

令和 2 年 6 月 1 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08225

研究課題名(和文)官能基化された分子ブロックおよび反応場の設計による超分子触媒の創製

研究課題名(英文)Creation of Supramolecular Catalysts by Design of Functionalized Molecular Blocks and Reaction Field

研究代表者

青木 伸(Aoki, Shin)

東京理科大学・薬学部生命創薬科学科・教授

研究者番号：00222472

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：人工の分子集積体(超分子)の化学の発展は目覚ましいが、触媒機能を有する超分子の例は非常に限られている。本研究は、分子間相互作用による自己集積的分子構築によって、三次元的に官能基を配置した酵素類似活性中心を構築した。官能基化された分子ブロックを合成し、その他の分子と混合するだけで、金属活性中心と触媒官能基が三次元的に配置された超分子を創製した。長鎖アルキル基を一つだけ導入した二核亜鉛錯体と化学修飾したバルビタール誘導体と銅イオンの組み合わせによる超分子を有機溶媒とpH緩衝水溶液の二相系溶媒で構築し、リン酸モノエステルの加水分解を行ったところ、大きな反応加速と触媒回転を確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

自然界に存在する酵素は、特定の基質を認識して反応し、触媒回転するが、触媒機構は不明である。本研究は、酵素モデルを様々な分子部品を組み合わせることで自己集積させて構築すること、二相系溶媒(有機溶媒/水)によって反応を行ったこと、二相系の人工的反応であるにも関わらず、天然酵素と同様の速度論的法則(Michaelis-Menten速度論)に従うこと、反応が触媒回転することなどを明らかにした。天然酵素による触媒的反応機構の物理化学的理解の一端になるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：The progress of supramolecular chemistry based on the artificial molecular assembly is remarkable. However, the examples of supermolecules having a catalytic function are limited. In this study, we constructed an enzyme-like active center by the three-dimensional assembly of molecular building blocks. Typically, we designed and synthesized the supramolecular complexes, which possess a metal active center and catalytic functional groups, by the combination of a bis(zinc-cyclen) complex having only one long-chain alkyl group, chemically modified barbital derivatives, and copper ions in two-phase solvent systems. It was found that the hydrolysis reaction of phosphate monoester was accelerated by the supramolecular complexes in a catalytic manner.

研究分野：超分子化学

キーワード：超分子 自己集積 酵素モデル リン酸エステル 加水分解 触媒 二相系溶媒

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

自然界では、様々な分子が分子間相互作用によって集積し、触媒機能を発揮している。例えば、HIV プロテアーゼはホモ二量体を形成して初めてペプチダーゼ活性を獲得し、多くの制限酵素も二量体の形となって DNA 上の特定の塩基配列を認識して DNA のリン酸エステルの加水分解を行っている。一方、近年の超分子化学の発展により、様々な機能性集積体が生み出されてきたが、有機化学反応、特にアミドやリン酸エステルの加水分解など基本的反応の触媒は未開拓である。その主な理由として、i) 酵素のように、反応中心で酸と塩基を一定の距離間隔で配置する人工触媒の設計が困難である事、ii) 反応の遷移状態を安定化する触媒設計が未開拓である事、iii) 従来のモデル錯体は金属イオンの第一配位圏の再現だけにとどまり、アミノ酸などの触媒基を、活性中心周囲(外圏)に三次元的に配置できていない事、iv) 上記の条件を満たす構造を共有結合でつくるには長い合成ルートが必要であり、しかも極少量しか合成できず、詳細な解析ができない事、が挙げられる。この課題を克服するためには、様々な官能基をもつ分子ブロックを短時間で多数合成し、溶液中で様々な分子やイオンと混合するだけで多様な三次元的活性中心を構築し、同時に反応場(単層系、液-液二相系など)を含めた触媒システムの設計も必要である。

申請者は、これまで様々な複核亜鉛錯体を合成し、有機分子ユニットや金属イオンと水溶液中で混合することによって、多彩な三次元的自己集積体を構築した。2,2'-bipyridyl 基をリンカーとする二核亜鉛錯体 **1** ( $Zn_2L^1$ ) とシアヌル酸 (CA) **2** (またはバルビタール (Bar) **3a**)、銅イオンの水中自己集積による超分子錯体 **6** および **7** を構築した(文献 1~4)。これらは  $Cu_2(\mu-OH)_2$  活性中心 (**8**) を有し、リン酸モノエステルである mono(4-nitrophenyl)phosphate (MNP) の加水分解を著しく加速した。リン酸加水分解反応は、古くから検討されている反応であるが、触媒的に加水分解する化合物は、**6** が初めての例である。ただし、反応速度と触媒回転数は天然酵素に遠く及ばなかった。

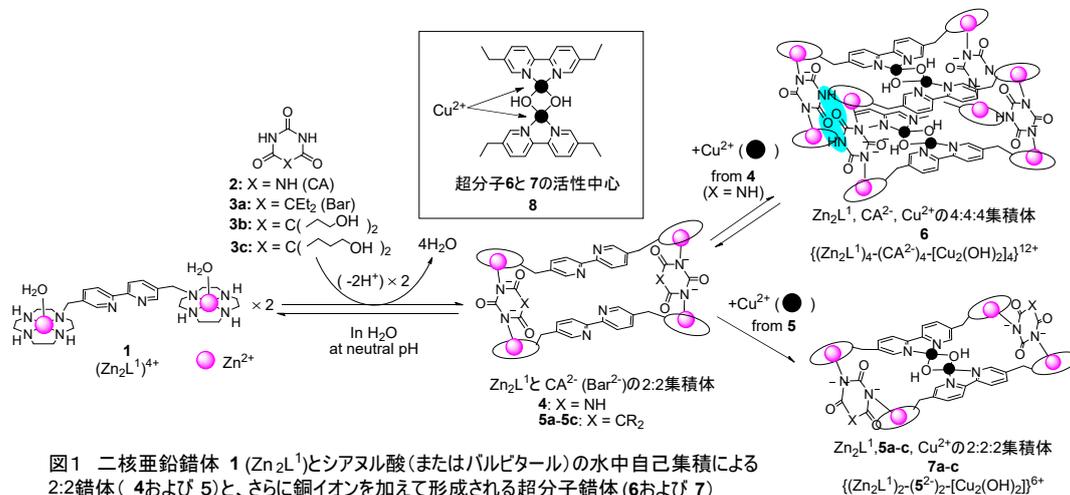


図1 二核亜鉛錯体 **1** ( $Zn_2L^1$ ) とシアヌル酸(またはバルビタール)の水中自己集積による 2:2 錯体 (**4** および **5**) と、さらに銅イオンを加えて形成される超分子錯体 (**6** および **7**)

