

独立行政法人 科学技術振興機構

戦略的創造研究推進事業

チーム型研究 (CREST)

追跡評価用資料

(追跡調査報告書)

研究領域 「単一分子・原子レベルの反応制御」

(1995～2002)

研究総括 山本 明夫

目次

1. CREST「単一分子・原子の反応制御」—その後の展開.....	4
1.1 領域の概要.....	4
1.2 展開状況の一覧.....	7
2. ケーススタディ.....	9
2.1 X線解析による分子の励起構造の解明（研究代表者：大橋裕二）.....	9
2.1.1 CREST終了後から現在まで.....	9
2.1.2 波及効果.....	12
2.2 次世代精密分子制御法の開発（研究代表者：山本尚）.....	19
2.2.1 CREST終了後から現在までの状況.....	19
2.2.2 波及効果.....	22
2.3 完全フォトクロミック反応系の構築（研究代表者：入江正浩）.....	27
2.3.1 CREST終了後から現在に至るまでの状況.....	27
2.3.2 波及効果.....	29
2.4 多種類化合物群の効率的合成を指向した分子レベルでの反応開発（研究代表者：小林修）.....	37
2.4.1 CREST終了後から現在までの状況.....	37
(1) CREST終了後の主な研究成果.....	37
(2) CRESTプロジェクトメンバーの現況.....	40
2.4.2 波及効果.....	41
2.5 遷移金属を活用した自己組織性精密分子システム（研究代表者：藤田誠）.....	45
2.5.1 CREST終了後の研究テーマ継続・発展状況.....	45
2.5.2 波及効果.....	51
3. 特許関連.....	58
4. 論文関連.....	86
5. グラント関連.....	108
CREST終了後の科研費獲得状況.....	108
CREST終了後のJSTプロジェクト.....	110
Appendix.....	112
A. 領域終了時の研究総括所見.....	113
B. 「単一分子・原子レベルの反応制御」領域評価.....	119
C. 事後評価結果（研究課題別）.....	123
有機ゼオライト触媒を用いる反応制御に関する研究.....	123

研究内容及び成果.....	123
事後評価結果.....	125
極微細構造の化学設計と表面反応制御.....	126
研究内容及び成果.....	126
事後評価結果.....	128
X線解析による分子の励起構造の解明.....	129
研究内容及び成果.....	129
事後評価結果.....	131
オキシジェニクス（高分子錯体）.....	132
研究内容及び成果.....	132
事後評価結果.....	134
高次構造有機分子の極微細触媒構造を基軸とした立体選択的構築.....	135
研究内容及び成果.....	135
事後評価結果.....	137
フェムト秒領域の光反応コントロール.....	138
事後評価結果.....	140
次世代精密分子制御法の開発.....	141
事後評価結果.....	143
ダイヤモンドー有機分子の化学結合形成機構と制御.....	145
研究内容及び成果.....	145
事後評価結果.....	147
低次元超構造のコンビナトリアル分子層エピタキシー.....	148
研究内容及び成果.....	148
事後評価結果.....	150
多種類化合物群の効率的合成を指向した分子レベルでの反応開発.....	151
研究内容及び成果.....	151
事後評価結果.....	153
生体機能分子の設計と精密分子認識に基づく反応制御.....	154
研究内容及び成果.....	155
事後評価結果.....	156
ヘテロ原子間結合活性化による新物質・新反応の開拓.....	157
研究内容及び成果.....	158
事後評価結果.....	159
大分子糖蛋白質の極微細構造制御.....	160
研究内容及び成果.....	160
事後評価結果.....	162

完全フォトクロミック反応系の構築.....	164
研究内容及び成果.....	164
事後評価結果.....	166
超臨界流体を用いた反応の制御と新反応の開拓.....	167
研究内容及び成果.....	167
事後評価結果.....	170
金属クラスター反応場の構築とクラスター触媒反応の開発.....	171
研究内容及び成果.....	171
事後評価結果.....	173
超天然物の反応制御と分子設計.....	174
研究内容及び成果.....	174
事後評価結果.....	176
遷移金属を活用した自己組織性精密分子システム.....	177
研究内容及び成果.....	177
事後評価結果.....	179
生体分子解析用金属錯体プローブの開発.....	180
研究内容及び成果.....	181
事後評価結果.....	182

1. CREST「単一分子・原子の反応制御」—その後の展開

1.1 領域の概要

(1) 戦略目標

「大きな可能性を秘めた未知領域への挑戦」

我が国が、長引く景気の停滞や国内産業の空洞化を克服し、活力ある社会を維持・発展させていくためには、既存の概念にとらわれず、新たな分野・領域を開拓し、独創的・革新的な技術の創生を通じて、新技術・新産業を創出していかなければならない。また、我が国の国際的立場に鑑みれば、それ自身が価値を有するものとしての、人類の新しい知的資産の拡大にも積極的に貢献していく必要がある。

このような観点から、多くの新たな知見の獲得が期待されてはいるが、未だ知られていないことが多い領域、例えば、複雑で多様な生命現象の解明、分子・原子単位の極微細な領域の解明及び超高圧・超高真空等の極限的な状態における現象の解明、新たな情報技術の探索を通じて、革新的な技術の確立を目指す研究を進めることが不可欠である。

したがって、戦略目標を、以上のような多くの未知を抱えた領域の現象の解明等により知的資産を拡大するとともに、新技術・新産業の創出を目指す「大きな可能性を秘めた未知領域への挑戦」とする。

(2) 概要

単一分子・原子レベルの反応に注目し、新規な物質やねらった物質を得る各種の化学反応の研究を対象とするものである。具体的には、反応場での分子・原子レベルの反応を理解し、それを制御する反応などを物理・化学・生物学的観点から追及することなどが含まれる。特に、各種の化学反応を究極的に制御し、伝統的化学の方法論のブレークスルーにつながるような先端的研究も対象とする。

表 1 研究総括¹・領域アドバイザー²一覧

氏名	所属(当時)	所属(現)
山本明夫	早稲田大学理工学総合研究センター 顧問 研究員	同左
井上祥平	東京理科大学工学部 教授	東京大学 名誉教授
大石武	明治薬科大学 学長	明治薬科大学 顧問・前学長
大西孝治	東京工業大学 名誉教授	同左
大野雅二	(株)ジェノックス 創薬研究所 所長	(株)ジェノックス 創薬研究所 名誉顧問
吉良 爽	理化学研究所 理事	(財)高輝度光科学研究センター 理事長
斉藤安俊	学位授与機構 教授	東京工業大学 名誉教授
徳丸克己	筑波大学 名誉教授	国際高等研究所 フェロー
笛野孝之	大阪大学 名誉教授	同左
村上幸人	九州大学 名誉教授	同左
大島泰郎	東京薬科大学 生命科学部 教授	共和化工(株)環境微生物学研究所 所長
中村晃	大阪大学 名誉教授	同左

表 2 研究代表者と研究課題一覧 (1995～2000)³

研究代表者	研究課題	所属・役職	研究予算 (百万円)
		上段/CREST時;下段/現在	
青山安宏	新規“有機ゼオライト”触媒の開発	九州大学有機化学基礎研究センター 教授	511.7
		京都大学大学院工学研究科合成・生物化学専攻 教授	
岩澤康裕	極微細構造の化学設計と表面反応制 御	東京大学大学院理学系研究科 教授	692.5
		東京大学大学院理学系研究科 教授	
大橋裕二	X線解析による分子の励起構造の解 明	東京工業大学大学院理工学研究科 教授	659.5
		(財)高輝度光科学研究センター(JASRI) 産業利用 推進室 コーディネーター	
土田英俊	オキシジェニクス(高分子錯体)	早稲田大学大学院理工学研究科 教授	629.8
		早稲田大学理工学部総合研究センター顧問研究員	
福山 透	高次構造有機分子の極微細触媒構造	東京大学大学院薬学系研究科 教授	538.2

¹ 研究総括: 研究領域の運営の責任者として研究課題および研究代表者の事前評価(選考)、中間評価、事後評価を行う。中間評価、事後評価は、以下の URL 参照。

<http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/eval/eval.html>

² 領域アドバイザー: 研究総括に協力し、研究課題・研究者の事前評価(選考)、中間評価、事後評価、及び研究推進に関するアドバイスを行う。

³ <http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/intro/kadai/ryousi.html> 表 2、3についても同じ。

	を機軸とする立体選択的構築	東京大学大学院薬学系研究科 教授	
山内 薫	フェムト秒領域の光反応コントロール	東京大学大学院理学系研究科 教授 東京大学理学部化学科 教授	646.1
山本 尚	次世代精密分子制御法の開発	名古屋大学大学院工学研究科 教授 シカゴ大学化学科 教授	521.9

表 3 研究代表者と研究課題一覧 (1996~2001) ⁴

研究代表者	研究課題	所属・役職	研究予算 (百万円)
		上段/CREST時; 下段/現在	
安藤 寿浩	ダイヤモンド-有機分子の化学結合形成機構と制御	物質・材料研究機構物質研究所 主幹研究員 物質・材料研究機構ナノ物質ラボ独立研究グループ グループリーダー	741.7
鯉沼 秀臣	低次元超構造のコンビナトリアル分子層エピタキシー	東京工業大学フロンティア創造共同研究センター 教授	788.3
小林 修	多種類化合物群の効率的合成を指向した分子レベルでの反応開発	東京大学大学院薬学系研究科 教授 東京大学大学院理学系研究科 教授	679.3
齋藤 烈	生体機能分子の設計と精密分子認識に基づく反応制御	京都大学大学院工学研究科 教授 日本大学工学部機械工学科 教授	695.9
田中 正人	ヘテロ原子間結合活性化による新物質・新反応の開拓	産業技術総合研究所 グリーンプロセス研究ラボ長 東京工業大学資源化学研究所 教授	552.8
中原 義昭	大分子糖蛋白質の極微細構造制御	東海大学工学部 教授 東海大学工学部生命化学科 教授	607.4

表 4 研究代表者と研究課題一覧 (1997~2002) ⁵

研究代表者	研究課題	所属・役職	研究予算 (百万円)
		上段/CREST時; 下段/現在	
入江正浩	完全フォトクロミック反応系の構築	九州大学大学院工学研究科 教授 立教大学理学部化学科 教授	590.0
梶本興重	超臨界流体溶媒を用いた反応の制御と新反応の開拓	京都大学大学院理学研究科 教授 京都大学 名誉教授	710.1
鈴木寛治	金属クラスター反応場の構築とクラスター触媒反応の開発	東京工業大学大学院理工学研究科 教授 東京工業大学大学院理工学研究科応用化学専攻	638.9

⁴ <http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/intro/kadai/ryousi.html> 表 2、3 についても同じ。

⁵ <http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/intro/kadai/ryousi.html> 表 2、3 についても同じ。

		専攻長・教授	
平間正博	超天然物の反応制御と分子設計	東北大学大学院理学研究科 教授	632.2
		東北大学大学院理学研究科 教授	
藤田誠	遷移金属を活用した自己組織性精密分子システム	東京大学大学院工学系研究科 教授	662.7
		東京大学大学院工学系研究科 教授	
松本和子	生体分子解析用金属錯体プローブの開発	早稲田大学理工学部 教授	567.2

1.2 展開状況の一覧

(1) 表彰（大型のもの）

- 日本化学会賞
青山, 岩澤, 大橋, 鯉沼, 齋藤, 入江, 平間/(sorst)新海, 福住
- 日本 IBM 科学賞
山内, 小林, 藤田, 八島, 杉山, 中谷, 川崎, 石原
- US 化学会 AAAS
山本, 齋藤
- テトラヘドロン賞
山本
- 井上春成賞(JST)
大橋, 鯉沼
- 紫綬褒章
入江
- 向井賞
入江

(2) 特許状況

(a) 国内出願

出願件数：322 件，登録査定：257 件

(b) 外国出願

PCT 出願：92 件，外国移行：85 件，US 査定：67 件

(c) ライセンス

- 国内特許：34 件，外国特許：4 件
- 委託開発で利用 国内特許：6 件

- 共同出願で活用 国内特許：5件
- 大学などへの権利委譲 国内特許：13件
- SORSTに跨るライセンス 国内特許：2件，外国特許：4件
- 交渉中 国内特許：2件，外国特許：2件（近日中に成約）
- 計 国内特許：62件，外国特許：10件

(3) **ベンチャーの立ち上げ**

- バイオ系 ジェンティアバイオ（齋藤），クレディアジャパン
- ナノ材料系 マイクロフェーズ（安藤），コメント（鯉沼）

(4) **JSTプロジェクト（研究代表者）**

- ERATO 八島（山本），小林
- SORST 山本，齋藤，平間，堂免（岩澤）
- CREST ナノ 大須賀（入江），岡畑（青山），松本，藤田，鯉沼
- 他 伊藤（中原）
- 新規 川崎（鯉沼），藤田，杉山（齋藤）
- 先端計測 谷森（大橋）
- キーテク 堂免（岩澤）

2. ケーススタディ

本章では、当領域の研究課題の内、特に大橋、山本（いずれも 1996 年～2001 年）、入江、小林（いずれも 1997 年～2002 年）、藤田（1998 年～2003 年）の 5 研究課題について行ったケーススタディについて報告する。

CREST プロジェクト終了後から現在に至るまで、次の二点からケーススタディを行った。

- 研究及びプロジェクトメンバーの状況
- 波及効果

後者については、科学技術と社会経済の二つの視点から述べた。

2.1 X線解析による分子の励起構造の解明（研究代表者：大橋裕二）

2.1.1. CREST 終了後から現在まで

(1) CREST 終了後から現在までの状況

(a) 励起構造の観察

結晶内で不安定な構造を“多数派”にするということ、あるいは“多数派”の影に隠れた“少数派”を探し出す方法が不可欠であることから、データの精度向上と同時に解析手法の工夫も不可欠であった。そのため、CREST プロジェクトでは現状の回折装置（R-AXIS-IIcs）の改良も進めた⁶。

