

**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)
実績報告書**

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. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	130,000,000	130,000,000	0	130,000,000	130,000,000	0	
間接経費	39,000,000	39,000,000	0	39,000,000	39,000,000	0	
合計	169,000,000	169,000,000	0	169,000,000	169,000,000	0	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	2,998,940	57,133,320	17,673,239	25,878,707	103,684,206
旅費	1,060	2,618,290	371,000	1,274,480	4,264,830
謝金・人件費等	0	0	0	108,000	108,000
その他	0	8,346,424	8,577,558	5,018,982	21,942,964
直接経費計	3,000,000	68,098,034	26,621,797	32,280,169	130,000,000
間接経費計	0	21,300,000	4,387,500	13,312,500	39,000,000
合計	3,000,000	89,398,034	31,009,297	45,592,669	169,000,000

4. 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	1	4,830,000	4,830,000	2011/4/4	東京大学
ガスクロマトグラフ質量分析計	日本電子 JMS-Q1000GC	1	8,925,000	8,925,000	2011/6/30	東京大学
マイクロウェーブ合成装置	ハイオタージ Initiator8 nonEXP	1	3,129,000	3,129,000	2011/7/1	東京大学
ペプチド合成マイクロウェーブ固相反応装置	東京理化工機 NWS-1000	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 JMS-T100LP	1	29,925,000	29,925,000	2011/7/22	東京大学
高精度飛行時間型質量分析装置	日立キャピタル	1	12,746,160	12,746,160	2013/4/1	東京大学
分子設計ソフトウェア(消耗品)	MA-M0313-I 1型	1	625,000	625,000	2013/5/9	東京大学
光反応装置KeyChem-Lumino	YMCテクノス	1	1,701,971	1,701,971	2013/8/8	東京大学
ハイパフォーマンスコンピュータ	HPC3000-X	1	830,550	830,550	2014/1/20	東京大学
極低温反応装置	UCR-450N	1	740,250	740,250	2014/2/7	東京大学
超高速クロマトグラフ質量分析システム	X-LC3000	1	6,675,900	6,675,900	2014/2/7	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

5. 研究成果の概要

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、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。イオンチャネルに作用する有機分子の多くは薬効を示す。本研究では、有機化学の革新的な基盤技術を開発し、これまで不可能であったイオンチャネルに関与する様々な有機分子の化学合成を実現した。さらに、得られた人工分子群を活用し、イオンチャネル機能の新たな人工制御法を開発した。全般的に本研究は、創薬の新たな基盤分子を化学的に提供し、生物機能の理解を深める情報を創出した。そのため、イオンチャネルが関わる疾患の解決へとつながる波及効果の大きいライフ・イノベーション研究である。

課題番号	LR009
------	-------

**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)
研究成果報告書**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名 (下段英語表記)	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
	Total Syntheses and New Biological Applications of Natural Products with Ion Channel Modulating and Forming Activities
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	東京大学・大学院薬学系研究科・教授
	The University of Tokyo, Graduate School of Pharmaceutical Sciences
氏名 (下段英語表記)	井上 将行
	Masayuki Inoue

研究成果の概要

(和文):

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、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。イオンチャネルに作用する有機分子の多くは薬効を示す。本研究では、有機化学の革新的な基盤技術を開発し、これまで不可能であったイオンチャネルに関与する様々な有機分子の化学合成を実現した。さらに、得られた人工分子群を活用し、イオンチャネル機能の新たな人工制御法を開発した。全般的に本研究は、創薬の新たな基盤分子を化学的に提供し、生物機能の理解を深める情報を創出した。そのため、イオンチャネルが関わる疾患の解決へとつながる波及効果の大きいライフ・イノベーション研究である。

(英文):

Ion channel proteins are the key components in the intricate network of biological systems, and control our sensation, emotions, thought and movement. A number of naturally occurring compounds have ion channel modulating and forming activities. In this research, we developed new and efficient synthetic methodologies and strategies for the synthesis of natural products with ion channel modulating and forming activities. We then applied the synthetic natural products and newly designed analogues for artificial control of the ion channel functions. Through this research, a series of the compounds with new activities

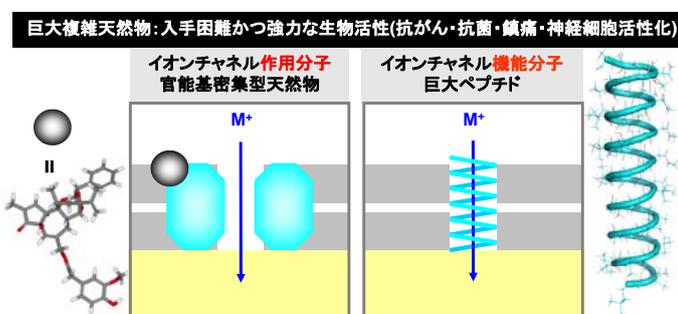
were generated, and the new information on the ion channels was obtained. Therefore, the results obtained in this life-innovation research would be useful for development of pharmaceuticals to treat ion channel-related diseases in the future.

