

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：12605

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04494

研究課題名(和文) 生物活性ペプチドの分子内架橋による精密立体制御法に関する研究

研究課題名(英文) Study on precise stereoscopic control method by intramolecular crosslinking of bioactive peptide

研究代表者

千葉 一裕 (Chiba, Kazuhiro)

東京農工大学・(連合)農学研究科(研究院)・教授

研究者番号：20227325

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 18,020,000円

研究成果の概要(和文)：ペプチド関連物質を活性発現に必要な立体構造も含め精密にデザインされた構造に変換できる新たな化学合成法の開発が必須である。本研究では新たなペプチド分子環化法および分子内架橋形成制御法を確立し、Conotoxin類をモデルとして、分子内の任意の位置で3組以上の架橋を有する精密に立体制御されたペプチドを高純度・高収率で得ることができる新たな化学合成法を確立することを目的とした。その結果、環形成反応を妨げている鎖状ペプチドの強固な構造(立体配座)を緩める新しい方法を開発し、ペプチドの剛直な立体配座に由来する分子内架橋形成の障壁を除くことにより、新たな立体構造の精密制御法の開発に成功した。

研究成果の概要(英文)：It is essential to develop a new chemical synthesis method that can convert peptide related substances into precisely designed structures including the stereochemistry required for the expression of activity. In this study, a novel peptide molecular cyclization method and intramolecular crosslinking formation control method are established, preconditionally controlled with three or more pairs of crosslinks at arbitrary positions in the molecule, using Conotoxin as a model. In addition, it was aimed to establish a novel chemical synthesis method capable of obtaining a peptide with high purity and high yield. As a result, we developed a new method to relax the rigid structure (conformation) of the chain peptide which interferes with the ring-forming reaction and remove the barrier of intramolecular crosslinking derived from the rigid conformation of the peptide. Based on these results, it was succeeded in developing a precise control method of a new three-dimensional structure.

研究分野：生物有機化学

キーワード：ペプチド 化学合成 立体構造 生物活性 電解反応

1. 研究開始当初の背景

近年、タンパク質の活性フラグメントであるペプチド関連物質の多様な生物活性について広く探索が進められ、それら活性物質の中から最終的に制癌剤や感染症薬など、医薬品候補物質として認証される件数も急速に伸びている。これは、近年のファージディスプレイ法の進展によって膨大な種類のペプチドが網羅的に得られ、有用な活性物質として有望なものが得られていることがその大きな要因となっている。一方、生体内で活性を発現する実際のペプチドの立体構造の解明や、非天然型修飾部位の導入等による生体内での安定性付与など医薬品原料としての応用には、これら基本となるペプチド関連物質を、活性発現に必要な立体構造も含め精密にデザインされた構造に変換できる新たな化学合成法の開発が必須である。しかし本来の立体構造を再現した形で作成することは極めて難しく、たとえ高い有効性が期待されるペプチド関連物質でも、それらの物質の殆どは多段階に及ぶ合成技術上の問題に直面し、活性測定に必要な物質を得ることすら困難なものが多い。特に多数の分子内ジスルフィド架橋形成による立体制御は技術的に困難である。さらに、すでに合成に成功しているペプチド系生物活性物質も、その合成経路の選択には試行錯誤を繰り返し、膨大な労力と時間がかけられている。従ってたとえ一つのアミノ酸残基を非天然型のアミノ酸残基に入れ替えた関連物質を合成する場合にも、また新たに合成経路を検討しなければならないのが実情である。このような背景の中、筆者らはこれまでペプチド関連物質を、高純度、高収率、迅速に合成する新しい原理に基づく液相多段階連続合成法に関する研究を推進してきた。この方法は、逆ミセルを形成する疎水性タグにアミノ酸を結合させ、順次伸長させるものであり、基本的には一容器内で数十段階の液相合成反応を連続的に実施することができる。この方法によって、100 ミリグラム～1 グラムスケールでの多数の最終目的物の全合成を達成しており、最終的な脱保護段階まで、クロマトグラフィー操作を必要としない。また、分子内および分子間ジスルフィド結合を有する Insulin の液相化学合成にも成功している。さらにこれまでに、Bradykinin (純度 98.8%, 総収率 78%)、Angiotensin I/II (純度 96.0%, 総収率 96%) などの直鎖状ペプチド、あるいは分子内にジスルフィド結合を 1～2 組有する Somatostatin, α -Conotoxin MII など、各々数十段階以上のステップを必要とする化合物について、各々純度 95%以上、反応毎平均収率 99.5%以上で全合成を達成している。また一部のペプチドについてはすでに製造方法および最終純度として、医薬品原料として供給可能なレベルとなっている。さらに、筆者らは有機電解による独創的な手法を探求する中で、電解酸化によるジスルフィド結合