## 2. 研究の目的

### 1) 複核金属活性中心の周辺の三次元的化学修飾と界面活性剤型超分子触媒の設計と合成

申請者は、**7a** の  $Cu_2(\mu-OH)_2$  活性中心のすぐ近くに、構成ユニットであるバルビタール (Bar) のエチル基が配置されていることに注目した(図 2b の\*)。Bar のエチル基に様々な官能基を導入し、集積体を生成すると、その官能基が図 2b の\*の位置に配置されることを期待した。水酸基を側鎖にもつユニット **3b,c** などを合成し(図 1)、集積体 **7b,c** を構築した。そして、**7b**

が **7a** よりも高い MNP 加水分解活性を有することを報告した（文献2）。そこで本研究では、側鎖に様々な官能基を導入した Bar ユニット **3** を合成し、二核亜鉛錯体 ( $Zn_2L$ ) と  $Cu^{2+}$  との組み合わせで  $Cu_2(\mu-OH)_2$  活性中心と触媒基を三次元的に配置し、両者の協同的触媒機能を創出することとした。

また、触媒回転の向上のために界面活性剤型超分子設計、合成した。天然酵素の周囲は親水性、活性中心は疎水性であり、その反応場が触媒効率に重要であると考えられる（図3a）。そこで超分子に疎水性基を導入して活性中心を液-液界面に配置し、反応生成物である無機リン酸を水相へ移行させて活性中心を空けて触媒回転の実現を目指した（図3b）。

## 2) 自己集積による新しい活性種の生成とリン酸・アミド加水分解・新反応への展開

上記の研究に加

え、新しい反応活性種の創出を試みた。二核亜鉛錯体のリンカーに tetrazine 環を挿入し、CA（または Bar）と  $Cu^{2+}$  との自己集積によって、4つの  $Cu^{2+}$  イオンと3つの  $(\mu-OH)_2$  基からなる活性中心 **9** を構築する（図4）。そのために、二核錯体 **10** を合成することとした。

## 3. 研究の方法

### 1) 複核金属活性中心の周辺の三次元的化学修飾と界面活性剤型超分子触媒の設計と合成

前述のように、申請者はすでに、2,2'-bipyridyl 基をリンカーとする二核亜鉛錯体 **1** ( $Zn_2L^1$ ) とバルビタール、 $Cu^{2+}$  の 2:2:2 集積体を報告した。そこで、アミノ酸などの官能基を導入したバルビタールユニット (**Bar1**) を合成し、**1** ( $Zn_2L^1$ ) および  $Cu^{2+}$  と 2:2:2 集積体 **12** を構築した。具体的には、出発原料である diethyl malonate のジアルキル化、尿素との環化反応でバルビタール骨格を構築した後、側鎖 R にセリンやアルギニンなどを導入して **11** を合成した。中性 pH 水溶液中で、**11** を  $Zn_2L^1$  および  $Cu^{2+}$  と混合し、**12** の生成を UV/Vis スペクトル、pH 滴定などで確認した。そして、MNP などのリン酸モノエステルやアミドの加水分解反応活性を行った。図5右に示すように、基質-触媒複合体 (**13**) において、(1) Bar ユニットの官能基による遷移状態の安定化、(2) リン酸基質の活性化（官能基がアルギニンなどの時）、(3) 官能基（アルコールなど）によるリン酸への求核攻撃を期待する。加水分解速度を解析して定量的評価を行っ

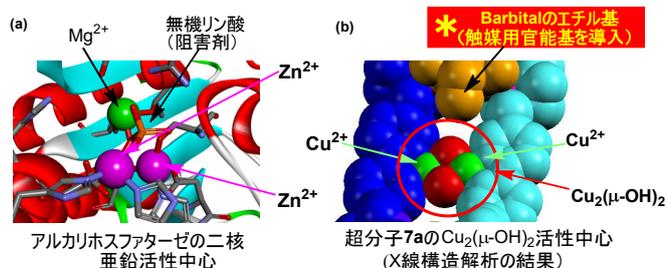


図2 アルカリホスファターゼ(AP)と超分子 **7a** の二核金属活性中心と周辺の構造の比較

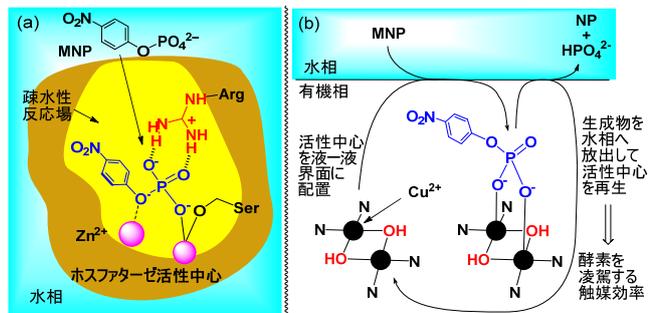


図3 ホスファターゼの活性中心の模式図(a)と本研究での反応場(二相系)における触媒反応制御(b)

