

平成 29 年度事業報告

(平成 29 年 4 月 1 日~平成 30 年 3 月 31 日)

事業の概要

当法人は定款に定める、「基礎有機化学を中心とした薬学の研究を実施し、あわせて若手研究者を育成することにより、薬学の進歩発達に資すること」を目的として以下の事業を行ってきた。

- (1) 基礎有機化学を中心とする薬学の研究
- (2) 薬学の研究者に対する指導育成
- (3) 研究業績の発表
- (4) その他この法人の目的を達成するために必要な事業

平成 26 年度以来、事業内容を薬学の研究と研究者の指導育成に重きを置いて活動している。具体的には、有機化学を志向する若手研究者に研究の場を提供し、アドバイザーボード委員により研究指導を受け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て取り組んできた。

平成 29 年度は事業計画に基づいて、以下事業を実施した。

- I. 研究活動
- II. 研究員公募
- III. 研究業績の発表

I. 研究活動

平成 29 年度は合計 6 名の研究者で研究活動を開始し、研究成果の報告及びアドバイザ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 29 年 5 月、第 2 回を 7 月、第 3 回を 11 月、第 4 回を平成 30 年 2 月に開催し、アドバイザーボードメンバー、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. 研究内容

1) テーマ：F シリーズ化合物を軸とした研究の展開

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。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)。F-53 の細胞内での挙動を調べる目的で、これまで、F-53 結合 FG ビーズを用いた細胞可溶性画分の相互作用タンパク質を解析してきたが、F-53

の側鎖カルボン酸の重要性が明らかになった。今年度は F-53 側鎖カルボン酸の有無による反応性の違いを明らかにするための新規化合物、Molecule A および B を合成した。今後これらを用いて相互作用タンパク質の解析を行う。

2) 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

触媒制御による位置選択的不斉エポキシ化は基質本来の反応性に依存せず、望みの箇所をエポキシ化できるため有機合成上有用である。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糖類やジオール類を位置選択的にアシル化できる (T. Kawabata, *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12890-12895.)。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の水素結合により発現していると考えられている。この特性を利用し、触媒の活性部位をアシル化触媒からエポキシ化触媒へ変換すれば、位置選択的なエポキシ化触媒が開発できると期待できる。すでに 6,6'-ジニトロジフェン酸を活性部位とする触媒を設計・合成しており、スルホンアミド近傍のオレフィンを選択的に不斉エポキシ化できることを見出している (*Chem. Commun.* **2017**, *53*, 9320 - 9323.)。現在、遠隔位選択的なエポキシ化に向けた触媒の設計・合成を行っている。

3) テーマ：アリルアルコールの異性化を利用する求電子剤への触媒的付加反応の開発

アリルアルコールは様々な変換反応が可能であり、多くの化合物の合成中間体となるため、有機合成上重要な化合物である。特に酸触媒により炭素—酸素結合を切断し、生じるアリルカチオンを様々な求核剤で捕捉する反応が精力的に研究されている。一方、塩基を用いて水酸基の根元のプロトンを直接引き抜くことができればアリルアニオンが生成するが、そのような反応の報告例は未だ少ない。このアリルアニオンは対応するケトンのホモエノラート等価体であるため、求電子剤を共存させることでβ位が官能基化されたケトンが得られると考えられる。またホモエノラートの分子内プロトン移動によって、エノラートへ変換することも可能である。そのため、アリルアルコールからアリルアニオンの発生法が開発されれば、アリルアルコールをホモエノラートやエノラートの安価で入手容易な前駆体として利用することが可能となる。現在、様々な塩基や求電子剤の検討を行い、アリルアルコールの異性化を伴う求電子剤への触媒的付加反応の開発を目指している。

4) テーマ：ホスホリパーゼ A2 活性化機構解明を目指したセラミド-1-リン酸の動態解析

セラミド-1-リン酸 (C1P) は膜リン脂質からアラキドン酸の遊離を触媒する酵素、IVA 型細胞質型ホスホリパーゼ A2 (cPLA2 α) を活性促進することが