こうした準備が整ってきた⁷ので、これまで比較的寿命の長い励起構造を持つと推定されてきた白金錯体の解析に取り組んだ。先ず予備的に RAPID を使って光照射する前にデータを測定し、次に同じ条件で光を照射しながらデータを測定した。光照射で結晶の温度が上昇することも考えられるので、123K、173K、223K の 3 つの温度で、それぞれ照射前と照射中

⁶ この装置は R-AXIS-RAPID の商品名で理学電機から市販された。

⁷ 同時期に、ドイツのジーメンス社が CCD カメラを検出器とする装置を発売した。R-AXIS-RAPID とこれらの新たな装置を用いて、液体窒素温度で精度良く体窒素温度で精度よくデータを測定する方法を確立して、光照射によって生じた不安定構造の解析を目指した。ラジカル対の構造化カルベン類の構造 [M.Kawano et al., J. Am. Chem. Soc., 123, 6904, 2001], ナイトレン類の構造が次々と解析された。これらの構造は全て多数派の中に埋没している少数派の構造から引き出したものであり、中には 3%しか存在していない少数派の構造もある。

のデータを測定した。どの温度でも光を照射すると、結晶の単位胞の体積は収縮し、結晶内の白金錯体の白金-白金間の距離は収縮した。この結果はこれまでの理論やスペクトルからの推論と一致した[N.Yasuda et al., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **77**, 933 2004]。さらにバナジウム錯体[M. Hoshino et al., *Chem. Lett.*, **34**, 1228 2005]や金錯体[M. Hoshino et al., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **79**, 1362 2006]の結晶についても励起構造を明らかにした。CRESTの研究グループの一員である姫路工大の鳥海孝四郎教授のグループは、放射光実験施設 Spring-8 でイメージングプレートを利用して極低温でデータを測定する装置を開発して、この白金錯体のデータを測定した。光照射すると同様に白金-白金間の距離の短縮が見られ、励起状態での結合距離を実際に測定することができた[Y.Ozawa et al., *Chem. Lett.*, **32**, 62 2003]。

(b) MSGC 検出器の開発

大橋らは谷森らと共同で MSGC(Multi-Strip-Gas-Counter)を開発してきた。これは、絶縁体であるポリイミドのフィルムの表裏に縦横方向に電極線をプリント配線し、このフィルムを希ガス中に入れ、入射 X 線によって希ガスがイオン化する過程で生じた電子をこの電極線で捉えることで二次元の位置とエネルギーを X 線のフォトン 1 個ずつ計測する検出器である [大橋裕二, 日本結晶学会誌, **42**, 3, 300, 2000]。この装置を用いれば 1 秒以下で構造解析が可能なことを既に示してきた [A.Ochi, H.Uekusa, T.Tanimori, Y.Ohashi, H.Tokoyama, Y.Nishi, T.Nagayoshi and S.Koishi, *Nucl. Inst. & Met. Phys. Res.*, **A467-468**, 1148, 2001]。MSGC 検出器の開発は目標とした性能に到達できたが、長時間安定に作動することは困難であった。この問題はそれぞれの部品の性能に依存する問題であり、科学技術振興事業団（現科学技術振興機構）が理学電機に委託開発契約して実用化を進めた。励起構造の生成機構を解明を目指し、安定に動作するようになった MSGC を Spring-8 に持ち込んで、白金錯体のデータをミリ秤単位で時分割測定を行った。

2001 年の S.Techert のジアミノベンズニトリルの時間分割構造解析や 2003 年の E.Collet らの固体相転移の光照射の時間分割構造解析には IP または CCD などの積分型検出器が使われた⁸。2004 年、安田らは MSGC 検出器を使って、Pt 錯体の構造変化について時分割構造解析した⁹。

参考資料

大橋裕二, 未来材料, **2**, 10, 77-80, 2002

⁸ この場合時間変化が可逆的でないと測定することが出来ないという制約がある。定常的な光を与えて平衡状態で解析するのとなら代わりがない。

⁹ MSGC は応答時間が ns のオーダーで二次元の時間変化を記録できる。この系で Pt 錯体にキセノン光を照射し 1 個の回折スポットの回折角 θ の時間変化を秒単位で追跡した。照射直後から徐々に回折角は増加し、結晶の単位胞が収縮しているのが観測される。20s 後に照射をやめると、回折角は減少し、結晶は元の大きさに戻り始める。以上のような回折角の時間変化が時分割回折実験で分かった。

(2) CRESTメンバーの活動状況

大橋は、2001年に「結晶相反応の時分割X線解析による分子性固体反応の機構の解明」について第54回日本化学会賞を受賞した。また、2003年に第28回井上春成賞を受賞した。同賞は大学、研究機関等の独創的な研究成果を基に企業が開発、企業化した優れた技術を表彰するもので、この受賞は理学電機が製品化したイメージングプレート単結晶自動X線構造解析装置 R-AXIS RAPID II (写真1)の基本構成に大橋元研究代表者の研究成果が大きく寄与¹⁰したことによる。さらに、これら迅速測定装置の開発で2005年度科学技術分野の文部科学大臣表彰科学技術賞(研究部門)を受賞した。



写真1 イメージングプレート単結晶自動X線構造解析装置 R-AXIS RAPID II

出典：<http://www.rigaku.co.jp/products/p/scsm0004/>

また、主な学会活動としては、1998～2000年、日本結晶学会会長、1999～2002年アジア結晶学会会長、2001～2003年、日本化学会有機結晶部会の部会長を務めた他、2002年の第19回国際結晶学連合(IUCr)大会で2008年に開かれる第21回IUCr大会の大阪誘致に貢献し、その準備委員長を務めた。2005年の第20回IUCr大会ではIUCrの第20代会長に選出され、2008年の第21回大会まで3年間会長を続けた。なお、第21回IUCr大阪大会は外国人1,700名を含む2,700名の参加者が集まる活気に満ちた大会となり、「動的構造解析」はそのメインテーマとなった。

共同研究者の谷森達は、2000年に東工大理学部助教授から京都大学大学院理学研究科教授に移動及び昇任した。2004年からJST先端計測・分析機器開発事業のチームリーダーとして(株)日立メディコ、京大医、京大薬、慶大の参画を得て「到来方向測定による高感度ガンマ線3Dカメラの開発」を推進している。

¹⁰分子の不安定な励起構造解明のために、優れた感度と位置分解能を持つイメージングプレートに着目し、これを検出器として利用することにより、迅速X線回折の基本的構成を決定した。また、広角度の測定も可能にするためイメージングプレートを円筒形状に配置することで、装置の小型化も可能にした。理学電機は、大橋氏の設計を基本に装置を試作した。X線回折データ記録部分と高速データ読みとり部分を一体化し、自動解析ソフトウェアを組み込むことにより、高精度かつ高速の結晶構造解析を可能にした。

植草秀裕（東工大）は励起状態のシンポジウム（有機結晶シンポジウム）のチェアマンを務めた。ポスドクとして CREST に参画していた河野は東大の藤田誠研究室の准教授となり、2009 年 3 月から韓国の Pohang University of Science and Technology 教授として活躍している。また、2009 年の日本化学会春季年会では学術賞を受賞した。同じくポスドクとして CREST に参画していた日下は茨城大学の准教授となり、茨城県東海村に建設中の中性子回折実験施設（J-PARC/MLF）で新たな回折装置(iBIX)の製作を行っている。ポスドクであった原田は東大の小川圭一郎研究室で助教としてホトクロミズムの研究を続けている。

2.1.2 波及効果

(1) 科学技術的な波及効果

(a) 時間分解構造解析の必要性—構造と同時に変化も見たい

大橋は次のように時間分解構造解析の必要性を主張してきた。

Bragg 以来、結晶構造解析は安定な基底状態にある構造の解析を意味してきた。確かに、回折データを収集する時間を考慮すると安定な構造を解析することが先決であった。20 世紀の科学は原子・分子レベルで物質を探求することが物質の本質理解につながると考えられてきており、実際に原子・分子レベルでの物質解析技術は飛躍的に発展した。しかしながら、物質の性質の本質的な理解には今なお遠い¹¹。

結晶学の詳細な知識を必要とせずに、半日もかからずに結晶構造解析を行うことが可能となった昨今、“不安定な構造”や“準安定構造”の解析を目指すこと、“動的な結晶構造解析や結晶構造変化”を追跡することにも着手する必要がある。

近年の X 線解析の進歩によって「X 線解析では静的な構造しか得られない」ということは過去の迷信になりつつあり、例えば、タンパク質の結晶中で放射光とレーザー技術を駆使してピコ秒オーダーの構造変化を追跡する研究 [K.Moffat, Chem.Rev., 101, 1569, 2001] や相転移中の構造変化をピコ秒、フェムト秒で追跡しようという研究 [S.Techer, F.Scotte, M,Wulff, Phys.Rev.Lett., 86, 2030, 2001] など、実際に構造変化を動的に扱おうという研究

¹¹ 大橋元研究代表者は、このような状況にある最も大きな理由として「原子・分子レベルまで物質を分解したときに抜け落ちる分子間相互作用の解明が全く未開拓であるためであると思われる。数種の分子が複雑に作用しあう通常の反応系における構造の予測は非常に困難である。」と述べている [大橋裕二, 結晶構造解析の未来—時間分解構造解析によるその場観察—, 日本結晶学会誌, 42,3,300-303, 2000]

も始まってきた。これまで分光法で推定されてきた不安定な構造が今後続々と回折法で解析され証明されていくと思われる。事実、4軸回折装置からイメージングプレートや CCD などの二次元検出器とした迅速回折装置の登場で不可逆変化なら数時間程度の時分割解析が可能になってきている。

参考文献：

大橋裕二，結晶構造解析の未来—時間分解構造解析によるその場観察—，日本結晶学会誌，42,3,300-303，2000

Spring-8 の BL02B2 ビームラインに，CREST プロジェクトの共同研究者だった鳥海（兵庫県立大）らによって極低温で迅速測定が可能な真空カメラが設置された。この装置は外部からレーザーパルスで結晶を光励起させて変化する構造を 50K 以下の極低温で測定するために開発された装置¹²である。この装置を用いて，白金錯体の励起構造が解析された [Y.Ozawa, M.Terashima, M.Mitsumi, K.Toriumi, N. Yasuda, H.Uekusa, Y.Ohashi, Chem. Lett., 32, 62, 2003]。最近，アメリカで Coppens 教授らも類似の白金錯体結晶の励起構造を放射光を使って解析したと報告 [C.D.Kim et al., Acta Cryst., A58, 133, 2002] しており，世界の研究の方向も励起構造に進みつつある。

大橋らは BL44B2 ビームラインで新たに開発された 2次元の迅速検出器 MSGC を使って，白金錯体の単結晶に光照射したときに結晶内で励起構造が生じる際の結晶格子の時間変化を測定し，基底状態の分子と励起状態の分子が平衡状態を作るまでの時間は数秒程度かかることを見出している[大橋裕二，日本結晶学会誌 46, 59, 2004]・

(b) R-AXIS RAPID の開発

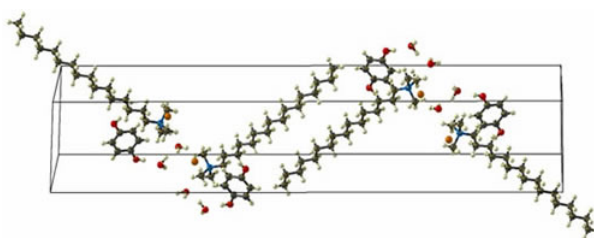
CREST 研究の成果が基本構成に大きく寄与している R-AXIS RAPID はその使い勝手の良さ¹³も評価され，既に数多くの販売実績があがっている。検出器に IP から CCD さらにには MPGC などを組み合わせて，2次元，3次元のデータをとることによって，測定時間を短縮できるようになり，今は科学分野の広い範囲に用いられるようになっている。

¹² 鳥海らが設計したイメージングプレートを検出器としてヘリウム温度まで冷却できる真空カメラが設置されている。この装置は不安定な励起構造の解析のために設計されて稼働しているので，微小結晶に限られた時間しか利用出来ないが，精度の良いデータを極低温で測定出来るのが特徴である。例えば，フラーレンの置換体の微小結晶を解析した例がある [S.Kuwahara, K.Obata, K.Yoshida, T.Matsumoto, N.Harada, N.Yasuda, Y.Ozawa, K.Toriumi, Angw. Chem. Int. Ed., 44, 2262, 2005]

¹³ 1.操作性が容易，2.低温～高温装置の設置，3.コンパクト，4.メンテナンスが容易，5.データ処理ソフトの完備，6.4軸型回折装置以上の精度，7.廉価など。この5年間で販売台数は100台を超えている。国内の代表的な研究機関では，東工大と九大で7台，京大で6台，東大で5台，阪大で4台が導入されていて，圧倒的な支持を得ている。これらの大半は X線解析の専門でない研究室に導入されており，X線解析を広く物質の研究者に広げたいという目標にも着実に進んでいることを示している。最近，中国や米国でも購入されていて，販売とメンテナンス体制さえ整えば世界的な広がりを持つ可能性を持っている [東工大クロニカル]。

R-AXIS RAPID を用いて、フォトクロミック結晶、カルベン、ニトレン、ピリジンなどの不安定構造分子や Pt 錯体などの一部の励起分子の構造を解析することができるようになってきている。実証実験は CREST 期間中になされたが、CREST 終了後には多くの物質について詳細なデータが取得され、その蓄積が始まった。これらの構造データと分光学や理論計算の結果がつきあわされて光化学反応の機構が理解され、有機反応の収率の改善や新しい化合物の合成の基礎になっていくだろうと考えられる。

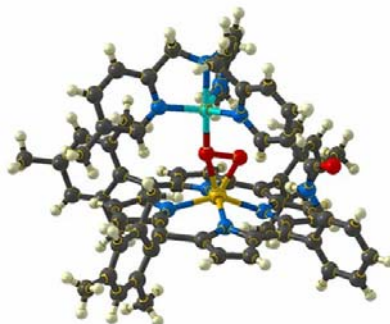
下図に R-AXIS RAPID を用いた解析例を理学電機ホームページ(<http://www.rigaku.co.jp/>)より引用する。



(a) 比較的格子が長い結晶の解析例 (有機化合物)

東京工業大学 大学院理工学研究科 大橋裕二名誉教授・植草秀裕准教授 ご提供

http://www.rigaku.co.jp/app/doc/s_crystal1.html

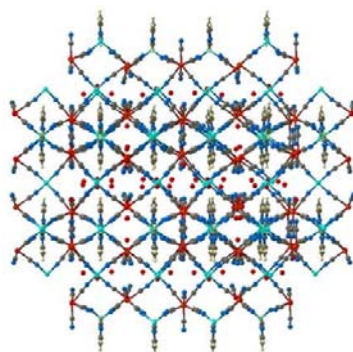


(b) 比較的格子が長い結晶の解析例 (金属錯体化合物)

http://www.rigaku.co.jp/app/doc/s_crystal2.html

試料：ペルオキシ架橋ヘム銅二核錯体 (Angew. Chem. Int. Ed. 42 (2003), 2788-2791.)

