

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
実施状況報告書(平成22年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

| | |
|----------------|----------------------------|
| 研究課題名 | イオンチャネル作用分子・機能分子の全合成と新機能開拓 |
| 研究機関・ 部局・職名 | 東京大学・大学院薬学系研究科・教授 |
| 氏名 | 井上 将行 |

1. 当該年度の研究目的

イオンチャネルは生命現象の根幹をなすタンパク質である。その働きは、感覚・感情・思考などの脳の高次機能にも深くかかわるが、メカニズムの詳細は未知である。イオンチャネルに作用する有機分子の数多くは薬効を示し、チャネル研究の鍵として期待されている。これら有機分子を自在に合成する方法の開発と医薬品などへの応用は、世界的に最も重要な研究課題の一つである。このような背景から、申請者は巨大複雑天然物を基盤とした総合的なチャネル研究を計画した。題材天然物としては、チャネル作用分子である官能基密集型天然物と、チャネル機能分子である巨大ペプチドを選択した。当該年度は本課題の基盤構築のため、官能基密集型天然物の全合成方法論の開発と、巨大ペプチドおよびその人工合成類縁体のチャネル機能評価を目的とした。

2. 研究の実施状況

官能基密集型天然物の全合成の方法論開発

チャネル作用分子である官能基密集型天然物の全合成へ向けた新戦略を開発した。まず光を利用した分子間反応による炭素環修飾法の開発に取り組んだ結果、ペンタフルオロフェニルイソシアネートが直接カルバモイル化に有効に機能することを見出した。本反応は、2環性化合物の立体的に混んだ位置に、直接的に酸化度が高い炭素ユニットが導入できる点で、官能基密集型天然物の合成のための方法論として大きな価値を持つ。

巨大ペプチドの構造を基盤とする合成チャネル分子群の機能評価

チャネル形成分子である巨大ペプチド(ポリセオナミド B)は、現在までに知られるペプチド天然物の中で、最大の分子量を持つ。我々はこれまでに、4個のペプチド部分構造を収束的に連結して、本分子の全合成を達成した。当該年度は、全合成に用いた方法論を応用し、4個のペプチド部分構造から様々なペプチド長を持つ5個の新たな部分構造を合成した。ポリセオナミド Bを含む10個のペプチドの詳細な機能評価の結果、ポリセオナミド Bよりも10,000倍以上活性は弱いものの、9個すべてのペプチド部分構造が細胞毒性を持つことを明らかにした。しかしながら、その機能は一様ではなく、1/4~2/4程度のペプチド長の分子は細胞膜を破壊する物質として働き、チャネル形成には3/4以上のペプチド長が必要であった。さらに、高い細胞毒性の発現には、末端構造が極めて重要な役割を果たした。以上の研究によって、巨大ペプチドの構造を基盤とした、新たな膜破壊分子およびチャネル形成分子の設計指針が得られた。

様式19 別紙1

3. 研究発表等

| | |
|------------------------------------|--|
| <p>雑誌論文 計 3 件</p> | <p>(掲載済み一査読有り) 計 3 件 1. S. Matsuoka, N. Shinohara, T. Takahashi, M. Iida, M. Inoue, "Unified Synthesis and Functional Analysis of Substructures of Polytheonamide B, a Transmembrane Channel-Forming Peptide," Angew. Chem. Int. Ed. 2011, <i>50</i>, 4879-4883. 2. S. Kamijo, T. Hoshikawa, M. Inoue, "Photoinduced Carbamoylation of Etheral C-H Bonds Using Pentafluorophenyl Isocyanate," Tetrahedron Lett. 2011, <i>52</i>, 2885-2888. 3. M. Inoue, S. Matsuoka, "Convergent Total Synthesis of the Complex Non-Ribosomal Peptide Polytheonamide B," Israel J. Chem. 2011, <i>51</i>, 346-358.</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 0 件</p> |
| <p>会議発表 計 2 件</p> | <p>専門家向け 計 2 件 1. M. Inoue, "Total Synthesis and Biological Evaluation of the Large Non-Ribosomal Peptide Polytheonamide B," RSC-CSJ Joint Symposium-Chemical Biology, The 91st CSJ Annual Meeting, Yokohama, Japan, March 28, 2011. 2. M. Inoue, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," Perpetual Challenges in Synthetic Sciences (Special Symposium), The 131st PSJ Annual Meeting, Shizuoka, Japan, March 30, 2011.</p> <p>一般向け 計 0 件</p> |
| <p>図書 計 0 件</p> | |
| <p>産業財産権 出願・取得状況 計 0 件</p> | <p>(取得済み) 計 0 件</p> <p>(出願中) 計 0 件</p> |
| <p>Webページ (URL)</p> | <p>研究内容・発表等 http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~inoue/</p> |
| <p>国民との科学・技術対話の実施状況</p> | <p>日本化学会第91春季年会の講演企画小委員会委員として、一般市民の方々を対象とする公開講座を企画した。日本化学会第91春季年会「市民公開講座」～化学者たちの未来への挑戦～、2011年3月26日、神奈川大学</p> |
| <p>新聞・一般雑誌等掲載 計 0 件</p> | |
| <p>その他</p> | |

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成22年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

| | ①交付決定額 | ②既受領額 (前年度迄の 累計) | ③当該年度受 領額 | ④(=①-②- ③)未受領額 |
|------|-------------|------------------------|--------------|-------------------|
| 直接経費 | 130,000,000 | 0 | 71,000,000 | 59,000,000 |
| 間接経費 | 39,000,000 | 0 | 21,300,000 | 17,700,000 |
| 合計 | 169,000,000 | 0 | 92,300,000 | 76,700,000 |

2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

| | ①前年度未執 行額 | ②当該年度受 領額 | ③当該年度受 取利息等額 (未収利息を 除く) | ④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入 | ⑤当該年度 執行額 | ⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額 |
|------|--------------|--------------|----------------------------------|---------------------------|--------------|-------------------------|
| 直接経費 | 0 | 71,000,000 | 0 | 71,000,000 | 3,000,000 | 68,000,000 |
| 間接経費 | 0 | 21,300,000 | 0 | 21,300,000 | 0 | 21,300,000 |
| 合計 | 0 | 92,300,000 | 0 | 92,300,000 | 3,000,000 | 89,300,000 |

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

| | 金額 | 備考 |
|---------|-----------|-------------------------|
| 物品費 | 2,998,940 | 分子設計用PC・ソフト、冷却水循環装置、試薬等 |
| 旅費 | 1,060 | 震災による学会中止に伴う旅費のキャンセル料 |
| 謝金・人件費等 | 0 | |
| その他 | 0 | |
| 直接経費計 | 3,000,000 | |
| 間接経費計 | 0 | |
| 合計 | 3,000,000 | |

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

| 物品名 | 仕様・型・性能 等 | 数量 | 単価 (単位:円) | 金額 (単位:円) | 納入 年月日 | 設置研究機関 名 |
|-----|--------------|----|--------------|--------------|-----------|-------------|
| | | | | 0 | | |
| | | | | 0 | | |
| | | | | 0 | | |