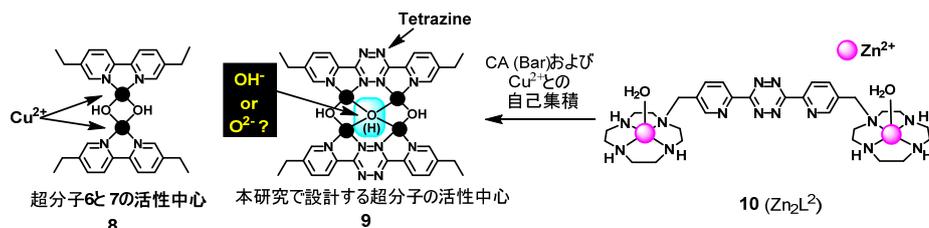
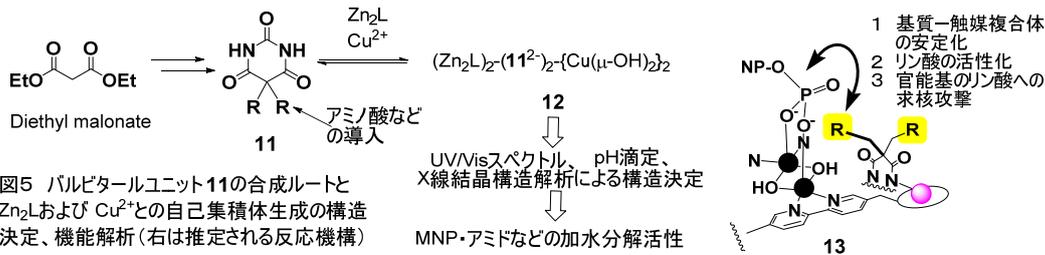


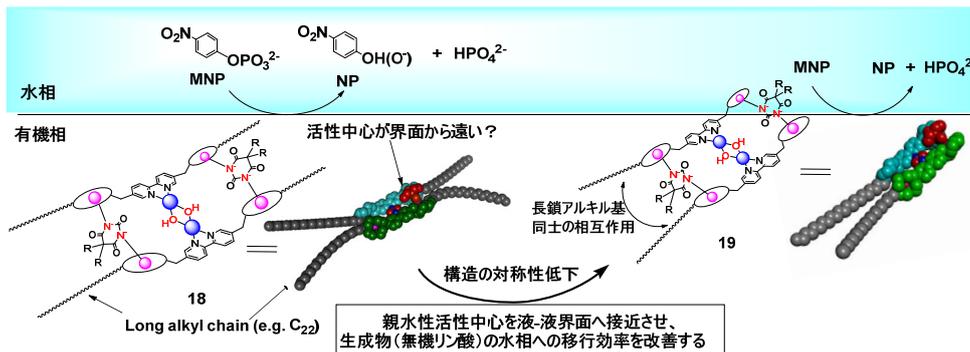
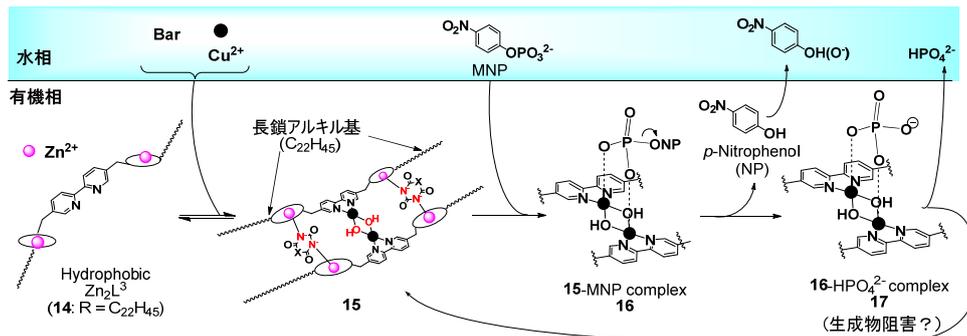
図4 本研究で設計する新しい活性中心9とそれを構築するための錯体ブロック **10**

た。



MNP 加水分解の触媒化における最大の問題は、加水分解の生成物である無機リン酸と超分子の複合体生成による反応阻害である。申請者らは長鎖アルキル基を導入した二核亜鉛錯体 **14** ( $Zn_2L^3$ ) を合成した (図6)。Bar と  $Cu^{2+}$  との自己集積体 **15** と MNP の複合体 (**16**) を液-液界面で生成させ、加水分解後に生成する **17** の無機リン酸を水相へ移行させて超分子の活性中心を空けることで、**15** を再生するためである。**15** の MNP 加水分解反応を詳細に解析した結果、**15** の疎水性が高いほど加水分解活性が高いことがわかった。さらに、二相系であるにも関わらず、単相系の酵素反応と同様に Michaelis-Menten 型速度論に従うことを見出した (文献3)。

しかし **15** は殆ど触媒回転活性を示さなかった。この原因として、**18** (**15**) が分子の両端に長鎖アルキル基を有しているため、ほぼ有機相に存在し、界面での存在比が低い可能性が考えられた (図7)。そこで本研究では、非対称化された超分子 **19** を創製し、 $Cu_2(\mu-OH)_2$  活性中心を界面へ近づけ、その反応場調整によって、無機リン酸の水相への移行を促進することを想定した。



#### 4. 研究成果

上記の目的を達成するために、超分子 **19** (図7) のビルディングブロックである二核亜鉛錯体 **25** ( $Zn_2L^3$ ) を合成した (文献4)。また、アミノ酸誘導体を導入したバルビタールユニット **26a-p** の合成にも成功した (文献5)。これらの分子部品と銅イオンの組み合わせによって、図8に示す超分子の構築を可能にした。そして、二相系溶媒 ( $CHCl_3/100$  mM HEPES 水溶液) 中で **14** と **25**、バルビタールユニットである **3a** (バルビタール自身) と **26a-p**、銅イオンの自己集積体を生成させ (総溶液中の超分子の濃度は  $20\mu M$ 、MNP に対して  $0.2\sim 0.02$  相当)、MNP の加水分解が触媒的に進行することを証明した。さらに、これらの超分子複合体による MNP 加水分解

は、二相溶媒系中の反応であるにも関わらず、単一水溶液中の酵素反応と同様 Michaelis-Menten 型速度論に従うことが証明された。超分子 **19** や **32~34** の  $K_m$  値 (Michaelis 定数) が、以前の超分子 **7** の  $K_m$  値よりも小さいこと、さらに **7a** や **15** の触媒回転数 (catalytic turnover number, CTN) が 1 以下、つまりこれらが触媒的に回転しなかったのに対して、**19** や **32~34** の CTN が 2~4 となり、触媒的に機能すること、二相系溶媒が超分子の活性の向上に寄与していることが強く示唆された。MNP の加水分解によって生成する  $\text{HPO}_4^{2-}$  による阻害の抑制と、疎水性超分子複合体による  $V_{\max}$  の増大と  $K_m$  の低下が要因であると考えられる (文献 5、6)。我々の知る限り、これらは 3 つのビルディングブロック (二核亜鉛錯体、Bar ブロック、 $\text{Cu}^{2+}$ ) の自己集積による最初の例であり、リン酸モノエステルを触媒的に加水分解する最初の例でもある。

