

**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 25 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、ラジカル反応を利用した新反応・戦略の開発、官能基密集型天然物の全合成、官能基密集型天然物・巨大ペプチド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

ラジカル反応を利用した新反応・戦略の開発

ラジカル発生試薬を用いた C-H 結合の直接フッ素化反応および直接ピリジニル化反応を、新たに開発した。前者は、C-H 結合を直接 C-F 結合へと変換でき、官能基密集型天然物や医薬分子の高機能化に極めて有用であり、後者のピリジン導入は医薬分子の合成を革新しうる重要な反応である。また、O,Te-アセタールを利用するラジカル一極性交差型の 3 成分反応を実現した。本反応は、官能基密集型天然物の収束的全合成を単純化・短縮化し、合成論理を高度一般化する。

官能基密集型天然物・巨大ペプチドの全合成

合成困難な官能基密集型天然物の代表例であるリアノールの全合成を、橋頭位ラジカル反応を鍵反応として用い達成した。また、トウセンダニンと類似したステロイド骨格を有する 19-ヒドロキシサルメントゲニンの全合成に世界で初めて成功した。本全合成においても、ラジカル反応を鍵反応として用い、収束的合成法によるステロイド骨格の構築を実現した。さらに、細胞毒性分子ヤクアミド A の全合成に世界に先駆けて成功した。ここでは、ポリセオナミド B の全合成によって得た知見を最大限に利用し、新収束的反応を開発・応用した。以上により、これら天然物の生物活性発現機構研究を可能にした。

官能基密集型天然物・巨大ペプチド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、ポリセオナミド B を構造基盤として蛍光置換基であるダンシル基を有する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。本年度は、ミミックの N 末端構造の変換により、より強力な細胞毒性物質を創製した。また、抗ダンシル抗体を用いたチャネル機能・毒性の人工制御法を開発した。さらに、チャネル作用分子であるアンチラトキシンを構造基盤とする光応答性人工分子を創製し、光による毒性制御を可能とした。以上のように、チャネル機能の人工制御に関する重要成果を得た。

