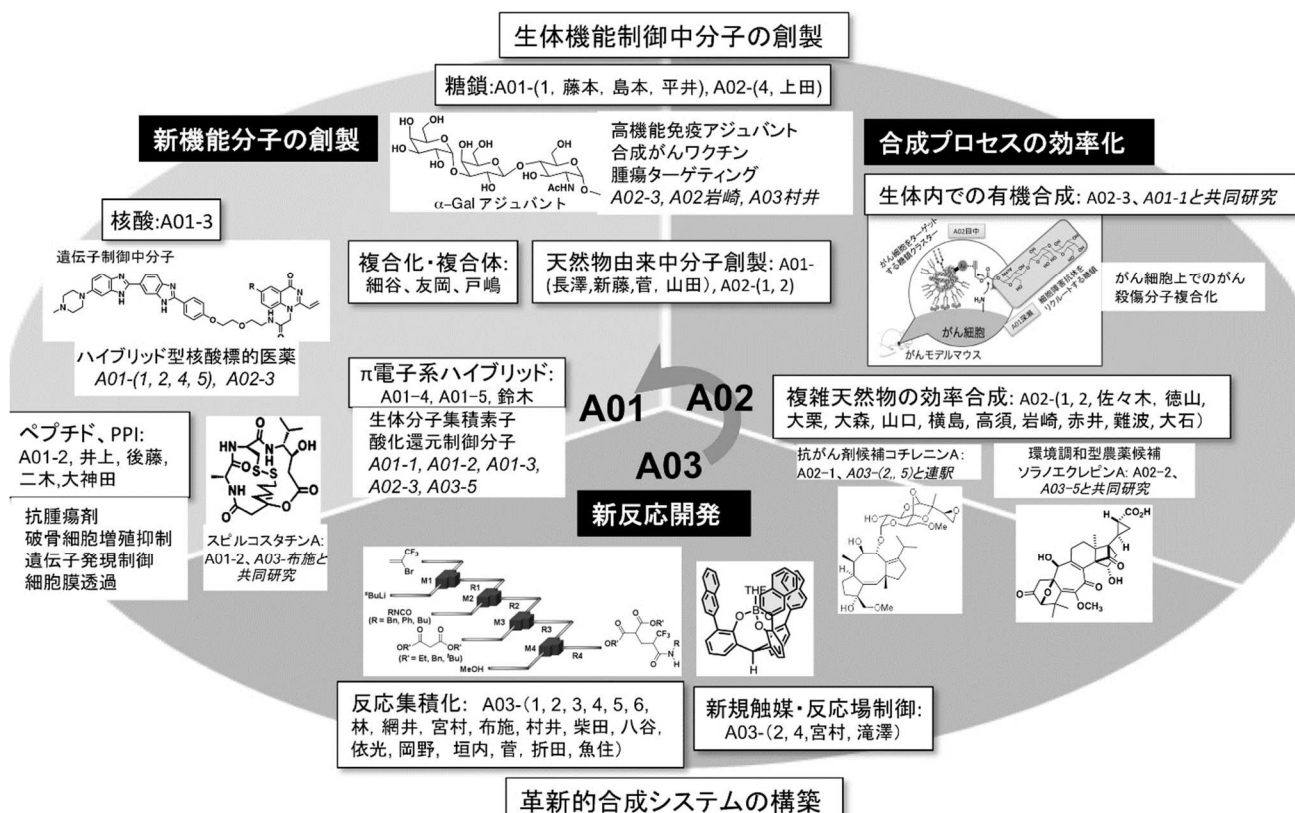
A01 班 (高次機能中分子の創製) : 計画研究 A01-1 深瀬, A01-2 土井, A01-3 永次, A01-4 垣内, A01-5 羽村、公募研究 鈴木, 井上, 後藤, 細谷, 長澤, 田中, 大神田, 阿部, 二木, 三木, 新藤, 友岡, 三浦, 菅, 戸嶋, 藤本, 山田, 島本, 平井。

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 徳山, 長友, 大栗, 大森, 山口, 横島, 高須, 塚野, 大野, 上田, 岩崎, 赤井, 難波, 大石, 森本。

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, 間瀬, 柴田, 八谷, 依光, 滝澤, 岡野, 垣内, 菅, 折田, 魚住。