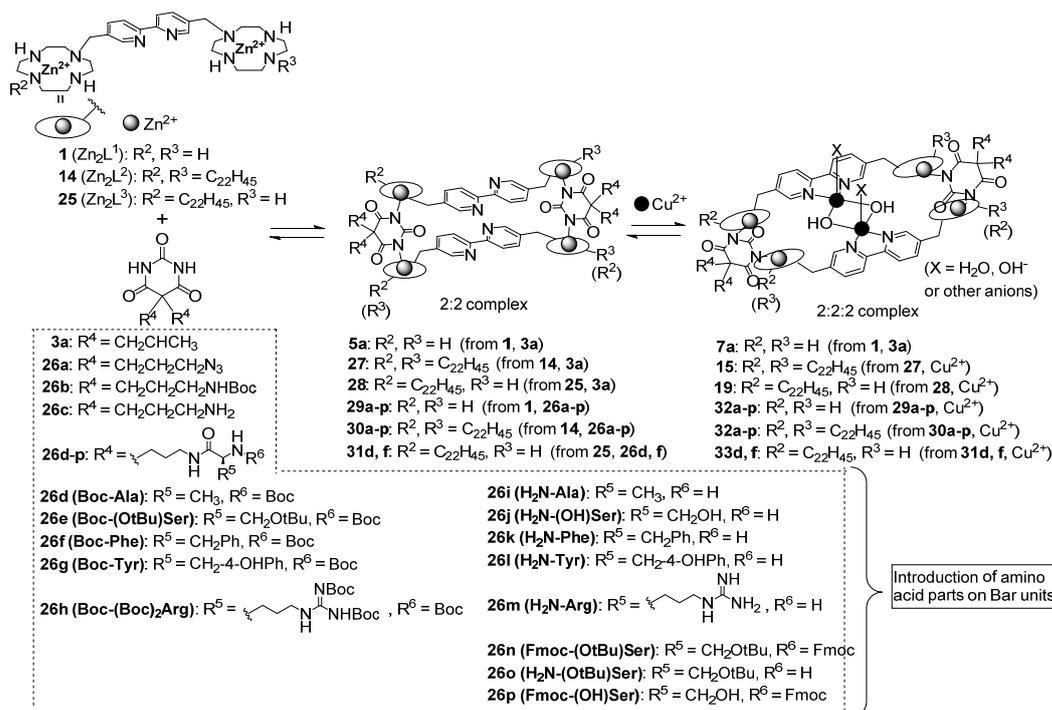


図8 様々な二核亜鉛錯体、バルビタールユニット、銅イオンの自己集積による超分子触媒の生成

以上のように、本研究では官能基化された分子ブロックを合成し、その他の分子と混合するだけで金属活性中心と触媒官能基が三次元的に配置された人工酵素を創製した。リン酸モノエステルの加水分解において、大きな反応加速と触媒回転を実現した。二相系の人工的反応であるにも関わらず、天然酵素と同様 Michaelis-Menten 速度論に従うこと、反応が触媒回転することを明らかにし、天然酵素の触媒的反応機構の物理化学的理解に近づいた。なお、図 4 で示した二核亜鉛錯体の合成では、中央の tetrazine 環が不安定であったため、pyridazine 骨格へ変換した錯体の合成に成功しており、今後この錯体を用いる超分子の構築と反応性を検討する予定である。最後に、本研究計画に多額のご支援をいただいたことに対し、心より謝意を申し上げます。

#### 文献

- Zulkefeli, M.; Suzuki, A.; Shiro, M.; Hisamatsu, Y.; Kimura, E.; Aoki, S., *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 10113-10123.
- Zulkefeli, M.; Hisamatsu, Y.; Suzuki, A.; Miyazawa, Y.; Shiro, M.; Aoki, S. "Chem. Asian J.", **2014**, *9*, 2831-2841.
- Hisamatsu, Y.; Yuya Miyazawa, Takeru Yoneda, Miki Miyauchi, Mohd Zulkefeli, and Shin Aoki, *Chem. Pharm. Bull.*, **2016**, *64*, 451-464.
- Aoki, S.; Zulkefeli, M.; Hisamatsu, Y.; Kitamura, M., "Supramolecular Host and Catalysts Formed by the Synergistic Molecular Assembly of Multinuclear Zinc(II) Complexes in Aqueous Solution", in *Synergy in Supramolecular Chemistry*, 2015, pp 33-56 (Tatsuya Nabeshima, Ed., CRC, Boca Raton).
- Rahman, A.; Imafuku, H.; Miyazawa, Y.; Kafle, A.; Sakai, H.; Saga, Y.; Aoki, S. *Inorg. Chem.*, **2019**, *58*, 5603-5616.
- Miyazawa, Y.; Rahman, A. B.; Saga, Y.; Imafuku, H.; Hisamatsu, Y.; Aoki, S., *Micromachines*, **2019**, *10*, 452 (24 pages).

