

**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 23 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り、感覚・感情・思考などの脳の高次機能にも深くかかわる。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す。そのため、これらの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イオン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、本課題の研究基盤となる、官能基密集型天然物の全合成のための方法論・戦略の開発、ペプチド系天然物の網羅的合成・機能解析、巨大ペプチドの構造・機能相関研究を総合的に推進することを目的とした。

2. 研究の実施状況

官能基密集型天然物の全合成のための方法論・戦略の開発

ラジカル発生試薬を用いたベンジル位 C-H 結合の直接ニトロキシル化と、光を利用したラジカル分子間反応による炭素分子骨格 C-H 結合の直接シアノ化を実現した。これらの反応は、C-H 結合を直接 C-O 結合あるいは C-C 結合へと変換できる点で、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。さらに、橋頭位ラジカルを利用して、酸化度が高い部分構造を連結する方法論を開発した。本方法論は、イオンチャネル作用分子である官能基密集型天然物の網羅的・収束的全合成に極めて適した新戦略である。

ペプチド系天然物の網羅的合成・機能解析

比較的合成が容易な2種のペプチド系天然物を用いて、イオンチャネル作用・機能分子の研究の基盤となる方法論を準備した。まず、電位依存性ナトリウムチャネルの活性化作用を有するアンチラトキシンの人工類縁体の網羅的・収束的合成法を開発し、それらの細胞毒性を評価した。その際、三次元構造と毒性との関係を明らかにした。続いて、抗菌作用を有するダーミシジンの細胞膜との相互作用解析を詳細に行い、本化合物がイオンチャネルとして機能しないことを明確にした。

巨大ペプチドの構造・機能相関研究

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。我々は過去に、本分子の全合成を達成している。当該年度は、全合成によって得たポリセオナミド B の N 末端部位の選択的な構造変換を可能にし、4 個の新たな人工構造を合成した。その機能評価の結果、N 末端部位の脂溶性増加によって細胞毒性を増強できることを明らかにした。さらに、カチオン性置換基の導入によるイオンチャネル機能の抑制が観測された。以上の研究によって、巨大ペプチドの構造変換による機能制御の実現へ向けた設計指針が得られた。