3. 研究発表等

雑誌論文	(掲載済み一査読有り) 計 18 件
計 19 件	<ol style="list-style-type: none"> 1. T. Tabuchi, D. Urabe, <u>M. Inoue</u>, "Asymmetric Synthesis of Highly Functionalized Bicyclo[3.2.2]nonene Derivative," <i>Beilstein J. Org. Chem.</i> 2013, 9, 655-663. 2. K. Murai, S. Katoh, D. Urabe, <u>M. Inoue</u>, "A Radical-Based Approach for the Construction of the Tetracyclic Structure of Resiniferatoxin," <i>Chem. Sci.</i> 2013, 4, 2364-2368. 3. T. Kuranaga, Y. Sesoko, K. Sakata, N. Maeda, A. Hayata, <u>M. Inoue</u>, "Total Synthesis and Complete Structural Assignment of Yaku'amide A," <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2013, 135, 5467-5474. 4. K. Mukai, D. Urabe, S. Kasuya, N. Aoki, <u>M. Inoue</u>, "A Convergent Total Synthesis of 19-Hydroxysarmentogenin," <i>Angew. Chem. Int. Ed.</i> 2013, 52, 5300-5304. 5. Y. Amaoka, M. Nagatomo, <u>M. Inoue</u>, "Metal-Free Fluorination of C(sp³)-H Bonds Using a Catalytic N-Oxyl Radical," <i>Org. Lett.</i> 2013, 15, 2160-2163. 6. T. Hoshikawa, <u>M. Inoue</u>, "Photoinduced Direct 4-Pyridination of C(sp³)-H Bonds," <i>Chem. Sci.</i> 2013, 4, 3118-3123. 7. K. Sakata, D. Urabe, <u>M. Inoue</u>, "Preparation and Palladium-Mediated Cross-Coupling of α-Benzoyloxyalkylzinc Bromides," <i>Tetrahedron Lett.</i> 2013, 54, 4189-4192. 8. K. Okura, S. Matsuoka, <u>M. Inoue</u>, "The bulky Side Chain of Antillatoxin Is Important for Potent Toxicity: Rational Design of Photoresponsive Cytotoxins Based on SAR Studies," <i>Chem. Commun.</i> 2013, 49, 8024-8026. 9. K. Okura, <u>M. Inoue</u>, "The Orientation of the Terminal <i>t</i>Bu Group of Antillatoxin is Important for Potent Toxicity: Design, Synthesis and Biological Evaluation of Conformationally Restricted Analogues of Antillatoxin," <i>Asian J. Org. Chem.</i> 2013, 2, 650-653. 10. T. Ishiyama, D. Urabe, H. Fujisawa, <u>M. Inoue</u>, "Concise Synthesis of the Multiply Oxygenated ABC-Ring System of the Dihydro-β-agarofurans," <i>Org. Lett.</i> 2013, 15, 4488-4491. 11. D. Kamimura, D. Urabe, M. Nagatomo, <u>M. Inoue</u>, "Et₃B-Mediated Radical-polar Crossover Reaction for Single-step Coupling of O,T_e-Acetal, α,β-Unsaturated Ketones and Aldehydes/Ketones," <i>Org. Lett.</i> 2013, 15, 5122-5125. 12. H. Itoh, S. Matsutaka, T. Kuranaga, <u>M. Inoue</u>, "Control of the Cytotoxicity of Dansylated Polytheonamide Mimic, an Artificial Peptide Ion Channel, by Modification of the N-Terminal Structure," <i>Tetrahedron Lett.</i> 2014, 55, 728-731. 13. H. Itoh, <u>M. Inoue</u>, "Antibody-Mediated Functional Control of Dansylated Polytheonamide Mimic," <i>Chem. Commun.</i> 2014, 50, 939-941. 14. T. Kubota, M. Arita, Y. Isobe, R. Iwamoto, T. Goto, T. Yoshioka, D. Urabe, <u>M. Inoue</u>, H. Arai, "Eicosapentaenoic Acid Is Converted via ω-3 Epoxygenation to the Anti-inflammatory Metabolite 12-Hydroxy-17,18-epoxyeicosatetraenoic acid," <i>FASEB J.</i> 2014, 28, 586-593. 15. M. Nagatomo, M. Koshimizu, K. Masuda, T. Tabuchi, D. Urabe, <u>M. Inoue</u>, "Total Synthesis of Ryanodol," <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2014, 136, 5916-5919. 16. 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> 2013, 46, 1567-1578. 17. T. Kuranaga, Y. Sesoko, <u>M. Inoue</u>, "Cu-mediated enamide formation in the total synthesis of complex peptide natural products," <i>Nat. Prod. Rep.</i> 2014, 31, 514-532. 18. <u>M. Inoue</u>, "Chemical Construction and Structural Permutation of Neurotoxic Natural Product, Antillatoxin: Importance of the Three-Dimensional Structure of the Bulky Side Chain," <i>Proc. Jpn. Acad., Ser. B</i> 2014, 90, 56-66. <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"> 1. K. Hagiwara, D. Urabe, <u>M. Inoue</u>, "Studies in Symmetry-Driven Synthesis of Ryanodol: Application of Nucleophilic Alkynylation for Regio- and Stereoselective Desymmetrization," <i>Tetrahedron Lett.</i>