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た。フローマイクロ合成分野において世界で最先端研究を展開してきたA03 班の永木、福山を中心に、フローマイクロ合成の研修を実施し、さらに他の班員との共同研究に発展させることにより、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た。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, 岡野ら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た。以上の連携により、マイクロフロー合成を利用したソラノエクレピンAの連続的原料合成プロセスの開発(A02-2 と A03-5)や、免疫アジュバントプリスタンのフロー合成プロセスの開発(A01-1 と A03-6)、カゴ型 Al 錯体を用いた室温での S_N2 反応型高 β 選択的グリコシル化(A01-1 と A03-4)など、多数の共同研究成果に結びついた。



9 研究費の使用状況

研究領域全体を通じ、設備等（本研究領域内で共用する設備・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、研究費の使用状況や効果的使用の工夫について、総括班研究課題の活動状況と併せて具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。また、領域設定期間最終年度の繰越しが承認された計画研究（総括班・国際活動支援班を含む。）がある場合は、その内容を記述すること。

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た。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た。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は必要となった際に購入した。これらの支援により、いっそう共同研究の推進を図った。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、技術指導などを行った。

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、その支援に注力した。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、多くの共同研究が実施された。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、ISMMS-3、ISMMS-4、ISMMS-5 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加わった。さらに、20件以上の学会、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。中でも、本領域メンバーが主な組織委員である International Symposium on Integrated Synthesis (ISONIS)については、2016年11月18~19日に ISONIS-10、2017年11月15日~17日に ISONIS-11 (ISMMS-3を併催)、2019年11月21日~23日に ISONIS-12 (ISMMS-5を併催)を共催した。

その他の関連学会としては、14th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-14) (president: Zen-ichi Yoshida) が2018年11月12日-16日にリーガロイヤルホテル京都にて開催され、領域代表の深瀬が chairperson を務めるとともに、本領域から数多くの研究発表が行われた。なお本会議は、日本の古都京都の地に限定して定期的で開催するという、我が国では例を見ない型式の国際会議として定着し、世界的な権威ある会議として広く認知されている。

本領域は国際支援班にも採択されており、班員の積極的な国際学会への派遣を積極的に行った。具体的には、Pacifichem 2015、Nicolaou Cutting Edge Lineage Chemistry Symposium、SOC-SGC6、OMCOS19、OMCOS19、OMCOS19、EUROCARB 2017、ICS-2018、International Conference on Medicinal Chemistry - Interfacing Chemical Biology and Drug Discovery、ICNMM 17th International Conference on Nanochannels、Microchannels and Minichannels、PACCON 2019、Symposium for the Distinguished Lectureship Awards on the International Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia、OMCOS などの本分野の中心的な学会に班員を派遣した。これにより、班員の積極的な国際共同研究を促進した。また、班員が本領域で得られた成果を発表することで、世界に対して、本分野における我が国のプレゼンスを示すことができた。

加えて、本分野における海外のトップレベルの研究者を積極的に招聘し、最先端の研究成果を共有した。具体的には、Tuoping Luo (Peking University)、Todd Lowary (The University of Alberta)、Antonio Molinaro (University of Napoli Federico II)、Peter H. Seeberger (Max-Planck-Institute of Colloids and Interfaces)、Yian Shi (Colorado State University)、Ryan A. Shenvi (The Scripps Research Institute)、Xuewei Liu (Nanyang Technological University)、Alexei V. Demchenko (University of Missouri)、Timothy Noë (Eindhoven University of Technology)、Kevin Brown (Indiana University Bloomington)、Morten Meldal (University of Copenhagen)、Dennis P. Curran (University of Pittsburgh)、Thomas Wirth (Cardiff University)、Jeroen Codee (Leiden University)、Aaron Beeler (Boston University)らを招聘した。この際、できるだけ高い費用対効果を得るために、複数の研究期間での講演および交流を行っていただいた。これがきっかけとなり、多くの共同研究も生まれている。例えば、Molinaro 教授と領域代表の深瀬は密接な研究が進んでおり、すでに 4 報以上の共著論文につながっている。他にも多くの共同研究の種を生むことができた。

またマイクロフロー合成の国際会議として、本領域メンバーが幹事を務める近畿化学協会合成部会フローマイクロ合成研究会が 2018 年 1 月 18 日~20 日に 1st International Conference on Automated Flow and Microreactor Synthesis (ICAMS-1)を開催し、ICAMS-2 を ISMMS-5、ISONIS-12 と併催する形で開催し、本領域からも多数の研究発表を行った。以上の連携国際学会について、総括班は班員への案内と学会運営サポートなどを通じて大きく貢献した。

