

令和 5 年 5 月 25 日現在

機関番号：14401

研究種目：国際共同研究加速基金（国際活動支援班）

研究期間：2015～2022

課題番号：15K21713

研究課題名（和文）反応集積化が導く中分子戦略：高次生物機能分子の創製

研究課題名（英文）Middle molecular strategy: Creation of higher bio-functional molecules by integrated synthesis

研究代表者

深瀬 浩一 (Koichi, Fukase)

大阪大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号：80192722

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 61,400,000円

研究成果の概要（和文）：中分子合成を支える「反応集積化」は、医薬やファインケミカルズなどの工業的製造における新時代の合成プロセスを支える基幹技術として、大学、産業界を問わず急速に発展しつつある。本領域では、「反応集積化」を高度に発展させて、機能分子合成の飛躍的な効率化とさらには実際的な物質生産への展開を図っており、国際支援班で、国際共同研究の推進と研究ネットワークの形成を促進させ、本領域が中分子機能創製の国際的なハブ拠点となるよう支援し、国際的コミュニティにおける本領域、さらには日本のプレゼンスを大きく示してきた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現代社会では、環境に負荷をかけず物質変換効率を向上させるとともに、諸問題を解決する高効率機能性物質を創製する合成化学が強く求められている。本領域研究は、様々な機能性物質の合成効率を飛躍的に向上させ、将来的には医薬品などの生物機能分子製造にも大きく貢献する。このように極めて重要な研究領域において、国際共同研究を主導し、日本のプレゼンスを示すことができた。これにより、日本において、本分野がますます発展し、大きな社会貢献が期待できる。例えば、生物機能分子研究を飛躍的に進展させ、新たな医薬品開発への貢献が期待できる。

研究成果の概要（英文）：Reaction integration, which sustains the synthesis of middle-molecules, is rapidly developing in both academia and industry as a key technology supporting a new era of synthetic processes in the industrial manufacture of pharmaceuticals and fine chemicals. In this research field, we aim to advance "reaction integration" to a higher level to dramatically improve the efficiency of functional molecule synthesis, and furthermore, to expand it to the practical material production. This International Support Group aims to promote international collaboration and the formation of research networks, to help our research area become an international hub for the creation of middle-molecular functions, and to demonstrate the significant presence of our research area and Japan, in the international community.

研究分野：生物分子化学

キーワード：中分子 反応集積 生体機能制御 糖鎖 免疫

1. 研究開始当初の背景

「中分子」は、化学多様性と分子認識の特異性・高選択性からとして生物機能分子として新たな注目を集めており、世界的にも医薬品としての中分子開発が進められている。しかし、その多くはペプチドや低分子抗体が中心であり、本領域のように、有機合成によって生物機能中分子の創製を目指した研究は、我国だけでなく国際的にもユニークである。これを実現するために、有機合成化学者を中心にした本領域グループと、国内外との生物機能評価グループとの国際的な連携体制構築の準備状況が整っていることが本領域の特徴である。また我国では、複雑構造の天然物の構造研究から合成、機能研究まで、世界で最先端の研究が展開されてきた。一方、中分子合成を支える「反応集積化」は、新しい合成プロセスを支える基幹技術として、世界中で急速に発展しつつある。先の新学術領域研究「集積反応化学」は、「反応集積化」に基づき、新分子変換や生物機能分子の高効率合成など多くの成果を上げてこの分野における確固たる国際的地位を築いた。本領域は、我が国の誇る有機合成化学のサイエンスとテクノロジーを最大限に結集・発展させて「反応集積化」における国際的優位性をより一層強化するための活動拠点である。さらに、本領域は、「反応集積化」を用いて複雑構造の中分子の効率合成法を開発するとともに様々な高次生物機能中分子を開発するもので、これからの我が国の学術研究を支える領域として発展が期待される。

