千葉大学キラリティーネットワーク研究会
Workshop on Chirality in Chiba University (WCCU)

WCCU Letters vol.6

挨　拶

千葉大学キラリティーネットワーク研究会（WCCU）に平素より多大なるご支援を賜りまして、篤く御礼申し上げます。

私どもにとりまして、平成30年度は激動の年でありました。WCCUが密接に関連している取り組みと致しまして、文部科学省の平成28年度地域科学技術実証拠点整備事業に採択を頂きました『千葉ヨウ素資源イノベーションセンター（Chiba Iodine Resource Innovation Center: CIRIC）』が平成30年6月に開所しました。多くの皆様にご支援を頂きまして、4社のヨウ素関連企業が入居し、本格的な産学官共同研究がスタートしています。CIRICには、600MHz NMRを中心とした4台のNMR群、XPS、ICP、LC/MS/MS等の最新鋭大型分析機器に加え、Raman分光や蛍光分光など各種分光分析装置がラインアップされました。平成30年度中にこれらの共用機器の管理体制も整い、皆様の研究の推進に役立てて頂いているところであります。

また、千葉大学の「グローバルプロミネント研究基幹」が推進するリーディング研究育成プログラムに採択されています『先導的ソフト分子の活性化と機能創製（略称：ソフト分子活性化）』は、『ソフト分子活性化研究センター（Soft Molecular Activation Research Center: SMARC）』としてCIRICにおける共同研究を加速するために活動を開始しました。

体制整備に追われた1年でしたが、これからは「どのような研究成果が出たか？」が問われます。

令和を迎え、WCCUならびに千葉化合物ライブラリーは、これらのセンターを活かし、実りある研究に邁進していきたいと思います。

今後ともご支援のほど、何卒よろしくお願い申し上げます。

研究会運営委員

理学研究院	荒井孝義	工学研究院	坂本昌巳
薬学研究院	西田篤司	理学研究院	柳澤章
薬学研究院	荒井秀	薬学研究院	荒井緑
工学研究院	三野孝	工学研究院	矢貝史樹
理学研究院	吉田和弘	理学研究院	森山克彦

WCCUのホームページhttp://smarc.chiba-u.jp/wccu/
を是非訪問ください。

千葉大学外の皆様も年会費1,000円でWCCUの会員になっていただけます。
WCCUの会員になって頂いた方には、講演会の企画や活動内容をWCCUニュースとしてE-mail配信するほか、WCCU Lettersをお送りしています。
入会方法の詳細は、http://smarc.chiba-u.jp/wccu/admission.htmlをご覧ください。

【活動記録】

第1回ソフト分子活性化研究センター (SMARC) 国際シンポジウム (SMARC-2018)

SMARC長　　荒井　孝義

最近の2年間は、WCCUとSMAのジョイントワークショップとして開催しましたが、センターとして発足したSMARCのキックオフシンポジウムでもありますので、第1回国際シンポジウムは、SMARC単独で2018年 8 月31日、 9 月 1 日に開催しました。π電子系、生命化学系、金属系、ハロゲン系の各分野で活躍中のProf. Xiaojing YANG (Beijing Normal University)、Prof. Shinji KAWASAKI (Nagoya Institute of Technology) Prof. Takashi YUMURA (Kyoto Institute of Technology)、Prof. Hiromichi SAKAI (Shimane University) Prof. Seung Bum PARK (Seoul National University)、Prof. Hideyuki KONISHI (University of Shizuoka) Prof. Suguru YOSHIDA (Tokyo Medical and Dental University)、Prof.Chin-Fa LEE (National Chung Hsing University)、Prof. Hideki AMII (Gunma University)、Prof. Kazutaka SHIBATOMI (Toyohashi University of Technology)、Prof. Yoshitaka HAMASHIMA (University of Shizuoka)、Prof. Ying Yeung YEUNG (The Chinese University of Hong Kong）に招待講演を行って頂き、千葉大学教員ならびに学生の英語講演に加え、ポスター発表も行い、充実したシンポジウムをなりました（出席者：133名）。

以下の学生に、優秀発表賞が贈られました。

○Saki Inagaki, Shigeru Arai, Atsushi Nishida “Ni-catalyzed [4+2] Cycloaddition Using Vinylallenes”

