

## 平成 28 年度事業報告

(平成 28 年 4 月 1 日~平成 29 年 3 月 31 日)

### 事業の概要

当法人は定款に定める、「薬学の進歩発達に資するために必要な研究を実施し、合わせて研究の助成または応用をはかること」を目的として以下の事業を行ってきた。

- (1) 薬学の研究
- (2) 薬学の研究に対する助成
- (3) 薬学の研究者に対する研究指導
- (4) 研究業績の発表
- (5) 上記各号にかかげる以外の目的を達成するために必要な事業

平成 26 年度に取り巻く社会環境の変化に対応して、事業内容を薬学研究者に対する人材育成と薬学の研究に重きを置く方針にした。具体的には、有機化学を志向する研究員に研究の場を提供する。アドバイザリーボードメンバーにより研究指導を行いながら研究成果を出していくことで、有能な人材を育成し薬学に貢献することを主眼とした。

平成 28 年度は事業計画に基づいて、以下事業を実施した。

- (1) 新ラボでの本格的な研究活動と若手研究者の研究指導の推進
- (2) 研究員の積極的な公募による増員

### I. 研究活動

平成 28 年 4 月からは 5 名の研究員がアドバイザリーボードメンバーによる指導育成の場として今年度第 1 回研究報告会を平成 28 年 6 月、第 2 回を 10 月、第 3 回を平成 29 年 2 月に開催し、アドバイザリーボードメンバー、研究所長、および研究顧問が指導育成を行った。各研究員の研究内容は次のとおりである。

#### ① テーマ：触媒制御による位置選択的不斉エポキシ化反応の開発

同一分子内に存在する、反応性の似通った同一置換基を選択的に識別し、官能基化することは現在の有機合成においても困難であり、チャレンジングな課題の一つである。このような反応として位置選択的エポキシ化反応が知られており、全合成研究においてもしばしば用いられる手法である。近年、触媒と基質の水素結合を利用したジエン類やポリエン類の位置選択的エポキシ化が報告されている。一方、川端らによって開発された位置選択的アシル化触媒はジオール類等を位置選択的にアシル化できる。この位置選択性は基質のスルホンアミド基と触媒のアミド側鎖を含む多点水素結合により発現していると考えられている。そこで、この特性

を利用したジエン類やポリエン類の位置選択的不斉エポキシ化触媒の開発を行っている。すでに数種類の触媒を設計・合成しており、スルホンアミド近傍のオレフィンを触媒制御により、位置選択的に不斉エポキシ化することに成功している。今後は遠隔位選択的なエポキシ化に向けた触媒の設計・合成を行う。

② テーマ：Luciferase 酵素阻害を示す新規化合物の構造とその阻害活性について

Firefly luciferase (Luc) (EC1.13.12.7)の発光反応は非常に感度が高いことから、様々な研究分野の cell-based assay のレポーター酵素として用いられている。我々は、カルボン酸を有するイソインドリノン誘導体 F-53 が、Luc 酵素活性を司るリジン-529 のアミノ酸残基に細胞内で共有結合し、cell-based assay の Luc 活性を強力に抑制することを見出した (Nakagomi *et al.*, PLoS ONE, 2013)。一方で、イソインドリノン骨格を有する F-53 類縁化合物には、cell-based assay において、Luc 活性を上昇させるものもあることを確認した。今年度はどのような構造の F-53 類縁化合物が、cell-based assay において Luc 活性を変動させるのかを明らかにし、その要因についても考察した。

(学会発表)

中込まどか, 藤巻信子, 伊藤愛, 清水和美

Luciferase 酵素阻害を示す新規化合物の構造とその阻害活性  
日本薬学会第 137 年会 (2017 年 3 月 24-27 日、仙台)

③ テーマ： $\alpha/\beta$  アミノ酸を交互に連結された新規ヘリックスフォルダマーの創製

現在までに、剛直なヘリックス構造を誘起しやすい二環性  $\beta$ -プロリンに着目し、オリゴマーの創製研究を行ってきた<sup>1,2</sup>。

今回、 $\alpha$ -アミノ酸と、二環性骨格により主鎖が固定された  $\beta$ -アミノ酸を結合させることにより、側鎖多様性とコンホメーションの固定化を可能とすることができた。通常  $\alpha$ -ペプチドの医薬としての応用は体内の加水分解酵素による分解により困難であるが、 $\beta$ -アミノ酸のような人工アミノ酸は酵素消化に安定である。これらの新規フォルダマーはタンパク質-タンパク質相互作用の制御物質など、低分子化合物では成功しにくい様々な医薬化学的な応用が可能であると考えられる。

(1) S. Wang, Y. Otani, X. Liu, M. Kawahata, K. Yamaguchi and T. Ohwada. *J. Org. Chem.* 2014, **79**, 5287-5300

(2) S. Wang, T. Taniguchi, K. Monde, M. Kawahata, K. Yamaguchi, Y. Otani and T. Ohwada. *Chem. Commun.* 2016, **52**, 4018-4021.