2. 研究の目的

中分子合成を支える「反応集積化」は、医薬やファインケミカルズなどの工業的製造における新時代の合成プロセスを支える基幹技術として、大学、産業界を問わず急速に発展しつつある。これまでドイツ、米国、日本が中心的な役割をはたしてきたが、近年、中国での取り組みも活発化している。このような中で新学術領域研究「集積反応化学」(領域代表者：吉田潤一、平成21年度～25年度)は、「反応集積化」の概念を、世界に先駆けて提唱・実現した。今後は、高次機能性分子や高付加価値のファインケミカルの合成において、空間的・反応集積の重要性と有用性を追求し、汎用的な合成法として確立する必要がある。機能性中分子創製について、申請者グループは、構造研究から合成、機能研究まで世界をリードする成果を挙げてきた。本領域では、その強みに加えて、「反応集積化」を高度に発展させて、機能分子合成の飛躍的な効率化とさらには実際の物質生産への展開を図っている。本国際支援班では、国際共同研究の推進と研究ネットワークの形成を促進させ、本領域が中分子機能創製の国際的なハブ拠点となるよう支援し、国際的コミュニティにおける本領域、さらには日本のプレゼンスを大きく示すことを目的としている。

3. 研究の方法

1) 領域活動ならびにそれに連携させた学会活動を通じた国際交流と情報発信、2) 領域内の共同研究を背景として個々の班員の国際共同研究を進展させた共同研究ネットワークの構築、を二つの柱にして、国際活動を支援した。具体的な支援活動としては、本領域では、情報発信、情報獲得、ならびに共同研究を行うために、海外における研究発表の支援、国際共同研究の研究打ち合わせ、国際共同研究を実施するための派遣ならびに招聘、国際シンポジウムあるいは国際学会の主催等の国際活動支援を実施した。また、関連分野の国際シンポジウムを共催し、そこで本領域の研究成果を発表することで、本領域のプレゼンスを世界に対して示してきた。

本領域研究は、素反応開発を行う A03 班、有用中分子の効率合成を行う A02 班、より高次の機能を持つ中分子の創成、それを用いた生物機能制御を行う A01 班からなる。このように非常に広い分野にわたる本領域で国際的な共同研究を推進し、これらを融合した優れた成果を上げるために、領域主催のシンポジウムとして、International Symposium on Middle Molecular Strategy (ISMMS) を開催した。ISMMS-1、ISMMS-2、ISMMS-3、ISMMS-4、ISMMS-5 を開催し、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。

また、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、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。

加えて、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。

さらに、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 10 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。

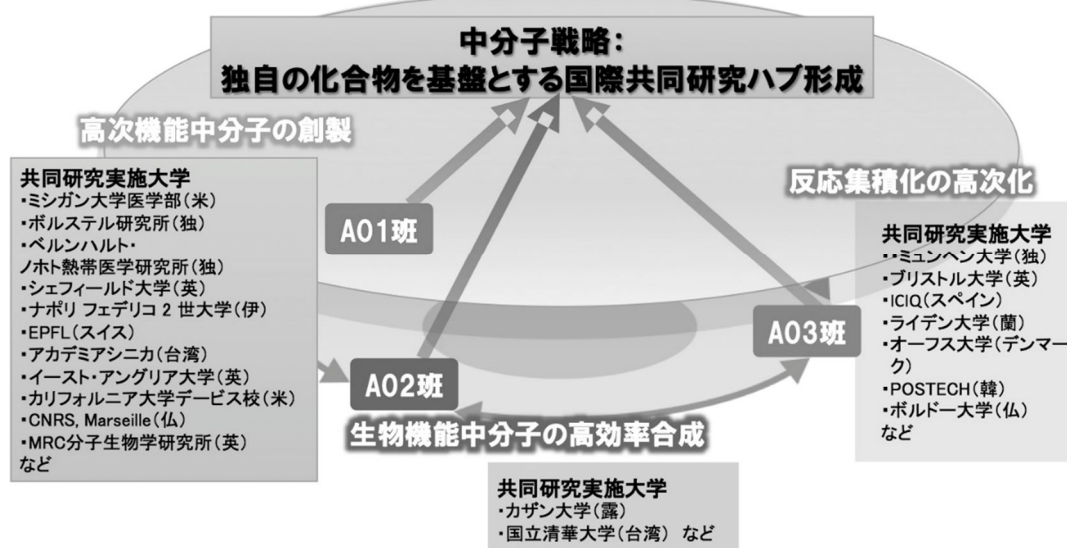
またマイクロフロー合成の国際会議として、本領域メンバーが幹事を務める近畿化学協会合成部会フローマイクロ合成研究会が 2018 年 1 月 18 日~20 日に 1st International Conference on Automated Flow and Microreactor Synthesis (ICAMS-1)を開催し、ICAMS-2 を ISMMS-5、ISONIS-12 と併催する形で開催し、本領域からも多数の研究発表を行った。以上の連携国際学会について、総括班は班員への案内と学会運営サポートなどを通じて大きく貢献した。