○Yoshinori Makita, Midori A. Arai, Masami Ishibashi "Synthesis of rocaglamide derivatives with Wnt signal inhibition”

○Yuto Shimazaki, Takuya Hashimoto and Keiji Maruoka “Indanol-Based Chiral Organoiodine Catalysts for Enantioselective Hydrative Dearomatization”

○Takumi Suzuki, Satoru Kuwano, Masahiro Yamanaka, Takayoshi Arai “Halogen-Bond-Donor Catalyzed [4+2] Cycloaddition Reaction of 2-Vinylindoles”

○Yusei Hosaka, Satoru Kuwano, Takayoshi Arai “Asymmetric Sulfonylation of Cyclic 1,2-Diols by Chiral Benzazaborol-1-ol Catalyst Derived from Cinchona Alkaloid”

【集合写真】

第6回WCCUシンポジウム

2019年 1 月25日に開催しました。大阪府立大学理学研究科神川憲先生、京都大学化学研究所上田善弘先生、徳島大学医歯薬学研究部難波康祐先生にご講演を頂きました。千葉大学教員ならびに学生による講演も行い、化学者のネットワークが強化されました（出席者：81名）。

SMARC, CIRICホームページ

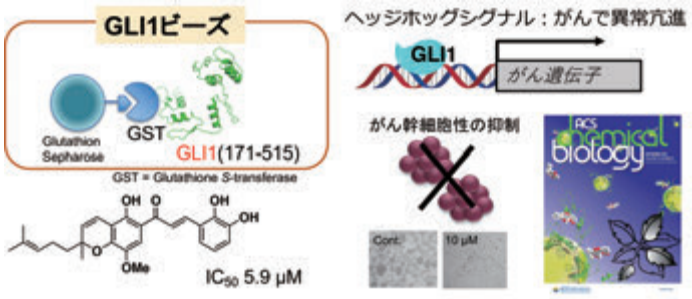
SMARCのホームページがhttp://smarc.chiba-u.jp/に、CIRICのホームページがhttp://ciric.chiba-u.jp/に各々開設されました。研究成果の報告に加え、CIRICセミナーなどの案内も掲載されています。是非、ホームページを訪問ください。

【プロジェクト研究成果報告】

標的タンパク質指向型天然物単離法の力！ GLI1ビーズによるヘッジホッグ阻害剤の探索

Arai, M. A.; Ochi, F.; Makita, Y.; Chiba, T.; Higashi, K.; Suganami, A.; Tamura, Y.; Toida, T.; Iwama, A.; Sadhu, S. K.; Ahmed, F.; Ishibashi, M. *ACS Chem. Biol.* **2018**, *13*, 2551–2559. [DOI: 10.1021/acschembio.8b00492]

天然資源は医薬候補の宝庫です。標的のタンパク質に結合する化合物は、目的の生物活性を有する可能性が高いと考えます。私たちは遺伝子転写に関わる「転写因子」をビーズに担持し、天然物エキス（天然物の混合物）と混ぜ合わせ、転写因子に結合する天然物を効率的に見いだす「**標的タンパク質指向型天然物単離法**」を考案しています。今回、多くのがんで異常亢進しているヘッジホッグ（Hh）シグナルの阻害剤を見いだすべく、転写因子GLI1の担持ビーズを作成し、GLI1に結合する天然物を探索しました。バングラデシュ植物*Flemingia congesta*の葉からGLI1に結合する天然物を５種単離しました。これらは全てHhシグナルを阻害しました。5'-*O*-methyl-3-hydroxyflemingin AはGLI1に結合し、GLI1のDNAへの結合を阻害しました。さらにこの化合物は肝がん細胞株Huh7の「**がん幹細胞性**」を抑えることが判明しました。がん幹細胞は自己複製能を有する幹細胞性の強い細胞で、がんの再発・転移に関わっています。今回見いだした化合物はHhシグナルを阻害することでがん幹細胞性を抑えたと考えられます。このように私たちが提唱したタンパク質ビーズを用いる方法で、生物活性天然物を効率的に見いだすことが可能となりました。