3. 研究発表等

| | |
|------------------------|---|
| <p>雑誌論文 計 14 件</p> | <p>(掲載済み一査読有り) 計 10 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. K. Yamaoka, M. Inoue, M. Hirama, "A Study on Mechanisms of Toxic Actions of Ciguatoxins: Existence of Functional Relationship between CTX3C and Charged Residues of Voltage Sensors in Nav1.4 Sodium Channel," <i>Forensic Toxicol.</i> 2011, <i>29</i>, 125-131. 2. M. Ui, Y. Tanaka, T. Tsumuraya, I. Fujii, M. Inoue, M. Hirama, K. Tsumoto, "Structural and Energetic Hot-spots for the Interaction between a Ladder-like Polycyclic Ether and the Anti-ciguatoxin Antibody 10C9Fab," <i>Mol. BioSyst.</i> 2011, <i>7</i>, 793-798. 3. S. Kamijo, Y. Amaoka, M. Inoue, "Direct Oxidative Installation of Nitrooxy Group at Benzylic Positions and Its Transformation into Various Functionalities," <i>Tetrahedron Lett.</i> 2011, <i>52</i>, 4654-4657. 4. R. Goto, K. Okura, H. Sakazaki, T. Sugawara, S. Matsuoka, M. Inoue, "Synthesis and Biological Evaluation of Triazole Analogues of Antillatoxin," <i>Tetrahedron</i> 2011, <i>67</i>, 6659-6672. 5. D. Urabe, H. Yamaguchi, M. Inoue, "Application of α-Alkoxy Bridgehead Radical for Coupling of Oxygenated Carbocycles," <i>Org. Lett.</i> 2011, <i>13</i>, 4778-4781. 6. S. Kamijo, T. Hoshikawa, M. Inoue, "Photochemically-Induced Radical Transformation of C(sp³)-H Bonds to C(sp³)-CN Bonds," <i>Org. Lett.</i> 2011, <i>13</i>, 5928-5931. 7. S. Matsuoka, J. Mao, M. Inoue, "Effects of the Phosphatidylglycerol Head Group on the Binding of Short Dermcidin-Derived Peptides to the Phospholipid Membrane Surface," <i>Tetrahedron Lett.</i> 2012, <i>53</i>, 1078-1081. 8. Y. Isobe, M. Arita, S. Matsueda, R. Iwamoto, T. Fujihara, H. Nakanishi, R. Taguchi, K. Masuda, K. Sasaki, D. Urabe, M. Inoue, H. Arai, "Identification and Structure Determination of a Novel Anti-Inflammatory Mediator Resolvin E3: 17,18-Dihydroxy-Eicosapentaenoic Acid," <i>J. Biol. Chem.</i> 2012, <i>287</i>, 10525-10534. 9. D. Urabe, H. Todoroki, K. Masuda, M. Inoue, "Total Syntheses of Four Possible Stereoisomers of Resolvin E3," <i>Tetrahedron</i> 2012, <i>68</i>, 3210-3219. 10. M. Inoue, "Total Synthesis and Functional Analysis of Non-Ribosomal Peptides," <i>Chemical Record</i> 2011, <i>11</i>, 284-294. <p>(掲載済み一査読無し) 計 1 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 井上将行, 占部大介, "ラジカル反応を基軸とする複雑天然物の合成," <i>化学工業</i> 2011, <i>62</i>, 594-596 <p>(未掲載) 計 3 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. S. Kamijo, S. Yokosaka, M. Inoue, "Attachment of Carbonyl Functionalities onto Olefins via Copper-Promoted Radical Reaction of Dichloromethylcyanides," <i>Tetrahedron</i>. 2. S. Matsuoka, M. Murai, T. Yamazaki, M. Inoue, "Short Polyglutamine Peptide Forms a High-Affinity Binding Site for Thioflavin-T at the N-Terminus," <i>Org. Biomol. Chem.</i> 3. N. Shinohara, H. Itoh, S. Matsuoka, M. Inoue, "Selective Modification of the N-Terminal Structure of Polytheonamide B Significantly Changes its Cytotoxicity and Activity as an Ion Channel," <i>ChemMedChem</i>. |
| <p>会議発表 計 14 件</p> | <p>専門家向け 計 13 件 (招待講演のみ記載)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. M. Inoue, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," 2011 Gordon Research Conference on Natural Products, Bryant University, Massachusetts, USA, July 24-29, 2011. 2. M. Inoue, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," The 1st Symposium on "New Frontiers in Organic Chemistry: Towards Cleaner, Greener Chemical Processes, Beijing, China, September 1-5, 2011. 3. M. Inoue, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," School of Chemistry, ESPCI, Paris, France, September 19, 2011. 4. M. Inoue, "Total Synthesis and Biological Evaluation of the Large Non-Ribosomal Peptide Polytheonamide B," Faculty of Pharmacy, University of Strasbourg, Strasbourg, France, September 23, 2011. 5. M. Inoue, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," Faculty of Chemistry, University of Strasbourg, Strasbourg, France, September 23, 2011. 6. M. Inoue, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," Ludwig-Maximilians-Universitat Munchen, Munich, Germany, September 26, 2011. 7. M. Inoue, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," |

