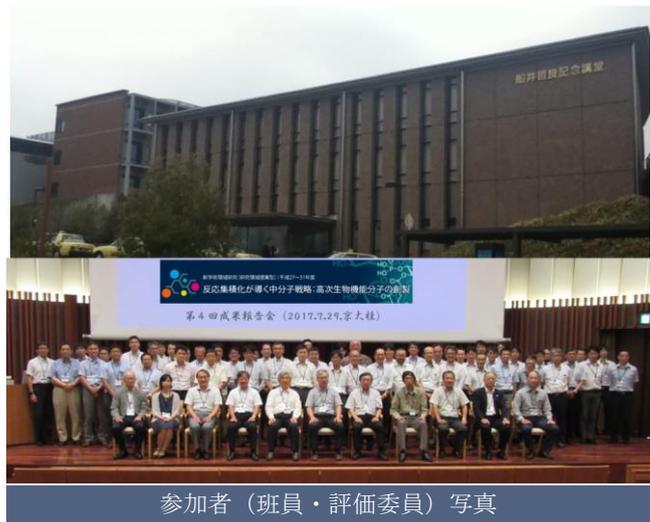


◆ 平成29年度第4回公開成果報告会

2017年7月29日（土）、30日（日）に京都大学桂キャンパス船井哲良講堂において、平成29年度第4回成果報告会が開催された。本成果報告会は公開シンポジウムとして開催され、班員、評価委員、班友、班員の所属研究室の学生、そして一般参加者を含め、86名であった。29日には口頭発表9件と全班員によるポスター発表(56件)が行われ、30日には口頭発表9件が行われた。発表は幅広い研究分野における未発表データを含む最先端の内容によるものであり、予定時間を超過して活発な質疑応答が行われた。特にフロー合成の成果が多く発表され、研究の順調な進展がうかがわれた。29日発表終了後、交流会を開催し、多くの班員・評価委員・班友の参加の下、研究に関する議論と情報交換を行うとともに今後の研究の進展を誓った。



参加者（班員・評価委員）写真

口頭発表プログラム

7月29日（土）

- OP-1 垣内史敏（慶応義塾大・理工）
- OP-2 菅 敏幸（静岡県立大・薬）
- OP-3 山田英俊（関西学院大・理工）
- OP-4 後藤佑樹（東京大・理）
- OP-5 高橋大介（慶応義塾大・理工）
- OP-6 長澤和夫（東京農工・工）
- OP-7 田中克典（理研）
- OP-8 横島 聡（名古屋大・薬）
- OP-9 高須清誠（京大・薬）

7月30日（日）

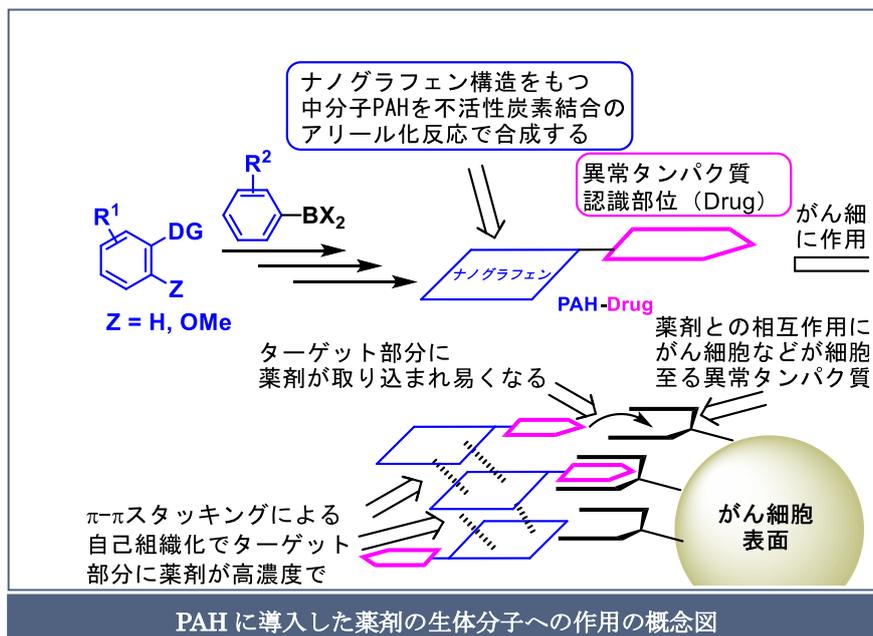
- OP-10 上田善弘（京大・化研）
- OP-11 岩崎孝紀（大阪大・工）
- OP-12 山口潤一郎（早稲田大・理工）
- OP-13 永木愛一郎（京大・工）
- OP-14 魚住泰広（分子研）
- OP-15 村井利昭（岐阜大・工）
- OP-16 宮村浩之（東京大・理）
- OP-17 布施新一郎（東工大・科技）
- OP-18 林雄二郎（東北大・理）