形成法等を新たに開発し、立体構造の固定化を実現した。

2. 研究の目的

本研究では新たなペプチド分子環化法および分子内架橋形成制御法を確立し、イモ貝が産生する Conotoxin 類をモデルとして、分子内の任意の位置で 2 組以上の架橋を有する精密に立体制御されたペプチドを高純度・高収率で得ることができる新たな化学合成法を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

非天然型のアミノ酸等を含むなど、分子内環化反応が困難な構造を有する直鎖状のペプチド分子でも、迅速かつ効率的に環化させることができる逆ミセル反応法を導入することによって、天然型、非天然型ペプチド分子の主要骨格を形成する。

通常架橋を含むペプチド合成では、予め設計した手順で 1 つの最終目的物を得る。そのため、ペプチドの主鎖合成が完了した後に架橋形成の順番を変えることは困難であるが、この限界を超える新たな方法を開発し、多様なジスルフィド架橋構造をもったペプチドであるイモガイ神経毒 Conotoxin 類をモデル化合物群として、立体異性体を非天然型も含め体系的に合成する。

光化学反応、電解反応などは、従前の固相合成においては導入困難であったが、逆ミセル反応法によって従来技術の限界を突破し、ペプチド分子内に予め設計した架橋を導入することができる合成法としての新たな道を拓き、グラムスケールでの高純度合成に応用する。

4. 研究成果

各組のチオール保護基をそれぞれ選択的に脱保護し、さらにフリーになったチオール基同士を架橋でつなぐことによって、架橋の長さを自在に制御した分子内架橋を任意の順番で形成し、従来技術では殆ど実現できなかった、任意の位置関係、架橋形成順によるジスルフィド結合形成を達成した。

本研究によって、ペプチド主鎖のアミド結合による回転障壁を低減し、従来法では困難であった、多様な環化反応や架橋形成の精密な制御を初めて実現した。

立体構造を制御した実サンプルによって、生物活性とペプチドの精密に制御された立体構造の相関を明らかにすると共に、直ちに同一の方法によって大量合成を行い、被検サンプル量が必要となる動物実験に供与することが可能となった。

従来法では化学合成が困難であった精密に立体構造が制御されたペプチド誘導体を高純度、高収率、迅速合成法を世界に先駆けて確立した。

逆ミセル反応法による分子内ジスルフィド結合形成の制御法の確立

ペプチドの分子内にたとえば3組のジスルフィド結合を形成する場合、6つのシステイン残基がそれぞれ選択的にペアリングする必要がある。この場合、ランダムに結合するとその組合せは多数存在するため立体構造が制御された生成物を選択的に得ることは困難である。この問題を解決するためには、

予め架橋を形成する相手のみと選択的に反応するよう設計すること、各架橋の形成の順番をペプチド主鎖合成後に自由に選択できること、の2点が重要である。についてはシステイン残基のチオール基の保護基を選択し、反応条件を逐次厳しくする(たとえば段階的に酸性条件を強くすることによって実現可能であるが、複数の組合せが存在する場合、架橋形成の順番は温和な条件から順次進行するため、一旦主鎖を合成した後に架橋形成の順序を変更することができない。このためペプチド主鎖の構造によっては、自由度の低い立体配座による構造上の障害によって架橋形成反応が完結できないという決定的な問題にしばしば遭遇する。そこで、それぞれ相互に影響しない独立した条件で架橋形成を達成できる新しい反応法を開発が必須となる。に関する反応には、光化学反応法や電解酸化法、電解還元法など、一般化学反応法とは異なる特異性を有するものを含むものであり、これまで筆者はその基盤となる技術の確立に努めてきた。光化学反応法は光の透過性の問題から通常ペプチドの固相合成法などに導入することは困難であるが、本逆ミセル反応法は、透明な溶液中に数十ナノメートルの微細粒子分散状態が形成され、UV照射反応も実現できるため、生体分子多段階合成に革新的な方法論をもたらすものと期待される。また、電子メディエーターを用いた電解法も逆ミセル反応法に応用できるため、生体分子の化学修飾を飛躍的に広げることができる。また、光照射励起ユニット(主として芳香環)電解酸化における被酸化ユニット等の構造を変換することにより、より選択性の高い保護基の合成を達成した。これら新たな方法を開発、導入することによって目標を達成した。