九州大学 先導物質化学研究所 成田吉徳教授 ご提供

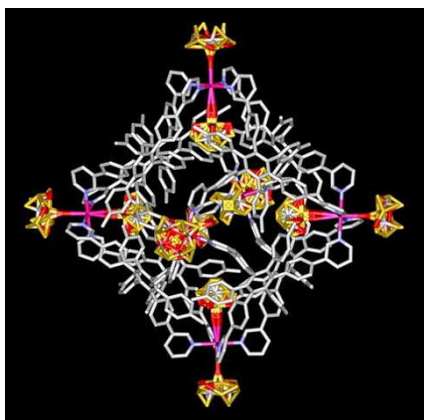


(c) 化学的刺激に応答する磁性体の解析例（金属錯体化合物）

試料：プロパノール分子包接銅-オクタシアノタングステン金属錯体

http://www.rigaku.co.jp/app/doc/s_crystal12.html

東京大学 大学院理学系研究科 大越 慎一 教授 ご提供



(d) 金属錯体型ナノカプセルの解析例（金属錯体化合物）

試料：[Hg₆(C₆₀H₄₅N₃)₈(CF₃SO₃)₁₂] · 8C₆₀H₄₅N₃ · 12H₂O

[*Angew. Chem. Int. Ed.*, 45 (2006), 6488-6491, cover picture]

東京大学 大学院理学系研究科 塩谷 光彦 教授 ご提供

http://www.rigaku.co.jp/app/doc/s_crystal13.html

図 1 AXIS RAPID を用いた解析例

(c) 新たな時分割測定の実験装置の開発—μPIC (Micro Pixel Chamber) の開発

定量的な時分割構造解析の実験的研究はまだ初期段階にあるが、光誘起相転移や励起構造状態の構造など、これまで考えもつかなかったほど高速な構造変化が観測されるようになった。谷森らは MSGC を用いて時分割 X 線結晶構造解析が可能であることを示したが、

放電による破壊問題が課題として残った。実用化するためには、MSGC より増幅率が高く安定で単純な構造を持つ検出器が必要である。そこで、MSGC の欠点となる電極線の細さを克服すべく、高輝度の放射光の利用、MSGC の欠点を克服した新たな時分割測定の実出器 (MPGC) の開発で、マイクロ秒やナノ秒で変化する過程を見ることも今後可能になっていくものと期待される [大橋裕二, 日本結晶学会誌, 46,1, 59, 2004].

現在、新型の MSGC である μ PIC (Micro Pixel Chamber) ¹⁴の開発が始まっている。 μ PIC の開発は 2000 年代前半から始まり、2002 年から科研費特定領域 (天体) 研究 (MeV ガンマ線カメラ開発), 2004 年から JST・MeV ガンマ線カメラ開発, 2005 年 11 月から KEK 大学等連携支援事業, 2006 年 2 月から京都大学で μ PIC を用いた X 線結晶構造解析が開始されている。

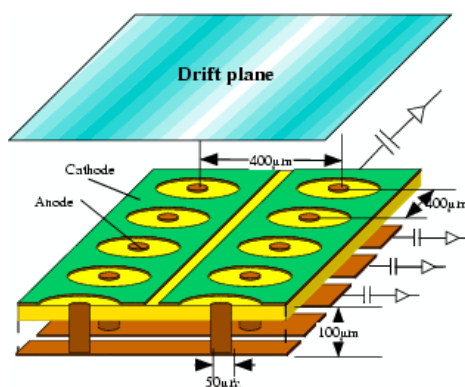


図 2 μ -PIC の概念図

谷森らは、この μ PIC を用いて核ガンマ線コンプトンカメラ(ガンマ線の到来方向を決定して画像化する装置)を宇宙観測用に開発し、さらに JST「先端分析・機器開発事業」により核医学診断のための 3 次元ガンマ線カメラとして発展させている。すでに臓器ファントムやラットによる画像試験を実施し実用化を目指している。このガンマ線カメラに必要な μ PIC および信号処理回路はそのまま X 線画像装置としても利用できる¹⁵。2005 年には、最初の 10cm 角 μ PIC を用いて東工大化学科大橋研究室に持ち込み結晶構造解析を行った。

¹⁴陽極を直径 50 μ m, 長さ 100 μ m の銅の小柱で製作する。そのまわりを陰極が囲んでいる。電場は陽極柱に集中するので、比例計数管のワイヤーと同様に高電界を得ることが出来る。陰極は、MSGC と異なり周長が大きく電界は低くなり放電がおきにくい。陽極柱も太いため、放電で破壊されることは少ない。また通常のプリント基板技術で製作出来るので大型化が可能である。利得は 5000 程度まで安定に動作出、MSGC と比べて高利得安定動作が実現できる

¹⁵元々ガンマ線カメラの応用は MSGC による X 線画像装置で荷電粒子飛跡の 3 次元再構成が簡単に行えることに気づいたのが始まりである。ガンマ線カメラ回路内の FPGA のソフトを少し変更することで X 線画像装置に変更可能である。

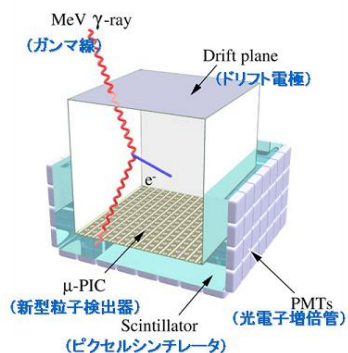


図3 μPICを用いて核ガンマ線コンプトンカメラ

2005年から、KEK（高エネルギー加速器研究機構）加速器科学総合支援事業(大学等連携支援事業)「加速器科学計測技術開発支援」により PF に利用出来る時分割 X 線画像検出器の開発が谷森研究室を中心に KEK 物質研，素粒子研の協力で開始された¹⁶。

この検出器は X 線画像処理装置として従来の検出器と比べて感度や処理速度が格段に優れているので，今後医療用や工業用して広範に利用されるであろう。

(d) 有機結晶部会設立

有機結晶の研究が注目されたのは，1988年から1990年にかけて科研費の重点領域研究で大橋元研究代表者が代表者になった「分子性結晶の反応の解析と制御」が行われていた頃である。それまでの科研費のグループ研究は学会単位で数百万円規模の研究であったが，1987年から数億円規模の重点領域研究がスタートした。重点領域研究は全くの公募制であったため，従来の学会の枠を超えた新しい提案が数多く生まれた。1994年から1996年度に掛けては，戸田英三夫（愛媛大）を代表者として「有機結晶したでの反応設計」が採択された。類似研究領域で重点研究領域が引き続き採択されることは珍しく，この分野の研究が広く認められるようになったことを示唆する。1996年からは大橋元研究代表者による CREST プロジェクトが発足した。

有機化学，高分子化学，分光化学，結晶化学，理論化学，物性科学などの異分野の研究者が密接に協力した“有機結晶”という新学問分野が化学会でも認められるようになった。1997年，化学会では10年振りに二つの部会を新設したが，その一つが“有機結晶部会”であった。大橋は初代の戸田部会長の下で副部会長(1997～2001)，次いで部会長（2001～2003）を務めるなど“有機結晶部会”の発展にも大きく貢献してきている。

(e) 「有機・粉末結晶解析研究会」

Spring-8 産業利用推進室では，産官学の研究者からなる新たな研究会「有機・粉末結晶

¹⁶ この計画では，検出面積 10cm 角，30cm 角の 2 台の画像装置を開発する。

解析研究会」を2006年7月19日に立ち上げた。この研究会の目的は、BL19B2のビームラインで回折データを測定し、その構造解析の方法を組織的に研究することである [http://www.spring8.or.jp/ja/users/meeting/2006/organicpowder-1/meeting_view].

有機物やタンパク結晶については回折データからその結晶構造を得ることは単結晶解析ほど容易ではないため、この研究会でそれぞれの経験を持ち寄って解析法を検討することが重要である。この研究会を通して、粉末結晶解析を利用した種々の共同研究が進みつつある。

また、茨城県東海村の原子力研究開発機構内に大強度陽子加速器 (J-PARC) が建設され、その陽子によって作られたパルス中性子発生装置を使った物質・生命科学実験施設 (MLF) が作られ、2008年より中性子を使った回折実験が可能になった。この装置を使った有機・タンパク結晶構造解析研究会の立ち上げが行われている。

参考文献：大橋裕二，機能材料，26，10，51，2006

(f) 成書の出版

2008年にSpringer社より上梓された *Models, Mysteries and Magic of Molecules* (Jan C. A. Boeyers and John F. Ogilvie 編) の第5章“Structural Determination of Unstable Species”を大橋元研究代表者が担当した。ここでは、CREST研究の成果が記述されている。

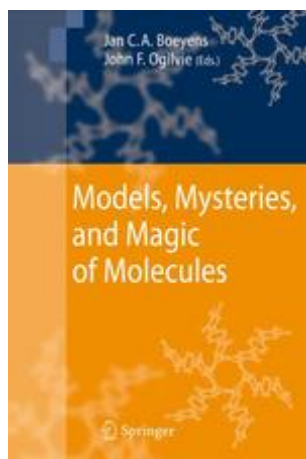


写真2 Models, Mysteries and Magic of Molecules

2.2 次世代精密分子制御法の開発（研究代表者：山本尚）

2.2.1 CREST 終了後から現在までの状況

(1) 研究成果

(a) エステル化反応及びアミド化反応

従来 of 縮合法では原料のどちらかを大過剰に用いるか、予めカルボン酸を反応性の高い別の物質に変換しておくのが一般的で、グリーン化・原子エコノミー化にはほど遠い。2000年、山本らは CREST 研究の一環として、ハフニウム(IV)塩・テトラヒドロフラン (HfCl₄・(THF)₂) を触媒に用いて、カルボン酸とアルコールが 1:1 で混合している溶液からエステルをほぼ 100%の収率で合成することに成功した [Science]。

SORST 研究では市販のハフニウム(IV)塩またはジルコニウム(IV)塩と鉄(III)塩の混合触媒を用いてカルボン酸とアルコールの 1:1 等モル混合物からの高収率エステル脱水縮合反応を実現した。また、イオン性液体による触媒の回収・再利用にも成功した。

さらに、アミド脱水縮合触媒として有用なアリールボロン酸が尿素とカルボン酸からのアシル尿素の合成に有効な触媒であることを見出した。

(b) ベックマン転位反応の触媒開発

従来からベックマン転位反応においてはレニウム化合物が触媒として知られていたが、過酸化レニウムやトリメチルシロキシ過酸化レニウムを単独で用いるよりも、それ自身殆ど活性のない 3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸を共存させることにより化学収率が飛躍的に向上するという知見を得た。この知見に基づき、レニウム化合物と共にホウ素化合物の存在下で不飽和結合を有する化合物を反応させると、高い収率で分子内転位または骨格転位による転位化合物を製造することが出来た [特開 2005-112729] [特開 2006-219470]。

(c) デザイン型超強酸と反応の開発

新規ブレンステッド超強酸

超強酸はいずれもそれ自身化学修飾が困難であり、ブレンステッド酸として、あるいはそのカウンターアニオンを配位子としたルイス酸触媒の設計には不都合である。そこで、山本らは TfOH に近い酸性度を示すペンタフルオロフェニルビス(トリフタル)メタン (C₆F₅CHTf₂) に着目し、アリール基の化学修飾によるデザイン型超強酸の設計を試み、簡便な合成法を確立した。この製法による試薬は既に市販されている。

新規ブレステッド超強酸

ゼオライトやペルフルオロスルホン酸樹脂（ナフィオン®）に代表される固体酸は回収・再利用が容易であることから酸触媒としての有用性が注目されている。

有機反応を有機溶媒中で行う場合、無機の固体酸やフッ素樹脂では膨潤率が低く、十分な触媒活性を引き出すことが出来ない。一方、ポリスチレンスルホン酸は膨潤率自体は高いものの触媒としての酸性度は十分ではない。そこで、山本らはパラ位特異的求核反応を利用して $C_6F_5CHT_6$ をポリスチレン樹脂に担持することに成功した。このポリスチレン樹脂担持型超強酸はナフィオン®SAC-13 と比べても様々な有機反応において極めて高い触媒活性を示した。

実際にこの触媒を用いてビタミン E を合成したところ、99%以上の純度で回収することが出来た。生成量は理論的に予想される数値の90%以上で、量産に利用出来る可能性も高い

