



創薬科学フロンティア研究センター講演会

講演者： Xuefei Huang 教授 (Department of Chemistry, Michigan State University, USA)

日時：2022年11月25日(金) 11:00~12:00

場所：京都薬科大学 南風館 N11・N12 セミナー室

演題：Expedient Synthesis of Heparan Sulfate Oligosaccharides and Glycopeptides

Huang 先生は、オリゴ糖の合成化学を基盤に、ガンや感染症のワクチン開発まで幅広く研究を展開されています。今回、岐阜市で行われた第19回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウムの招待講演者として来日されたのを機に、細胞内シグナル伝達に関与するヘパラン硫酸や糖ペプチドの合成研究について講演していただきました(写真1)。



(写真1) Huang 先生の講演の様子

学部生にもわかりやすいように、まずは糖鎖の生体内での重要性について説明していただきました。その後、オリゴ糖をどのように合成するのかについて紹介して

頂きました。糖は複数のヒドロキシ基を有するため、望みのヒドロキシ基のみが反応するように多種多様な保護基を用いられているのが印象的でした。また、用いる保護基の違いによって、グリコシル化反応におけるアノマー位の立体選択性が変化する点がとても興味深い内容でした。さらに、合成されたオリゴ糖鎖のちょっとした構造の違いで生物活性が大きく変化する結果が得られており、改めて糖鎖の重要性を認識しました。

終始和やかな雰囲気で行っていただき、糖鎖関連の研究に携わっている学生のみならず、多くの学生にとって非常に興味深い講演内容でした。また、多くの分野からの参加をいただき(写真2)、質疑応答も活発に行われ、大変有意義な講演会となりました。



(写真2) 講演会後の集合写真

Huang 先生と著者は、米国コロンビア大学化学科中西香爾研究室とともに博士研究員として研究を行った中で、今回このような機会を持つことができました。Huang 先生は当時から糖鎖と免疫機能の関りに強い興味を持っており、研究の合間を縫って近隣のメディカルスクールに免疫学の講義の聴講に行っていたのを思い出します。ケミカルバイオロジーの領域で今後ますます活躍が期待される研究者ですので、ぜひ注目してください。

(文責：古田 巧)

創薬科学フロンティア研究センター 研究室紹介 薬化学分野

薬化学分野は、著者が分野主任となってから 2023 年 4 月で丸 5 年が経過することになる。研究室が発足した当初、実験室には中央実験台が残っているのみであったが(写真1)、種々の備品や消耗品、試薬類を揃えながら研究室の立ち上げを行い、今では大抵の有機合成実験には不自由しない研究室となった。



(写真1) 研究室発足当時の実験室の様子

研究室のスタッフとして、2018 年 7 月より浜田翔平助教が、2020 年 4 月より小林祐輔准教授が着任され、千藤えりか事務補助職員も加わって、充実したスタッフ陣のもと教育・研究が実施できる環境が構築されている(写真2)。この体制のもと、本稿執筆時点で博士課程 1 名を含む学生 73 名が配属し賑やかで活気ある研究室となった。



(写真2) 研究室スタッフの集合写真

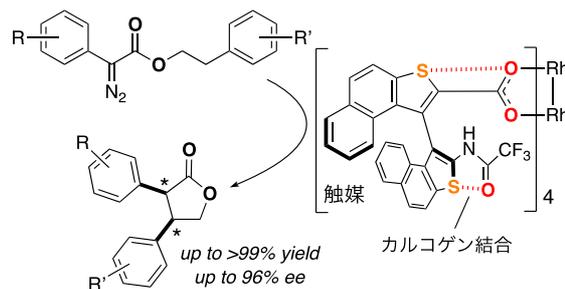
研究内容

当分野では、従来の有機合成法を革新する新規触媒反応や反応剤の開発、生物活性など有用な機能を持つ分子の創製を目標に、様々な研究課題に取り組んでいる。反応開発に関する研究では、効率的な分子変換の実現を目標に掲げ、新規触媒や新規反応剤の設計・合成から研究を進めている。キラルな化合物を立体選択的に合成する

ための不斉触媒の開発、複数の官能基の中で望みの位置(サイト)の官能基だけ反応させる「サイト選択的反応」を可能にする触媒、反応性の類似した複数の基質を識別し所望の生成物を与える「基質選択的反応」を実現する触媒など、高度な選択性を発揮し分子変換を効率化する遷移金属触媒や有機分子触媒の開発に注力している。

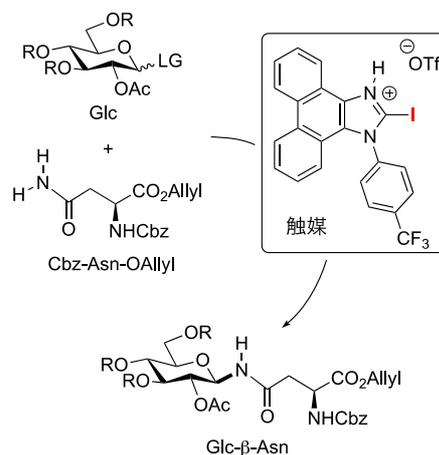
具体的な研究課題の一つとして、触媒分子の構造制御法の開発に取り組んでいる。優れた触媒の機能は、触媒作用を司る官能基の絶妙な三次元的配置によるところが大きい。この官能基配置を意図したようにコントロールする方法として、カルコゲン(16族)元素とヘテロ原子間に働く非共有結合性の相互作用であるカルコゲン結合を利用する触媒開発に取り組んでいる。最近では、この相互作用で構造制御した不斉ロジウム二核錯体を創製し、立体選択的な分子内 C-H 挿入反応を達成した(式1)。