環形成反応を妨げている鎖状ペプチドの強固な構造(立体配座)を緩める新しい方法

アミノ酸を逐次結合することによって得られる鎖状ペプチドは、アミド結合および分子内水素結合によって主たる立体配座は強固に固定されているものが多い。この状態で分子内架橋形成や環化反応の実施を試みても、分子の剛直性によって達成できない場合が多い。この問題点を解決するためにペプチド分子の立体構造を分子内環化反応に適合

する立体配座変換法を開発し、天然のイモ貝神経毒成分であり、鎮痛薬として期待される天然型、非天然型 Conotoxin 類の体系的合成に応用した。

本法は、低極性溶媒中に形成させた逆ミセル中で化学修飾を実施した結果、リチウムイオン等のアルカリ金属やアルカリ土類金属イオンが共存するとペプチドの環化反応が著しく促進された。この原理を用い、下層の極性相にリチウムイオン等を溶解させ、これらイオンを逆ミセル内に包含させることによってペプチドの立体配座を変換し、目的とする環化反応を効率的に達成した。

ペプチドの剛直な立体配座に由来する分子内架橋形成

ペプチドの立体配座は主として主鎖アミド結合間の水素結合およびアミド結合に関する自由回転障壁に由来する。従って、これらアミド結合の窒素原子に置換基を導入し、一時的にN-アルキルアミド(ペプトイド)とすることにより、主鎖が自由回転できるようにすることが重要であることを明らかにしている。しかし、目的とするペプチド分子の合成を達成した後、当該N-アルキルアミドの保護基を外し、最終目的とするアミドに変換するためには過激な酸条件が必要である。そこで電解あるいは光照射によって容易に脱保護できることに加え、疎水性タグとしての機能を持った新しいN-アルキルアミド形成法を開発した。

天然型、非天然型 Conotoxin 類の体系的合成法の確立

Conotoxin はイモガイが産生する、多種類のペプチド混合物から構成される神経毒であり、そのペプチド成分は3カ所にシスチン結合を有するものもある。天然の立体構造は決まっているが、一方でトポイソマーやシスチン結合の組合せの異なる異性体を選択的に化学合成することは従前の技術では極めて困難であった。本研究では、シスチン結合様式を自在に変換することによって、各種天然型および非天然型 Conotoxin を合成した。この研究成果は、立体構造の精密な制御によるペプチド系生物活性物質の構造および化学合成法において重要な知見となる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計28件)

- 1) Yasushi Imada, Anton Wiebe, Til Gieshoff, Kazuhiro Chiba, Robert Franke, Siegfried R. Waldvogel, Metal- and Reagent-Free Dehydrogenative Benzyl-Aryl Formal Cross-Coupling by Anodic Activation in