1. 執行金額 169,000,000 円
(うち、直接経費 130,000,000 円、 間接経費 39,000,000 円)
2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

3. 研究目的

生命現象の根幹をなすタンパク質であるイオンチャネルは、内因性リガンドあるいは電氣的刺激により閉状態から開状態となり、特定の無機イオンを選択的に透過させる。また、イオンチャネルには数多くの種類が存在し、その発現部位と機能の差は、脳の高次神経機能(感覚・感情・思考・動作など)の統御に深くかかわる。チャネルを作用点とする生物活性天然有機化合物は

図 1



数多く知られ、特定のチャネルを精密に機能制御し、結果として強力な毒性や薬効を示す。一方、天然物の中には、チャネルの機能を持つものが極少数知られている。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発展的なイオンチャネル研究を計画した(図 1)。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(リアノジン(Ca²⁺チャネル活性化)、トウセンダニン(電位依存性 Ca²⁺チャネル活性化)、レジニフェラトキシン(TRPV1チャネル活性化)など)と、チャネル機能分子である巨大ペプチド(ポリセオナミド B)を選択した。官能基密集型天然物は、分子内に多数の水素結合ドナー・アクセプターを有するため、一般的な天然物では実現不可能な、強力かつ選択的なチャネルの表面認識や機能制御を可能にする。そのため、チャネルの新しい制御法を開発するための基盤分子としての優位性が極めて高い。一方巨大ペプチドは、チャネルの動的構造・機能研究の基盤分子として最適である。

有機合成的視点から見ると、これら天然物の全合成と機能分子としての応用には、現代科学が解くべき大きな課題がある。反応と全合成戦略の急激な進歩により、分子量数百以下の分子の合成方法論は確立されている。一方、巨大複雑天然物の全合成に必要な工程数は、実践的供給可能な範囲をしばしば超える。そのためまず本研究では、巨大天然物の全合成の超効率化のための独創的反応・方法論を確立し、現在ある合成論理を進化させ高度一般化する。さらに、巨大天然物が本来持たない機能を合成化学的に付与し、イオンチャネルの新しい解析法と時間・空間・環境的制御法の開発を目指す。具体的には、以下の研究テーマを設定した。

- (1)官能基密集型天然物の全合成のための新方法論・新戦略の開発
- (2)官能基密集型天然物の全合成
- (3)巨大ペプチドの網羅的合成・機能解析
- (4)環境応答型チャネルおよび選択的細胞毒性物質の創製

4. 研究計画・方法

本研究は、強力な生物活性を有する巨大複雑天然物の構造と機能をモチーフとした、有機化学からはじまるライフ・イノベーション基礎研究である。多角的かつ総合的に研究を推進するため、研究目的記載のテーマ(1), (2), (3)および(4)を同時並行して遂行する。

(1) 天然物の全合成における課題を統一的に解決するために、ラジカル中間体を活用する独創的反応・方法・戦略を開発する。すなわち、ラジカル発生試薬による直接 C-H 結合官能基化反応および橋頭位ラジカルを利用した収束的戦略である。

(2) (1)で開発する新収束的戦略と、新反応を創造的に組み合わせることによって、全合成が事実上不可能であった官能基密集型天然物の効率的な全合成を実現する。新合成戦略によって、チャネル作用分子の誘導體群の統一的・網羅的全合成を可能にする。

(3) チャネル作用分子・機能分子について、原子レベルでの構造・機能相関を明らかにし、新たなチャネル作用分子の開発、チャネル機能分子の人工設計などに重要知見を得る。

(4) チャネル作用分子・機能分子の構造を基盤として、人工的に機能を ON/OFF できる新規かつ独創的な機能分子を創製し、いままでは実現不可能だった外部刺激(光・電位・リガンド)などによる生物活性の時間・空間・環境的制御を可能にする。

5. 研究成果・波及効果

最先端の化学的方法によるイオンチャネル作用分子・機能分子の全合成と機能評価を組み合わせ、有機化学研究とチャネル研究を総合的に展開してきた。現在までに、50 報の学術論文を出版し、当初の計画以上の達成をした。

(1)官能基密集型天然物の全合成のための新方法論・新戦略の開発

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。その結果、C-H 結合の直接カルバモイル化(図 2, 1→2)、直接シアノ化(3)、直接アルキニル化(4)および直接ピリジニル化反応(5)の4種の新規反応の開発に成功した。これらの反応は、炭素骨格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や医薬分子の合成を革新しうる。次に、ラジカル発生試薬を用いたC-H結合の直接ニトロキシル化(1→6)、直接アミノ化(7)および直接フッ素化反応(8)の3種の新規反応の開発に成功した。これらの反応は、C-H結合を直接C-O、C-Nおよび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極性官能基化に極めて有用である。さらに、橋頭位ラジカルを利用して酸化度が高い3つの部分構造を連結する2種類の方法論(9→12, 13→15)を開発した。本方法論は、官能基密集型天然物の収束的全合成に適した新戦略である。

