

**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24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、チャネル機能巨大ペプチドであるポリセオナミド B を選択した。当該年度は、ラジカル反応剤を利用した新反応の開発、官能基密集型天然物の全合成における新戦略の開発、ポリセオナミド B を構造基盤とする新分子の設計・合成・機能解析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

#### ラジカル反応剤を利用した新反応の開発

ラジカル発生試薬を用いた C-H 結合の直接アルキニル化反応および直接アミノ化反応を、新たに開発した。これらの反応は、C-H 結合を直接 C-N 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。また、銅触媒存在下および触媒非存在下で進行する原子移動型ラジカル反応、および O, Se-アセタールを利用する 3 成分反応を開発した。本反応は、官能基密集型天然物の極性官能基導入に極めて適している。

#### 官能基密集型天然物の全合成における新戦略の開発

TRPV1 チャネル活性化作用を持つレジニフェラトキシンの多環状構造を、前年度に開発した橋頭位ラジカル反応を鍵とした新収束的合成戦略により構築した。また、Ca<sup>2+</sup>チャネル活性化作用を持つリアノジンのすべての環構造を有する類縁体を、橋頭位ラジカル反応を用いて合成した。さらに、リアノジン合成類縁体は、生物活性を持たないという新知見を得た。

#### ポリセオナミド B を構造基盤とする新分子の設計・合成・機能解析

チャネル機能分子であるポリセオナミド 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。我々は前年度までに、本分子の全合成と構造活性相関研究を達成している。しかしながら、ペプチドの構造変換による機能制御の実現のためには、全合成の効率が低いことが課題になっていた。そこで、本年度は、ポリセオナミド B を構造基盤として合成容易なポリセオナミドミミックを設計し、その全合成を達成した。また、ミミックがポリセオナミド B のチャネル機能・毒性発現を再現することを示した。さらに、ミミックの部分構造の網羅的合成を達成し、その生物活性評価を行った結果、チャネル機能を持たない強力な細胞毒性物質を発見した。以上の研究により、チャネル機能・毒性発現の人工制御に向けた極めて有用な情報が得られた。