(式1) カルコゲン結合で構造制御したロジウム二核錯体による分子内不斉 C-H 挿入反応



また、ハロゲン元素とヘテロ原子間に働く非共有結合性相互作用であるハロゲン結合を組み込んだ触媒も開発している。このハロゲン結合供与型触媒の構造を改良することで、アスパラギン側鎖のアミド基に糖類を導入

(式2) ヨウ素を持つ触媒によるアスパラギン側鎖アミド基の直截的グリコシル化反応

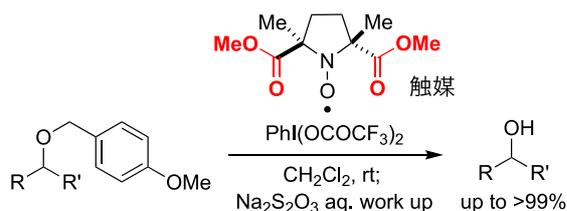


することができる触媒の開発にも成功した(式2)。

これらの知見をもとに、より高活性な触媒や試薬を開発し、ペプチドのアスパラギン側鎖に直截的に糖鎖を導入できるような触媒反応や、水中でも高い転化率を発揮する反応の開発を進め、医薬品の新しいプロドラッグ化学や医薬品シーズの創出へ繋げたいと考えている。

酸化反応は、最新の有機合成化学においても未だに制御が難しく課題が山積するプロセスである。ニトロキシルラジカル型の触媒を用いる酸化反応は、環境調和性に優れ、医薬品の合成にも有用な酸化法として知られている。当分野では、電子チューニングに基づく独自の設計を施したニトロキシルラジカル触媒を開発し、既存の触媒では実現できない酸化反応を達成している(式3)。この知見をもとに、従来法では実現できないサイト選択的酸化や C-H 酸化反応を達成し、創薬化学やプロセスケミストリーに貢献すべく研究を行っている。

(式3) 電子求引基を持つニトロキシルラジカル触媒によるベンジルエーテル類の酸化的脱保護



上記の研究は、それぞれ著者、小林准教授、浜田助教を中心に取り組んでおり、それぞれの研究が互いに刺激し合い、時には融合することで、高いレベルに昇華していくことを理想としている。昨年度、共同利用機器として高輝度の X 線構造解析装置が導入され、有機分子、無機分子にかかわらず立体構造の解明が格段に進展するようになった。さらに、計算化学的な手法も駆使し配座解析や分子間相互作用の解析を行うことで、分子の立体構造や反応遷移状態を積極的に可視化し、有機反応の理論的な解釈や裏付けを進めたいと考えている。これらの



(写真3) 第71回日本薬学会関西支部大会にて

研究を通じ、まだ誰も達成したことのない効率的な分子変換を薬化学分野から発信し、分子創製の可能性を広げたい。

対面での学会発表と校内駅伝大会への出場

研究室の立ち上げは、1期生として配属した5名の学生とともに初年度から順調に進めることができたが、3年目からはコロナ禍に見舞われることとなった。昨年ようやく対面での学会が開催されるようになり、当分野の学生も聴衆とのダイレクトな議論を体験できるようになってきた(写真3)。

また、休校措置や研究活動の制限の中で研究室として目立った行事を行えずにいたが、昨年3年ぶりに校内駅伝大会が開催され精鋭たちが出場した(写真4)。結果は総合第2位(個人の部 準優勝)、分野の部 準優勝と好成績をおさめ、当分野のアクティビティの高さを示した。これを機に、学問的にもレクリエーションの面でも、ますます活動的な研究室に飛躍していくことを期待している。



(写真4) 2022年度校内駅伝大会表彰式での集合写真と表彰楯

安全な実験室環境の構築に向けて

今回貴重な執筆の機会をいただいたので、研究室の立ち上げで配慮した細かな安全対策についても記しておきたい。

研究室のレイアウトを考えるにあたり、当然のことではあるが、有機合成実験を安全に行うことができ、室内環境にも配慮した実験室にすることを心がけた。当初、

中央実験台の配置を変更し、実験スペースと座席スペースをパーテーションで分離したレイアウトを検討したが困難であった。そこで、不測の事態が起きた場合にも速やかに避難できるよう、実験室内の通路をなるべく広くとるレイアウトを心がけた。そのため、室内の机はコンパクトで、かつレイアウトも自由に変更できるよう可動式のものを選んだ。座席は自由席とし、研究室メンバーは空いている席に自由に着席する形式とした。スペースの関係で小さな机しか用意できず、学生には申し訳ないところであるが、研究室の配属人数が多い本学の場合には悪くない方法ではないかと思う。最近では、机を取り払ったカウンタースタイルのレイアウトも試しているが、学生は抵抗なく使用しているようである(写真5)。



(写真5) カウンタースタイルのレイアウト

実験室の衛生環境については、まだまだ改善の余地がある。研究室の立ち上げ当初から油回転式の真空ポンプは用いず、ダイヤフラムポンプを活用することでオイルフリーな環境とし、溶媒等を含んだオイルミストを拡散させないことを心がけている。しかし、これだけでは十分な対策とはいえない。将来は中央実験台に排気フードを設置したり、局所排気装置を設けるなど、排気設備を増設し実験室環境を改善していきたい。