- 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-ol, *Angew. Chem. Int. Ed. in press.*, 査読有,
- 2) Yoshikazu Kitano, Yu Kuroda, Keiko Hasegawa, Keiichi Noguchi, Kazuhiro Chiba, Keiji Hasumi, Confirmation of the absolute configuration of Stachybotrin C using single-crystal X-ray diffraction analysis of its 4-bromobenzylether derivative, *J. Antibiotics*, 査読有, **2018**, in press, doi: 10.1038/s41429-018-0042-2
 - 3) Ryo Shimizu, Yohei Okada, Kazuhiro Chiba, Stepwise radical cation Diels–Alder reaction via multiple pathways, *Beilstein J. Org. Chem.*, 査読有, **2018**, *14*, 704–708, in press, doi:10.3762/bjoc.14.59
 - 4) Inoue, Y.; Takashima, S.; Nogata, Y.; Yoshimura, E.; Chiba, K.; Kitano, Y.; Isocyanides Derived from α,α -Disubstituted Amino Acids: Synthesis and Antifouling Activity Assessment, *Chemistry & Biodiversity*, 査読有, **2018**, Mar;15(3):e1700571. doi: 10.1002/cbdv.201700571.
 - 5) Yasushi Imada, Yohei Okada, Kazuhiro Chiba, Investigating radical cation chain processes in the electrocatalytic Diels–Alder reaction, *Beilstein J. Org. Chem.*, 査読有, **2018**, *14*, 642–647, doi: 10.3762/bjoc.14.51
 - 6) Hiroki Wakamatsu, Akihiro Handa, Kazuhiro Chiba, Observations using Phosphorus-31 Nuclear Magnetic Resonance (^{31}P -NMR) of Structural Changes in Freeze-Thawed Hen Egg Yolk, *Food Chemistry*, 査読有, **2018**, *244*, 169–176. doi: 10.1016/j.foodchem.2017.10.032.
 - 7) Okada, Yohei; Chiba, Kazuhiro. "Redox-Tag Processes: Intramolecular Electron Transfer and Its Broad Relationship to Redox Reactions in General" *Chemical Reviews*, 査読有, **2018**, *118*(9), 4592 – 4630, DOI: 10.1021/acs.chemrev.7b00400
 - 8) Ogami, Keisuke; Okada, Yohei; Chiba, Kazuhiro, A Pot-Economical Liquid Phase PNA Synthesis Enabled by a Soluble Tag-Assisted Method, *Chem. Lett.*, 査読有, **2017**, *47*(2), 138–140. doi.org/10.1246/cl.170971
 - 9) Yuko Fujita, Panpaki Seekaki, Norichika Ogata, Kazuhiro Chiba, Physiological effects of a novel artificially synthesized antimalarial cyclic peptide, mahafacyclin B, *PLoS ONE*, 査読有, **2017**, *12*(11):e0188415, DOI:10.1371/journal.pone.0188415
 - 10) Hiroki Wakamatsu, Yohei Okada, Masae Sugai, Syed R. Hussani, Kazuhiro Chiba, Photo-Triggered Fluorometric Hydrophobic Benzyl Alcohol for Soluble Tag-Assisted Liquid-Phase Peptide Synthesis, *Asian J. Org. Chem.*, 査読有, **2017**, *6*(11), 1584–1588. doi.org/10.1002/ajoc.201700401
 - 11) Yohei Okada, Hitomi Asama, Hiroki Wakamatsu, Kazuhiro Chiba, Hidehiro Kamiya, Hydrophobic Magnetic Nanoparticle-Assisted One-Pot Liquid Phase Peptide Synthesis, *European Journal of Organic Chemistry*, 査読有, **2017**, *40*, 5961-5965, DOI: 10.1002/ejoc.201700697
 - 12) Atsushi Ozaki, Yusuke Yamaguchi, Yohei Okada, Kazuhiro Chiba, Bidirectional Access to Radical Cation Diels–Alder Reactions by Electrocatalysis, *ChemElectroChem*, 査読有, **2017**, *4*, 1852-1855. DOI: 10.1002/celec.201700286
 - 13) Kazuhiro Chiba, Yohei Okada, Electron-Transfer-Induced Reactions: Electrode Process in Organic Synthesis, *Current Opinion in Electrochemistry*, 査読有, **2017**, *2*:53–59. doi.org/ 10.1016/ j.coelec.2017.03.014
 - 14) Yasushi Imada, Yusuke Yamaguchi, Naoki Shida, Yohei Okada, Kazuhiro Chiba, Entropic Electrolytes for Anodic Cycloadditions of Unactivated Alkene Nucleophiles, *Chem Comm*, 査読有, **2017**, *53*, 3960-3963. DOI:10.1039/C7CC00664K
 - 15) Takao Shoji, Shokaku Kim, Kazuhiro Chiba, Method for the synthesis and 4'-nitrogen-based diversification of azanucleosides via anodic oxidation in lithium perchlorate-nitroalkane medium, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 査読有, **2017**, *56*(14), 4011-4014, DOI: 10.1002/ange.201700547
 - 16) Iku Okada, Takuya Fukuda, Yu Kuroda, Keiichi Noguchi, Kazuhiro Chiba, Yoshikazu Kitano, Direct Synthesis of Bis(alkylamino)maleonitriles from Alcohols and TMSCN with Bi(OTf) $_3$, *Synthesis*, 査読有, **2016**, DOI:10.1055/s-0036-1588661
 - 17) Yohei Okada, Masae Sugai, Kazuhiro Chiba, Hydrogen-Bonding-Induced Fluorescence: Water-Soluble and Polarity-Independent Solvatochromic Fluorophores, *J. Org. Chem.*, 査読有, **2016**, *81* (22), 10922–10929, DOI: 10.1021/acs.joc.6b01969
 - 18) Jozawa, Hiroki, Kabir, Md. Golam, Zako, Tamotsu, Maeda, Mizuo, Kazuhiro, Chiba, Kuroda, Yutaka, Amorphous protein aggregation monitored using fluorescence self-quenching, *FEBS Lett.*, 査読有, **2016**, *590*(20), 3501-3509.
 - 19) Takahashi, Masahito; Handa, Akihiro; Yamaguchi, Yusuke; Kodama, Risa; Chiba, Kazuhiro, Anodic oxidative modification of egg white for heat treatment, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 査読有, **2016**, *64* (34), 6503–6507, <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jafc.6b02785>