全体的に、研究テーマ(1)では、官能基密集型天然物の合成の単純化に寄与し、現在の有機分子構築法よりも圧倒的な優位性を有する、先進的方法論を具現化した。

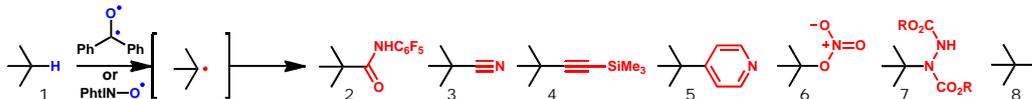
(2)官能基密集型天然物の全合成

研究テーマ(1)での開発した新収束的合成戦略を利用して、いままで極めて合成が困難だった官能基密集型天然物の分子構造の構築を格段に容易にした。まず、リアノジン(Ca²⁺チャネル活性化作用)の人工類縁体である9-デメチル-10,15-ジデオキシリアノール(図 2, 17)を橋頭位ラジカル反応を用いて合成し、17が生物活性を持たないという新知見を得た。さらに、リアノジンのテルペン部位であり、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(18)の全合成に成功した。続いて、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(19)および4-ヒドロキシジノウオール(20)の全合成にも世界で初めて成功した。19の全合成においては、ラジカル反応を鍵反応とした収束的合成法によるステロイド骨格の構築を実現した。

その他にも、様々な複雑炭素骨格の効率的合成方法を確立した。例えば、新収束的戦略を応用し、TRPV1チャネル活性化作用を持つレジニフェラトキシン骨格(16)を、極めて効率的に構築した。また、抗炎症作用を有するレゾルビン E3 (21)の収束的全合成を達成し、未知であるこれら酸化脂質の生物活性発現機構研究を可能にした。