さて、有機合成系の研究室で最も懸念されるものの1つは火災の発生である。当研究室では、消火器や不燃布の設置など一般的な火災対策の他に、ゴミ箱を金属製で



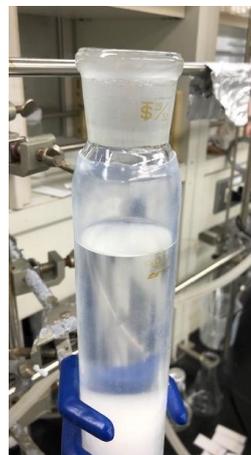
(写真6) 金属製の蓋付きのゴミ箱と廃棄物入れ

蓋付きのものとしている(写真6左)。接触還元後のパラジウム炭素などが不用意に廃棄され、ゴミ箱から出火する事例を聞くことがあるが、このような場合にも窒息消火により大事に至らないことを期待したものである。このバケツは姫路の職人さんが手作りのトタン製のもので、単にゴミ箱として使用するにはもったいない製品であるが、サイズも色も各種選ぶことができ、サビにも強く長持ちしてくれて重宝している。

また、シリカゲル等の廃棄には一斗缶を利用しているが、帰宅時には必ず蓋をするようにしており、廃棄物からの万一の出火に備えている(写真6右)。一方、廃溶媒を貯蔵する廃液タンクの不燃化は未だ十分に対応できていないが、これも蓋をして帰宅するようにしている。できるだけ酸素と遮断することで、発火や延焼の防止に効果があるものと期待している。

火災への対策とは異なるが、カラムクロマトグラフィーに用いるクロマト管を耐薬品性の PFA 樹脂で被覆した(写真7)。これは、あるメーカーの中圧水添装置の反応容器に用いられているものである。加圧しながらカラムクロマトグラフィーを行うことも多いが、万一破損や破裂が起きた場合でも、溶媒やガラス片の飛散が防止できると期待している。

以上のような小さな工夫を積み重ね、より安全な研究室環境を構築していきたいと考えている。



(写真7) PFA 樹脂で被覆したクロマト管

謝辞

研究室の立ち上げに際し、本学からは手厚いご支援をいただきました。また、科学研究費補助金ならびに各種財団からも多くのご支援をいただき、速やかに実験室を整備し研究を進めることができました。ここに厚く御礼申し上げます。また、折に触れ実験器具や試薬類を融通していただいた、フロンティア研究棟の薬品化学分野、薬品製造化学分野、生薬学分野に心より感謝いたします。

(文責：古田 巧)

2022 年度受賞

日本生薬学会 令和4年度学術貢献賞

受賞者：中村 誠宏（生薬学分野・准教授）

受賞研究：薬用食品由来成分を利用した難治性疾患予防・治療薬の開発研究

日本生薬学会 学術貢献賞は、生薬学およびこれに関連する領域において、優れた研究業績をあげ、生薬学領域の学術発展に 顕著な貢献をなした研究者に授与される賞です。今回、薬用食品由来成分を利用した難治性疾患治療薬の開発研究が評価され、大変名誉ある賞を受賞致しました。

受賞者 中村は、薬用植物を素材として用い、創薬リード成分の単離のみならず、機能性関与成分あるいは化学的に不安定な成分を“鍵化合物（スカフォールド化合物）”として捉え、化学変換・化学修飾を施すことにより新たな骨格構築あるいは誘導体合成を行い、がんなどの難治性疾患において有用な化合物の開発研究に取り組んできました。例えば、ネギ (*Allium*) 属植物から得られるチオアクロレイン類がネギ葉鞘部から単離された環状含硫黄化合物生成のための共通の前駆体になると考え、ネギ属植物ニンニク (*A. sativum*) から得られるチオアクロレインとジエンとの sequential double Diels-Alder 反応を進めたところ、位置選択的にチオピラン誘導体を合成することに成功致しました。本研究は、植物由来の化学的に不安定な化合物を利用し環状含硫黄化合物の合成を達成したものであり、創薬領域における新たな知見に繋がるのが期待されます。また、アブラナ科植物カブ (*Brassica rapa var. rapa*) のファイトアレキシン生成酵素群を利用した多段階酵素反応に基づくエナンチオ選択的天然型および非天然型スピロオキシインドール spirobrassinin 類のワンポット合成を行いました。また、関連する研究としてトウダイグサ科ヤマアイ (*Mercurialis leiocarpa*) 地上部から得られる成分の化学的に不安定な生合成前駆体 cyanohermidin を利用した多様かつ簡便な天然型および非天然型複素環化合物の合成を行いました。さらに、種々の薬用食品を用い、がんやアルツハイマー型認知症など難治性疾患の治療薬開発研究を進めてきました。以上の業績が評価され、今回の受賞となりました。



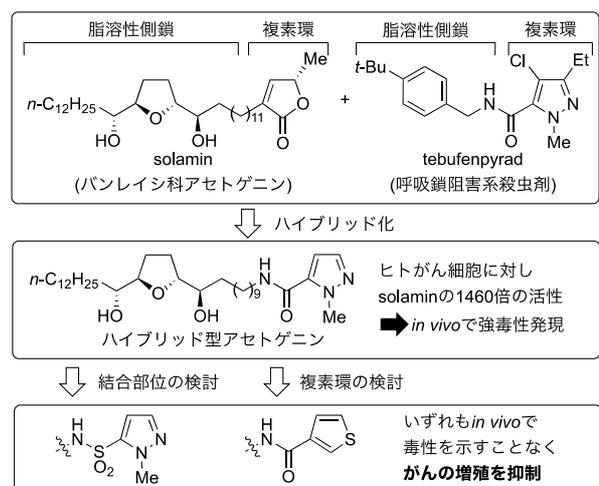
有機合成化学協会 第20回関西支部賞

受賞者：小島 直人（薬品製造学分野・准教授）

受賞研究：バンレイシア科アセトゲニン類をモチーフとする新規抗がんリード化合物の創製研究

この度、「バンレイシア科アセトゲニン類をモチーフとする新規抗がんリード化合物の創製研究」と題して今までの研究成果を取り纏め、有機合成化学協会 第20回関西支部賞受賞の栄誉にあずかることができました。この場をお借りして、ご報告申し上げます。