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Babita Shashni, Shinya Ariyasu, Reisa Takeda, Toshihiro Suzuki, Shota Shiina, Kazunori Akimoto, Takuto Maeda, Naoyuki Aikawa, Ryo Abe, Tomorhiro Osaki, Norihiko Itoh, and Shin Aoki	4. 巻 41
2. 論文標題 Size-based Differentiation of Cancer and Normal Cells by a Particle Size Analyzer Assisted by a Cell-recognition PC Software	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 487-503
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1248/bpb.b17-00776	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yuichi Tamura, Yosuke Hisamatsu, Ayami Kazama, Kenji Yoza, Kyouhei Sato, Reiko Kuroda and Shin Aoki,	4. 巻 57
2. 論文標題 Stereospecific Synthesis of Tris-Heteroleptic Tris-Cyclometalated Iridium(III) Complexes via Different Heteroleptic Halogen-Bridged Iridium Dimers and Their Photophysical Properties	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Inorganic Chemistry	6. 最初と最後の頁 4571-4589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.inorgchem.8b00323	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hidehisa Someya, Taiki Itoh, Mebae Kato, and Shin Aoki	4. 巻 none
2. 論文標題 Regioselective O-Glycosylation of Nucleosides via the Temporary 2',3'-Diol Protection by a Boronic Ester for the Synthesis of Disaccharide Nucleosides	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Visualized Experiments (JoVE)	6. 最初と最後の頁 e57897
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3791/57897	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Abdullah-Al Masum, Yosuke Hisamatsu, Kenta Yokoi, and Shin Aoki	4. 巻 2018
2. 論文標題 Luminescent Iridium Complex-Peptide Hybrids (IPHS) for Therapeutics of Cancer: Design and Synthesis of IPHS for Detection of Cancer Cells and Induction of Their Necrosis-type Cell Death	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bioinorganic Chemistry and Applications	6. 最初と最後の頁 ID 7578965
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1155/2018/7578965	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Abdullah-Al Masum, Kenta Yokoi, Yosuke Hisamatsu, Kana Naito, Babita Shashni, and Shin Aoki,	4. 巻 26
2. 論文標題 Design and Synthesis of a Luminescent Iridium Complex-Peptide (IPH) that Detects Cancer Cells and Induces Their Apoptosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 4804-4816
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1016/j.bmc.2018.08.016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Babita Shashni, Hidehiko Matsuura, Riku Saito, Takuma Hirata, Shinya Ariyasu, Kenta Nomura, Hiroshi Takemura, Kazunori Akimoto, Naoyuki Aikawa, Atsuo Yasumori and Shin Aoki	4. 巻 5
2. 論文標題 Simple and Convenient Method for the Isolation, Culture, and Re-collection of Cancer Cells from Blood by Using Glass-Bead Filters	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Biomaterials Science & Engineering	6. 最初と最後の頁 438-452
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsbmaterials.8b01335	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Taiki Itoh, Kei Tamura, Hiroki Ueda, Tomohiro Tanaka, Kyouhei Satoh, Reiko Kuroda, and Shin Aoki	4. 巻 26
2. 論文標題 Design and Synthesis of Boron Containing Monosaccharides by the Hydroboration of D-Glucal for Use in Boron Neutron Capture Therapy (BNCT)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 5922-5933
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1016/j.bmc.2018.10.041	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Masato Yasuda, Yutaka Saga, Takuya Tokunaga, Susumu Itoh, and Shin Aoki,	4. 巻 75
2. 論文標題 Stereoselective Aldol Reactions of Dihydroxyacetone Derivatives Catalyzed by Chiral Zn <sup>2+</sup> Complexes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 757-777
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1016/j.tet.2018.12.060	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kumaramangalam Jeyalakshmi, Jebiti Haribabu, Chandrasekar Balachandran, Eswaramoorthi Narmatha, Nattamai S. P. Bhuvanesh, Shin Aoki, and Ramasamy Karvembu	4. 巻 none
2. 論文標題 Highly Active Copper(I) Complexes of Aroylthiourea Ligands Against Cancer Cells; Synthetic and Biological Studies	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 New Journal of Chemistry	6. 最初と最後の頁 3188-3198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1039/C8NJ04246B	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tomohiro Tanaka, Yasuhiro Sawamoto, and Shin Aoki	4. 巻 65
2. 論文標題 Concise and Versatile Synthesis of Sulfoquinovosyl Acyl Glycerol Derivatives for Biological Applications	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 566-572
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1248/cpb.c17-00135	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akinori Morita, Ippei Takahashi, Megumi Sasatani, Shin Aoki, Bing Wang, Shinya Ariyasu, Kaoru Tanaka, Tetsuji Yamaguchi, Akiko Sawa, Yurie Nishi, Tatsuro Teraoka, Shohei Ujita, Yosuke Kawate, Chihiro Yanagawa, et. al.	4. 巻 17
2. 論文標題 A Chemical Modulator of p53 Transactivation that Acts as a Radioprotective Agonist	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Cancer Therapeutics	6. 最初と最後の頁 432-442
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1535-7163.MCT-16-0554	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kenta Yokoi, Yosuke Hismaatsu and Shin Aoki	4. 巻 (44)
2. 論文標題 Design, Synthesis and Anticancer Activity of Cyclometalated Tris(ppy) Iridium (III) Complexes Having the Cationic Peptides at the 4'-Position of Ppy Ligand (ppy = 2-phenylpyridine)	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 European Journal of Inorganic Chemistry	6. 最初と最後の頁 5295-5309
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejic.201700846	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hidehisa Someya, Taiki Itoh, and Shin A	4. 巻 22
2. 論文標題 Synthesis of Disaccharide Nucleosides Utilizing the Temporary Protection of the 2',3'-cis-Diol of Ribonucleosides by a Boronic Ester	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 1650
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules22101650	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Babita Shashni, Shinya Ariyasu, Reisa Takeda, Toshihiro Suzuki, Shota Shiina, Kazunori Akimoto, Takuto Maeda, Naoyuki Aikawa, Ryo Abe, Tomorhiro Osaki, Norihiko Itoh, and Shin Aoki	4. 巻 41
2. 論文標題 Size-based Differentiation of Cancer and Normal Cells by a Particle Size Analyzer Assisted by a Cell-recognition PC Software	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 487-503
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1248/bpb.b17-00776	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 62.Yuichi Tamura, Yosuke Hisamatsu, Ayami Kazama, Kenji Yoza, Kyouhei Sato, Reiko Kuroda and Shin Aoki	4. 巻 57
2. 論文標題 Stereospecific Synthesis of Tris-Heteroleptic Tris-Cyclometalated Iridium(III) Complexes via Different Heteroleptic Halogen-Bridged Iridium Dimers and Their Photophysical Properties	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Inorganic Chemistry	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.inorgchem.8b00323	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計57件 (うち招待講演 12件 / うち国際学会 12件)