（文責 松原誠二郎）

今回の成果報告会から、以下の3件の成果報告を紹介する。

◆ 新手法を利用する生体分子複合法の開発と新機能創製への展開

中分子は小分子のように官能基の性質が支配的になるのではなく、分子全体の構造に由来するユニークな性質を化合物に付与できることが期待される。慶應義塾大学の垣内 (A01 班) らは、彼らが独自に開発した不活性炭素結合のアリール化反応を利用することにより、中分子多環芳香族炭化水素 (PAH) を短工程で合成をできる新合成手法を開発している。さらに、合成した PAH に生体分子認識部位を導入し、それら認識部位ががん細胞などの生体分子と効率的に相互作用できるようにする新規方法論の開発を目指している。

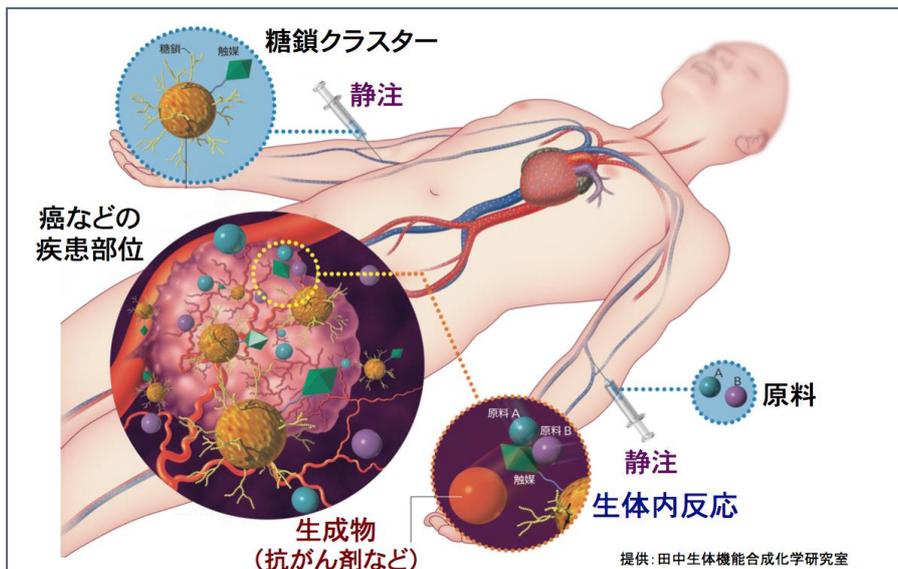


中分子程度の分子量をもつ PAH は分子間 π - π 相互作用により互いに集積化する性質がある。本研究で開発を目指している方法論のうちの一つを図に示している。異常タンパク質を認識できる部位 (Drug) を結合させる官能基を導入したナノグラフェン型 PAH を、炭素-水素結合のアリール化反応を利用して短工程で合成する。合成した PAH と Drug を結合させることにより PAH-Drug を合成する。この PAH-Drug をがん細胞に作用させると、Drug 部位ががん細胞の異常タンパク質部位と相互作用すると考えられる。一つの PAH-Drug 分子ががん細胞の異常タンパク質部位に取り込まれると、PAH 部位の π - π 相互作用による集積化が起こり、PAH-Drug ががん細胞表面に高密度で集まり、その結果がん細胞がもつ異常タンパク質部分に効率的に Drug が相互作用することが可能になると期待される。ナノグラフェン型 PAH が中分子であるからこそ PAH-Drug 分子に集積化能が発現し、その結果 Drug をがん細胞表面で濃縮することが可能になると考えている。実際ががん細胞へ PAH-Drug を作用させるには、合成した化合物を水系または DMSO などの極性溶媒中に溶解させる必要性や、PAH と Drug をつなぐリンカーの種類や鎖長の最適化など、まだまだ多くの分子設計が必要になると推測されるが、本新学術領域研究に参画している研究者のうち、がん細胞毒性に関する研究を行っているグループとの共同研究を行うことによって得られる情報を分子設計にフィードバックし、より高い活性をもつ PAH-Drug 分子を見出す計画である。本研究により中分子を利用するからこそできる新しい指導原理の創出し、中分子のもつ新規能の創製が行えるように本研究を遂行する計画である。