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た。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た。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た。

<領域設定期間最終年度の繰越しが承認された計画研究>

計画研究 (深瀬) :

当初の計画通り、反応集積化により有用糖鎖の高効率合成を達成した。さらに、合成化合物の活性評価を行ったところ、想定よりも多くの化合物が有望であることが分かった。これをすべて評価することが、高いレベルでのプロジェクトの遂行には必須であると考え、繰り越しを申請し、承認された。

国際支援班 :

当初の計画通り、積極的に国際学会への参加や若手の留学などを支援してきた。本領域の国際支援活動としては、班員、共同研究者ならびに学生の海外派遣と、海外からの研究者招聘、国際学会主催を主な活動としてきた。

最終年度に当たって、取りまとめを含めて、日蘭二国間の有機化学国際会議である Gratama Workshop の開催を企画し、本国際支援班での支援を予定した。本学会は、当初 3 月に開催予定であったが、4 月に延期された。また、本領域と極めて関連の深い学会が 2020 年度に複数開催されることも明らかになった。そこでこれらへの支援を念頭に置き、繰り越しを申請し、承認された。

10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況

研究領域全体を通じ、本研究領域の成果が当該学問分野や関連学問分野に与えたインパクトや波及効果などについて、「革新的・創造的な学術研究の発展」の観点から、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、応募時に「①既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」、「②当該領域の各分野発展・飛躍的な展開を目指すもの」のどちらを選択したか、また、どの程度達成できたかを明確にすること。

本領域では、新しい生物機能性分子として中分子を提唱し、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、「反応集積化」を発展させることにした。「反応集積化」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）で提唱されたものであり、「②当該領域の各段の発展・飛躍的な展開を目指すもの」として取り組んだ。計画班・公募班ともに有機合成化学分野において世界で最先端研究を展開する研究者を多数集結して本領域課題に取り組み、「反応集積化」を発展させた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ることに成功した。また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、効率的な分子複合法の開発とそれらを利用した様々な高次生物機能分子の開発にも成功し、医学・薬学・農学等の広範な関連学術分野の強化にも貢献した。

A01班（高次機能中分子の創製）では、糖鎖、核酸、非天然アミノ酸含有ペプチド、天然物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んだ。フローマイクロ合成を利用した立体選択的グリコシル化法を開発し、それを適用して天然糖鎖中分子の効率合成に成功した。さらに合成糖鎖を利用して、世界で初めてコアフコースを認識する内因性レクチンを発見し、糖鎖科学領域に大きなインパクトを与えた。共生菌由来リポドAの構造解明と効率的化学合成を達成し、この化合物が自然免疫受容体TLR4を適度に活性化し、特に粘膜免疫の活性化に有効であることを見出した。世界初の粘膜ワクチンアジュバントとしての実用化が期待され、様々なウイルスや細菌に対するワクチン開発が進められている。 π 電子系化合物を新しい生物機能性分子として開発することに挑戦し、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検出プローブを開発し、硫化水素のバイオイメーキングに成功した。

A02班（生物機能中分子の高効率合成）では、反応集積化や新規骨格構築反応などの新手法を用いた生物機能中分子の効率合成に取り組んだ。特筆すべきは、コチレニンAの世界初の全合成である。反応集積化を利用した短行程での全合成に成功した。コチレニンAは優れたがん細胞の分化誘導活性を有しており、新規抗がん剤として期待されていたが、生産菌が死滅していた。合成コチレニンAを用いた生物機能研究が可能となり、今後の研究の発展が期待される。この他にも様々な生物活性中分子の効率合成が達成されており、本領域研究は今後の全合成研究や全合成を基盤とする新たな医薬品開発の新しい指針を示した。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* 生物活性分子合成の合成に成功した。すでにがん検出の臨床研究が始められているなど実用性も示され、今後の発展が期待される。

A03班（反応集積化の高次化）では、新規マイクロフロー合成法の開発、新規触媒開発、新規骨格合成法の開発を実施し、さらにはそれらの連続反応場などを利用して、数多くの効率的合成法を開発した。A03班はA01、A02班と多数の共同研究を実施し、機能性中分子の効率的な合成法の開発につなげた。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、学術的な貢献だけでなく、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。