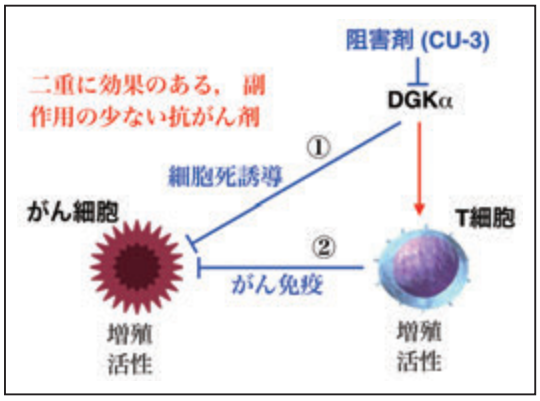
がん細胞を死滅させ，且つ，がん免疫を活性化する化合物の同定

Liu, K.; Kunii, N.; Sakuma, M.; Yamaki, A.; Mizuno, S.; Sato, M.; Sakai, H.; Kado, S.; Kumagai, K.; Kojima, H.; Okabe, T.; Nagano, T.; Shirai, Y.; Sakane, F. *J. Lipid Res.* **2016**, *57*, 368–379. [DOI:10.1194/jlr.M062794]

Yamaki, A.; Akiyama, R.; Murakami, C.; Takao, S.; Murakami, Y.; Mizuno, S.; Takahashi, D.; Kado, S.; Taketomi, A.; Shirai, Y.; Goto, K.; Sakane, F., *J. Cell. Biochem.* **2019**, *120*, 10043–10056. [DOI: 10.1002/jcb.28288]

従来の抗がん剤である化学療法剤は、あらゆる細胞に発現している細胞増殖機構を制御するため、正常細胞の増殖も抑制します。特に、骨髄細胞の分化増殖能を低下させ免疫系の不全をもたらすことが臨床において問題となります。近年増加している分子標的治療薬も、その薬物の標的蛋白は正常細胞においても発現しているため、臨床では特有の副作用が生じることが知られています。

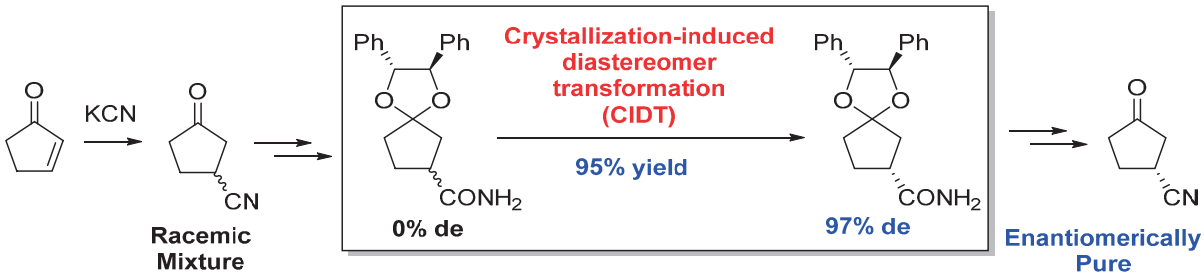
ジアシルグリセロールキナーゼ（DGK）のαアイソザイム（DGKα）は悪性黒色腫や肝細胞がんの増殖を亢進しますが、免疫を制御するT細胞では逆に増殖停止・不活性化（anergy)へ誘導します。従って、DGKαを阻害する薬剤は、直接がん細胞死を誘導し、かつ、T細胞を活性化することでがん免疫亢進作用によるがん細胞死滅が期待でき、理想的・画期的な抗がん剤となると考えられます（図)。そこで、DGKα阻害化合物を，最近我々が開発したハイスループットスクリーニング系を用い、東京大学創薬機構の化合物ライブラリーをスクリーニングしてDGKαを特異的に阻害する化合物CU-3を得ました（図)。本化合物は実際に様々ながん細胞の死滅を誘導し、T細胞を活性化しました（図)。昨年の本庶先生のノーベル賞受賞研究によって開発されたオプジーボ（免疫チェックポイント阻害薬）でも実際に治癒するがんは未だ３割程度と言われており、本成果はがん免疫を更に増強してその治癒効果を大幅に増大させることが期待されます。今後、更に最適化研究を行い，画期的な次世代抗がん剤の早期開発を目指します。