1. 発表者名 嵯峨 裕、宮澤 有哉、青木 伸
2. 発表標題 新規二核亜鉛錯体、イミド誘導体、銅から成る自己集積的多核銅錯体の構築と反応活性
3. 学会等名 第16回ホストゲスト・超分子化学シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akib Bin Rahman, Hiroki Imafuku, Yuya Miyazawa, Yutaka Saga, Shin Aoki
2. 発表標題 Catalytic Hydrolysis of Phosphate Monoester by Supramolecular Phosphatase Formed from Monoalkylated Dizinc(II) Complex, Diimide Units & Copper(II) in Two-Phase Solvent System
3. 学会等名 第16回ホストゲスト・超分子化学シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 内藤 佳奈、久松 洋介、横井 健汰、吉原利忠、飛田成史、青木 伸
2. 発表標題 がん細胞死誘導活性を有するシクロメタレート型Ir(III)錯体;ペプチドハイブリッドの設計とメカニズム解析
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会第12回年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 青木 伸、横井 健汰、内藤 佳奈、Abdullah-Al Masum、久松 洋介
2. 発表標題 シクロメタレート型イリジウム(III)錯体 - 塩基性ペプチドハイブリッドのがん細胞死誘導活性に対するペプチドの影響
3. 学会等名 第28回金属の関与する生体関連反応シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shin Aoki, Yuichi Tamura, Ayami Kazama, Kennichi Yoza, Kyohei Sato, Reiko Kuroda, Yosuke Hisamatsu
2. 発表標題 Selective Synthesis of Tris-cyclometalated Tris-Heteroleptic Iridium(III) Complexes Based on Zn <sup>2+</sup> -Promoted Degradation Reaction of Ir Complexes and Their Photophysical Properties
3. 学会等名 錯体化学会第68回討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shotaro Sonoike, Shin Aoki, Chiharu Kikuchi, Miho Hatanaka, Yuichi Kitagawa, Yasuchika Hasegawa
2. 発表標題 Asymmetric Aldol Reactions of Acetone and Benzaldehydes Catalyzed by Chiral Zn <sup>2+</sup> Complexes: Computational Study of Relationship between Structures and Reactivity of the Complexes
3. 学会等名 錯体化学会第68回討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 風間 彩水、湯浅 順平、青木 伸
2. 発表標題 シクロメタレート型イリジウム錯体( )と発光団ハイブリッド錯体の設計・合成と発光特性
3. 学会等名 錯体化学会第68回討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shin Aoki, Yosuke Hisamatsu, Yuichi Tamura, Kenta Yokoi, Kana Naito, Abdullah-Al Masum
2. 発表標題 Design & Synthesis of Cyclometalated Iridium Complexes for Biomedical and Material Sciences
3. 学会等名 43rd International Conference on Coordination Chemistry (ICCC2018) (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Taiki Itoh, Hiroki Ueda, Kei Tamura, Kosuke Mizuno, Yasuhiro Sawamoto, Tomohiro Tanaka, Shin Aoki
2. 発表標題 Design & Synthesis of Boron-Containing Sugar Derivatives for Boron Neutron Capture Therapy
3. 学会等名 43rd International Conference on Coordination Chemistry (ICCC2018)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuya Miyazawa, Akib Bin Rahman, Hiroki Imafuku, Shin Aoki
2. 発表標題 Design and Synthesis of Supramolecular Phosphatases Mimicking an Active Center of Alkaline Phosphatase
3. 学会等名 43rd International Conference on Coordination Chemistry (ICCC2018)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kenta Yokoi, Kana Naito, Abdullah-Al Masum, Shin Aoki
2. 発表標題 Design & Synthesis of Cyclometalated Iridium Complexes Controlling Apoptosis and Necroptosis
3. 学会等名 43rd International Conference on Coordination Chemistry (ICCC2018)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shin Aoki
2. 発表標題 Recent Development of Zinc Chemistry; Zinc Supramolecular Chemistry and Zn-promoted Reactions-
3. 学会等名 6th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences 2018 (iPoPS2018) (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hidetoshi Someya, Taiki Itoh, Mebae Katoh, Ryota Naoi, Shin Aoki
2. 発表標題 O-Glycosylation Utilizing Boronic Ester for Synthesis of Disaccharide Nucleosides and Oligosaccharides
3. 学会等名 6th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences 2018 (iPoPS2018)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akib Bin Rahman, Hiroki Imafuku, Yuya Miyazawa, Yutaka Saga, Shin Aoki
2. 発表標題 Catalytic Hydrolysis of Phosphate Monoester by Supramolecular Phosphatase Formed by Complexation of Monoalkylated Dizinc(II) Complex, Dimide Units & Copper(II)
3. 学会等名 6th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences 2018 (iPoPS2018)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Makito Kayano, Makito Kayano, Hiroto Kuchiishi, Kazue Matsumoto, Babita Shashni, Reisa Takeda, Yuto Mukai, Ryo Abe, Hideki Sakai, Tomohiro Tanaka, Satoshi Katayose, Nobuko Onoda, Shin Aoki
2. 発表標題 Design and Synthesis of Chemical Linkers to Modify Magnetic Beads for Capture and Isolation of Target Cells
3. 学会等名 6th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences 2018 (iPoPS2018)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroki Ueda, Hiroki Ueda, Taiki Itoh, Kosuke Mizuno, Tomohiro Tanaka, Shin Aoki
2. 発表標題 Design, Synthesis and Biological Evaluation of Boron Carriers based on Glucosamine Scaffolds for Boron Neutron Capture Therapy
3. 学会等名 6th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences 2018 (iPoPS2018)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshiyuki Sekine, Yutaka Saga, Shin Aoki
2. 発表標題 Design and Synthesis of Molecular Shuttles Driven by Phosphate-Zn( ) Coordination
3. 学会等名 6th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences 2018 (iPoPS2018)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kenta Yokoi, Kana Naito, Masum, Abdullah-Al, Shin Aoki