様式19 別紙1

| | |
|--|--|
| | <p>Technische Universität München, Munich, Germany, September 27, 2011.</p> <p>8. 井上将行, “ラジカル反応を基軸とする複雑天然物の合成,” 有機合成化学協会関東支部ミニシンポジウム, 早稲田大学, 東京, 2011年7月2日</p> <p>9. 井上将行, “ラジカル反応を基軸とする複雑天然物の合成,” 第61回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 千葉大学, 千葉, 2011年5月22日</p> <p>10. 井上将行, “ラジカル反応を基軸とする複雑天然物の合成,” 京都大学, 京都, 2011年10月5日</p> <p>11. 井上将行, “有機合成化学によるイオンチャネル機能の制御・構築,” 明治薬科大学ハイテクリサーチセンター特別講演会, 東京, 2011年10月15日</p> <p>12. 井上将行, “ラジカル反応を基軸とする複雑天然物の合成,” 東北大学, 仙台, 2012年2月10日</p> <p>13. 井上将行, “ラジカル反応を基軸とする複雑天然物の合成,” 中西シンポジウム2012, 日本化学会第92春季年会, 神奈川, 2012年3月25日</p> <p>一般向け 計1件</p> <p>1. 井上将行, “薬を創る化学,” 第6期EMPプログラム, 東京大学, 東京, 2012年1月13日</p> |
| <p>図書</p> <p>計6件</p> | <p>1. 井上将行, 佐藤隆章, “[2+2]光付加環化反応,”天然物合成で活躍した反応: 実験のコツとポイント, 化学同人, pp 62-63 (2011).</p> <p>2. 井上将行, “革新的戦略による天然物全合成,”化学のブレークスルー, 化学同人, pp 30-34 (2011).</p> <p>3. 石山備凡, 井上将行, “Michael 反応,” トップドラッグから学ぶ創薬化学, 東京化学同人, pp121-121 (2012).</p> <p>4. 占部大介, 井上将行, “オレフィンメタセシス,” トップドラッグから学ぶ創薬化学, 東京化学同人, pp128-129 (2012).</p> <p>5. 上條真, 井上将行, “Wacker 酸化,” トップドラッグから学ぶ創薬化学, 東京化学同人, pp168-168 (2012).</p> <p>6. S. Kamijo, M. Inoue, “4,4',4"-tri-tert-butyl-2,2':6',2"-terpyridine,” <i>e-EROS 2012</i>, RN01474.</p> |
| <p>産業財産権 出願・取得状 況</p> <p>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</p> <p>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>東京大学エグゼクティブ・マネジメント・プログラム(EMP)において、様々な業種の受講生に対して、分野の背景を含めた研究成果の説明を行った。日本化学会第92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・遂行した(「市民公開講座」～科学で未来をきり拓く～、2012年3月25日、慶應義塾大学)。</p> |
| <p>新聞・一般雑 誌等掲載</p> <p>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23年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されず

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 | 既返還額(前 年度迄の累 計) |
|------|-------------|------------------------|--------------|-------------------|-----------------------|
| 直接経費 | 130,000,000 | 71,000,000 | 0 | 59,000,000 | 0 |
| 間接経費 | 39,000,000 | 21,300,000 | 0 | 17,700,000 | 0 |
| 合計 | 169,000,000 | 92,300,000 | 0 | 76,700,000 | 0 |

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 | 当該年度返還 額 |
|------|--------------|--------------|----------------------------------|---------------------------|--------------|-------------------------|-------------|
| 直接経費 | 68,000,000 | 0 | 0 | 68,000,000 | 68,098,034 | -98,034 | 0 |
| 間接経費 | 21,300,000 | 0 | 0 | 21,300,000 | 21,300,000 | 0 | 0 |
| 合計 | 89,300,000 | 0 | 0 | 89,300,000 | 89,398,034 | -98,034 | 0 |

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

| | 金額 | 備考 |
|---------|------------|-------------------------------|
| 物品費 | 57,133,320 | 質量分析装置、マイクロウェーブ合成装置、試薬等 |
| 旅費 | 2,618,290 | 研究成果発表旅費(ナツツール研究所・有機金属化学討論会)等 |
| 謝金・人件費等 | 0 | |
| その他 | 8,346,424 | 質量分析装置賃貸借料、学会参加費、英文校正料等 |
| 直接経費計 | 68,098,034 | |
| 間接経費計 | 21,300,000 | |
| 合計 | 89,398,034 | |

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 |
|----------------------|--|----|--------------|--------------|-----------|-------------|
| 有機溶媒精製装置 | ニッコー・ハンセン製・Ultra Solvent Purifier 5S-TFI | 1 | 4,830,000 | 4,830,000 | 2011/4/14 | 東京大学 |
| マイクロウェーブ合成装置 | バイオタージ社製・Initiator 8 EXP | 1 | 3,129,000 | 3,129,000 | 2011/6/30 | 東京大学 |
| ガスクロマトグラフ質量分析計 | 日本電子(株)・JMS-Q1000GC 卓上GCQMS | 1 | 8,925,000 | 8,925,000 | 2011/6/30 | 東京大学 |
| ペプチド合成マイクロウェーブ固相反応装置 | 東京理化学器械社製 | 1 | 4,819,500 | 4,819,500 | 2011/7/19 | 東京大学 |
| 精密質量分析システム | 日本電子(株)・JMS-T100LP AccuTOF LC-plus | 1 | 29,925,000 | 29,925,000 | 2011/7/22 | 東京大学 |