(監修 垣内史敏)

◆ 中分子創薬のパラダイムシフト：生体内合成化学治療

理化学研究所の田中克典主任研究員のグループは、生理活性天然物や機能性材料、あるいは薬理活性分子を動物内のがんや疾患部位で直接合成し、生体内でその中分子の機能を発揮させることに挑戦しています。これまでに、強い生理活性を示すものの、副作用や生体内での安定性のためにドロップアウトしてきた天然物中分子や薬剤候補がたくさんあります。理研のグループでは、糖鎖クラスターによる「パターン認識」機構を用いて、動物内での望



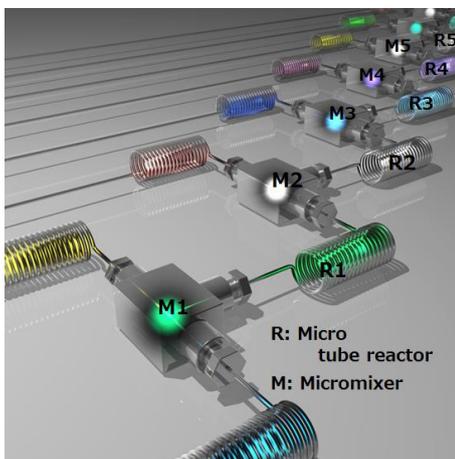
「生体内合成化学治療」で、体内の疾患部位で直接中分子を合成し治療する

む臓器やがんなどの疾患部位に迅速に金属触媒を送り込むことに成功しました。さらに反応前駆体分子を静脈から導入することにより、世界で初めて生きている動物内の望む部位で金属触媒反応を起こし、望む分子の合成を実現しています。さらに現在、様々な中分子ペプチドや抗がん活性天然物の合成を行い、疾患部位で直接、創薬研究や複合化、あるいは天然物のライブラリー合成を実施しています。実際に理研のグループは、がんを見分ける中分子前駆体分子を開発し、既に臨床研究に成功するとともに、世界中の病院で使用する準備を進めています。このように、「生体内合成化学治療」は、“古い”、そして“見過ごされてきた”創薬候補中分子の可能性を新たに見直す画期的な概念「分子ルネッサンス」であり、製薬企業を中心とした産業界からも大きな注目を集めています。

(監修 田中克典)

◆ イオン反応の反応集積化

京都大学の永木 (A03 班) らは、複数の化学反応を時間的・空間的に結合させて新しい直截的かつ効率的分子変換法を組立て、それらを利用して各種有用分子を精密かつ迅速に合成する反応集積化の合成化学の体系化をめざした研究において世界をリードしています。有機合成を飛躍的に迅速化・効率化できるだけでなく、反応集積化の特長を活かして、アニオン中間体やカチオン中間体を中心とする短寿命活性種を分解する前に利用でき、それらを活用する新規で直截的な分子変



フローマイクロリアクターシステムを用いることにより

フラスコではできない多段階の分子変換 (イオン反応) を行い

中分子を精密かつ迅速に合成する方法を開発

換が実現できます。さらに、世界最先端のフローマイクロリアクターを用いた反応集積化の新手法を創成し、反応集積化を直線型集積合成と収束型集積合成のタイプに分類して体系化することにより、中分子の高効率な合成手法の開拓に挑んでいます。これらを利用し、各種官能基化を有するアルキルリチウム中間体を開始剤とするアニオン重合、その後のリビング成長末端の求電子剤での捕捉により、新規テレケリックポリマーの直線型集積合成が可能になります。また、アシルアニオンの一つであるカルバモイルリチウム種の発生を基軸とする三成分カップリング反応の開発により、GW356194 合成前駆体の高効率な収束型集積合成にも成功しました。合成化学の学術水準の飛躍的向上・強化に繋がるだけでなく、新物質創成を通じて医学・薬学・材料科学等の広範な分野に大きく貢献できると期待されています。