4. 研究成果

領域代表者は生物機能分子創製のための医学者、生物学者を中心とした国内外の数十カ所の研究者との国際的な共同研究ネットワークの基盤（下図）をすでに構築しており、これを強化・拡大することで本領域研究が中分子研究のハブとして機能する国際的ネットワークを構築してきた。

A01 班は、高次機能中分子の創製、A02 班は、生物機能中分子の高効率合成、A03 班は、反応集積化という課題に対し、それぞれ（1）複合機能を有する生物活性中分子の合成、（2）糖鎖や天然物など複雑構造の生物機能中分子の効率的合成法開発、（3）効率的合成プロセスの開拓を目指した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ミッションとして、それぞれの研究題目を下図に示すような国際共同研究体制で組み取り組んだ。さらに計画班に公募班を加えた本領域から広がる国際的研究者コミュニティにより開拓される「集積反応化学」や「高次機能分子」を領域内外で共有し、横断的国際共同研究を推進して、有機合成化学を起点とした生物機能中分子を生み出す国際的ネットワークハブを形成した。

<国際共同研究ネットワーク>



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

反応集積が導く中分子戦略：高次生物機能分子の創製 http://www.chem.sci.osaka-u.ac.jp/lab/fukase/middle-molecule/ 反応集積化が導く中分子戦略：高次生物機能分子の創製 http://www.middle-molecule.jp/index.html

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計18件

国際研究集会 16th Meeting of the International Endotoxin and Innate Immunity Society	開催年 2021年～2021年
国際研究集会 The 6th International Symposium on Middle Molecular Strategy (ISMMS-6)	開催年 2020年～2020年
国際研究集会 International Joint Symposium on Synthetic Organic Chemistry	開催年 2019年～2019年
国際研究集会 The 18th International Symposium on Novel Aromatic Compounds (ISNA-18)	開催年 2019年～2019年
国際研究集会 The 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress	開催年 2019年～2019年
国際研究集会 第14回アジア最先端有機化学国際会議 ICCEOCA-14	開催年 2019年～2019年
国際研究集会 The 4th International Symposium on Middle Molecular Strategy (ISMMS-4)	開催年 2018年～2018年
国際研究集会 The 1st International Symposium on Middle Molecular Strategy for Young Scientists (ISMMSys-1)	開催年 2018年～2018年

国際研究集会 International Symposium on Main Group Chemistry Directed towards Organic Synthesis (MACOS)	開催年 2018年～2018年
国際研究集会 The 10th International Peptide Symposium	開催年 2018年～2018年
国際研究集会 The 3rd International Symposium on Middle Molecular Strategy (ISMMS-3)	開催年 2017年～2017年
国際研究集会 The 11th International Symposium on Integrated Synthesis(ISONIS-11)	開催年 2017年～2017年
国際研究集会 The 2nd International Symposium on Middle Molecular Strategy (ISMMS-2)	開催年 2016年～2016年
国際研究集会 The 12th International Symposium on Organic Reactions (ISOR-12)	開催年 2016年～2016年
国際研究集会 Satellite International Mini Symposium on Middle Molecular Strategy in Sendai	開催年 2016年～2016年
国際研究集会 The 10th International Symposium on Integrated Synthesis(ISONIS-10)	開催年 2016年～2016年
国際研究集会 7thCCS-CSJ Young Chemists Forum 2017;Frontier in Organic Synthesis toward Middle Molecular Strategy	開催年 2017年～2017年
国際研究集会 The 1st International Symposium on Middle Molecular Strategy (ISMMS-1)	開催年 2016年～2016年

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------