知られている。しかしながら、その活性化機構の基盤となる C1P に対する特異的な分子認識の詳細については依然として不明のままである。そこで、C1P の分子構造やそれと相関する生体膜中の挙動や物性に着目し、C1P と cPLA2 α が形成する複合体の動態を精密に解析することにした。本年度は動態解析に必要な C1P の構造的特徴に着目した誘導体の合成に着手した。既に合成経路の確立に成功しており、多様な誘導体を効率的に供給することを可能にした。今後も誘導体の合成を進め、それらを用いた脂質二重膜を調製し、蛍光分光法による膜物性評価および表面プラズモン共鳴 (SPR) 法による cPLA2 α との相互作用解析を行う予定である。

5) テーマ：生合成を模倣したジテルペン天然物の効率合成

天然から得られる複雑有機分子には、機能性分子として人類にとって有益なものが多く、科学の発展に貢献してきた。なかでも 14 員環センブラン系ジテルペンは、特徴的な大環状炭素骨格を基盤としながらも、多様な縮環構造のサブグループが存在する魅力的な天然物である。これまで複雑天然物の合成に不向きだと考えられていた直線的合成戦略をあえて選び、生合成経路を模倣したセンブラン系ジテルペンの全合成研究を行なっている。

新しいシクロプロパン合成法を開発し、既存法で合成したセンブラン骨格からカスバン骨格への分子変換に成功した。今後は、より複雑な分子構造を有する生合成下流分子群への応用を検討していく。

6) テーマ：平衡統計力学理論の破綻するエン反応系の理論的・実験的解析

有機化学反応の反応性を定量的に記述する理論としては一般的にカノニカル遷移状態理論が知られているが、本理論は一定温度下の完全な熱平衡系を仮定したカノニカル分布を仮定しているため、そもそも非平衡系である化学反応の記述を行う上で根本的な欠陥を抱えている。特に、発熱的な反応の後に余剰の振動エネルギーを保ったまま次の反応が起こる反応系をカノニカル遷移状態理論で記述する場合、理論系と実験系との差異が大きくなる。このようなカノニカル遷移状態理論の破綻する実験系をあえて構築し、新規理論によってさらに統一的な説明・予測を行うのが本研究の目的である。2 ステップで反応するながらも中間体寿命がピコ秒程度しかないエン反応においては、そのようなカノニカル遷移状態理論の破綻が顕著になる。これを第一原理分子動力学法による高精度シミュレーション、及びミクロカノニカル遷移状態理論や単分子分解の古典力学的モデルに基づく Slater 理論、実験的な KIE 測定などによって解析を行い、有機化学を基礎づける理論体系の拡張を行っている。

2. 論文発表

- 1) M. Nakagomi, E. Suzuki, Y. Saito and T. Nagao, Endocrine disrupting chemicals, 4-nonylphenol, bisphenol A and butyl benzyl phthalate, impair metabolism of estradiol in male and female rats as assessed by levels of 15 α -hydroxyestrogens and catechol estrogens in urine. *J Appl Toxicol*, **38**, 688-695, (2018).
- 2) J. Park, T. Masaki, Y. Mezaki, H. Yokoyama, M. Nakamura, H. Maehashi, T.J. Fujimi, S.S. Gouraud, K. Nagatsuma, M. Nakagomi, N. Kimura and T. Matsuura, Alpha-1 antichymotrypsin is involved in astrocyte injury in concert with arginine-vasopressin during the development of acute hepatic encephalopathy. *PLoS ONE*, **12**: e0189346, (2017).
- 3) T. Nobuta, T. Kawabata, Catalyst-controlled site-selective asymmetric epoxidation of Nerylamine and Geranylamine derivative. *Chem. Commun.*, **53**(67), 9320-9323 (2017).
- 4) M. Nakagomi and E. Suzuki, Determination of urinary 15 α -hydroxyestrogen levels via immunoaffinity extraction. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.*, **1060**, 336-339 (2017).

3. 学会発表

- 1) 中込まどか
代謝攪乱化学物質のラットにおけるエストロゲン代謝に及ぼす影響
日本薬学会第 138 年会 (2018 年 3 月 25-28 日、金沢)
- 2) 信田 智哉、川端 猛夫
触媒制御による位置選択的不斉エポキシ化反応の開発
日本薬学会第 138 年会 (2018 年 3 月 25-28 日、金沢)
- 3) 崔 允寛
塩基触媒によるアリルアルコールの α,β -不飽和アミドへのマイケル付加反応
日本薬学会第 138 年会 (2018 年 3 月 25-28 日、金沢)
- 4) 山下 修治
センブラン系ジテルペンの合成研究
日本化学会第 98 春季年会 (2018 年 3 月 20-23 日、船橋)
- 5) 黒内 寛明
Excess vibrational energy labeling of an alkoxy radical intermediate.
日本化学会第 98 春季年会 (2018 年 3 月 20-23 日、船橋)
- 6) Tomokazu Yasuda, "Dynamic behavior of sphingolipids in biological membranes examined by biophysical methods", International Seminar on Biophysics and Chemical Biology of Biomembrane and Lipid Bilayers, P-9, Nambu Yoichiro Hall Osaka University, 2017.10.