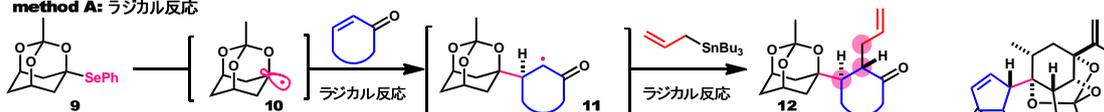
図 2

ラジカル発生試薬によるC-H直接官能基化

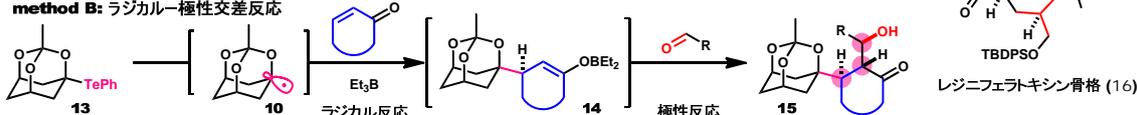


橋頭位ラジカルによる3成分連続反応

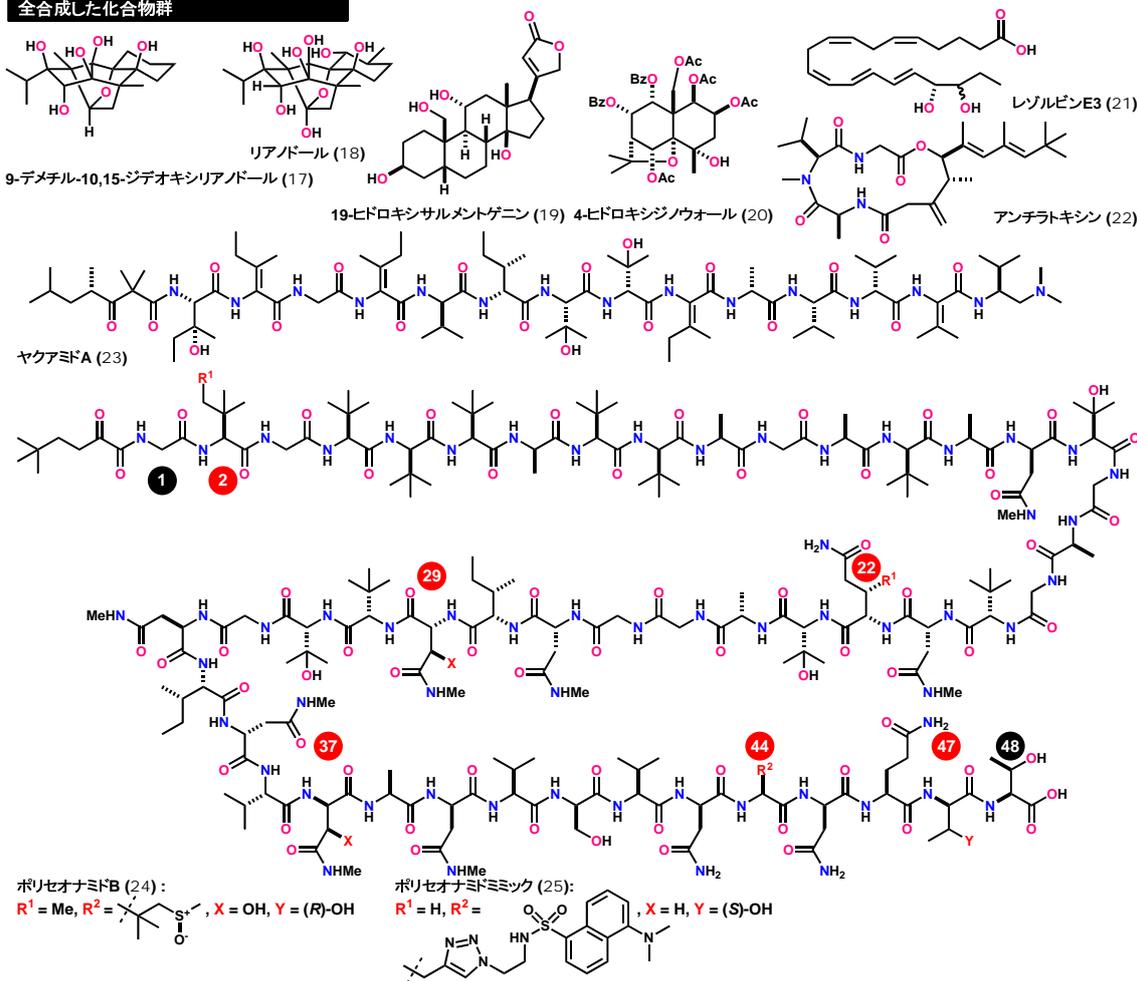
method A: ラジカル反応



method B: ラジカル-極性交差反応



全合成した化合物群



研究テーマ(2)での複雑分子構築法は、極めて独創性が高く、先進性に富むだけでなく、いままで極めて合成が困難だった新たな分子群の創出を可能にした。すなわち、天然物だけではなく、その構造を基盤とした新たな天然物を凌駕する機能をもつ分子創出へと有効に利用できるため、今まで合成的効率の低さから利用不可能だった分子を生物学的プローブや医薬として応用できる。将来的にこれらのチャンネル研究試薬は、チャンネルの構造と機能の一般原理の解明や、脳の高

次機能の解明に寄与する。

(3)巨大ペプチドの網羅的合成・機能解析

チャンネル形成分子であるポリセオナミド B (図 2, 24)は、現在までに知られるペプチド系天然物の中で、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ている。そこで全合成戦略を応用し、9 種の様々なペプチド長を持つ新たな部分構造を合成した。詳細な機能評価の結果、24 よりも 10,000 倍以上活性は弱いものの、9 種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、チャンネル形成には 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。このように、24 の構造を基盤とした、新たな膜破壊分子およびチャンネル形成分子の設計指針が得られた。

続いて、全合成によって得た 24 の N 末端部位の選択的な構造変換を可能にし、4 種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チャン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チャンネル制御を可能にした。

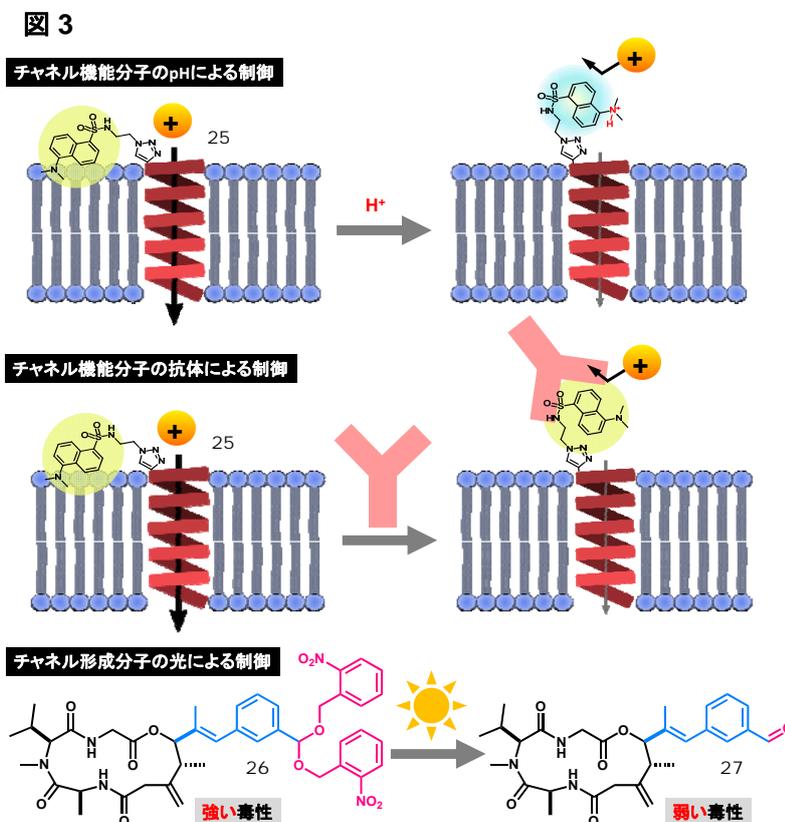
ペプチドの構造変換による機能制御の実現のためには、ポリセオナミド B (24)の全合成の効率が低いことが課題になっていた。そこで、24 を構造基盤として合成容易なポリセオナミドミミック (25)を設計し、その全合成を達成した。また、25 が 24 のチャンネル機能・毒性発現を再現することを示した。25 の合成の実現は、その部分構造の網羅的合成を可能にした。部分構造の生物活性評価を行った結果、チャンネル機能を持たない強力な細胞毒性物質を発見した。