## 3. 研究発表等

雑誌論文	(掲載済み一査読有り) 計 17 件
計 18 件	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. S. Matsuoka, M. Murai, T. Yamazaki, <u>M. Inoue</u>, "Short Polyglutamine Peptide Forms a High-Affinity Binding Site for Thioflavin-T at the N-Terminus," <i>Org. Biomol. Chem.</i> <b>2012</b>, <i>10</i>, 5787-5790.</li> <li>2. S. Kamijo, S. Yokosaka, <u>M. Inoue</u>, "Attachment of Carbonyl Functionalities onto Olefins via Copper-Promoted Radical Reaction of Dichloromethylcyanides," <i>Tetrahedron</i> <b>2012</b>, <i>68</i>, 5290-5296.</li> <li>3. M. Hashimoto, J. Morales, Y. Fukai, S. Suzuki, S. Takamiya, A. Tsubouchi, S. Inoue, <u>M. Inoue</u>, K. Kita, S. Harada, A. Tanaka, T. Aoki, T. Nara, "Critical Importance of the De Novo Pyrimidine Biosynthesis Pathway for <i>Trypanosoma Cruzi</i> Growth in the Mammalian Host Cell Cytoplasm," <i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i> <b>2012</b>, <i>417</i>, 1002-1006.</li> <li>4. T. Nara, M. Hashimoto, H. Hirawake, C.-W. Liao, Y. Fukai, S. Suzuki, A. Tsubouchi, J. Morales, S. Takamiya, T. Fujimura, H. Taka, R. Mineki, C.-K. Fan, D. K. Inaoka, <u>M. Inoue</u>, A. Tanaka, S. Harada, K. Kita, T. Aoki, "Molecular Interaction of the First 3 Enzymes of the De Novo Pyrimidine Biosynthetic Pathway of <i>Trypanosoma Cruzi</i>," <i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i> <b>2012</b>, <i>418</i>, 140-143.</li> <li>5. N. Shinohara, H. Itoh, S. Matsuoka, <u>M. Inoue</u>, "Selective Modification of the N-Terminal Structure of Polytheonamide B Significantly Changes its Cytotoxicity and Activity as an Ion Channel," <i>ChemMedChem</i> <b>2012</b>, <i>7</i>, 1770-1773.</li> <li>6. S. Kamijo, S. Yokosaka, <u>M. Inoue</u>, "Carbocyanation of Trisubstituted Olefins via Cu-Catalyzed Atom Transfer Radical Addition," <i>Tetrahedron Lett.</i> <b>2012</b>, <i>53</i>, 4324-4327.</li> <li>7. S. Kamijo, S. Matsumura, <u>M. Inoue</u>, "Microwave-Assisted Atom Transfer Radical Addition of Polychlorinated Compounds to Olefins without Addition of Metal Catalysts," <i>Tetrahedron Lett.</i> <b>2012</b>, <i>53</i>, 4368-4371.</li> <li>8. D. Urabe, H. Yamaguchi, A. Someya, <u>M. Inoue</u>, "Intermolecular Radical Reaction of O,Se-Acetals Generated via Seleno-Pummerer Rearrangement," <i>Org. Lett.</i> <b>2012</b>, <i>14</i>, 3842-3845.</li> <li>9. M. Iwatsu, D. Urabe, H. Todoroki, K. Masuda, <u>M. Inoue</u>, "Selective Introduction of Four Contiguous Stereocenters on the B-Ring of 4-Hydroxyzinowol," <i>Heterocycles</i> <b>2012</b>, <i>86</i>, 181-188.</li> <li>10. H. Itoh, S. Matsuoka, M. Kreir, <u>M. Inoue</u>, "Design, Synthesis and Functional Analysis of Dansylated Polytheonamide Mimic: An Artificial Peptide Ion Channel," <i>J. Am. Chem. Soc.</i> <b>2012</b>, <i>134</i>, 14011-14018.</li> <li>11. Y. Amaoka, S. Kamijo, T. Hoshikawa, M. Inoue, "Radical Amination of C(sp<sup>3</sup>)-H Bonds Using N-Hydroxyphthalimide and Dialkyl Azodicarboxylate," <i>J. Org. Chem.</i> <b>2012</b>, <i>77</i>, 9959-9969.</li> <li>12. T. Hoshikawa, S. Kamijo, <u>M. Inoue</u>, "Photochemically Induced Radical Alkynylation of C(sp<sup>3</sup>)-H Bonds," <i>Org. Biomol. Chem.</i> <b>2013</b>, <i>11</i>, 164-169.</li> <li>13. H. Itoh, M. Inoue, "Structural Permutation of Potent Cytotoxin, Polytheonamide B: Discovery of Cytotoxic Peptide with Altered Activity," <i>ACS Med. Chem.</i> <b>2013</b>, <i>4</i>, 52-56.</li> <li>14. Y. Isobe, M. Arita, R. Iwamoto, D. Urabe, H. Todoroki, K. Masuda, <u>M. Inoue</u>, H. Arai, "Stereochemical Assignment and Anti-inflammatory Properties of the Omega-3 Lipid Mediator Resolvin E3," <i>J. Biochem.</i> <b>2013</b>, <i>153</i>, 355-360.</li> <li>15. D. Urabe, M. Nagatomo, K. Hagiwara, K. Masuda, <u>M. Inoue</u>, "Symmetry-Driven Synthesis of 9-Demethyl-10,15-dideoxyryanodol," <i>Chem. Sci.</i> <b>2013</b>, <i>4</i>, 1615-1619.</li> <li>16. T. Hoshikawa, S. Yoshioka, S. Kamijo, M. Inoue, "Photoinduced Direct Cyanation of C(sp<sup>3</sup>)-H Bonds," <i>Synthesis</i> <b>2013</b>, 874-887.</li> <li>17. T. Shiba, Y. Kidoa, K. Sakamotoa, D. K. Inaoka, C. Tsuge, R. Tatsumi, G. Takahashi, E. O. Baloguna, T. Nara, T. Aoki, T. Honma, A. Tanaka, <u>M. Inoue</u>, S. Matsuoka, H. Saimoto, A. L. Moore, S. Harada, K. Kita, "Structure of the Trypanosome Cyanide-insensitive Alternative Oxidase, a Promising Drug Target," <i>Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.</i> <b>2013</b>, <i>110</i>, 4580-4585.</li> </ol> <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件 (未掲載) 計 1 件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. H. Itoh, <u>M. Inoue</u>, "Chemical Construction and Structural Permutation of Potent Cytotoxin, Polytheonamide B: Discovery of Artificial Peptides with Distinct Functions," <i>Acc. Chem. Res.</i></li> </ol>