2種の生物活性物質の構造単位を共有結合を介して連結して新たな分子を設計するハイブリッド化戦略は新規生物活性物質を産み出す創薬手法の一つです。我々はミトコンドリア呼吸鎖を阻害して抗腫瘍活性を示すバンレイシ科アセトゲニン類と呼ばれるポリケチドと呼吸鎖阻害系殺虫剤の化学構造および生物学的特徴の共通性に着目し、それらのハイブリッド化合物の合成研究を展開してきました。その結果、天然アセトゲニン solamin のラクトン環を殺虫剤 tebufenpyrad の母骨格である *N*-メチルピラゾールに置換した誘導体はヒト肺癌細胞 NCI-H23 に対して天然物の 1460 倍の活性を示すことが明らかになりました。しかしながら、本化合物は *in vivo* で重篤な毒性を示したため、構造活性相関研究を続けた結果、複素環の結合部位が活性に強く影響を与えることを見出し、スルホンアミド結合に置換した誘導体が *in vivo* で毒性を示さず、抗腫瘍活性を示すことを見出しました。また、複素環部位の構造活性相関研究の結果、チオフェン環をアミド結合で連結した誘導体も、*in vivo* で毒性を示さず有意な抗腫瘍活性を示すことを明らかにすることができました。これらの研究成果は新規抗がん剤の創製に繋がる重要な知見であると考えています。



本研究の推進にあたり、終始温かいご指導ご鞭撻を賜りました本学名誉教授 山下正行先生ならびに薬品製造学分野教授 南部寿則先生に厚く御礼申し上げます。また、熱き思いと卓抜な能力によって、上記の研究を結実にご導いてくれたすべてのグループメンバーに心より感謝申し上げます。

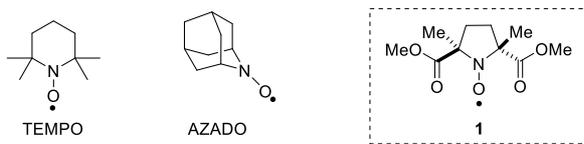
日本薬学会第142年会：学生優秀発表賞（ポスター発表の部）

受賞者：矢野 恭子（薬化学分野・4年次生）

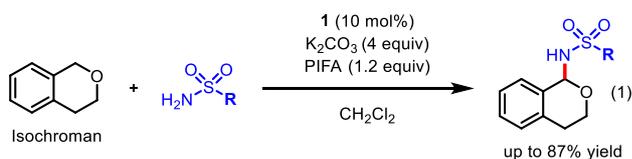
演題：Electronic Tuning 型ニトロキシル酸化触媒によるイソクロマンの酸化的カップリング反応の検討

発表者：○矢野恭子、浜田翔平、Elghareeb, E. Elboray、小林祐輔、川端猛夫、古田 巧

2,2,6,6-テトラメチルピペリジン 1-オキシル (TEMPO) 等のニトロキシルラジカルは、アルコールの酸化触媒として広く用いられているが、アルコール以外の基質の酸化に用いられることは少ない。一方、当研究室ではヒドリド移動を経由した酸化を引き起こすニトロキシル型触媒 **1** を開発し、本触媒による *p*-メトキシベンジル (PMB) エーテルの酸化的脱保護を達成している。また、触媒 **1** はイソクロマンのイソクロマンオンへの酸化反応を触媒することも明らかとなっている。今回、著者らはイソクロマンの脱水素型クロスカップリング (CDC) 反応を介した C-N 結合形成反応へと展開することに成功し、その成果に対して発表賞を頂いた。以下にその概要を述べる。



CDC 反応は、2-アザアダマンタン-*N*-オキシル (AZADO) などの従来のニトロキシル型触媒を用いた場合には、基質適用範囲は広いものの、加熱条件下の長時間反応であるのに加えて、酸化反応と C-N 結合形成を別々に行う必要があった。一方で、触媒 **1** と 1.2 当量のビス(トリフルオロアセトキシ)ヨードベンゼン (PIFA) を共酸化剤として用いた場合、*p*-トルエンスルホンアミド存在下でも温和かつ短時間で反応が完了し、所望のカップリング体を与えることがわかった。そこで、CDC 反応の基質一般性について検討したところ、種々のスルホンアミドを用いた場合でも概ね良好な収率で C-N 結合が形成された生成物を与えることがわかった (式1)。今後、炭素求核剤などの他の求核剤との反応へ展開したいと考えている。



第54回若手ペプチド夏の勉強会 一般講演部門最優秀賞

受賞者：青木 啓輔（薬品化学分野・特別研究学生）

演題：血管内皮増殖因子 VEGF に対して特異的に結合する鏡像 VHH 抗体の探索

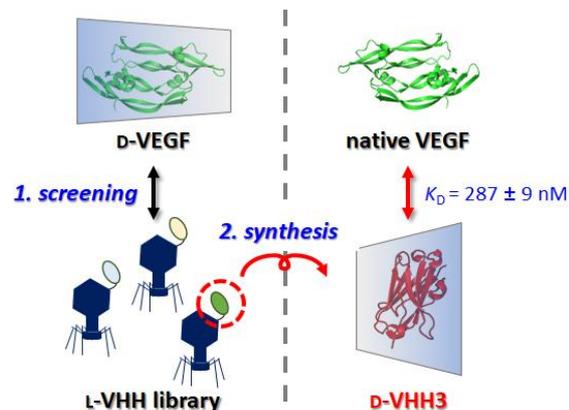
発表者：○青木啓輔、野中元裕、小田幸穂、東 克暁、眞鍋麻彩子、井貫晋輔、大野浩章、大石真也