(d) 不斉プロトン化反応の開発

不斉プロトン化剤として有効なルイス酸複合型キラルブレステッド酸である(R,R)-2-メトキシ-1,2-ジフェニルエタノール・四塩化スズ錯体の結晶化及びその X 線結晶構造解析に初めて成功した。その結果、ルイス酸によって活性化されたプロトンが疑似エクアトリアル位にあることが明らかとなった。この知見を基に、炭素-炭素二重結合への不斉プロトン化が直線型の OH/ π 相互作用によって起こることを提唱した。

一方では、キラルピロガロールやキラルカテコールを分子設計し、四塩化スズと組み合わせることにより、エナンチオ選択的ポリエン環化反応に有効な新規なルイス酸複合型キラルブレステッド酸(LBA)を開発した。この新規 LBA を用いて幾つかのポリ環状テルペノイドの不斉合成を達成した。

(e) 不斉有機触媒の開発

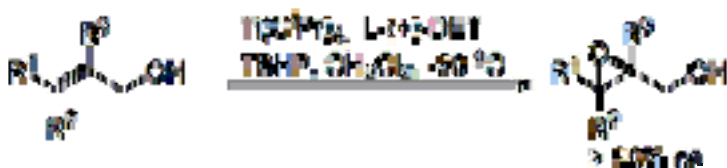
プロリンのカルボン酸基をテトラゾールに変換した新触媒を開発し、不斉直接アルドール反応において世界初の高い触媒活性を実現した。さらには、この触媒系に水を用いることで反応が著しく加速される現象を発見し、この知見を従来不斉合成に適さないと考えられてきた水溶性アルデヒドの不斉アルドール反応へと展開することに成功した。また、プロリン触媒では反応しない各種ケトンでも反応が進行し、さらにはニトロソベンゼンの不斉ニトロソアルドール合成にも有効であることを見出した。これらのことから酵素に似た型で金属を含まない有機触媒が生まれ、不斉の酸素官能基、窒素官能基の触媒的導入が可能となった。

(f) 不斉酸化触媒の開発

CREST 時にアミノ酸由来の触媒を見出し、十分に高い光学純度(95%以上)の生成物が得られていたが、これを改良し高い反応性と選択性(96~99%)の実現に成功した。アリルアルコ

ール, ホモアリルアルコール, シンプルオレフィンの新しい不斉エポキシ化反応を開発した. また, この系はスルフィドの酸化にも利用出来る [Furuya, Y., Ishihara, K., Yamamoto, H., J. Am. Chem. Soc. 127 (32) 11240-11241, 2005].

不斉触媒酸化反応, 特に二重結合を光学活性なエポキシドに変換する反応 (図) は, Sharpless-香月エポキシ化反応が有名である.



この反応はアリルアルコールでない, 反応が進まないだけでなく高い光学純度のエポキシドが得られない. 反応基質にもよるものの, E-アリルアルコールに関してはほぼ完璧な光学純度で目的物が得られるが, Z-アリルアルコールやホモアリルアルコールにおいてはかなりエナンチオ選択性が下がってしまう. 更に, この反応では厳密な水分及び温度管理を伴う [http://www.chem-station.com/chemistnews/2007/07/post_193.html]. このため不斉エポキシ化反応はいまなお多くの研究者によって研究がなされている.

山本教授も数年前よりビスヒドロキサム酸リガンドを用いた不斉酸化反応を研究してきた. 非常によい結果が得られてきているものの, やはり多くはアリルアルコールを用いる点やエナンチオ選択性が若干低いなどの理由でシャープレス教授のものに若干劣っていた [] が, 2007 年, 不斉酸化反応において新規なビスヒドロキサム酸リガンドとバナジウム錯体により調製された不斉触媒を用いると, ホモアリルアルコールはもとより, Z-アリルアルコールにおいても高いエナンチオ選択性を実現することに成功し, 更に完全な禁水条件, 高度な温度管理を必要とせず目的の光学活性なエポキシドを合成することに成功した [hang, W.; Yamamoto, H., J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 286. DOI:10.1021/ja067495y].

(2) プロジェクトメンバーの状況

(a) 山本元研究代表者の活動状況

山本は, 2002 年にシカゴ大学に移籍した. また, 同年に紫綬褒章を受章した. 2003 年に, モレキュラーキラリティ賞, 2006 年にテトラヘドロン賞, 2007 年にはフンボルト賞, 日本学士院賞を受賞した. 2004 年にアメリカ科学振興連盟 (AAAS) フェローとなった.

(b) 主な参加研究者の活動状況

石原は 2002 年、名古屋大学教授に昇任した。2007 年には「酵素の作用機作を手本に“酸と塩基の空間特異的な配置”と“反応基質の取り込み機能の付加”という単純明快な触媒設計戦略をもとに物質合成化学の研究分野に新機軸を打ち立てた」という功績でグリーンサステイナブルケミストリー文部科学大臣賞(2003)、日本学術振興会賞(2005)、日本 IBM 科学賞(2007)、Mukaiyama Award(2009)を受賞した。また、名大グローバル COE プログラム「分子性機能物質科学の国際教育研究拠点形成」の「精密を究める合成化学」の事業を推進している。

その他、次のように多くのメンバーがアカデミックポストにおける昇進を果たしている。

柳澤章	名大助教授→千葉大教授
斉藤進	名大助手→同准教授
H.Wennemers	学振 PD→スイスバーゼル大准教授
A.Marx	学振 PD→ドイツでの教授
大石理貴	CREST 研究員→東工大准教授
赤倉松次郎	名大学生→愛知教育大准教授
加納太一	名大学生→京大講師
縦山儀恵	名大学生→東北大助教
幅上茂樹	名大講師→山形大教授

2.2.2 波及効果

(1) 新規キラルリガンド「CBHA」の工業化技術確立と試薬販売

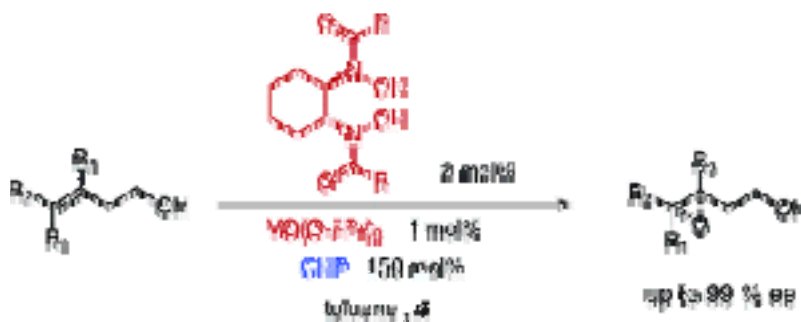
旭化成ケミカルズ（本社：東京都千代田区 社長：藤原健嗣）の 100%出資子会社である旭化成ファインケム株式会社（本社：大阪市西淀川区 社長：森山直樹）が医薬品の副作用抑制等に効果のある光学活性体の開発・製造用不斉酸化触媒に用いられる新規キラルリガンド（触媒配位子）「キラルビスヒドロキサム酸リガンド『CBHA』」の工業化技術を世界で初めて確立し 2007 年 7 月から試薬販売を開始した。

「CBHA」は、医薬品開発・製造時に従来の不斉酸化用リガンドでは使えなかったり低い光学純度しか得られなかったりした領域に用いることで、高い光学純度が得られる。また、酸化反応を行う際の反応条件がマイルドであり、酸化剤の脱水の必要が無く、爆発の危険性の少ない、という点で安全性の大幅な改善、製造プロセスの簡略化も期待される。旭化成ファインケム社は、試薬の販売を開始すると共に、更にこの技術を用いて光学活性医薬中間体の製造受託も行う [<http://www.asahikasei-fc.jp/topics/topics20070703.html>]。

この CBHA はシカゴ大学山本尚教授らが見出したもので、不斉触媒酸化反応用の配位子である [Zhang, W.; Yamamoto, H., J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 286. DOI:10.1021/ja067495y].

不斉合成では、水素を付加する不斉還元技術が幅広く工業化されているが、酸素を付加する不斉酸化技術は、これまで安全面や光学純度、開発・製造における機能やコスト等から限られた範囲でしか使用されてこなかった。旭化成ファインケム社が世界で初めて工業化技術を確認した「CBHA」は、シカゴ大学山本尚教授が発明したビスヒドロキサム酸構造をもつ不斉酸化用新規キラルリガンドであり、バナジウムやモリブデンなどの金属と組み合わせて触媒として使用することで、従来の不斉酸化技術の課題を解決できると期待されている¹⁷。

旭化成ファインケム社は、山本教授の指導を得ながら工業化技術開発を行ってきており、シカゴ大学、科学技術振興機構（JST）からこの技術の特許優先実施権を取得し、医薬中間体分野での不斉酸化技術展開に適したリガンドの市場開拓、この技術を活用した光学活性医薬中間体の製造受託も展開する計画にある。



今回、上図の R の部位に今までよりもさらにかさ高い官能基を導入したことによって、汎用性の高い不斉触媒を開発することができ、工業化に成功した。また、使われているバナジウム錯体も通常のエポキシ化で用いられる VO(acac)₂ 錯体ではなく、この反応では VO(OiPr)₃ 錯体が使われている。空気に若干不安定であるが acac 錯体よりも反応性が高く鍵反応のブレイクスルーにつながった。

¹⁷ 従来の不斉酸化技術であるシャープレス酸化に比べて以下の特長を有している []。

反応条件がマイルドで後処理操作も容易

1) 0度～室温での反応が可能。（従来法では-20～-40度の低温環境が必要）

2) 水分の存在下でも高い立体選択性が維持される。

3) 脱水剤を使わないため反応後に除去する必要が無く、抽出時の分離性も良好。

4) 触媒使用量が基質に対して 1mol% 以下と少ない。

プロセス面、環境面での安全性が高くスケールアップがしやすい

酸化剤の脱水工程が不要であり、爆発の危険性が低い。

環境面で問題とされるハロゲン化溶媒を必要としない。

開発のスピードアップと工業化におけるプロセス簡略化

幅広い基質への対応性

従来法では困難であった製造プロセスの採用が可能

(2) ポリマー担持合成試薬

ポリマーなどに合成試薬や触媒を担持させたポリマー担持試薬は、反応後の回収が容易なことからその有用性が注目され、数多くの優れた試薬が報告されている。

1.1(3)で先述したように、石原らは超強酸性ユニットである 4-ビス(トリフリル)メチル-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル基をポリスチレンに担持させ、固体超強酸触媒としての応用例を報告している [K. Ishihara, A. Hasegawa, H. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, 40, 4077. 石原一彰, 山本尚, TCI メール, 2002, 115, 2.]. この固体酸は有機溶媒によく膨潤するため、エステル化, ベンゾイル化反応フリーデルクラフツ反応, マイケル付加, アセタール化反応, 桜井-細見アリル化, 向山アルドール反応, α -トコフェロールへの環化反応等, 様々な酸触媒反応に対し優れた活性を示す. 固体超強酸として有名なナフイオンとの比較においても, 高い触媒活性が認められている. 反応後は触媒をろ過により回収し, 繰り返し再利用できる. また, この固体酸とシリンジを使って簡易反応カラムを作れば, 微量の試料の官能基変換に用いることが出来る [<http://www.tokyokasei.co.jp/product/synthetic-chem/S030.shtml>]. そのため, 現在, 東京化成工業(TCI)より超強酸 C_6F_5CHTf が販売されている. 膜電子の電解質としての期待も高い.

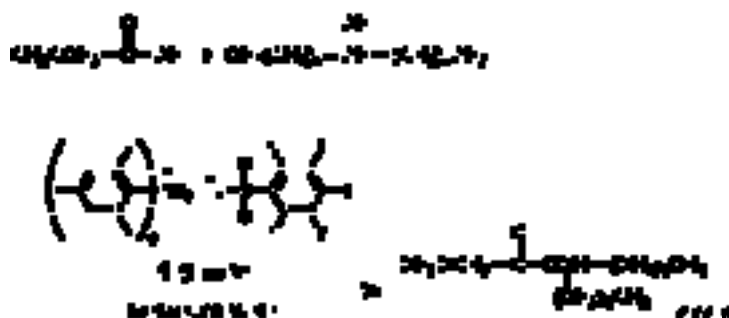
(3) 有用なエステル脱水縮合触媒 / Active Dehydrative Ester Condensation Catalyst

D3293 Dimesitylammonium Pentafluorobenzenesulfonate

(1)

近年, 石原らは嵩高いジアリーールアミンと弱酸のペンタフルオロベンゼンスルホン酸 ($pK_a = 11.07$, 重酢酸中) から調製されるアンモニウム塩 **1** が脱水縮合触媒として有用であることを見出した [K. Ishihara, S. Nakagawa, A. Sakakura, *J. Am. Chem. Soc.*, 127, 4168 (2005), A. Sakakura, S. Nakagawa, K. Ishihara, *Tetrahedron*, 62, 422 (2006)].

下図の **1** を用いる脱水縮合反応は, 副生する水に反応が阻害されることなく, 等モルのカルボン酸とアルコールから対応するエステルを収率良く得ることができる. また, より反応性の高い第一級アルコールとは, 無溶媒で室温下, 反応が進行することが報告されている. この有用なエステル脱水縮合触媒 / Active Dehydrative Ester Condensation Catalyst は, 東京化成より販売されている [<http://www.tokyokasei.co.jp/tcimap/application/133-17a.html>].