- 20) Takuya Fukuda, Hideki Wagatsuma, Yoshifumi Kominami, Yasuyuki Nogata, Erina Yoshimura, Kazuhiro Chiba, Yoshikazu Kitano, Anti-barnacle activity of isocyanides derived from amino acids, *Chemistry & Biodiversity*, 査読有, **2016**, *13*(11), 1502–1510, DOI: 10.1002/cbdv.201600063
- 21) Okada, Y.; Chiba, K. Soluble-Support-Assisted Liquid-Phase Peptide Synthesis. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, 査読有, **2016**, *74*, 588–598.
- 22) Yohei Okada, Yusuke Yamaguchi, Atsushi Ozaki, Kazuhiro Chiba, Aromatic “Redox Tag”-Assisted Diels-Alder Reactions by Electrocatalysis, *Chemical Science*, 査読有, **2016**, *7*, 6387 – 6393, DOI: 10.1039/C6SC02117D
- 23) Masahito Takahashi, Akihiro Handa, Risa Kodama, Kazuhiro Chiba, Anodic oxidative disulfide bond formation in egg protein, *Electroanalysis*, 査読有, **2016**, *28*(11), 2737–2742, DOI: 10.1002/elan.201600204
- 24) Takao Shoji, Suzuna Haraya, Shokaku Kim, Kazuhiro Chiba, Development of anodic modification reaction of N-acryloyl-proline derivatives using lithium perchlorate – nitromethane system, *Electrochimica Acta*, 査読有, **2016**, *200*, 290–295. doi:10.1016/j.electacta.2016.03.073
- 25) Matsuno, Yuki; Shoji, Takao; Kim, Shokaku; Chiba, Kazuhiro, Synthetic Method for Oligonucleotide Block Using Alkyl-Chain Soluble Support, *Organic Letters*, 査読有, **2016**, *18* (4), 800–803, DOI: 10.1021/acs.orglett.6b00077
- 26) Shoji, Takao; Kim, Shokaku; Chiba, Kazuhiro, Functional enhancements of artificial nucleic acids by organic electrolytic synthesis, *Electrochemistry*, 査読有, **2015**, *83*(6), 467–471. DOI:10.5796/electrochemistry.83.4.67
- 27) Okada, Yohei; Wakamatsu, Hiroki; Sugai, Masae; Kauppinen, Esko; Chiba, Kazuhiro; Acid-Triggered Colorimetric Hydrophobic Benzyl Alcohols for Soluble Tag-Assisted Liquid-Phase Synthesis, *Organic Letters*, 査読有, **2015**, *17* (17), 4264–4267. http://dx.doi.org/10.1021/acs.orglett.5b02057
- 28) Emiko Matsumoto, Yuko Fujita, Yohei Okada, Esko I. Kauppinen, Hidehiro Kamiya, and Kazuhiro Chiba, Hydrophobic benzyl amines as supports for liquid-phase C-terminal amidated peptide synthesis: application to the preparation of ABT-510, *J. Peptide Science*, 査読有, **2015**, *21*, 691–695. DOI: 10.1002/psc.2791
- [学会発表](計 14 件)
- 1) 永原紳吾, 若松弘起, 岡田洋平, 千葉一裕, 過塩素酸リチウム/ニトロメタン系における光励起による環化反応, 日本化学会第 98 春季年会, 2018 年 3 月 20 日
- 2) 岡本一央, 石井聖華, 小路貴生, 千葉一裕, 陽極酸化を用いたアザヌクレオシドの合成, 日本化学会第98春季年会, 2018 年3月20日
- 3) 石井 聖華, 岡本 一央, 千葉 一裕, アザヌクレオシドの立体選択的合成, 日本農芸化学会2018年度大会, 2018年3月18日
- 4) 森川 栄美, 若松 弘起, 菅井 正枝, 岡田 洋平, 千葉 一裕, 蛍光機能をもつ疎水性ベンジルアルコールの開発と液相ペプチド合成への応用日本農芸化学会2018 年度大会, 2018 年 3 月 18 日
- 5) 岡田 洋平, 菅井 正枝, 千葉 一裕, 水素結合によって誘起されるベンズアルデヒド型蛍光色素日本農芸化学会2018年度大会, 2018年3月18日
- 6) Kazuhiro Chiba, Efficient Anodic Reactions in Entropic Electrolyte Systems, German Japanese Symposium on Electrosynthesis 2017 (招待講演) (国際学会), 2017 年 9 月 15 日
- 7) Kazuhiro Chiba, Takao Shoji, Yohei Okada, The 68th Annual Meeting of the International Society of Electrochemistry (招待講演) (国際学会) 2017 年 8 月 30 日
- 8) Yasushi Imada, Kazuhiro Chiba, Yohei Okada, Radical Cation Diels-Alder By Electrocatalyst, 231st ECS Meeting(招待講演) (国際学会), 2017 年 5 月 29 日
- 9) 高橋 優士, 川島 里紗, 半田 明弘, 千葉一裕, 生体分子の間接電解による分子内ジスルフィド結合の形成, 電気化学会第 83 回大会, 大阪大学 (大阪府・吹田市) 2016 年 03 月 29 日
- 10) 谷口 大輔, 岡田 洋平, 北野 克和, 千葉一裕, 磁性粒子を用いた効率的液相合成法の開発, 日本農芸化学会 2016 年度大会, 札幌コンベンションセンター, 札幌市産業振興センター (北海道・札幌市) 2016 年 03 月 28 日
- 11) Yohei Okada, Kazuhiro Chiba, Anodic approach toward intermolecular carbon-carbon bond formations in lithium perchlorate/nitromethane electrolyte solution, Pacificchem 2015 (国際学会), 2015 年 12 月 17 日, Honolulu, USA
- 12) 山口 勇将, 岡田 洋平, 千葉 一裕, 電子豊富オレフィンを基軸とした電解炭素-炭素結合形成反応の開発, 2015年電気化学秋季大会, 埼玉工業大学 (埼玉県・深谷市) 2015年09月11日
- 13) 原谷 涼奈, 小路 貴生, 金 承鶴, 千葉一裕, 陽極酸化反応を用いた N-アクリロイルプロリン誘導体の新規修飾法の開