2022年8月8日・9日にオンライン開催されました第54回若手ペプチド夏の勉強会において、大変光栄なことに一般講演部門最優秀賞を受賞いたしました。

我々の研究グループでは、完全長抗体と同様の抗原結合能を有する最小ドメインである VHH 抗体を鏡写しにした「鏡像 VHH 抗体」の開発を行っています。D-アミノ酸から構成される鏡像タンパク質は、プロテアーゼによる認識を受けづらいために生体内安定性の向上や望まない免疫応答の回避などが期待されます。一方、鏡像タンパク質は組換え技術では生産することができないため、化学合成プロセスを確立するとともに活性型タンパク質を取得するための適切なフォールディング条件の設定が必要です。

今回、我々は、加齢黄斑変性や一部のがん治療薬の標的である血管内皮増殖因子 (VEGF) に対して作用する鏡像 VHH 抗体の探索を行いました。まず標的タンパク質の鏡像体 (D-VEGF) を化学合成し、VHH 抗体提示ライブラリーによるスクリーニングを実施しました。続いて、見出したヒット VHH 抗体の鏡像体 (D-VHH3) を化学合成し、天然型 VEGF に対して約 300 nM の親和性で結合することを確かめました。また、今回見出した D-VHH3 が天然型の VHH 抗体と比較して、望まない免疫応答を誘発しづらいことを示すことができました。本研究は標的に対して特異的に結合する鏡像 VHH 抗体の初の取得例であり、同様のプロセスによって今後さまざまな鏡像 VHH 抗体の取得が可能になると期待できます。

最後になりますが、本研究は多くの共同研究者のご指導・ご協力のもとで実施しました。この場をお借りして深く御礼申し上げます。



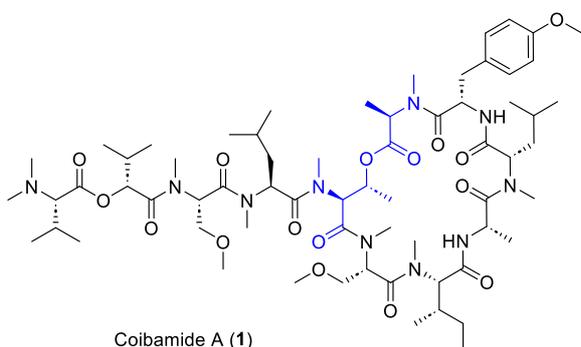
第72回日本薬学会関西支部大会 優秀口頭発表賞

受賞者：鈴木 力斗（薬品化学分野・特別研究学生）

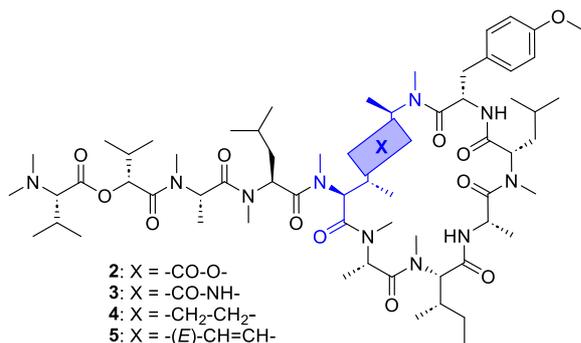
演題：マクロラクトン構造を改変した Coibamide A 誘導体の構造活性相関研究

発表者：○鈴木力斗、喜多村隆志、井貫晋輔、大野浩章、大石真也

Coibamide A (1) は、シアノバクテリア *Leptolyngbya* sp. より単離された様々な細胞株に対する細胞増殖抑制活性を示す環状ペプチドです。我々は、以前の研究により coibamide A の D-MeAla¹¹-MeThr⁵ からなるマクロラクトン部位をリシン誘導体 (MeLys) に改変した誘導体が中程度の細胞増殖抑制活性を示すことを見出していました。



本研究では、coibamide A の D-MeAla¹¹ の α -メチル基及び MeThr⁵ の β -メチル基に相当する2つのメチル基が生物活性に重要な役割を果たしているとの想定のもと、coibamide A の D-MeAla¹¹-MeThr⁵ 部位のエステル結合を、アミド結合 (3)、炭素-炭素単結合 (4)、炭素-炭素二重結合 (5) とした各種誘導体を設計し、構造活性相関研究に取り組みました。



ペプチド 4 及び 5 の合成に必要となる2つのメチル基を有するリシン誘導体は、D-Garner アルデヒドから立体選択的に合成しました。ペプチド 2-5 の細胞増殖抑制活性を評価したところ、アミド結合からなる誘導体 3 及び炭素-炭素二重結合からなる誘導体 5 は、エステル結合からなる対照ペプチド 2 と同等の活性を示しました。また、D-MeAla¹¹ の α -メチル基及び MeThr⁵ の β -メチル基に相当する2つのメチル基が強力な細胞増殖抑制活性に寄与していることを明らかにしました。

10th Asian Association of Schools of Pharmacy (AASP) Conference 2022 : 2nd place overall in research poster competition

受賞者：中村 誠宏（生薬学分野・准教授）

演題：Identification for High-affinity Proteins to Sesquiterpene Lactone, Cynaropicrin, with Cytotoxicity and Inhibitory Activity against Nitric Oxide Production in RAW264.7 Cells

発表者：○Seikou Nakamura, Tomoko Matsumoto, Souichi Nakashima, Yasunao Hattori, Tomoshige Ando, Hisashi Matsuda