(4) グリーンケミストリーへの展開

山本らは、グリーンケミストリーや原子エコノミーに立脚した新規化学プロセスの開発に成功してきた。これらは、原子・分子レベルでの機能の制御に立脚した次世代マテリアルケミストリーあるいは医・農薬のプロセス研究の展開への基盤となるものである。JST/SORST プロジェクト（2001～2006）の事後評価結果¹⁸では、具体的に次のような所見が得られている。

水、アルコール中で進行するアミド化、エステル化触媒の開発：化学工業の大部分が何らかの形でこの反応と関わっているにもかかわらず、殆どが有機合成の黎明期の手法をそのまま使っており、物質・エネルギー収支を見直す時には有力な方法になるのは間違いない。超強酸担持型触媒の開拓：脱ハロゲン型の化学工業はグリーンケミストリーの基本である。超強酸型のルイス酸触媒の開発は脱塩を伴わないプロセスになることで重要な技術になる。超強酸担持型高分子膜の創成：不斉合成は 90 年代に急速に発展したが、その殆どが酸化・還元反応である。不斉活性の高い炭素-炭素結合反応プロセスが開発されれば、創薬化学の技術革新に即座につながる。

(5) カスケード型ポリケチド合成への新展開

本研究で開発したプレンステッド酸、ルイス酸触媒研究の発展として、山本は最近スーパーシリル基を用いるカスケード型反応を開発している。これは、従来型の向山アルドールの次世代型であると同時に、工程短縮型反応である。すなわち、アルドールを連続的に 1 フラスコないで 3-4 反応を行うことが可能で、しかも選択性が極めて高い。例えば、従前の合成では 15-20 工程の反応を 1 段階に短縮することすら可能であり、また生成するポリケチ

¹⁸ 2006 年に実施。評価委員は以下の通り。

審議会委員（主査） 村橋俊一（岡山理科大学 工学部応用化学科 客員教授）
 審議会委員 川寄敏祐（立命館大学 糖鎖工学研究センター センター長）
 審議会委員 高野幹夫（京都大学 化学研究所 教授）
 審議会委員 中西準子（産業技術総合研究所 化学物質リスク管理研究センター センター長）
 外部専門家 武田順一（元（財）野口研究所）
 外部専門家 山本嘉則（東北大学 大学院理学研究科 分子変換学研究室 教授）
 外部専門家 山本隆一（東京工業大学 資源化学研究所 無機資源部門 教授）

ド誘導体は製薬スクリーンで最もヒット率の高い誘導体であり、今後の合成化学の将来を開く鍵として注目されている。

2.3 完全フォトクロミック反応系の構築（研究代表者：入江正浩）

2.3.1 CREST 終了後から現在に至るまでの状況

(1) CREST 終了後の主な研究成果

フォトメカニカル機能

—光が当たると伸縮するフォトクロミック結晶の開発に成功

2007 年，入江教授，小畠准教授らが光の照射によって色の変化に留まらず，伸縮したり曲がったりするフォトクロミック単結晶（ジアリールエテン）を世界で初めて開発した [Kobatake S, Takami S, Muto H, Ishikawa T, Irie M Rapid and reversible shape changes of molecular crystals on photoirradiation, *Nature*, 446, 778-781, 2007]. 紫外線を棒状の単結晶に当てると一瞬で縮み，可視光線を当てると再び元通りに伸びた。更に，長さ 0.3mm の棒状の結晶をあたかもバットのよう使い，図 2 に示すように先端近傍に微小なガラス球を置いて右から紫外線を当てることによって「打つ」実験にも成功した。結晶の右側の紫外線が当たった部分だけ，25 マイクロ秒で長さが縮み右に曲がった結晶はガラス球をはじき飛ばした。光で変形する高分子材料はすでに知られているが，分子結晶では初めての発見となる。高弾性率をもつ分子結晶はミクロレベルの動力源やナノサイズで物を動かすアクチュエータに利用出来る可能性がある。[毎日新聞 2007 年 4 月 14 日].

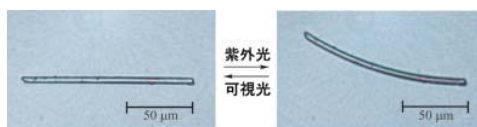


図 1 光により屈曲する分子結晶

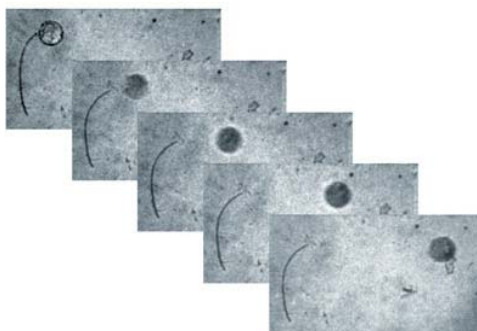


図 2 棒状結晶に光を当てて屈曲させ、シリカ微粒子（黒球、80 μm 径）を飛ばす

また、入江の論文“Photochromism and Molecular Mechanical Devices”は Bulletin of the Chemical Society of Japan に掲載され、表紙に採用された [Bulletin of the Chemical Society of Japan Vol. 81 (2008), No. 8 pp.917-926].

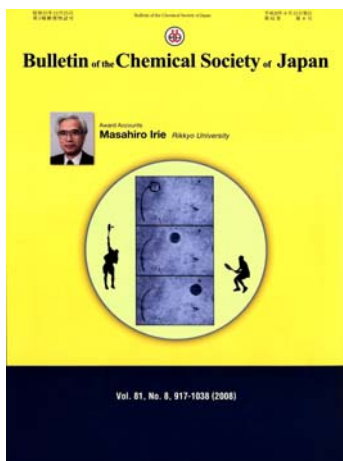


図3 Bull. Chem. Soc. Jpn.の表紙に採用された入江元研究代表者の論文

(2) 参加研究者の活動状況

(a) さきがけ研究

DE分子合成グループの小畠誠也、松田建児、及び深港豪がそれぞれさきがけに採択された。小畠氏2004年に九大の助手から大阪市立大の助教授に転籍し、2006年にはさきがけ「構造制御と機能」領域に採択された。(課題名「光機能性有機分子結晶の固体物性制御」(2006-2009))松田は2003年にさきがけ「合成と制御」領域に採択された。(課題名「フォトクロミック情報処理システムの構築」(2003-2006))2008年には、九大准教授から京大教授になった。深港は2008年にさきがけ「光の利用と物質材料・生命機能」領域に採択された。(課題名「単一分子蛍光計測で探るキラリティの本質」(2008-2011))同年12月には九大助教から北大助教へ転籍した。

また、森本正和は2007年にさきがけ「物質と光作用」領域に採択された。(課題名「光機能性有機強誘電結晶の創製」(2007-2010))CRESTプロジェクト当時は九大の学生であったが、2007年から立教大助教になっている。



Tsuyoshi Fukaminato



(a) (b) (c) (d)
 写真 1 (a) 小島誠也, (b) 松田建児, (c) 深港豪, (d) 森本正和

(b) CREST

P 分子合成グループの**大須賀篤弘**は 2001 年 CREST (ナノテクノロジー分野別バーチャルラボ) に採択された。(領域名「医療に向けた化学・生物系分子を利用したバイオ素子・システムの創製」, 課題名「巨大ポルフィリンアレーのメゾスコピック構造デバイス」(2001-2006 年))

(c) アカデミックキャリアアップ

P 分子合成グループの**内田欣吾**が龍谷大学助教授から同大教授に, 高速分光グループの**宮坂博**が阪大助教授から同大教授に昇任した。また, 構造解析グループの**河野正規**は CREST 研究員 (東工大大学院) から 2004 年東大准教授 (藤田誠研究室) に昇任した。

(d) 主な受賞

CREST プロジェクト終了後の主な受賞を下表に示す。

表 1 CREST プロジェクト終了後の主な受賞

受賞者	賞	受賞年
	日本化学会賞	2004
入江正浩	向井賞	2007
	紫綬褒章	2007
	フェルスター賞 (ドイツ化学会より)	2008
小島誠也	日本化学会進歩賞	2002
松田建児	日本化学会進歩賞	2003

2.3.2 波及効果

(1) 科学技術的な波及効果

(a) 光安定なフォトクロミック材料の発見

結晶フォトクロミズムを示す有機分子は限られており, 熱不可逆フォトクロミック反応性を示す分子結晶はジアリールエテン結晶のみである。研究の波及効果も極めて大きく, 後述するようにノーベル賞受賞者の J.M. Lehn の研究室を始め, 世界で十数カ国約 40 の研

研究室（企業も含む）が、この物質を使用して研究を進めている。

現在、フォトクロミズムは調光材料、光記録材料、光スイッチ、光ブローブ機能性インクなどさまざまな分野で応用研究が進められ、一部実用化されている。また、機能性分子にフォトクロミック化合物を導入し、その機能を光制御する試みが精力的に行われている。入江らが開発したジアリールエテン誘導体は高い熱安定性、繰り返し耐久性を有しており、また、芳香環への機能性分子の導入が容易に行える。また、紫外線の照射により発色し、可視光の照射により速やかに無色に戻るという可逆反応は 1 万回以上の繰り返し耐久性を示す。また、その変化は迅速で、10 ピコ秒以内で完結する。しかも、光閉環反応量子収率は限りなく 1 に近く、極めて効率的なフォトクロミック反応を示す。ジアリールエテン誘導体は理想的な光デバイスとしての性質を有しており、21 世紀のフォトニクス時代を支える材料の 1 つとして期待されている [東京化成 HP]。

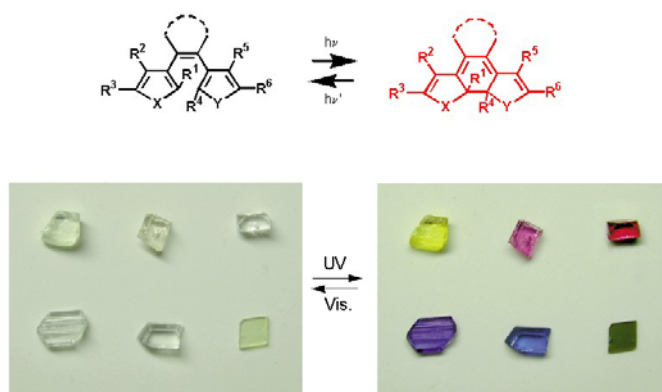


図 4 ジアリールエテン単結晶の紫外光/可視光照射による着色/退色

2002 年 9 月にドイツ・ミーンバッハでジアリールエテン分子の研究者が一堂に会する国際シンポジウムが開催され盛況裡に閉幕した。2010 年に予定されている次回の「有機フォトクロミズム国際シンポジウム (SOP10)」は、横山泰教授を組織委員長として日本で開催されることが決まっている。

(b) 「有機フォトクロミズム材料およびその光応答機能利用」領域の形成・発展と存在感

2005 年 5 月に公開された文科省科学技術政策研究所の「急速に発展しつつある研究領域調査—論文データベース分析から見る研究領域の動向」によると「有機フォトクロミズム材料およびその光応答機能利用」は、急速に発展しつつある「化学」の研究領域の 1 つであり、なおかつ物理、化学、生物、医学、薬学、農学、経済など全 679 研究領域分野の中で日本の研究者の貢献の大きい領域の第 3 位に挙げられている。このように、フォトクロミズム研究が、日本において今まさに隆盛期を迎えている。

また、日本が高い存在感を示している発展領域について、化学分野で 1 位、全研究領域でも第 3 位にランキングされた。特に、フォトクロミズムの中に入江グループが 2 つ入っている。これは、入江グループのインパクトを示すものである (論文 No. 期間中 6)。戦略的創造研究推進事業 評価報告書 (平成 15 年) (78 ページ) で、サイテーションの多い化学者の第 3 位に入っており、また、研究者間のアンケートでも新しい研究分野を切り拓いたと評価されている。(報告書 ⑨本編 207 ページ)

更に、2000 年に Chem. Rev. 誌に掲載されたジアリールエテンに関する総説 “Diarylethened for Memories and Switches, M.Irie, Chem. Rev. 100, 1685 (2000)” の被引用回数は 1000 回を越えている。

(c) 分子エレクトロニクスに向けて

個々の分子を論理演算素子として用い、分子でコンピューターを作ることを目標にした“分子エレクトロニクス”といわれる研究分野が黎明期にあり、幅広い分野からのさまざまな提案がなされている。蛍光、導電性、磁性の光応答分子系はその中でもユニークな系であり、この新しい分野で新しい展開が生まれることが期待されている。[新海征治編著、モレキュラーインフォマティクスを拓く分子機能材料、日刊工業新聞社、2006]

光スイッチ

フォトクロミック化合物では、光照射によって生じた二つの異性体間で分子の電子構造・幾何構造が異なる。これらの分子構造の相違は、蛍光、屈折率、伝導性、磁性などの分子・材料物性の相違に結びつく。光によって異性体間の変換が起こることから、分子設計を工夫することにより光によって様々な物性を可逆的に変化させる“光応答分子材料”が出来ることになる。フォトクロミックジアリールエテンについても、蛍光スイッチ、電導性スイッチ、磁性スイッチなどの光応答機能が検討されている。

(i) 蛍光スイッチ

1996 年、Lehn はジアリールエテン誘導体の蛍光がフォトクロミック反応に伴い変化することを示した。蛍光の光スイッチで最も望まれていたのは単一分子系の光スイッチである。それは超高密度光メモリへの応用が可能になるからである。単一分子系の光スイッチングがこれまで実現していないのは、耐久性の高いフォトクロミック分子が存在していなかったためである。入江らは 2002 年、光耐久性のあるジアリールエテンと蛍光性基であるフェニルエチニルアントラセンとをアダマンチルスペーサーで結合した光スイッチフォトクロミック分子を設計・合成し、単一分子において蛍光を光スイッチすることに成功した。単一分子系においてはじめての系である [M.Irie, T.Fukaminato, T.Sasaki, N.Tamai, T.Kawai, Nature, 420, 759 (2002)].

2005年には、1分子に3つのフォトクロミック分子を組み込み、3つのフォトクロミック分子を一体化した。3箇所に開閉スイッチがあり、光でスイッチを選択すると1分子レベルで8色を出すことが出来る。高分解能の高密度素子化によるカラーバランスの向上や1分子で3ビットの8値のメモリ化につながる[Morimoto M, Kobatake S, Irie M, Multicolor photochromism of two- and three-component diarylethene crystals, J. Am.Chem Soc, 125, 11080-11087, 2003] [Higashiguchi K, Matsuda K, Tanifuji N, Irie M, Full-color photochromism of a fused dithienylethene trimer, J Am.Chem Soc, 127, 8922-8923, 2005].