2. 発表標題 Design and Synthesis of Cyclometalated Iridium(III)-Peptide Hybrids Inducing Different Types of Cell Death of Cancer Cells
3. 学会等名 6th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences 2018 (iPoPS2018)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮澤 有哉、Akib Bin Rahman、今福 浩輝、嵯峨 裕、青木 伸
2. 発表標題 アミノ酸で修飾したバルピタール誘導体・二核亜鉛錯体・銅イオンの自己集積型超分子の設計、合成とphosphatase活性
3. 学会等名 第62回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akib Bin Rahman, Hiroki Imaffuku, Yuya Miyazawa, Shin Aoki
2. 発表標題 Supramolecular Complexes of a Monoalkylated Bis(Zinc(II)-Cyclen) Complex, Diimide Units & Copper(II) as Catalysts for Hydrolysis of Phosphate Monoester
3. 学会等名 第62回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Taiki Itoh, Hiroki Ueda, Kei Tamura, Kosuke Mizuno, Balachandran Chandrasekar, Shin Aoki
2. 発表標題 Development of Boron-containing Monosaccharide Derivatives for Boron Neutron Capture Therapy.
3. 学会等名 The 18th International Congress on Neutron Capture Therapy (ICNCT-18)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shin Aoki, Akib Bin Rahman, Hiroki Imafuku, Yuya Miyazawa, Yuka Kobayashi, Yutaka Saga
2. 発表標題 Development of Supramolecular Complexes by Combinatorial Assembly of Functionalized Zinc(II) Complexes, Building Blocks and Metals.
3. 学会等名 International Congress on Pure & Applied Chemistry Langkawi (ICPAC Langkawi 2018) (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 染谷英寿、伊藤太基、加藤萌、青木伸
2. 発表標題 ボロン酸エステルをヌクレオシド水酸基の一時的保護として利用した位置選択的O-グリコシル化反応による二糖ヌクレオシドの合成
3. 学会等名 第44回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 青木伸、伊藤太基、上田大貴、水野皓輔、鈴木実、櫻井良憲
2. 発表標題 47.糖骨格をもつBNCTホウ素キャリアーの設計、合成とがん細胞への移行性
3. 学会等名 東京理科大学・日本医科大学第5回合同シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shin Aoki, Kenta Yokoi, Kana Naito, Abdullah-Al Masum, Ayami Kazama, Yuki Imai, Junpei Yuasa
2. 発表標題 Photophysical and Biological Activity of Cyclometalated Iridium(III) Complex-Peptide Conjugates Synthesized by Post-Complexation Functionalization
3. 学会等名 9th Asian Biological Inorganic Chemistry Conference (AsBIC9) (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shin Aoki, Babita Shashni, Kazunori Akimoto, Masanori Hayase, Hiroshi Takemura, Atsuo Yasumori, Naoyuki Aikawa, Masato Kubo, and Masahiro Motosuke
2. 発表標題 Development of New Methods for Cancer Theranostics in Interdisciplinary Collaboration of Tokyo University of Science
3. 学会等名 International Symposium of Tokyo University of Science, Translational Research (TR) Center -Frontiers in Developmental Strategy for Cancer Therapeutics- (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shin Aoki, Taiki Itoh, Hidehisa Someya, Hiroki Ueda, Kosuke Mizuno
2. 発表標題 Development of New Boron Compounds for Biomedical Sciences by Means of Traditional Reactions of Sugar Derivatives
3. 学会等名 2019 International Biomedical Interface Symposium (2019IBMI) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shin Aoki
2. 発表標題 Design and Synthesis of Cyclometalated Iridium(III) Complexes Based on Post-Complexation Functionalization for Photochemistry and Chemical Biology
3. 学会等名 Invited Seminar at National Tsing Hua University (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 青木 伸、横井 健汰、内藤 佳奈、Chandrasekar Balachandran
2. 発表標題 Cell Death Induction of Cancer Cells by Cyclometalated Iridium(III) Complex-Peptide Hybrids and Mechanism
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Chandrasekar Balachandran, Kenta Yokoi, Kana Naito, Shin Aoki
2. 発表標題 Mechanistic Study of Cell Death of Cancer Cells Induced by Cyclometalated Iridium(III)-Peptide Hybrids (IPHs)
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮澤 有哉、Akib Bin Rahman、今福 浩輝、嵯峨 裕、青木 伸
2. 発表標題 アミノ酸で修飾したバルピタール誘導体・二核亜鉛錯体・銅イオンの自己集積型超分子の設計、合成とphosphatase活性
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 畑中 美穂、日下部 彩、青木 伸
2. 発表標題 不斉亜鉛触媒を用いるアルドール反応の立体選択性発現機構
3. 学会等名 第20回理論化学会討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shin Aoki
2. 発表標題 Development of New Methods for Diagnosis and Treatment of Cancer in Chemistry, Biochemistry and Material Sciences - Multidisciplinary Approach in Tokyo University of Science-
3. 学会等名 5th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences 2017 (iPoPS2017) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Taiki Itoh, Hidehisa Someya, Mebae Kato, and Shin Aoki
2. 発表標題 Synthesis of Disaccharide Nucleosides and Oligosaccharides with Thioglycosyl Donors
3. 学会等名 [5th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences 2017 (iPoPS2017)]
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Abdullah-Al Masum, Yosuke Hisamasu, Nozomi Suzuki, Shin Aoki (
2. 発表標題 Design and Synthesis of Artificial TRAIL Mimics Based on C3-symmetric and Luminescent Iridium Complexes that are Able to Stain and Induce Cell Death of Cancer Cells
3. 学会等名 第15回次世代を担う有機化学シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 青木 伸、Akib Bin Rahman、今福 浩輝、宮澤 有哉、久松 洋介
2. 発表標題 モノアルキル化された二核亜鉛錯体と有機分子ブロックの自己集積による超分子ホスファターゼの設計・合成とリン酸モノエステル加水分解活性
3. 学会等名 第15回ホストゲスト・超分子化学シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Akib Bin Rahman, Hiroki Imafuku, Yosuke Hisamatsu, Yuya Miyazawa, Shin Aoki