Asian Association of Schools of Pharmacy (AASP) Conference は、アジアのみならず世界各国の薬学関連分野の最新の研究成果を共有することを目的とし、創薬、医薬品産業、薬学教育等の薬学関連分野における最新の研究成果を発表する場です。

本カンファレンスにおいて、受賞者は、マウスマクロファージ様細胞株 RAW264.7 細胞に対する細胞毒性および一酸化窒素産生抑制作用を有するセスキテルペンラクトン cynaropicrin の高親和性タンパク質の同定研究についてポスター発表を行いました。セスキテルペンラクトン類には、抗腫瘍作用を始めとする多様な生物活性が知られています。今回、薬用食品アーティチョーク (*Cynara scolymus*) の主要な二次代謝産物であるセスキテルペンラクトン cynaropicrin の誘導体合成を進めるとともに、細胞毒性あるいは一酸化窒素産生抑制作用において、構造と活性に関する知見を得ることができました。次に、セスキテルペンラクトン類の標的分子に関する知見を得るため、cynaropicrin と高親和性のタンパク質の解明を試みました。その結果、cynaropicrin の細胞毒性に関与する可能性のある tubulin および ATP/ADP translocase 2 (adenine nucleotide translocase 2; ANT2) を同定することができました。本研究において、構造活性相関と毒性発現の機序の一部を明らかにしたことで、セスキテルペンラクトン類をシーズとした抗がん医薬品開発に関わる有用な知見を得ることができたと考えています。



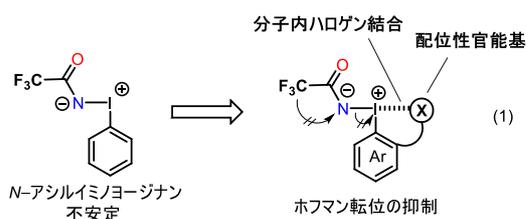
5th International Symposium on Halogen Bonding (ISXB5) : ChemPlusChem Poster Award

受賞者：小林 祐輔（薬化学分野・准教授）

演題：Synthesis, Characterization, and Application of *N*-Acylimino- λ^3 -iodanes bearing Intramolecular Halogen Bonding

発表者：○Yusuke Kobayashi, Tomohiro Kimura, Sayaka Yamamoto, Shohei Hamada, Takumi Furuta, Yoshiji Takemoto

ハロゲン結合は、炭素-ハロゲン結合や窒素-ハロゲン結合などの反結合性軌道のルイス酸性部位 (σ -ホール) とルイス塩基との間にはたらく非共有結合性相互作用である。結晶工学の分野では古くから知られている相互作用であるが、有機合成での利用が近年増えてきたこともあり、国際ハロゲン結合学会 (ISXB) が 2014 年より隔年で開催されている。著者らはこれまでに『ハロゲン結合による分子活性化』を駆動力とした反応開発を行ってきたが、今回『ハロゲン結合による分子安定化』を利用した新規超原子価ヨウ素反応剤の開発に成功し、その合成的応用についても発表した。その有用性を評価して頂き、今回の受賞につながったと考えている。以下に、その概要について紹介する。



N-アシルイミノヨージナンはアミノ基導入反応への応用が期待されているが、ホフマン転位が起りやすく不安定なためこれまでに単離・構造決定されたことがない。我々は芳香環のオルト位に配位性官能基（ハロゲン結合受容部位）を導入することで安定性が向上すると期待した（**式 1**）。種々検討した結果、オルト位にスルホニル基を有するヨードソアレーンを電子不足ニトリルと反応させることで、メタセシス型の反応が進行し *N*-アシルイミノヨージナンが中程度から良好な収率で得られることを見いだした（**式 2**）。また、照射することによって様々な芳香族化合物、ヘテロ芳香族化合物にアミノ基を導入することができた。



有機合成化学協会 研究企画賞（日産化学）

受賞者：浜田 翔平（薬化学分野・助教）

受賞企画：ビアリアルカルボン酸構造に基づく距離認識型触媒の創製とアミノ酸のサイト選択的 C-H 官能基化法の開発

近年、創薬モダリティの多様化時代へと変遷しており、中でもペプチドなどの中分子医薬は、低分子化合物では困難なタンパク質-タンパク質相互作用阻害に有用であるなど、近年特に注目を浴びている。それに伴い、ペプチドの多様性を担保するため、新規な非天然アミノ酸の創製や効率的合成法の確立が以前にも増して重要な課題となっている。今回、基質本来の反応性に依存せず、アミノ酸のカルボキシ基からの距離に依存したサイト選択性を示す触媒的 C-H 官能基化法を確立し、アミノ酸（プロリン、バリン、イソロイシン、フェニルアラニン、リジン等）の β および γ 位選択的 C-H 官能基化法の達成と本法を利用した新規アミノ酸の合成を目指す研究を企画した。本企画の新規性および独自性を評価していただき、今回の受賞につながったと考えている。

（編注）有機合成化学協会研究企画賞は、独創的な発想に基づく研究企画に対して贈呈される研究助成事業であるため、研究計画の概略のみを紹介していただいています。

2022 年度総合薬学研究 卒業論文発表会（創薬科学系）

2022 年 6 月 20 日（月）・21 日（火）の 2 日間、創立 130 周年記念館で総合薬学研究卒業論文発表会が開催されました。創薬科学フロンティア研究センターに所属する創薬科学系 4 分野 54 名（薬化学分野 12 名、薬品化学 9 名、薬品製造学 17 名、生薬学 16 名）の学生は、20 日（月）13:50~15:30 の時間帯にポスター形式での発表を行いました。