(ii) 導電性スイッチ

導電性有機物の π 共役系を結合・切断することで導電性を制御することが導電性スイッチの原理である。1999年、入江らは導電性高分子の主鎖にジアリールエテンを組み込んだ高分子を合成した。閉環体では開環体に比べて電導度が2倍程度に大きくなることが示された。[T.Kawai, T.Kunitake, M.Irie, Chem, Lett. 1999, 905]

(iii) 磁性スイッチ

π 共役系の両端に有機ラジカルを配置し、その π 共役系にフォトクロミック分子であるジアリールエテンを組み込めば磁性の光スイッチングの可能性が生まれる。2000年、松田と入江によって安定有機ラジカルをつけた分子が合成され、その光応答機能が調べられ、分子内磁氣的相互作用の光スイッチングが実現していることが明らかにされた[K.Matsuda and M.Irie, J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 7195]。この原理を基にして多数の磁性スイッチング分子が合成され、様々な形に応用可能であることが示されている[K.Matsuda, Bull. Chem. Soc. Jpn. 2005, 78, 383]。

光化学反応によって固体物性を制御する可能性

前節で述べたように、ジアリールエテン単結晶が光によって色を変えるだけでなく、マクロなレベルで形まで変えることが明らかになっている。結晶は様々な興味深い物性(電氣的性質, 誘電的性質, 光学的性質など)をもっており、これらの物性を光によって高速かつ可逆的に制御出来れば、光化学反応によって固体物性を制御するというこれまでに考えられなかった新しい分野の展開が始まると期待される[入江正浩, パリティ, 22, 12, 2007].

(d) 科研費特定領域「フォトクロミズムの攻究とメカニカル機能の創出」(2007-2010)

2007年、入江元研究代表者を領域代表とする科研費特定領域「フォトクロミズムの攻究とメカニカル機能の創出」が文科省に採択され発足した。この領域では、フォトクロミズム研究の新たなフロンティアを目指して、既存のジアリールエテン分子などの改良、新規なフォトクロミック分子の開発、フォトクロミズムの極限性能攻究とともに、これまでの

光メモリ，光スイッチ，金属イオン捕捉の光制御などのような凡庸な応用ではなく，有機分子固有の多様な物性を反映した特異な機能，例えば光照射により動くと言うメカニカル機能などを開発することを目指している．フォトクロミズム研究の裾野を広げ，若い研究者の参入を促しこの分野を更に強化することにもつながるものである．

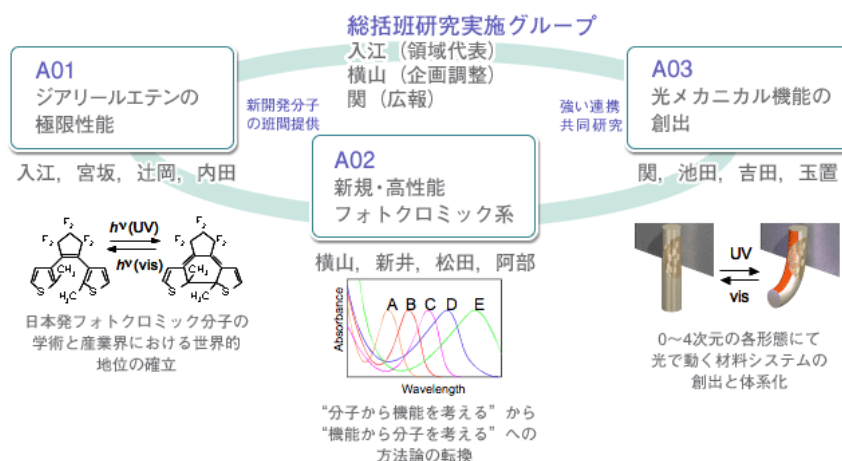


図5 科研費特定領域「フォトクロミズムの攻究とメカニカル機能の創出」の研究体制

出典：<http://www.photochromism.jp/photochro/outline/index.html>

(2) 社会経済的な波及効果

(a) 次世代光メモリへの可能性

光メモリ技術における超高密度記録技術の開発動向としては，図6のように，近接場光技術，3次元多層記録技術，ホログラムメモリ技術が主に検討されている [山本学, OPTRONICS, 8, 88-89, 2004].

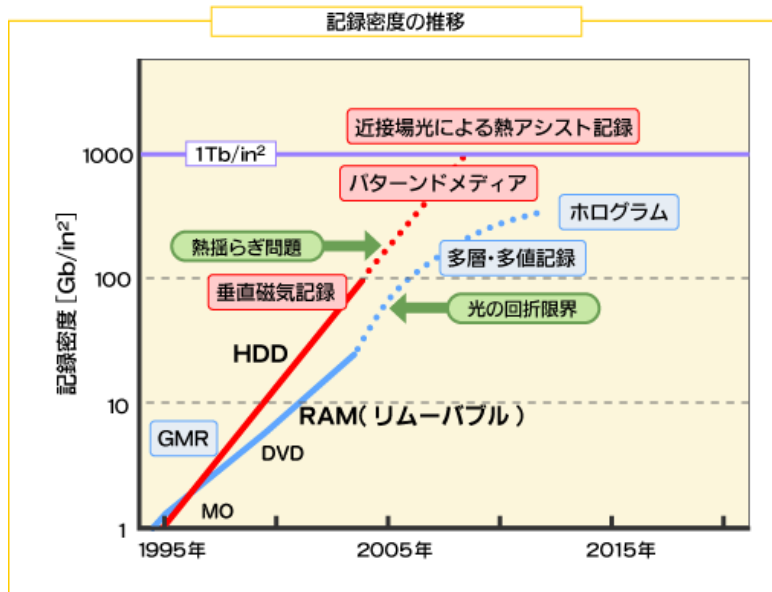


図 6 記録密度の推移

出典：NEDO <http://app2.infoc.nedo.go.jp/kaise tsu/ele /e107/index.html>

容量とアクセス速度を兼備した次世代の記録メディアとして、現行の 2 次元記録メディア（光ディスク）を多層化、すなわち 3 次元化するという考え方がある。記録層を多層化することで記録面積を増やし、全ての記録部が 3 次元空間として常にアクセス可能にすることで高速なアクセス速度も達成させるというものである。3次元多層記録技術では光源にフェムト秒レーザーを用いることにより多層記録が実現される。多光子過程を用い、再生には共焦点光学系を用いて 3 次元的に記録された情報ビットを選択的に再生する [山本学]。この方式は現行の光ディスクドライブ技術を利用出来る利点もある。

フォトクロミック色素を用いた 3 次元多層メモリとしては、1989 年にカリフォルニア大アーバイン校の Renzepis のグループが 2 波長光源を用いた 2 光子吸収でフォトクロミック色素の光異性化を誘起して情報を記録し、それを 2 光子蛍光で再生するという手法を提案した。1992 年、阪大の河田グループはフォトリラクティブポリマーを用いる Write-Once 型の光メモリ材料を提案した。その後、入江グループの協力により更にフォトクロミック色素を記録材料に用いた書き換え可能型の 3 次元光メモリを実現した。日本では京大の平尾らによるナノガラス、徳島大(現北大)の三澤らによるシリカガラスへの直接記録方式などその他の手法も提案されている。

(b) 松下電器：超多層光メモリの試作

松下電器の塩野らは将来の大容量光メモリとして、ビット記録方式の 3 次元光メモリに

着目し、CD-R用の赤外半導体レーザーを用いてジアリールエテン材料による2光子吸収記録について検討した。この方式は記録層を超多層化することにより、超大容量化が可能、光ディスクの最大の特徴の一つであるリムーバビリティが確保される、DVDやBDといった従来光ディスクとの互換性、などの特長がある。しかしながら、記録領域を奥行方向に拡大する際、各記録層での光の減衰が問題となる。

2光子吸収を用いた光記録方式は、分子などが2個の光子を同時に吸収する遷移で光子密度の高い焦点近傍のみが波長が半分になったように吸収を生じさせることが出来、その結果、ターゲット層のみに光エネルギーを集中することができ、記録層の層数が多い場合でも記録が良好となる。

塩野らはこのような2光子吸収記録の材料としてジアリールエテン誘導体に注目した。この材料を用いることによりフォトンモード記録が可能で、記録状態は熱的にも安定である。また、記録時の屈折率変化も長波長の透明領域で0.05~0.1もの比較的大きな値となる。入江元研究代表者から提供を受けた *cis-1,2-dicyano-1,2-bis(2,4,5-trimethyl-3-thienyl) ethene* を用いて、超多層光メモリを試作し原理的な動作試験に成功している。実用化のための重要課題として、記録材料の高感度化・短波長化や超多層媒体作製のための低コスト化工法などが挙げられているが、これらの課題を解決することにより、テラバイト光メモリへの道が開かれるものと期待されている [塩野照弘, *OPTRONICS*, 7, 173-178, 2005] [Teruhiro Shiono, Tatsuo Itoh and Seiji Nishino, *Japanese Journal of Applied Physics Vol. 44 Part1 (2005), No. 5B pp.3559-3563*] [Teruhiro Shiono, Takashi Mihara, and Yoshiharu Kobayashi, *Japanese Journal of Applied Physics* 46 (2007) 3873].

(c) ジアリールエテン系試薬の販売

東京化成から次の5種のジアリールエテン系試薬が販売されている。

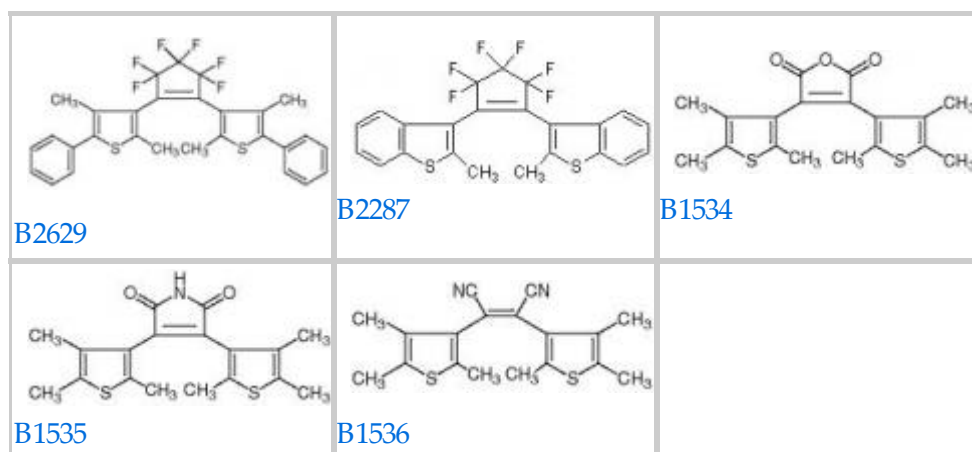


図7 東京化成から販売されているジアリールエテン系試薬

出典：<http://www.tokyokasei.co.jp/product/materials-chem/F008.shtml>

また、山田化学は企業向けに生産しており 1000 万円超の販売額で、受注生産も行っている。

参考書

新海征治編著，モレキュラーインフォーマティクスを拓く分子機能材料，日刊工業新聞社，2006

科学技術政策研究所，「急速に発展しつつある研究領域調査」報告書，2005

2.4 多種類化合物群の効率的合成を指向した分子レベルでの反応開発 (研究代表者：小林修)

2.4.1 CREST 終了後から現在までの状況

(1) CREST 終了後の主な研究成果

小林は 2001 年に CREST プロジェクトを終了した後、2003 年から ERATO 「小林高機能性反応場プロジェクト」を推進した。(2008 年に終了)ここでは、最近の主な研究成果を紹介する。

(a) 水中での有機合成における革新的技術を開発—ホルマリンから医薬品を精密合成する道

ホルムアルデヒドの水溶液 (ホルマリン) を原料として、水のみを溶媒とする触媒的不斉ヒドロキシメチル化反応を行う技術を開発した [M.Kokubo, C.Ogawa, S.Kobayashi, "Lewis Acid Catalysis in Water with a Hydrophilic Substrate: Scandium-Catalyzed Hydroxymethylation with Aqueous Formaldehyde in Water", *Angewandte Chemie International Edition*, 47, 6909-6911 (2008)].

水のみを溶媒として用いる有機合成は、環境にやさしい有機合成として近年活発に研究開発されているが、水には触媒や試薬が分解しやすく、有機化合物が溶解しにくいという有機合成上の問題点がある。

小林らは以前より溶媒としての水に着目し、水の中で分解することなく機能するルイス酸触媒を見出し、界面活性剤の機能を持たせることにより水中に疎水性の反応場を構築して有機化合物の水への非溶解性の問題を克服してきた。その結果、触媒的不斉合成のような精密な反応制御を必要とする有機合成までもが水の中で行えるようになった。しかしながら、ホルマリンのような水溶性の有機分子では反応性が低いという課題が残っていた。

そこで、ルイス酸-界面活性剤一体型触媒 (LASC) としてスカンジウムトリソドデシルスルフェートを使うことにより、水溶性の分子であるホルムアルデヒドを用いる触媒的不斉ヒドロキシメチル化反応を水の中で極めて効率的に進行させ、高い収率・不斉選択性で目的物を得ることに成功した (図 1)。原料であるホルムアルデヒドは市販のホルマリンのまま用いることができ、簡便な操作で反応制御が可能である。従来の触媒的不斉ヒドロキシメチル化反応は、有機溶媒か有機溶媒と水の混合溶媒を必要としていたが、水のみを溶媒としてホルマリンから医薬品などの種々の有用物質を精密合成する道が開かれた。

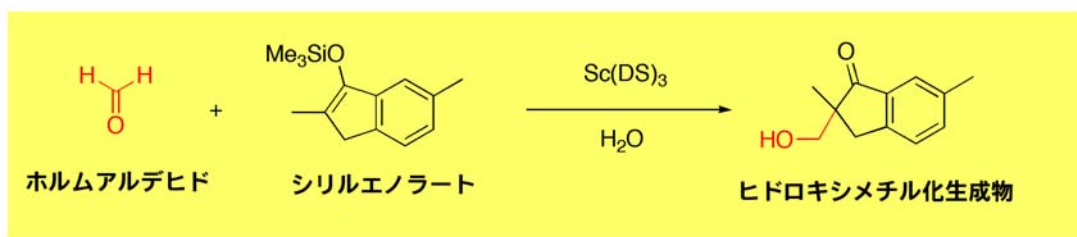


図 1: ホルムアルデヒドとシリルエノラートとの反応

スカンジウム触媒存在下，水中でホルムアルデヒドとシリルエノラートが反応し，対応するヒドロキシメチル化体が生成する。

(b) クリーンな化学反応を実現する金触媒の開発

化成品や医薬品の合成に重要な有機合成プロセスであるアルコールの酸化について，金ナノクラスターを包み込んだ独自の高分子触媒により，副生成物として水のみが生じるクリーンな化学反応が実現する実用的な方法を開発した [H.Miyamura, R.Matsubara, Y.Miyazaki, S.Kobayashi, "Aerobic Oxidation of Alcohols at Room Temperature and Atmospheric Conditions Catalyzed by Reusable Gold Nano-clusters Stabilized by Benzene Rings of Polystyrene Derivatives", *Angewandte Chemie International Edition*, 46, 4151-4154 (2007)].