本領域研究の間に中分子という言葉は一般的なものとなり、中分子は新しい医療モダリティの中で確固たる地位を占めるに至っている。なお本領域班員数名が幹事として加わり、有機合成化学協会内に「ニューモダリティと有機合成化学」研究部会を2019年度に立ち上げた。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。

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。

11 若手研究者の育成に関する取組実績

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究遂行に携わった若手研究者（令和2年3月末現在で39歳以下。研究協力者やポスドク、途中で追加・削除した者を含む。）の育成に係る取組の実績について、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

本領域は研究代表者60名を超え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た。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-5 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、ISONIS-11、International Symposium on Main Group Chemistry Directed towards Organic Synthesis (MACOS)、The 18th International Symposium on Novel Aromatic Compounds (ISNA-18)、The 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress、第14回アジア最先端有機化学国際会議 ICCEOCA-14、ISONIS-12、2nd International Conference on Automated Flow and Microreactor Synthesis (ICAMS-2)、International Conference on Super Functional Catalysts (ICSFC) 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。

12 総括班評価者による評価

研究領域全体を通じ、総括班評価者による評価体制（総括班評価者の氏名や所属等）や本研究領域に対する評価コメントについて、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

・鈴木啓介

本領域では、中分子(分子量 500~3000)領域の化合物が、小分子や高分子には見られない特異な生体内分子認識能を持つであろうこと、また、それにより特別な生体機能が発現するものと期待し、研究が推進されてきた。対象化合物は、天然からの入手が困難なもの、あるいは、人工的に設計されたものであり、必然的に合成自体にも困難を伴うため、その高効率合成法の開拓が研究の一つの柱であった。これに関連し、第3班(A03反応集積化の高次化)が設けられ、中分子化合物の効率的合成を基盤から支える役割を担うとともに、高反応性化学種の活用など、有機合成化学の深化に寄与する知見が蓄積された。一方、第1班(A01 高次機能中分子の創製)、第2班(A02 生物機能中分子の高効率合成)では、特異な生体内認識能、生体活性の期待される分子の設計、合成、機能評価が様々な視点から行われ、数々の貴重な知見が得られたことは高く評価される。これらの成果のものは、力量ある研究者(計画班、公募班)の参画は無論のこと、多様な研究者集団を見事に率い、時宜を得た研究展開につなげた深瀬浩一研究代表の指導力によるところが大きく、その卓抜な識見とリーダーシップに敬意を表したい。研究期間の最後にコロナ禍という歴史的な転換点を迎え、本研究で得られた知見が創薬等、社会の福祉に活かされることを願ってやまない。

・富岡 清

深瀬代表による「反応集積化が導く中分子戦略:高次生物機能分子の創製」研究が統括・支援・計画研究の計17件と公募研究の計90件、総体として100件を超える優れた研究人で遂行され大団圓を迎える。期待を遥かに超えた成果を上げて実施された素晴らしい研究である。本研究領域の目的は「鍵と鍵穴の認識と平面の認識の両方を利用」できる機能性中分子を「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」ことである。連続反応プロセスを可能とする「反応集積化」の進展と開発した革新的骨格構築法と合成戦略が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が可能となったことが明確に示された。また、医学・薬学・農学・生物学等の広範な関連学術分野の強化にも貢献できる高次生物機能分子を提供した。その実現を可能としたのは本研究陣の3軸である、「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」班での取り組みであった。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の赫々たる成果は「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」が図られた帰結である。本研究で得られた成果は、共同研究の実施、成果の論文発表、また種々の媒体による取り上げ等から明らかであるように、学問研究それ自体の飛躍を可能としたし、そればかりでなく若い世代の研究者の育成にも払われた諸活動が、今後の我が国での研究活動人材の鍛錬をも行った実績は、将来に渡って大きな果実を生み出してくれる。期待を遥かに超えた研究が遂行されたと評価する所以である。

・馬場章夫

社会の将来が見通し難い現在、化学・生物研究も要求の変化に自在に対応できることが求められる。本プロジェクトは5年前に「生物機能」に焦点を当てたものであり、見事に最近の変化に対応したものとなっている。腫瘍やウイルスに作用できる物質の合成に加えて、その合成の効率化、さらに幅広い応用の可能な合成手段の革新が、組織的に組み合わせられている。結果として、得られた研究成果である論文の質と量は、多彩で興味深いものが多く認められる。基礎的な研究も数多くみられ、権威ある雑誌への掲載が多く、日本の化学力の基盤を強化するものと心強く感じた。