④ テーマ：軌道相互作用を利用した分子認識型触媒の開発

糖類はペプチドや核酸と並び、生体で重要な役割を担う高分子として知られているが、糖類の合成が複雑困難であることから、それらの研究は十分に行われていない。

川端らによって開発されたアシル化触媒は非極性溶媒中で優れた位置選択性と反応性を示すことが知られている。一方、糖類の多くは極性化合物であることから、より多くの基質への展開を可能にするためには、極性溶媒中での反応が望まれる。本研究では、水などの極性溶媒中での反応を可能にする軌道相互作用を用いた分子認識型触媒の開発を目指している。現在、分子認識部位のスクリーニング研究とモデル触媒の合成を行っており、今後糖類への反応を想定した反応基質の展開及び反応条件の特定を行っていく。

⑤ テーマ：ジフタミドの合成 Fmoc 固相合成法を用いたジフタミドを含むペプチド配列の構築

ジフタミドは Eukaryotic elongation factor 2(eEF-2)配列中に含まれるヒスチジンアミノ酸である。eEF-2 以外にジフタミドが含まれるタンパク質は報告されておらず、同様の構造を有する天然物についても報告例はないため詳細な生物活性は不明な点が多い。ジフタミドのメチオニンに由来する炭素上の立体化学は、X 線結晶構造解析の結果からは R 配置とされているが、生合成プロセスに従った場合、立体化学は S 配置であるべきであり、この点については決着がついていない。そこで S 配置、R 配置のジフタミドを合成し、固相合成によりジフタミドを含むペプチド配列を合成してハプテンとして利用することにより、ジフタミド特異的な抗体を作成できれば、ジフタミドの機能解析が可能であると考えられる。現在ジフタミドの合成を行っている。

## II. 研究員公募

本研究所ホームページおよび国立研究開発法人 科学技術振興機構の Web サイト、日本薬学会誌、日本化学会誌、有機合成化学協会誌等の学会誌で平成 28 年 6 月から 8 月および平成 28 年 9 月から 11 月に研究員の公募を 2 回行い、アドバイザーボードメンバーによる応募者の厳格なる審査を行って平成 29 年 1 月に 1 名、平成 29 年 4 月に 1 名の優秀な若手研究員が入所した。(平成 29 年 7 月に 1 名採用予定)

### III. 薬学の研究に対する助成

研究助成については、平成 26 年度の研究所の運営体制と方針の変更、および平成 27 年度の移転作業により、助成事業の実施体制や予算面での対応が困難な状況となり一時的に休止してきたが、今年度 理事会にて協議した結果、若手研究者に研究指導を行い、有能な人材を育成し薬学に貢献することと助成事業の両方を実施するのは費用面と実務面で無理があると判断された。今後は若手研究員の育成指導に研究所のヒト、モノ、カネ、情報等すべてのリソースを投入していきたいと考えていることから、研究助成事業の廃止を決定した。平成 28 年 10 月 27 日に開催した臨時評議員会にて研究助成事業の廃止と定款変更を機関決議し、同年 12 月 27 日に監督官庁である内閣府に対して変更認定申請を行い、平成 29 年 3 月 8 日に認定を受けた。

## 財団運営

### 1. 理事会の開催

平成 28 年 5 月 23 日 第 1 回定例理事会開催

議題 1： 平成 27 年度事業報告について

議題 2： 平成 27 年度決算報告について

議題 3： 定時評議員会開催について

平成 28 年 6 月 14 日 第 2 回定例理事会開催

議題 1： 代表理事および理事長、所長の選出について

議題 2： 定期提出書類について

議題 3： 規程類について

報告事項：理事長、所長の職務執行報告

平成 28 年 10 月 7 日 第 3 回定例理事会開催

議題 1： 公益目的事業の内容の変更について

議題 2： 臨時評議員会の開催について

平成 28 年 12 月 20 日 第 4 回定例理事会開催

議題： 変更認定申請の提出資料の内容について

平成 29 年 3 月 2 日 第 5 回定例理事会開催

議題 1： 平成 29 年度事業計画（案）について

議題 2： 平成 28 年度収支補正予算（案）について

議題 3： 平成 29 年度収支予算（案）について

議題 4： 資金調達及び設備投資（案）について

議題 5： 規程類について

議題 6： 事務局長選任について

報告事項：理事長、所長の職務執行報告

### 2. 評議員会の開催

平成 28 年 6 月 14 日 定時評議員会開催

議題 1： 議長選任について

議題 2： 議事録署名人選任について

議題 3： 平成 27 年度事業報告書について

議題 4： 平成 27 年度決算報告書について

議題 5： 評議員の選任について

議題 6： 理事および監事の選任について

議題 7： 規程類について

議題 8： その他

平成 28 年 10 月 27 日 臨時評議員会

議題 1： 議長選任について

議題 2： 議事録署名人選任について

議題 3： 助成事業の廃止、  
およびそれに伴う変更認定の申請について

議題 4： 変更認定申請の受理を受けての停止条件付きで  
の定款の変更について

3. その他会議、委員会等

平成 28 年 8 月 29 日 新規所員採用のアドバイザーボード委員  
による審議会及び採用人事委員会

平成 28 年 10 月 6 日 新規所員採用のアドバイザーボード委員  
による審議会及び採用人事委員会

平成 28 年 12 月 22 日 新規所員採用のアドバイザーボード委員  
による審議会及び採用人事委員会

平成 29 年 2 月 1 日 新規所員採用のアドバイザーボード委員  
による審議会及び採用人事委員会

以上