2009 年に単離・構造決定がなされた、細胞毒性分子ヤクアミド A (23)の全合成に世界に先駆けて成功した。本全合成では、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ただけでなく、新収束的反応を開発・応用した。本全合成により、未知であるヤクアミド A の生物活性発現機構研究を可能にした。

以上のように、24 および 25 の合成と構造・機能解析によって、チャンネルのイオン透過能の制御および細胞毒性の制御の分子設計に関する初めての知見が得られた。これらは創薬化学における新たな生物活性分子創出法に、多大な影響を与える。また、得られる化合物群は、抗癌剤などのリード化合物となりうる。

(4)環境応答型チャンネルおよび選択的細胞毒性物質の創製

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(図 3, 25)は、天然物にはない pH 依存的なイオン透過能を有することを初めて明らかにした。ま



た、外部からの抗ダンシル抗体の添加によって、イオン透過能を低下させられることを実現した。すなわち、ポリセオナミド B を構造基盤とした、pH 応答性チャンネルおよびリガンド応答性チャンネルを創製し、チャンネル機能・毒性の人工制御法を開発した。

さらに、全合成に成功しているチャンネル機能分子アンチラトキシン(図 2, 22, 電位依存性 Na^+ チャンネル活性化)の詳細な構造機能相関研究を遂行した。その情報を基に、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(図 3, 26→27)を可能とした。

以上のようなチャンネル作用・機能分子の飛躍的な高機能化は、いままで達成例がなく、特異かつ重要な生物活性をもつ巨大複雑天然物の存在とその精密な設計、物理化学的な情報、化学的構築が伴ってはじめて実現可能となった総合科学的研究であり、優位性・斬新性・独創性は疑う余地はない。

全体的に、本研究成果は、科学・技術によるライフ・イノベーションの推進という本プログラムの目的に合致している。天然物の全合成は、新たな医薬創出へと直接つながる。革新的有機分子構築法の開発は、新しい医薬品・農薬・有機材料の合成の可能性を広げる。さらに、革新的生物活性分子の創出は、新たな臨床に価値ある薬の創製・高次神経機能・脳機能の理解を深める。全般的には、国民生活における重要疾患に対する課題解決の基礎研究となるはずであり、将来的には、薬学・医学・生物学などの広範な科学技術・公衆衛生分野に極めて大きな影響を与える。