本学学生は、3 年次後期から各分野に所属し、6 年次前期までの間に「総合薬学研究」として個々の研究に取り組み、本会にてその研究成果をまとめて発表します。本発表会では、学生全員に英語でのポスター作成と発表、質疑応答が課されています。



昨年度までは新型コロナウイルス感染拡大防止のために入場制限がかけられており、発表者と評価者のみの参加となっていました。今年度は制限が緩和され4-6年次の学生と大学院生の入場も許可されたため、活気のある発表会が戻ってきたように感じられました。慣れない英語でのポスター発表に戸惑うことも多かったと思われませんが、各発表で教員とだけでなく学生同士でも活発な議論が行われており、実りの多い会になったものと思います。
(文責：小林 数也)



薬化学分野 (12名)

松田 彩花	α 位にアリール基を有するニトロキシル型酸化触媒の合成と不斉酸化への適用
河野 渚	ニトロキシルラジカルを触媒としたベンジルエーテル選択的酸化反応の開発
中川ことこ	アセトアルデヒドの不斉交差アルドール反応を制御するシクロファン型酸塩基触媒の開発
山田 莉英	サイト選択的C-H酸化を志向したビアリール型ベンゾフェノン触媒の開発
田中 薫夏	シリルエーテルの酸化を起点としたワンポット反応の開発
松山 千夏	カルコゲン結合による基質認識を志向したロジウム二核錯体の合成と位置選択性の検討

澤田 夏実	薬物送達環状人工ペプチドの創製を指向した人工アミノ酸誘導体の合成研究
黒川 真由	ビアリールジカルボン酸からのフェナントリジノン誘導体のワンポット合成と触媒活性の検討
中井 友梨	触媒的分子内不斉アルドール反応による生理活性物質の合成検討
角田 舞子	ニトロキシル型酸化触媒によるベンジル系保護基の脱保護
森廣 咲希	第二級アルコール選択的酸化反応を志向したビスクロ型ニトロキシルラジカルの開発
中村 梨那	カルコゲン結合で構造制御した軸性不斉ウレアの合成

薬品化学分野 (9名)

安藤 駿	ヒドロキシエチルアミン型 BACE1 阻害剤における P1'置換型誘導体および P4 置換型 P1-P3 大環状誘導体の合成と活性評価
池本 茉由	N-アミノピロリジン型 BACE1 阻害剤のビフェニルアミド置換基に関する構造活性相関研究
板野 一就	1位を置換したデカヒドロイソキノリンを有する SARS 3CL プロテアーゼ阻害剤の設計と合成
上橋 和幸	mono-THF 型バンレイシ科アセトゲニン cis-solamin B のピロリジンアナログの合成研究
小嶋 春花	オクタヒドロイソクロメン型 SARS 3CL プロテアーゼ阻害剤の設計と合成研究
新宮 由梨	EGF レセプターとの結合部位同定を旨とした光官能基を有する環状ペプチドの評価
西井 瑞稀	レトロインベルソ型 HTLV-1 プロテアーゼ阻害剤の合成研究
藤本 和也	P1-P3 側鎖間にアリール型架橋構造を導入した大環状 BACE1 阻害剤の合成研究
吉岡 直	Wnt シグナル伝達経路を阻害するペプチド型化合物の設計と合成

薬品製造学分野 (17名)

池本 麻莉	SmI_2 を用いたラジカルイプソ置換型反応による位置選択的閉環反応の開発と天然物合成への展開
市原 梨央	SmI_2 を用いた 2-trifluoromethylindoline 誘導体合成反応における置換基効果の検討

川辺 采佳	グアノシン誘導体合成研究における脱保護順序の検討
佐藤 朱夏	THF 環部分を 2,6-ジヒドロキシ-4-オキソヘプタンに置換したアセトゲニンチオフェン誘導体のアルデヒド中間体の合成研究
重岡 美玖	p-メトキシベンズアルデヒドを基質とする光学活性オキサゾリジノン誘導体の one-pot 合成とその絶対配置の決定
高橋 萌衣	アセトゲニンスルホンアミド誘導体の合成と抗腫瘍効果の検証
田口穂奈美	p-メトキシベンズアルデヒドを基質とする光学活性オキサゾリジノン誘導体の one-pot 合成とその絶対配置の決定
竹中 智香	THF 環部分を 2,6-ジヒドロキシ-4-オキソヘプタンに置換したアセトゲニンチオフェン誘導体のアルデヒド中間体の合成研究
多田瑛里加	4-メチル-5-アシル- α -ピロン体合成における基質一般性の検討および副生成物の構造解析
中本 優花	Anthracene-2-carboxylic acid を用いたピアントラニル型 CD 発色試薬の合成研究
西内 佑	イソキノリン N-オキシドを反応中間体としたイソキノリン誘導体の one-pot 合成反応の開発
野田 悦子	4-メチル-5-アシル- α -ピロン体合成における基質一般性の検討および副生成物の構造解析
東 莉奈	SED を用いた 3-ヒドロキシメチルインドール誘導体合成反応における置換基効果の検討
深町 駿太	抗がん剤抵抗性がん細胞に対して細胞毒性を持つ化合物の探索合成研究
藤田 沙弥	光学活性 N-acyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine 誘導体の合成研究
丸岡 真也	アセトゲニンスルホンアミド誘導体の合成と抗腫瘍効果の検証
美馬 令佳	がん転移抑制薬の開発を目指したクマリン誘導体の合成と構造活性相関研究

生薬学分野 (16名)

鶴川 孔汰	マイクロ波加熱連続反応を利用した香辛料オオバゲッキツ由来カルバゾール類の合成とそれらのヒト神経膠芽腫 U251-MG 細胞に対する増殖抑制作用
尾崎 亜依	がん幹細胞に対する増殖抑制作用を有するネギ属ニンニク (<i>Allium sativum</i>) 由