2. 発表標題 モノアルキル化された二核亜鉛錯体と有機ブロック、銅イオンの自己集積化による超分子ホスファターゼの設計と合成
3. 学会等名 第27回金属の関与する生体関連反応シンポジウム (SRM2017)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 菊地 千陽、安田 真人、畑中 美穂、北川 裕一、園池 昇太郎、長谷川 靖哉、青木 伸
2. 発表標題 立体選択的アルドール反応のためのクリプタンド型キラル亜鉛錯体触媒の設計と合成
3. 学会等名 第27回金属の関与する生体関連反応シンポジウム (SRM2017)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shin Aoki, Tomohiro Tanaka, Rikita Araki, Takaomi Saido, Ryo Abe
2. 発表標題 11B NMR/MRI of Copper (II) Ions in Vitro Based on the Full Decomposition of o-Carborane Derivatives under Physiological Conditions
3. 学会等名 International Symposium on Imaging Frontier (ISIF2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Abdullah-Al Masum, Yosuke Hisamatsu, Nozomi Suzuki, and Shin Aoki
2. 発表標題 Detection and Induction of Cell Death of Cancer Cells by Luminescent Iridium Complexes Having Death Receptor Binding Peptides
3. 学会等名 17th Asian Chemical Congress (17ACC) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hidehisa Someya, Taiki Itoh, and Shin Aoki
2. 発表標題 Development of Regioselective O-Glycosylation reaction for Synthesis of Disaccharide Nucleosides
3. 学会等名 17th Asian Chemical Congress (17ACC) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shin Aoki
2. 発表標題 Development of Functionalized Iridium Complexes for Biological and Material Sciences
3. 学会等名 6th Asian Conference on Coordination Chemistry (ACCC6) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Jun Jie Zhu, Yosuke Hisamatsu, Shin Aoki
2. 発表標題 Selective Cell Death Induction of Cancer Cells of Metal Complexes
3. 学会等名 6th Asian Conference on Coordination Chemistry (ACCC6) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Akib Bin Rahman, Yosuke Hisamatsu, Hiroki Imafuku, Yuya Miyazawa, Shin Aoki
2. 発表標題 Phosphate Monoester Hydrolysis by Supramolecular Phosphatase Formed by Zinc(II) Complex-Organic Block-Cu(II)
3. 学会等名 6th Asian Conference on Coordination Chemistry (ACCC6) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shin Aoki, Yosuke Hisamatsu, Akib Bin Rahman, Hiroki Imafuku, Yuya Miyazawa
2. 発表標題 Supramolecular Catalysts by Self-assembly of Metal Complexes & Organic Modules
3. 学会等名 18th Tetrahedron Symposium Asia Edition (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shin Aoki, Babita Shashni, Hidehiko Matsuura, Kenta Nomura, Takuto Maeda, Shota Shiina, Kazunori Akimoto, Hiroshi Takemura, Atsuo Yasumori, et al.
2. 発表標題 Convenient Methods for Detection and Capture of Circulating Tumor Cells
3. 学会等名 9th AFMC International Medicinal and Chemical Symposium (AIMEC2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Masataka Kimura, Shin Aoki and Hayato Ohwada
2. 発表標題 Predicting Radiation Protection and Toxicity of p53 Targeting Radioprotectors using Machine Learning
3. 学会等名 IEEE International Conference on Computational Intelligence in Bioinformatics and Computational Biology (IEEE CIBCB 2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 青木 伸、Abdullah-AI Masum、久松 洋介、内藤佳奈、横井 健汰
2. 発表標題 シクロメタレート型イリジウム錯体 - ペプチドハイブリッドによるがん細胞の検出と細胞死誘導
3. 学会等名 2017年光化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 菊地 千陽、安田 真人、畑中 美穂、北川 裕一、園池 昇太郎、長谷川 靖哉、青木 伸
2. 発表標題 亜鉛イオンの配位構造に着目した架橋型キラル亜鉛錯体触媒の設計と合成
3. 学会等名 第61回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 横井 健汰、内藤 佳奈、久松 洋介、青木 伸
2. 発表標題 シクロメタレート型イリジウム(III)錯体 - 塩基性ペプチド ハイブリッドのがん細胞死誘導活性に対するペプチド導入位置の影響の検討
3. 学会等名 第61回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Akib Bin Rahman, Hiroki Imafuku, Yosuke Hisamatsuu, Yuya Miyazaw, Yutaka Saga, Shin Aoki
2. 発表標題 Design and Synthesis of Supramolecular Phosphatases Based on Self-assembly of Monoalkylated Dizinc(II) Complexes, Diimide Units, & Copper(II) for Catalytic Hydrolysis of Phosphate Monoester
3. 学会等名 錯体化学会第67回討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 青木 伸
2. 発表標題 血中循環がん細胞(CTC)の分離システムの開発
3. 学会等名 BioJapan 2017 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hidehisa Someya, Taiki Itoh, Shin Aoki
2. 発表標題 Synthesis of Disaccharide Nucleosides Utilizing the Temporary Protection of the 2',3'-cis-Diol of Ribonucleosides by a Boronic Ester
3. 学会等名 International Symposium on Biological Chemistry (ISBC2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shin Aoki
2. 発表標題 Design and Synthesis of Diverse Supramolecular Hosts and Catalysts by Assembly of Metal Complex Modules, Organic Building Blocks and Metals.
3. 学会等名 Pure and Applied Chemistry International Conference 2018 (PACCON 2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 青木 伸
2. 発表標題 異分野連携研究による血液中のがん細胞の検出・捕捉・培養・細胞死誘導法の開発
3. 学会等名 昭和薬科大学私立大学戦略的研究基盤形成支援事業公開シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 関根 禎亮、嵯峨 裕、青木 伸
2. 発表標題 リン酸-Zn( )配位結合を利用するロタキサン型分子シャトルの設計と合成
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 嵯峨 裕、宮澤 有哉、青木 伸
2. 発表標題 新規二核亜鉛錯体とバルピタール、銅から成る自己集積的多核銅錯体の構築と反応活性
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

青木研究室ホームページ  
<https://www.rs.noda.tus.ac.jp/aokilab/>  
東京理科大学薬学部生命創薬科学科 青木研究室  
<http://www.rs.noda.tus.ac.jp/aokilab/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
--	---------------------------	-----------------------	----