6. 研究発表等

雑誌論文 計 50 件	<p>(掲載済み一査読有り) 計 48 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. S. Matsuoka, N. Shinohara, T. Takahashi, M. Iida, <u>M. Inoue</u>, "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, <u>M. Inoue</u>, "Photoinduced Carbamoylation of Ethereal 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. 4. K. Yamaoka, <u>M. Inoue</u>, 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," Forensic Toxicol. 2011, <i>29</i>, 125-131. 5. M. Ui, Y. Tanaka, T. Tsumuraya, I. Fujii, <u>M. Inoue</u>, M. Hirama, K. Tsumoto, "Structural and Energetic Hot-spots for the Interaction between a Ladder-like Polycyclic Ether and the Anti-ciguatoxin Antibody 10C9Fab," Mol. Biosyst. 2011, <i>7</i>, 793-798. 6. S. Kamijo, Y. Amaoka, <u>M. Inoue</u>, "Direct Oxidative Installation of Nitrooxy Group at Benzylic Positions and Its Transformation into Various Functionalities," Tetrahedron Lett. 2011, <i>52</i>, 4654-4657. 7. R. Goto, K. Okura, H. Sakazaki, T. Sugawara, S. Matsuoka, <u>M. Inoue</u>, "Synthesis and Biological Evaluation of Triazole Analogues of Antillatoxin," Tetrahedron 2011, <i>67</i>, 6659-6672. 8. D. Urabe, H. Yamaguchi, <u>M. Inoue</u>, "Application of α-Alkoxy Bridgehead Radical for Coupling of Oxygenated Carbocycles," Org. Lett. 2011, <i>13</i>, 4778-4781. 9. S. Kamijo, T. Hoshikawa, <u>M. Inoue</u>, "Photochemically-Induced Radical Transformation of C(sp³)-H Bonds to C(sp³)-CN Bonds," Org. Lett. 2011, <i>13</i>, 5928-5931. 10. S. Matsuoka, J. Mao, <u>M. Inoue</u>, "Effects of the Phosphatidylglycerol Head Group on the Binding of Short Dermcidin-Derived Peptides to the Phospholipid Membrane Surface," Tetrahedron Lett. 2012, <i>53</i>, 1078-1081. 11. Y. Isobe, M. Arita, S. Matsueda, R. Iwamoto, T. Fujihara, H. Nakanishi, R. Taguchi, K. Masuda, K. Sasaki, D. Urabe, <u>M. Inoue</u>, H. Arai, "Identification and Structure Determination of a Novel Anti-Inflammatory Mediator Resolvin E3: 17,18-Dihydroxy-Eicosapentaenoic Acid," J. Biol. Chem. 2012, <i>287</i>, 10525-10534. 12. D. Urabe, H. Todoroki, K. Masuda, <u>M. Inoue</u>, "Total Syntheses of Four Possible Stereoisomers of Resolvin E3," Tetrahedron 2012, <i>68</i>, 3210-3219. 13. <u>M. Inoue</u>, "Total Synthesis and Functional Analysis of Non-Ribosomal Peptides," Chemical Record 2011, <i>11</i>, 284-294. 14. 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," Org. Biomol. Chem. 2012, <i>10</i>, 5787-5790. 15. S. Kamijo, S. Yokosaka, <u>M. Inoue</u>, "Attachment of Carbonyl Functionalities onto Olefins via Copper-Promoted Radical Reaction of Dichloromethylcyanides," Tetrahedron 2012, <i>68</i>, 5290-5296. 16. 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," Biochem. Biophys. Res. Commun. 2012, <i>417</i>, 1002-1006. 17. 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 *Trypanosoma Cruzi*," **Biochem. Biophys. Res. Commun.** **2012**, *418*, 140-143.
18. 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," **ChemMedChem** **2012**, *7*, 1770-1773.
19. S. Kamijo, S. Yokosaka, M. Inoue, "Carbocyanation of Trisubstituted Olefins via Cu-Catalyzed Atom Transfer Radical Addition," **Tetrahedron Lett.** **2012**, *53*, 4324-4327.
20. S. Kamijo, S. Matsumura, M. Inoue, "Microwave-Assisted Atom Transfer Radical Addition of Polychlorinated Compounds to Olefins without Addition of Metal Catalysts," **Tetrahedron Lett.** **2012**, *53*, 4368-4371.
21. D. Urabe, H. Yamaguchi, A. Someya, M. Inoue, "Intermolecular Radical Reaction of O,Se-Acetals Generated via Seleno-Pummerer Rearrangement," **Org. Lett.** **2012**, *14*, 3842-3845.
22. M. Iwatsu, D. Urabe, H. Todoroki, K. Masuda, M. Inoue, "Selective Introduction of Four Contiguous Stereocenters on the B-Ring of 4-Hydroxyzizanol," **Heterocycles** **2012**, *86*, 181-188.
23. H. Itoh, S. Matsuoka, M. Kreir, M. Inoue, "Design, Synthesis and Functional Analysis of Dansylated Polytheonamide Mimic: An Artificial Peptide Ion Channel," **J. Am. Chem. Soc.** **2012**, *134*, 14011-14018.
24. Y. Amaoka, S. Kamijo, T. Hoshikawa, M. Inoue, "Radical Amination of C(sp³)-H Bonds Using N-Hydroxyphthalimide and Dialkyl Azodicarboxylate," **J. Org. Chem.** **2012**, *77*, 9959-9969.
25. T. Hoshikawa, S. Kamijo, M. Inoue, "Photochemically Induced Radical Alkynylation of C(sp³)-H Bonds," **Org. Biomol. Chem.** **2013**, *11*, 164-169.
26. H. Itoh, M. Inoue, "Structural Permutation of Potent Cytotoxin, Polytheonamide B: Discovery of Cytotoxic Peptide with Altered Activity," **ACS Med. Chem.** **2013**, *4*, 52-56.
27. Y. Isobe, M. Arita, R. Iwamoto, D. Urabe, H. Todoroki, K. Masuda, M. Inoue, H. Arai, "Stereochemical Assignment and Anti-inflammatory Properties of the Omega-3 Lipid Mediator Resolvin E3," **J. Biochem.** **2013**, *153*, 355-360.
28. D. Urabe, M. Nagatomo, K. Hagiwara, K. Masuda, M. Inoue, "Symmetry-Driven Synthesis of 9-Demethyl-10,15-dideoxyryanodol," **Chem. Sci.** **2013**, *4*, 1615-1619.
29. T. Hoshikawa, S. Yoshioka, S. Kamijo, M. Inoue, "Photoinduced Direct Cyanation of C(sp³)-H Bonds," **Synthesis** **2013**, 874-887.
30. 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, M. Inoue, S. Matsuoka, H. Saimoto, A. L. Moore, S. Harada, K. Kita, "Structure of the Trypanosome Cyanide-insensitive Alternative Oxidase, a Promising Drug Target," **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.** **2013**, *110*, 4580-4585.
31. T. Tabuchi, D. Urabe, M. Inoue, "Asymmetric Synthesis of Highly Functionalized Bicyclo[3.2.2]nonene Derivative," **Beilstein J. Org. Chem.** **2013**, *9*, 655-663.
32. K. Murai, S. Katoh, D. Urabe, M. Inoue, "A Radical-Based Approach for the Construction of the Tetracyclic Structure of Resiniferatoxin," **Chem. Sci.** **2013**, *4*, 2364-2368.
33. T. Kuranaga, Y. Sesoko, K. Sakata, N. Maeda, A. Hayata, M. Inoue, "Total Synthesis and Complete Structural Assignment of Yaku'amide A," **J. Am. Chem. Soc.** **2013**, *135*, 5467-5474.
34. K. Mukai, D. Urabe, S. Kasuya, N. Aoki, M. Inoue, "A Convergent Total Synthesis of 19-Hydroxysarmentogenin," **Angew. Chem. Int. Ed.** **2013**, *52*, 5300-5304.
35. Y. Amaoka, M. Nagatomo, M. Inoue, "Metal-Free Fluorination of C(sp³)-H Bonds Using a Catalytic N-Oxyl Radical," **Org. Lett.** **2013**, *15*, 2160-2163.
36. T. Hoshikawa, M. Inoue, "Photoinduced Direct 4-Pyridination of C(sp³)-H Bonds," **Chem. Sci.** **2013**, *4*, 3118-3123.