	来含硫黄化合物 ajoene 誘導体の合成と構造活性相関研究
汲地 玲実	ショウガ科オオバンガジュツ (<i>Boesenbergia rotunda</i>) 含有成分シクロヘキセニルカルコン panduratin A の合成とがん幹細胞に対する増殖抑制評価
小堀由郁子	薬用植物含有トリテルペンとその誘導体を用いたヒト神経膠芽腫 U251-MG 細胞および U251-MG 由来がん幹細胞に対する増殖抑制評価と構造活性相関研究
篠崎 朱里	シソ科クロバナヒキオコシ (<i>Isodon trichocarpus</i>) 含有 ent-kaurane 型ジテルペンの数種のがん細胞に対する増殖抑制作用と親和性を示すタンパク質の解明研究
島田 智弘	育苗期間を延長・短縮したセリ科トウキ (<i>Angelica acutiloba</i>) 含有リグスチリドおよびキサントトキシンの含量比較研究
高橋 彩乃	薬用植物含有トリテルペンとその誘導体を用いたヒト乳がん MDA-MB-231 由来がん幹細胞に対する増殖抑制作用と構造活性相関研究
玉野 優果	アカネ (<i>Rubia argyi</i>) 根部から得られた環状ペプチド、アントラキノンのヒト乳がん MDA-MB-231 細胞およびヒト神経膠芽腫 U251-MG 細胞に対する増殖抑制作用
中西 友里	ネムロコウホネ含有 6,6'-dihydroxythio-binupharidine の抗がん作用評価と生細胞イメージングシステムを用いたがん細胞の経時的形態変化による作用機序解析
苗村 朋世	コショウ科コショウ (<i>Piper nigrum</i>) 有成分ペペリンの誘導体合成とそれらの vell 細胞中における単純ヘルペスウイルス (HSV-1) の活性化における検証研究
西村 侑桂	生薬ニンジン由来ギンセンノシド類およびトリテルペン配糖体の抗単純ヘルペスウイルス (HSV-1) 活性評価と機械学習モデルを用いた活性予測値との比較研究
羽岡 鈴代	ミカン科オオバゲッキツ (<i>Murraya koenigii</i>) から得られるゲラニルカルバゾール成分を用いたヒト神経膠芽腫 U251-MG 細胞に対する増殖抑制作用の検討

橋本英里香	ネムロコウホネ含有 6-hydroxythio-binupharidine の抗がん作用評価と生細胞イメージングシステムを用いたがん細胞の経時的形態変化による作用機序解析
林 千晶	マイクロ波加熱連続反応を利用したカルバゾールの簡便な構築法の開発とミカン科オオバゲツキツ (<i>Murraya koenigii</i>) 由来カルバゾール成分の合成研究
吉治 萌	キク科アーティチョーク (<i>Cynara scolymus</i>) 含有セスキテルペンラクトン cynaro-picrin のがん細胞に対する抑制作用および親和性を示すタンパク質の解明研究
和田 遼	ネギ属ニンニク (<i>Allium sativum</i>) から得られるアリシンを用いた環状含硫黄化合物の合成、エシャロット由来含硫黄化合物の探索およびそれらの生成過程の考察

F41 会議室リニューアル

創薬科学フロンティア研究センターの F41 会議室 (4 階東側) について、経年使用に伴い老朽化していた一部設備の更新を行いました。利用できなくなっていた天吊型のプロジェクターを撤去し、新たに可動式のプロジェクターを導入・設置しました。また、会議室の椅子を新しいものに置き換えました。

F41 会議室は、会議室入口のカレンダーに予約を記入する形式で、会議・セミナーなどに利用することが可能です (従来通り)。また、会議・セミナーの予約がない時間帯に限り、自習を目的とした利用が可能になりました。センター内のスペースの新たな試みとして 2 月より運用を開始しましたので、授業の予復習や実験データのとりまとめの際などに積極的にご利用ください。

F41 会議室の自習利用

- ・利用可能時間：平日 9:30 ~ 19:00
- ・飲食禁止。また、使用後は自分が使った場所をきれいに退室すること。
- ・使用時以外は個人の荷物を放置しないこと。
- ・会議優先です。会議が行われる時間は会議室入口のカレンダーに記載されています。なお、急遽会議での利用が必要となった場合、使用中であっても退室をお願い

いすることがあります。

- ・使用時はノートに利用開始時刻と利用終了時刻を記載すること。
- ・私語は禁止にはしませんが、他の自習者の迷惑とならないよう配慮すること。

※利用可能時間中は会議室を施錠していません。鍵は薬化学分野で管理しています。



編集後記

今号からの新たな取り組みとして、創薬科学フロンティア研究センター所属の 4 研究室 (薬化学、薬品化学、薬品製造学、生薬学) の紹介記事を掲載していくことになり、第一弾として薬化学分野にご執筆いただきました。古田先生が着任されてから 5 年が経過した薬化学分野の「今」と古田先生の研究室運営にかける思いを感じ取っていただけたのではないかと思います。

また、今回から受賞研究の紹介記事の掲載も始めました。昨年対面形式で開催される学会も増え、研究活動のアクティビティが高まりつつあるのを感じています。自身の研究成果も報告できるように、学生と共に研究活動に邁進しなければと身の引き締まる思いがした編集作業でした。

(文責：K.K.)

FRONTIER NEWS No. 36

2023 年 4 月 編集・発行

京都薬科大学創薬科学フロンティア研究センター

〒607-8412 京都市山科区御陵四丁野町 1 番地

TEL : 075-595-4635, FAX : 075-591-9900