- 7) M.J. Gunaratna, M.Nakagomi, A. Ito, B. Hao, K. Apley and D.H. Hua, "Syntheses Substituted 6-(Dimethylamino)-2-phenylisoindolin-1-ones for the Inhibition of Luciferase" 2017 Midwest Regional Meeting (October 18-20, 2017, Lawrence, Kansas, USA)
- 8) 信田 智哉、川端 猛夫
触媒制御による位置選択的不斉エポキシ化反応の開発
第 15 回次世代を担う有機化学シンポジウム (2017 年 5 月 26-27 日、東京)

4. 科研費

全研究員が平成 30 年度の科研費申請を行った結果、以下 2 名が採択された。1 件あたり 500 万円/3 年間

1) 山下修治研究員

研究種目：基盤研究

研究課題：「直線的合成戦略を活用したセンブラン系ジテルペンの網羅合成と新物質・新化学の開拓」

2) 黒内寛明研究員

研究種目：若手研究

研究課題：「余剰の振動エネルギーを持つ中間体の起こすエン反応の反応動力学的解析」

II. 研究員公募

採用した有能な若手研究者を指導し人材育成した後に世の中に輩出するという主旨に基づき、研究者の公募を実施した。研究者 2~3 名を最長 5 年間として有期雇用することをめざして、平成 29 年 5 月と 9 月から日本薬学会誌、日本化学会誌、有機合成化学協会誌等の学会誌や国立研究開発法人 科学技術振興機構の Web サイトならびに当法人ホームページに募集広告を掲載し、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 9 月に 1 名、平成 30 年 4 月に 2 名の優秀な若手研究員が入所した。

III. 研究業績の発表

研究成果は J Appl Toxicol、PLoS ONE、Chem. Commun、Analyt Technol Biomed Life Sci.等の学術雑誌に掲載するとともに日本薬学会、日本化学会、次世代を担う有機化学シンポジウム等の学会で発表し、また昨年度に引き続き今年度も 1 件の特許出願を行った。当内容は当法人ホームページにも掲載している。

財団運営

1. 理事会の開催

平成 29 年 5 月 16 日 第 1 回定例理事会開催

議題 1：平成 28 年度事業報告について

議題 2：平成 28 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 29 年 6 月 2 日 第 2 回定例理事会開催

議題 1：定期提出書類について

議題 2：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 30 年 3 月 7 日 第 3 回定例理事会開催

議題 1：平成 30 年度事業計画（案）について

議題 2：平成 29 年度収支補正予算（案）について

議題 3：平成 30 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：次期理事候補について

議題 7：その他

報告事項 1：次期監事候補について

報告事項 2：理事長、所長の職務執行報告

2. 評議員会の開催

平成 29 年 6 月 2 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 28 年度事業報告書について

議題 4：平成 28 年度決算報告書について

3. その他会議、委員会等

平成 29 年 7 月 19 日 新規所員採用等に関するアドバイザーリーボード委員
による委員会

平成 29 年 8 月 31 日 新規所員採用等に関するアドバイザーリーボード委員
による委員会及び人事委員会

平成 29 年 11 月 28 日 新規所員採用等に関するアドバイザーリーボード委員
による委員会及び人事委員会

平成 30 年 1 月 30 日 新規所員採用等に関するアドバイザーリーボード委員

による委員会及び人事委員会
平成 30 年 2 月 6 日新規所員採用等に関するアドバイザリーボード委員
による委員会及び人事委員会

以上

附属明細書

平成 29 年度事業報告には、「一般社団法人及び一般財団法人に関する法律施行規則」第 34 条第 3 項に規定する附属明細書「事業報告の内容を補足する重要な事項」が存在しないので作成しない。

平成 30 年 5 月
公益財団法人乙卯研究所