	<p>37. K. Sakata, D. Urabe, <u>M. Inoue</u>, "Preparation and Palladium-Mediated Cross-Coupling of α-Benzoyloxyalkylzinc Bromides," Tetrahedron Lett. 2013, <i>54</i>, 4189-4192.</p> <p>38. 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," Chem. Commun. 2013, <i>49</i>, 8024-8026.</p> <p>39. 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," Asian J. Org. Chem. 2013, <i>2</i>, 650-653.</p> <p>40. T. Ishiyama, D. Urabe, H. Fujisawa, <u>M. Inoue</u>, "Concise Synthesis of the Multiply Oxygenated ABC-Ring System of the Dihydro-β-agarofurans," Org. Lett. 2013, <i>15</i>, 4488-4491.</p> <p>41. 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," Org. Lett. 2013, <i>15</i>, 5122-5125.</p> <p>42. 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," Tetrahedron Lett. 2014, <i>55</i>, 728-731.</p> <p>43. H. Itoh, <u>M. Inoue</u>, "Antibody-Mediated Functional Control of Dansylated Polytheonamide Mimic," Chem. Commun. 2014, <i>50</i>, 939-941.</p> <p>44. 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," FASEB J. 2014, <i>28</i>, 586-593.</p> <p>45. M. Nagatomo, M. Koshimizu, K. Masuda, T. Tabuchi, D. Urabe, <u>M. Inoue</u>, "Total Synthesis of Ryanodol," J. Am. Chem. Soc. 2014, <i>136</i>, 5916-5919.</p> <p>46. H. Itoh, <u>M. Inoue</u>, "Chemical Construction and Structural Permutation of Potent Cytotoxin, Polytheonamide B: Discovery of Artificial Peptides with Distinct Functions," Acc. Chem. Res. 2013, <i>46</i>, 1567-1578.</p> <p>47. T. Kuranaga, Y. Sesoko, <u>M. Inoue</u>, "Cu-mediated enamide formation in the total synthesis of complex peptide natural products," Nat. Prod. Rep. 2014, <i>31</i>, 514-532.</p> <p>48. <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," Proc. Jpn. Acad., Ser. B 2014, <i>90</i>, 56-66.</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 1 件</p> <p>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," 化学工業 2011, <i>62</i>, 594-596</p> <p>(未掲載) 計 1 件</p> <p>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," Tetrahedron Lett.</p>
<p>会議発表 計 36 件</p>	<p>専門家向け 計 31 件 (招待講演のみ記載)</p> <p>1. <u>M. Inoue</u>, "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.</p> <p>2. <u>M. Inoue</u>, "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>3. <u>M. Inoue</u>, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," 2011 Gordon Research Conference on Natural Products, Bryant University, Massachusetts, USA, July 24-29, 2011.</p> <p>4. <u>M. Inoue</u>, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," The</p>