様式19 別紙1

会議発表 計 8 件	<p>専門家向け 計 6 件 (招待講演のみ記載)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>M. Inoue</u>, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," 15th Asian Chemical Congress, Sentosa, Singapore, August 22, 2013. 2. <u>M. Inoue</u>, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," The 24th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress, Shanghai, China, September 11, 2013. 3. <u>M. Inoue</u>, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," The 16th Japan-Korea Seminar on Organic Chemistry, Sendai, Japan, September 28, 2013. 4. <u>井上 将行</u>, "ペプチド系天然物の全合成・構造制御・機能創製," 新学術領域研究「天然物ケミカルバイオロジー～分子標的と活性制御～」第 4 回公開シンポジウム, つくば, 2013 年 5 月 29 日 5. <u>井上 将行</u>, "ラジカル反応の活用による複雑分子構築の単純化," 有機合成化学講習会, 東京, 2013 年 6 月 19 日 6. <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, 2013 年 10 月 10 日 <p>一般向け 計 2 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 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, 2013 年 5 月 17 日, 2014 年 1 月 24 日
図 書 計 3 件	<ol style="list-style-type: none"> 1. M. Inoue, D. Urabe, "Symmetry-Driven Total Synthesis of Merrilactone A and Resolvin E2," Strategy and Tactics in Organic Synthesis 2013, 9, 149-175. 2. <u>井上 将行</u>, "失敗をオリジナリティーにつなげる戦略," 東大エグゼクティブ・マネジメント デザインする思考力 (東大 EMP 横山禎徳 編), 東京大学出版, pp 205-242 (2014) ISBN978-4-13-043052-4 . 3. T. Hoshikawa, M. Nagatomo, M. Inoue, "Pentafluorophenyl Isocyanate," e-EROS 2013, RN01621.
産業財産権 出願・取得状況 計 1 件	<p>(取得済み) 計 0 件</p> <p>(出願中) 計 1 件(国内) 出願番号: 特願 2013-098834 発明の名称: 固相レジンをを用いた環状ペプチド化合物の製造方法 発明者: 関水 和久、井上 将行、倉永 健史 出願人: 国立大学法人東京大学 出願日: 2013/05/08</p>
Webページ (URL)	<p>研究内容・発表等 http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~inoue/</p>
国民との科学・技術対話の実施状況	<p>日本化学会第 95 春季年会の講演企画小委員会 委員長として、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～、2014 年 3 月 30 日、名古屋大学、参加者数 100 名)。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 回行った(参加者数 25 名)。</p>
新聞・一般雑誌等掲載 計 0 件	
その他	

4. その他特記事項

有機合成化学の新しい方法論の開拓で顕著な業績を上げた若手研究者(45 歳以下)を国際的視野に立って表彰する賞である **2014 年度 Mukaiyama Award** を受賞した。

実施状況報告書(平成25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	100,250,000	29,750,000	0	0
間接経費	39,000,000	30,075,000	8,925,000	0	0
合計	169,000,000	130,325,000	38,675,000	0	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	2,530,169	29,750,000	0	32,280,169	32,280,169	0	0
間接経費	4,387,500	8,925,000	0	13,312,500	13,312,500	0	0
合計	6,917,669	38,675,000	0	45,592,669	45,592,669	0	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	25,878,707	超高速クロマトグラフ多波長検出システム、マイクロ天秤等
旅費	1,274,480	研究成果発表旅費(日本薬学会年会)等
謝金・人件費等	108,000	講演謝金
その他	5,018,982	英文校正、質量分析装置修理等
直接経費計	32,280,169	
間接経費計	13,312,500	
合計	45,592,669	

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
分子設計ソフト ウェア(消耗品)	MA-MO313 -I1型	1	625,000	625,000	2013/5/9	東京大学
光反応装置	YMCテクノス Key-Chem	1	1,701,971	1,701,971	2013/10/7	東京大学
ハイパフォーマンス	HPC3000-X	1	830,550	830,550	2014/1/20	東京大学
極低温反応装置	UCR-150N	1	740,250	740,250	2013/10/25	東京大学
超高速クロマトグ ラフ	X-LC3000	1	6,675,900	6,675,900	2014/2/28	東京大学
マイクロ天秤	メトラートレド XP26V	1	1,706,250	1,706,250	2014/2/27	東京大学