発 2015 年電気化学秋季大会、埼玉工業
大学 (埼玉県・深谷市) 2015 年 09 月 11
日

- 14) 尾崎 惇史, 山口勇将, 岡田洋平, 千葉
一裕, 電解反応を用いたラジカルカチオ
ンディールスアルダー反応 の反応機構
解析 第39回有機電子移動化学討論会、
長崎大学 (長崎県・長崎市) 2015 年 06
月 25 日

〔図書〕(計6件)

- 1) 岡田洋平, 千葉一裕, 「ペプチド合成技
術の最前線とその応用 1, 疎水性タグを
用いた液相ペプチド合成とその応用展
開」, *化学と生物*, 2018, 印刷中
- 2) Yohei Okada, Kazuhiro Chiba,
Solble-Support-Assisted Liquid-Phase
Peptide Synthesis, *有機合成化学協会誌*,
Vol.74 No.6 2016, 588-598.
- 3) 千葉一裕, 「有機電解法の進展とペプチ
ドおよび核酸誘導体の化学合成への応
用」, *化学と生物*, 2016, 54, 478-483.
- 4) 千葉一裕, 電気化学合成実験法、有機合
成実験法ハンドブック第2版 (2015),
ISBN978-4-621-08948-4、丸善出版(株)
- 5) 小路貴生, 金承鶴, 千葉一裕, 「有機電
解合成による人工核酸の機能拡張」
Electrochemistry, 2015, 83(6), 467-471.
[http://doi.org/10.5796/electrochemistry.83.4
67](http://doi.org/10.5796/electrochemistry.83.467)
- 6) Kazuhiro Chiba, Yohei Okada, Electron
Transfer Catalyzed Reactions, *Organic
Electrochemistry, Fifth Edition*, Ed: Ole
Hammerich, Bernd Speiser, CRC Press,
(2015), p. 531-555, ISBN 9781420084016

〔その他〕

ホームページ等

<http://web.tuat.ac.jp/~bio-org/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

千葉 一裕 (CHIBA, Kazuhiro)
東京農工大学・大学院農学研究院・教授
研究者番号 : 20227325

(2) 研究分担者

岡田 洋平 (OKADA, Yohei)
東京農工大学・大学院工学研究院・助教
研究者番号 : 80749268