様式19 別紙1

<p>会議発表 計 11 件</p>	<p>専門家向け 計 10 件 (招待講演のみ記載)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>M. Inoue</u>, "A Personal View on a Traditional Career Track," 3rd Anniversary of DFG Office Japan, Tokyo, Japan, April 26, 2012.</li> <li>2. <u>M. Inoue</u>, "Total Synthesis and Functional Analysis of Polytheonamide B: A Transmembrane Channel-Forming Peptide," International Workshop on Pharmacology and Pharmaceutical Sciences (University of Tokyo Meets University of Bonn), Bonn, Germany, June 11, 2012.</li> <li>3. <u>M. Inoue</u>, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," 6th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences 2012, Osaka, Japan, September 14, 2012.</li> <li>4. <u>M. Inoue</u>, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," The 22nd Symposium on Optically Active Compounds, Tokyo, Japan, October 19, 2012.</li> <li>5. <u>M. Inoue</u>, "Constructing and Deconstructing Complex Natural Products," The 1st TU-UDS Joint Symposium on Frontiers of Chemical Sciences, Tokyo, Japan, October 25, 2012.</li> <li>6. <u>M. Inoue</u>, "Total Synthesis and Biological Evaluation of the Large Non-Ribosomal Peptide Polytheonamide B," RSC-CSJ Joint Symposium-Chemical Biology, The 93rd CSJ Annual Meeting, Shiga, Japan, March 24, 2013.</li> <li>7. <u>井上将行</u>, "巨大複雑天然物の合成からはじまる科学," 第 28 回創薬セミナー, ハヶ岳ロイヤルホテル, 長野, 2012 年 7 月 25 日</li> <li>8. <u>井上将行</u>, "医薬品・医薬中間体の合成に役立つ有機合成の基礎-1," 化学技術基礎講座・製品開発に必要な有機合成化学の基礎, 東京, 2012 年 9 月 20 日</li> <li>9. <u>井上将行</u>, "ラジカル反応を基軸とする複雑天然物の合成," 「ラジカル化学のフロンティア」シンポジウム (日本化学会第 93 春季年会), 滋賀, 2013 年 3 月 22 日</li> <li>10. <u>井上将行</u>, "ラジカル反応を基軸とする複雑天然物の合成," 新しい分子構築戦略~効率的な生物活性分子の合成へ向けて~ (日本薬学会第 133 年会), 横浜, 2013 年 3 月 28 日</li> </ol> <p>一般向け 計 1 件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>井上将行</u>, "薬を創る化学," EMP プログラム, 東京大学, 東京, 2012 年 5 月 25 日, 2013 年 1 月 4 日</li> </ol>
<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  (出願中) 計 0 件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>研究内容・発表等 <a href="http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~inoue/">http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~inoue/</a></p>
<p>国民との科 学・技術対話 の実施状況</p>	<p>一般の人が理解しやすい QA 方式で作成した広報用ポスターを、以下の国民の目に触れやすい場で公開し、好評を得た[オープンキャンパス(2012 年 8 月 7 日)・東京大学附属病院ロビー(2012 年 9 月 28 日~10 月 4 日)文京シビックセンター(2013 年 1 月 16, 17 日)・第 11 回東京大学ホームカミングデイ(2012 年 10 月 20 日)]。</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 2 回(2012 年 5 月 25 日, 2013 年 1 月 4 日)行った。</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24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せん

## 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	29,250,000	29,750,000	0
間接経費	39,000,000	21,300,000	8,775,000	8,925,000	0
合計	169,000,000	92,300,000	38,025,000	38,675,000	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	-98,034	29,250,000	0	29,151,966	26,621,797	2,530,169	0
間接経費	0	8,775,000	0	8,775,000	4,387,500	4,387,500	0
合計	-98,034	38,025,000	0	37,926,966	31,009,297	6,917,669	0

## 3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	17,673,239	試薬・溶媒類、ガラス器具類、HPLC消耗品等
旅費	371,000	研究成果発表旅費(日本化学会、武田財団シンポジウム等)
謝金・人件費等	0	
その他	8,577,558	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	26,621,797	
間接経費計	4,387,500	
合計	31,009,297	

## 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		