金は通常化学的に安定で触媒作用は示さないが，ナノサイズまで微小化すると興味深い触媒活性を示す。小林らは化成品や医薬品合成における触媒としての利用に注目して研究を行ってきた。しかしながら，微小化したナノサイズの金は容易に凝集してしまうため，いかにして安定化させ高い触媒活性を発現させるかが大きな課題となっていた。また，貴金属である金の回収，再使用の実現は，工業化を視野に入れた場合に必須条件となる。

一方，従来のアルコール酸化反応では酸化剤として金属試薬（クロム酸化剤など）を多量に必要とし，使用後の金属廃棄物処理の問題もあった。そのため，近年，金属試薬の代わりに安価で酸素を酸化剤として用いる化学反応も広く検討されているが，触媒自体を回収・再使用するためには，高温下などの厳しい反応条件が必要で実用上のネックになっていた。

新しく開発した触媒は，金ナノクラスターを包み込んだ高分子触媒で，酸素を酸化剤とするアルコールの酸化反応を常温・常圧の酸素雰囲気下（通常の大気でも可能）という温和な条件において速やかに進行させることができ，更に目的とする酸化体のカルボニル化合物を高収率に得ることに成功した。この触媒は，回収及び繰り返し使用が可能である。（金ナノクラスター担持高分子触媒は金 1 原子につき毎時 20000 分子のアルコールの酸化反応

を進行させることができる。)

大気中に豊富に存在する酸素を酸化剤として用いており、反応の副生成物は水のみである。従って、本研究で開発したアルコール酸化反応は、環境調和型のクリーンな化学反応といえ、今後、化成品や医薬品などの製造プロセスの環境負荷低減への応用が期待される。

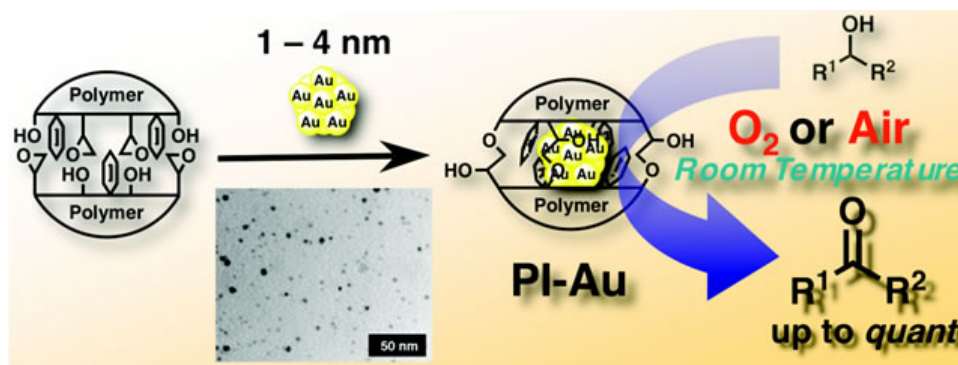


図2 金ナノクラスター担持高分子触媒の模式図
(写真は金ナノクラスターの透過型電子顕微鏡像)

(c) インジウム金属が水中で触媒機能

小林らは、インジウム金属が水中において炭素-炭素結合生成反応の触媒として機能することを発見した [U.Schneider, MUeno, SKobayashi, "Catalytic Use of Indium(0) for Carbon-Carbon Bond Transformations in Water: General Catalytic Allylations of Ketones with Allylboronates", Journal of the American Chemical Society, 130, 13824-13825 (2008)].

水のみを溶媒として用いる炭素-炭素結合生成反応において、小林らは水中で分解することなく安定に機能するルイス酸触媒をすでに数多く見出してきた。その結果、触媒的不斉合成のような精密な反応制御を必要とする有機合成も水中で行うことも実現してきている。しかしながら、水中での触媒は従来いずれも金属塩で、単体の金属をそのまま使用するのは困難であった。

そこで、種々のインジウム¹⁹触媒について検討を行った結果、単体のインジウム金属が水中において触媒量で機能し、重要な炭素-炭素結合生成反応であるケトンのアリル化反応

¹⁹インジウムの場合、インジウム塩が水中での安定性・毒性などに問題があるのに対し、インジウム金属（単体）は水に対して安定で無毒である。しかしながら、これまでインジウム金属を触媒量で用いた炭素-炭素結合生成反応の例は水中・有機溶媒中いずれの場合もなく、試薬として量論量以上を必要とするケースのみが報告されていた。インジウムは半導体の成分や液晶ディスプレイの電極などに用いられるレアメタルで、単体であるインジウム金属は無毒なうえ水の中においても安定だが、炭素-炭素結合生成反応においては量論量反応にのみ用いられ、触媒量で用いられた例はなかった。インジウムは世界的に生産量が限られており、省資源やコスト面から有機合成においては触媒量での使用が望ましい。

を効率的に進行させることと、使用したインジウム金属が反応後の回収・再使用が可能であることを明らかにした(写真1)。また、インジウム金属触媒が触媒的不斉合成にも展開できる可能性があることも分かった。この成果により、環境にやさしい水中での有機合成において金属単体の触媒としての活用という新たな領域が開かれ、今後、省資源を指向したレアメタルの触媒技術の確立につながると考えられる。

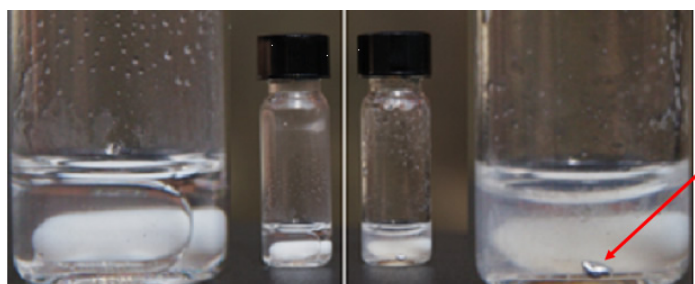


写真1 反応前(左)および反応後(右)の反応系の写真

反応前のインジウムは粉末状(左)だが、反応後には塊状(右図の矢印部)になる。再使用しても活性の低下は見られない。

(2) CREST プロジェクトメンバーの現況

(a) 小林研究代表者の現況

小林研究代表者は CREST 終了後、2007 年に東大院薬学系研究科教授から同大院理学系研究科教授に異動した。2008 年からは、経産省グリーン・サステイナブルケミカルプロセス基盤技術開発プロジェクトテーマリーダーを兼任している。

CREST 終了後の受賞実績を列記する。

- 名古屋シルバーメダル (2002)
- Organic Reactions Lecturer 賞 (2002)
- Novo-Nortis Lecturer 賞 (2002)
- Manchester-Merck Lecturer 賞 (2004)
- 三井化学触媒科学賞 (2005)
- 日本学術振興会賞 (2005)
- Arthur C. Cope Scholar Awards (2006)
- Howard Memorial Lecturer 賞 (2006)
- C.S. Hamilton Award (2006)

- Merck-Cambridge Lecturer 賞 (2007)
- Abbot-Chicago Lectureship 賞 (2007)
- チェコ科学アカデミーLecturer 賞 (2008)

(b) プロジェクトメンバーの現況

山下恭弘は、東大院薬学系研究科助手から ERATO 小林高機能反応場プロジェクトのグループリーダーを経て、同大院理学系研究科准教授になった。東京理科大学学生として CREST プロジェクトに参画していた上野雅晴及び東大院薬学系研究科の学生として CREST プロジェクトに参画していた松原亮介はいずれも東大院薬学系研究科助教（小林研）となっている。また、東大院薬学系研究科の学生として CREST プロジェクトに参画していた秋山良は博士研究員として ERATO 小林高機能反応場プロジェクトに参画した。

2.4.2 波及効果

(1) 科学技術的な波及効果

(a) 成書「固定化触媒のルネッサンス」を上梓

近年、固定化触媒は回収・再使用が容易であることからグリーン・サステイナブルケミストリーの柱として脚光を浴びている。また、操作性に優れた固定化触媒は「ハイスループット合成」の柱としても期待が大きい。そのため、固定化触媒の研究は世界的にも活発に展開されているが、この分野における日本はこの分野の研究をリードしている状況にある。小林らは、固定化触媒分野での日本の研究状況を俯瞰する冊子として成書「固定化触媒のルネッサンス」を上梓した（写真 2）。この分野をリードする研究グループの長である分担著者の協力を多数にわたって得、世界の最先端の最新研究状況を俯瞰するものとしてまとめた。

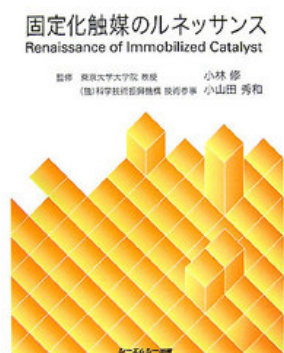


写真 2 固定化触媒のルネッサンス（CMC 出版，2007）

(b) 有機合成化学を切り拓く新たな可能性

小林らが取り組んできた水反応場に関する研究は、水を溶媒として用いる有機合成化学に新たな可能性を切り拓くものである。例えば、1.1(1)項で述べたホルムアルデヒドの水溶液（ホルマリン）を原料として、水のみを溶媒とする触媒的不斉ヒドロキシメチル化反応を行う技術は、*Adv. Synth. Catal.* 誌の表紙を1年間にわたって飾った。

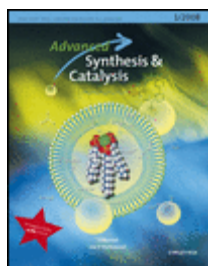


写真3 *Adv. Synth. Catal.* 誌の表紙に採用された小林らの研究成果

(2) 社会経済的な波及効果

(a) 経産省グリーン・サステイナブルケミカル（GSC）プロセス基盤技術開発プロジェクト

経済産業省では「革新的部材産業創出プログラム」の一環として、2008年度から新規プロジェクト「グリーン・サステイナブルケミカルプロセス（GSC）基盤技術開発プロジェクト」を開始した。

小林をリーダーに、昭和電工株式会社、電気化学工業株式会社、荒川化学工業株式会社、チッソ株式会社の4社が参画し、

- 水中で広範な有機合成を可能にするアクア触媒による水溶媒プロセス²⁰
- マイクロカプセル化した固定化触媒による触媒リサイクルプロセス²¹

の二本柱で推進する。小林らが実験室レベルで開発してきた多数の触媒について、反応制御、精製方法、フロー反応装置の開発などスケールアップに向けた技術課題解決や実用化のコスト削減を図る。このプロジェクトでは、参加4社が個別に東大内に研究室を設ける

²⁰ アクア触媒プロセスでは次のような目標を掲げている：

- エステル化反応率 70%以上
- 工業排水からの酢酸回収量で年 1,000t（実用化規模）

²¹ 固定化触媒による触媒リサイクルプロセスでは次のような目標を掲げている：

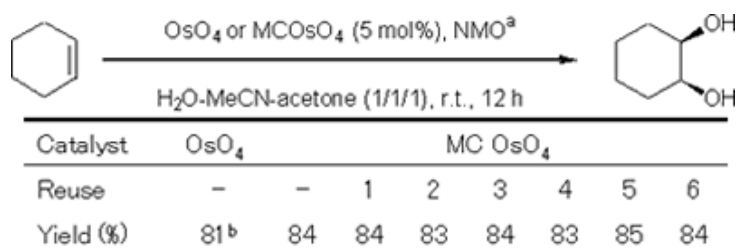
- 触媒回転数 5,000回以上
- 金属漏出率 0.1%以下
- フロー反応での 5000化合物合成

というユニークな集中研究体制²²を取っている [2008年7月29日附化学工業日報].

(b) “マイクロカプセル化”法の工業利用

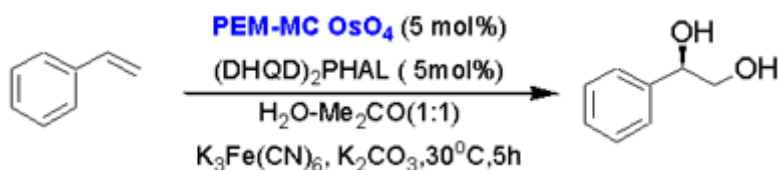
小林らは CREST 研究時に“マイクロカプセル化”法という触媒の高分子上への固定化法として新規な手法を開発した [小林修, 和光純薬時報, 67, 2, 6-9 (1999)] が, 和光純薬は酸化オスミウムの揮発性を押さえたマイクロカプセル化酸化オスミウムを使用し, 工業的に(キラル)ジオールの受託製造²³を行っている [<http://www.wako-chem.co.jp/kaseihin/mcso4/index.htm>]. 反応例として同社のホームページには次の2例が挙げられている.