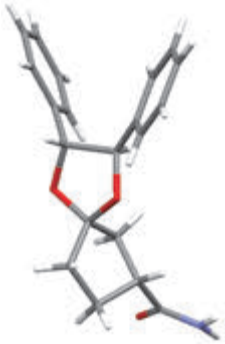
光学活性なケタールの結晶化誘起ジアステレオマー変換によりキラルなビルディングブロックを構築

Yamashita, Y.; Maki, D.; Sakurai, S.; Fuse, T.; Matsumoto, S.; Akazome, M *RSC Adv.* **2018**, *8*, 32601–32609. (OPEN ACCESS)

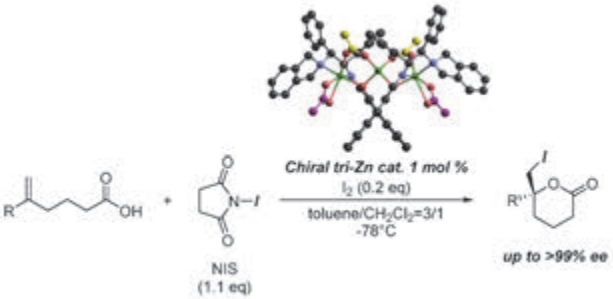
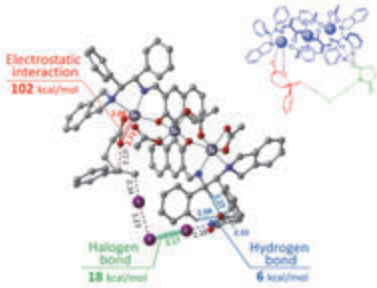
私たちは、ラセミ体から光学活性体へ変換する結晶化誘起ジアステレマー変換（CIDT）法を研究しています。今回、キラルビルディングブロックとなる３－オキソシクロアルカンカルボニトリルのCIDT法を確立しました。



マイケル付加反応で容易に合成可能な３－オキソシクロアルカンカルボニトリルに注目し、入手容易な1,2-ジフェニルエタン-1,2-ジオールを用いたキラルなケタールとしました。ニトリルは油状でしたが、アミドへ変換することで結晶化し、ジアステレオマーの分割が可能となりました。また、ジアステレオマー結晶の単結晶X構造解析（右図）の比較から、より安定となる結晶の水素結合を解明しました。最後に、塩基性条件下のCIDTにより97% de（95%収率）で単一ジアステレオマーへの変換に成功しました。脱ケタール化したニトリルやその他官能基変換した光学活性なビルディングブロックについても報告しています。



イオン結合と水素結合とハロゲン結合の３つの力を融合

Arai, T.; Horigane, K.; Watanabe, O.; Kakino, J.; Sugiyama, N.; Makino, H. Kamei, Y.; Yabe, S. Yamanaka, M. *iScience,* **2019**, *12,* 280–292.

不飽和カルボン酸を基質とするハロラクトン化反応は、医薬品や天然物などの化合物にみられるラクトン骨格を構築し、多様な構造変換が可能なハロゲン－炭素結合を一挙に形成することのできる重要な反応です。我々は完璧な立体選択性で目的とするヨードラクトンを与える光学活性亜鉛三核錯体触媒の開発に成功しています(*Chem. Comm.* **2014**, *42,* 8287)。触媒は、光学活性ビスアミノイミノビナフトール配位子と酢酸亜鉛から容易に調製することができ、三つの亜鉛が取り込まれた亜鉛三核錯体(***tri-Zn***)です（右上図）。本***tri-Zn***錯体を用いる触媒的不斉ヨードラクトン化については、NMR実験ならびにESI-MS解析により***tri-Zn***錯体の外側に位置する酢酸イオンが塩基性を有し、基質のカルボン酸が亜鉛カルボキシレートになって反応が進行することが分かりました。また、NISを用いるヨードラクトン化はヨウ素(I_2)の添加によって著しく加速されることが分かっています。さらに、***tri-Zn***錯体とNIS-I_2が1:1の相互作用を有することもUV-Vis解析によって示されました。これらのことを基に、DFT計算によって求められた遷移状態が右下の図になります。この遷移状態において、基質の亜鉛カルボキシレートはNIS-I_2試薬によって活性化され、NISは配位子と水素結合を形成していることが示唆されました。**一つの金属錯体上でイオン結合、水素結合、ハロゲン結合の３種が協働して高立体選択的な反応を促進している世界初の触媒です。**