(監修 永木愛一郎)

◆ 中分子創薬共同プロジェクト

中分子戦略の成果利用の一つとして、PPI (Protein-Protein Interaction) 創薬研究会との共同プロジェクトの企画について、第4回成果報告会班会議において発表された。タンパク質間相互作用を制御する化合物探索による創薬技術開発を展開するため、天然物等の三次元骨格テンプレートを班員から募集する。具体的には、班員からユニークな中分子ライブラリーを創製できる骨格とその合成法、および各種置換基を導入できる官能基情報を提供してもらいデータベースを作成する。このデータベースをもとにPPI 創薬研究会に参加している企業の研究者と共同でタンパク質間相互作用に効果を示す化合物デザインを実施することで、従来の低分子化合物ライブラリーからでは見出されないタンパク質間相互作用制御化合物を中分子から見出すことを目的としている。今後この企画から新たな創薬プロジェクトが生まれることを期待している。

(文責 土井隆行)

◆ 業績

・ 受賞

佐古 真 (助教) (A03 班 滝澤 忍グループ)

第6回 JACI/GSC シンポジウム GSC ポスター賞 (2017.7.4)

・ 新聞、雑誌

松原誠二郎 (A03 計画班)

Chemistry A European Journal 2017, 23(42). Selected as cover picture

Induction of Axial Chirality in 8-Arylquinolines through Halogenation Reactions Using Bifunctional Organocatalysts.

垣内史敏 (A01 計画班)

The Journal of Organic Chemistry 2017, 82 (13). Selected as cover picture

Ruthenium-Catalyzed Ortho C-H Arylation of Aromatic Nitriles with Arylboronates and Observation of Partial Para Arylation.

滝澤 忍 (A03班 研究代表者)

Chemical Communications 2017, 55. Selected as inside front cover

Multifunctional catalysis: stereoselective construction of α -methylidene- γ -lactams via an amidation/Rauhut-Currier sequence.

喜多悠二 (D1) (A03 計画班 安田 誠グループ)

第97春季年会学生講演賞 (2017.3.30)

◆ 今後の予定

【平成 29 年度】

・主催

<第4回新学術領域「中分子戦略」若手シンポジウム>

日時：平成 29 年 8 月 18 日 (金) ~ 19 日 (土)

会場：仙台 秋保温泉 ホテルクレセント

世話人：吉田将人, 植田浩史 (東北大院薬)

<第5回成果報告会>

日時：平成 30 年 1 月 26 日 (金) ~ 27 日 (土)

会場：大阪大学 南部陽一郎ホール

世話人：深瀬浩一

・主催+共催

<CSJ 化学フェスタ>

日時：平成 29 年 10 月 17 日 (火) ~ 19 日 (木) (新学術領域「中分子戦略」セッションは 10 月 17 日)

会場：タワーホール船堀

世話人：田中克典、深瀬浩一 (セッションの世話人)

<第6回ハラタマワークショップ (6th Gratama Workshop) >

日時：平成 29 年 10 月 29 日 (日) ~ 31 日 (火)

会場：グローニンゲン大学 (オランダ)

世話人：深瀬浩一

<ISMMS-3 + ISONIS-11>

日時：平成 29 年 11 月 15 日 (水) ~ 17 日 (金)

会場：淡路夢舞台国際会議場

世話人：菅 誠治、深瀬浩一



【平成 30 年度以降】

・主催

<ISMMS-4 + 第 6 回成果報告会>

日時：平成 30 年 11 月 30 日（金）～12 月 1 日（土）

会場：仙台

世話人：土井隆行

・共催

<IKCOC14>

日時：平成 30 年 11 月 12 日（月）～16 日（金）

Chairman: Koichi Fukase

文部科学省科学研究費補助金「新学術領域研究」
反応集積化が導く中分子戦略 領域事務局

大阪大学大学院理学研究科・理学部 天然物有機化学研究室
〒560-0043 豊中市待兼山 1 番 1 号

TEL: 06-6850-5388 | FAX: 06-6850-5419 | Email: middle-molecule@chem.sci.osaka-u.ac.jp

WEB: <http://www.middle-molecule.jp>