	<p>1st Symposium on "New Frontiers in Organic Chemistry: Towards Cleaner, Greener Chemical Processes, Beijing, China, September 1-5, 2011.</p> <p>5. <u>M. Inoue</u>, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," School of Chemistry, ESPCI, Paris, France, September 19, 2011.</p> <p>6. <u>M. Inoue</u>, "Total Synthesis and Biological Evaluation of the Large Non-Ribosomal Peptide Polytheonamide B," Faculty of Pharmacy, University of Strasbourg, Strasbourg, France, September 23, 2011.</p> <p>7. <u>M. Inoue</u>, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," Faculty of Chemistry, University of Strasbourg, Strasbourg, France, September 23, 2011.</p> <p>8. <u>M. Inoue</u>, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," Ludwig-Maximilians-Universität München, Munich, Germany, September 26, 2011.</p> <p>9. <u>M. Inoue</u>, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," Technische Universität München, Munich, Germany, September 27, 2011.</p> <p>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," 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>11. <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," 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>12. <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," 京都大学, 京都, 2011年10月5日</p> <p>13. <u>井上将行</u>, "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>14. <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," 東北大学, 仙台, 2012年2月10日</p> <p>15. <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," 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>16. <u>M. Inoue</u>, "A Personal View on a Traditional Career Track," 3rd Anniversary of DFG Office Japan, Tokyo, Japan, April 26, 2012.</p> <p>17. <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.</p> <p>18. <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.</p> <p>19. <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.</p> <p>20. <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.</p> <p>21. <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.</p> <p>22. <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</p> <p>23. <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</p> <p>24. <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</p> <p>25. <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</p>
--	--

	<p>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</p> <p>26. <u>M. Inoue</u>, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," 15th Asian Chemical Congress, Sentosa, Singapore, August 22, 2013.</p> <p>27. <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.</p> <p>28. <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.</p> <p>29. 井上将行, "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</p> <p>30. 井上将行, "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</p> <p>31. 井上将行, "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> <p>この他にも研究成果は、様々な学会・シンポジウムにおいて当研究室の学生による発表がなされた。</p> <p>一般向け 計 5 件</p> <p>1. 井上将行, "薬を創る化学," EMP プログラム, 東京大学, 東京, 2012 年 1 月 13 日, 5 月 25 日, 2013 年 1 月 4 日, 5 月 17 日, 2014 年 1 月 24 日</p>
<p>図 書</p> <p>計 9 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, <u>M. Inoue</u>, "4,4',4"-tri-tert-butyl-2,2':6',2"-terpyridine," e-EROS 2012, RN01474.</p> <p>7. <u>M. Inoue</u>, D. Urabe, "Symmetry-Driven Total Synthesis of Merrilactone A and Resolvin E2," Strategy and Tactics in Organic Synthesis 2013, 9, 149-175.</p> <p>8. 井上将行, "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 .</p> <p>9. T. Hoshikawa, M. Nagatomo, <u>M. Inoue</u>, "Pentafluorophenyl Isocyanate," e-EROS 2013, RN01621.</p>
<p>産業財産権 出願・取得 状況</p> <p>計 2 件</p>	<p>(取得済み) 計 0 件</p> <p>(出願中) 計 2 件</p> <p>1. 出願番号:特願 2012-530532 発明者:有田 誠、井上将行、占部大介、新井洋由、増田功嗣 発明の名称:光学活性な新規抗炎症化合物及びその製造方法 出願人:東京大学 出願日:平成 23 年 8 月 22 日</p> <p>2. 出願番号:特願 2013-098834 発明の名称:固相レジンを用いた環状ペプチド化合物の製造方法 発明者:関水と和久、井上将行、倉永健史 出願人:国立大学法人東京大学 出願日:平成 25 年 5 月 8 日</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>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ー(2012年10月20日)、それぞれ来場者数100名以上]。</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5回行った(2012年1月13日, 2012年5月25日, 2013年1月4日, 2013年5月17日, 2014年1月24日、それぞれ参加者数25名)。</p> <p>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、参加者数100名)。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)。</p> <p>また、ホームページによる研究成果の公表も、広く国民に対する理解を醸成するために行っている。</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載計0件</p>	
<p>その他</p>	

7. 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。

また、共同研究者である占部大介講師が、**天然物談話会奨励賞**を受賞、共同研究者であった松岡茂助教(現大阪大学准教授)が、**日本薬学会奨励賞**を受賞、上條真助教(現山口大学准教授)が、**有機合成化学奨励賞**を受賞した。大学院生が、学会等での講演賞を受賞(16件)した。

これらの若手研究者の昇進と、数多くの受賞は、本研究の科学的価値と注目度の高さを端的に表している。