強制的に組織内での共同研究を促進させる試みは評価できる。マイクロフロー技術を有する研究者(永木)を中心に配置して、成功例を示すという仕掛けが功を奏している。今後の手本となることが期待できる。

参考データ(5)を見ると、若手研究者の就職総数が1年間に約50名(研究代表者数と同程度)である。この推移から判断しても博士後期課程学生の増加が十分とは思えない。化学以外の分野に比べれば、博士後期課程は充実しているとは思いますが、進学者数の確保は今後の研究力増強のための課題である。経済的支援や若手の会の組織など様々な努力がなされているが、結果はまだ十分に出ているとは判断できない。

本プロジェクトの大きな目的は、我が国の学術研究を支える領域を構築することである。研究内容は良い結果を

得ており、今後につながると期待できるが、若手研究者(博士進学者)の増加にも貢献することを大前提にするように次のプロジェクトに申し送ってほしい。

・福山 透

本領域研究は「反応集積化が導く中分子戦略:高次生物機能分子の創製」という領域名が示すとおり、タンパク-タンパク相互作用の基幹をなす多点相互作用が期待できる、分子量 500 から 3000 程度の中分子という高機能分子を、マイクロフロー技術などを駆使して高効率的に合成し新時代の創薬に資することを主目的に掲げた。中分子とタンパクとの相互作用による生物活性面では、特に糖鎖を基盤とした研究が出色の成果を挙げたと言える。また、生体内生物活性分子合成の概念と手法は画期的であり、今後の展開が大いに期待できる。従来、比較的 low molecular weight の多官能基化合物の合成ですら多段階を要することが多く、多様な周辺化合物の合成および量的供給は困難を極めた。反応集積化がその解決の鍵を握ると予想はされていたが、特にフローケミストリーは少数の専門家が限定的な反応開発を中心に研究開発してきたと言っても過言ではない。ところが、本領域研究ではその専門家たちが中分子合成に携わる有機合成化学者たちと緊密な共同研究を実施し、複雑な中分子合成に向けて大きな貢献をしたことが印象的である。折しも、新型コロナウイルスのパンデミックに立ち向かうためにワクチンや半合成抗体、そして抗ウイルス剤の開発が世界中で行われている。ペプチドリーム社と米国メルク社の環状ペプチドによる新型コロナウイルス治療薬の共同研究も中分子に対する期待値の大きさの現れであり、中分子合成の高効率化という本領域研究の成果が我が国の創薬研究に大きく貢献することが期待できる。

・丸岡啓二

深瀬新学術領域研究「中分子戦略」では、「生物活性分子の効率合成」を主なテーマとし、新規な生物機能分子を創製することを目的としている。合成対象となる分子については、従来、小分子や高分子化合物が多く取り扱われていたのに対し、新たに中分子をターゲットにしつつ、それらの効率合成を実現するための新しい手段として、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」を追求して素反応開発を行う 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点が従来の関連領域に比べて大きな違いがあり、興味深い。A01 班(高次機能中分子の創製)では、糖鎖、核酸、ペプチドと π 電子系化合物、抗原、薬剤等を合成し、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の創製に成功し、また、A02 班(生物機能中分子の高効率合成)では、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、誘導體について、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効率合成を実現する等の成果が見られる。フローマイクロ合成を利用した立体選択的グリコシル化法の開発や、コチレニン A の世界初の全合成などは特筆すべき成果であろう。最近の新学術領域研究では、共同研究、国際化、若手育成の三つのキーワードが重要視されており、深瀬新学術領域研究では生物活性を有する中分子化合物の効率合成開発で顕著な成果を挙げるとともに、これらの研究を通して、三つのキーワードに関しても十分達成されている。総合的にみると、5年の研究期間において計画班員・公募班員が丸一となって、この領域の深化と大幅な展開が認められ、数多くの実用的な生物機能分子としての中分子化合物を合成することができた点は注目に値する。

・山本嘉則

生物活性化合物の効率合成は有機合成化学の重要領域である。新規な生物機能中分子を創製すること、および反応集積化の合成手法を用いてそれらの中分子を効率的に合成することを目的とした。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はじめとして幾つかの新合成手法を開拓し、重要な生物活性中分子の実用的効率合成に成功している。この成果は医学薬学農学などの関連分野への貢献に結び付くと期待される。

計画班、公募班、いずれも優れた研究を行っており、有機化学者として目を見張る成果が出ている。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。