(i) Osmium(VIII)oxide, Microencapsulated(MC.OsO₄)を使用したジヒドロキシル化反応



(ii) Osmium(VIII)oxide, PEM-Microencapsulated(PEM-MC.OsO₄)を使用した2層系での反応

担体に親水性のポリマーを使用した PEM-MC.OsO₄ は再酸化剤にフェリシアン化カリウムを用いた2層系での再酸化が行える. 不斉配位子を使用すると, 不斉ジヒドロキシル化反応に適用できる.



²² 複数企業が官学と実用化プロジェクトを推進する際, 機密保持がネックとなり, 企業側が有望な技術を提供し難くなることから, 基礎技術については情報を共有するが, 実用化目標については各自の取り組みとした・大学内に各社毎に独立した研究室を設ける“集中研”体制で, 特に1年目は全研究を学内で行う. 基礎研究と応用研究間の交流が迅速に行われることも特徴である.

²³ 次のような特徴を有する.

- 製品に残留する OsO₄ は単体の OsO₄ を使用したときに比べ僅か.
- 反応系に合わせたマイクロカプセル化オスミウムを設計.
- 不斉配位子を利用することにより不斉反応にも利用可能.

上記の和光純薬ホームページには、次の小林らの研究論文が参考文献として明記されている。

- S.Kobayashi, M.Endo, S.Nagayama: *J. Org. Chem.*, 63, 6094(1998)
- S.Kobayashi, T.Ishide, R.Akiyama: *Org. Lett.*, 3, 2649(2001)

2.5 遷移金属を活用した自己組織性精密分子システム（研究代表者：藤田誠）

2.5.1 CREST 終了後の研究テーマ継続・発展状況

(1)CREST 終了後の主な研究成果

2002 年，CREST ナノテクノロジー分野別バーチャルラボ「医療に向けた自己組織化などの分子配列制御による機能性材料システムの創製」領域（研究総括：茅幸二）において「自己組織化分子システムの創出と生体機能の化学翻訳」を推進した。

この 2 回目の CREST 研究では，生体系と同様に孤立ナノ空間が小分子から自己組織化する系に着目し，その空間や表面・内面における特異現象を通じてこれまで生体系特有と見なされてきた高次構造を分子の自己組織化により発現させることを目指した。更に，このような分子システムの生体適合を図ることで，革新的な分子レベル医療への道を探った。

ここでは，主な研究成果として，自己組織化中空錯体の錯体外部の溶媒からフッ素性ゲスト分子を取り込み「フルオラス相@有機相」型の相分離を達成したと自己組織化中空錯体に取り込まれたアントラセンが 1,4 選択的異常 Diels-Alder 反応を行うことを見出したことを次に述べる。

(a) 3 次元球状分子カプセル —巨大な球状中空錯体内での高密度フッ素空間の構築と重合制御

直径 5nm の球状殻構造（カプセル）を持った有機金属化合物の内部にフッ素性液滴を閉じ込める手法を開発した [S. Sato, J. Iida, K. Suzuki, M. Kawano, T. Ozeki and M. Fujita. "Fluorous Nanodroplets Structurally Confined in an Organopalladium Sphere". *Science*, 2006, 313, 1273-1276.]. これは世界最小の“生卵状の分子”であるとともにカプセル内部に含まれるフッ素性液滴のフッ素原子数，サイズ，形状は極めて精緻である。

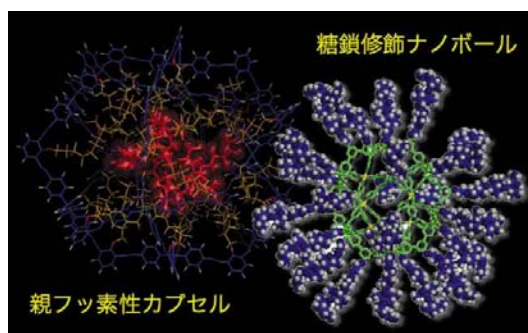


図1 フッ素性液滴が閉じ込められた
直径 5nm の球状殻構造 (カプセル) 有機金属化合物

基幹物質となる $M_{12}L_{24}$ (M: 金属イオン, L: 二座配位子) 球状組織体の定量的自己組織化に成功した. 更にこの物質の表面および内面 24 官能基化にも成功し, 目標とする物質群を自在に構築することが可能となった. 例えば, ペルフルオロアルキル基鎖を化学修飾した錯体は錯体外部の溶媒からフッ素性ゲスト分子を取り込み「フルオラス相@有機相」型の相分離を達成した [M. Tominaga, K. Suzuki, M. Kawano, T. Kusakawa, T. Ozeki, S. Sakamoto, K. Yamaguchi and M. Fujita. "Finite, Spherical Coordination Networks that Self-Organize from 36 Small Components". *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 5621-5625., M. Tominaga, K. Suzuki, T. Murase and M. Fujita. "24-Fold Endohedral Functionalization of a Self-assembled $M_{12}L_{24}$ Coordination Nanoball". *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 11950-11951., T. Murase, S. Sato and M. Fujita. "Nanometer-Sized Shell Molecules That Confine Endohedral Polymerizing Units". *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 1083-1085., N. Kamiya, M. Tominaga, S. Sato and M. Fujita. "Saccharide-Coated $M_{12}L_{24}$ Molecular Spheres That Form Aggregates by Multi-interaction with Proteins". *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 3816-3817., T. Murase, S. Sato and M. Fujita. "Switching the Interior Hydrophobicity of a Self-Assembled Spherical Complex through the Photoisomerization of Confined Azobenzene Chromophores". *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 5133-5136.].

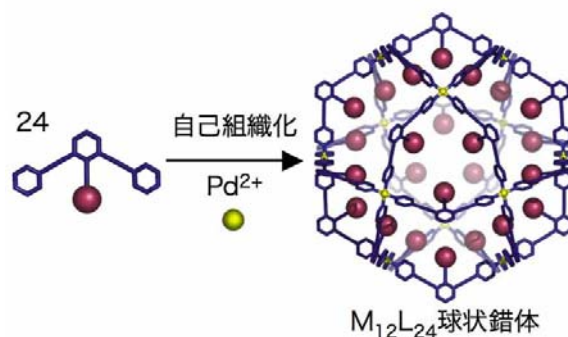


図2 基幹物質となる $M_{12}L_{24}$ (M: 金属イオン, L: 二座配位子) 球状組織体の定量的自己組織化に成功

(b) 自己組織化する三次元構造体の構造解析に成功

2004年, 藤田, 富永, 河野らは, 東京工業大学の尾関智二助教授(当時)と共同で, 重金属を含む巨大錯体分子単結晶の構造解析に不可欠な高フラックスで短波長の X 線ビームを利用できる PF-AR ビームライン NW2 を用いて, 数ナノメートルのサイズを有する三次元チューブ状, 球状錯体の構造解析に成功した [Takumi Yamaguchi, Shohei Tashiro, Masahide Tominaga, Masaki Kawano, Tomoji Ozeki, Makoto Fujita: A 3.5-nm coordination nanotube. *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 10818-10819 (2004)] [Masahide Tominaga, Keisuke Suzuki, Masaki Kawano, Takahiro Kusakawa,

Tomoji Ozeki, Shigeru Sakamoto, Kentaro Yamaguchi, Makoto Fujita: Finite spherical coordination networks that self-organize from 36 small components. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 43, 5621-5625 (2004)]

(i) 3.5 nm 長中空チューブ :

2 つのトリスピリジン単位をビフェニレン基で連結した有機配位子 4 分子と (en)Pd(NO₃)₂ 分子を錯形成させたところ、ひも状分子を鋳型として、生体膜の厚さに匹敵する 3.5 nm の配位結合チューブが定量的に自己集合した (図 3(a)) [*J. Am. Chem. Soc.*, 2004]. この手法によりさまざまな長さのチューブ状構造を設計することが可能となる.

(ii) 球状分子カプセル :

折れ曲がった二座配位子と Pd(NO₃)₂ から、36 成分からなる立方八面体型の球状カプセル構造が定量的に自己集合することを見出した. X 線結晶構造解析により、立方八面体の各頂点に Pd(II) イオンが配置され、配位子が各辺上で Pd(II) イオンを架橋している分子径 34 Å にも達する球状構造であることを明らかにした (図 3 (b)). 立方八面体は、立方体の各頂点を各辺の中点まで切り落とした形であり、辺の数 24 と頂点の数 12 が、それぞれ配位子と金属イオンの数に相当する.

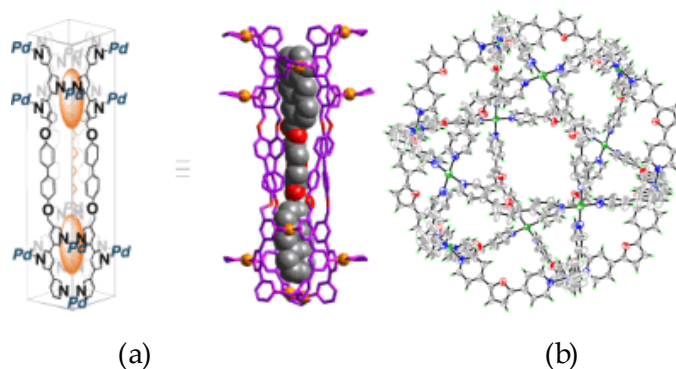


図 3 自己組織化する三次元構造体の構造解析
(a) 3.5 nm 長中空チューブ, (b) 球状分子カプセル

(c) かご型中空錯体内での精密合成反応—1,4 選択的異常 Diels-Alder 反応ナノサイズのフラスコを使って水中で酵素と同じレベルの精密有機合成に成功

正八面体型の自己組織化かご型錯体にアントラセンとマレイミドをペア選択的に包接しその Diels-Alder 反応を行うことで、前例のない 1,4-付加型の Diels-Alder 生成物を高収率で得ることに成功した. 四角錐型の自己組織化かご型錯体を利用したアントラセンとマレイミドの Diels-Alder 反応では、基質分子は自動的に錯体空間に取り込まれ、生成物が空間から自動的に飛び出す仕組みを導入することで高効率な触媒反応を達成した [*Science*, 312,

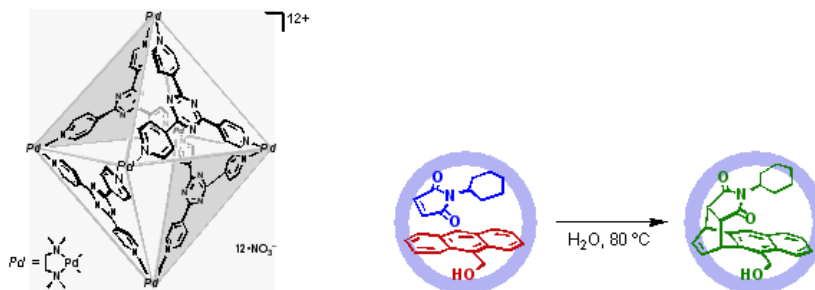


図 4 かご状化合物の構造式とその内部空間でのディールス・アルダー反応

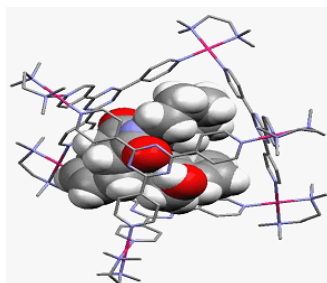


図 5 かご状化合物内で初めて合成された化合物（結晶構造）

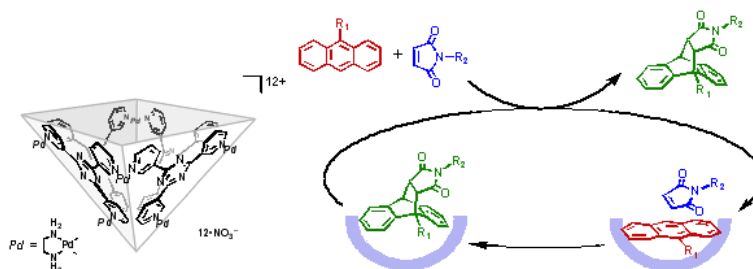


図 6 半球型かご状化合物の構造式とそれを用いた触媒的ディールス・アルダー反応

2007年、CRESTの新領域「ナノ界面技術の基盤構築」（研究総括：新海征治）に採択された。（自己組織化有限ナノ界面の化学）

この3回目のCREST研究では、これまでのCREST研究の主要テーマの一つとして展開したナノ表面・ナノ内面の化学を“有限ナノ界面”の新概念へとさらに発展させようとするものである。自己組織化により定量的に生成するナノメートルスケール中空球状錯体の表面および内面を“一義構造の有限ナノ界面”と捉え、明瞭な構造を持った巨大分子上で有限系の表面化学と内面化学を展開する〔藤田誠，戦略的創造研究推進事業ナノテクノロジー分野別バーチャルラボ研究領域「医療に向けた自己組織化等の分子配列制御による機能性材料・システムの創製」研究課題「自己組織化分子システムの創出と生体機能の化学翻訳」

研究終了報告書, 2008].

(d) 単結晶ナノ フラスコ

細孔性単結晶化合物の細孔を反応場として利用する技術を開発した [J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 1578. , J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 15418., ハイライト記事 : Nature, 2008, 451, 410]. すなわち, ミクロの穴が空いている単結晶の“穴”を反応容器 (フラスコ) として利用するというものである. 細孔の中にはアシル化剤やアルデヒドなどが単結晶性を維持したまま浸透し, 細孔内部にあらかじめ取り込んだゲストと反応する. 単結晶であることから結晶構造解析を行うことが出来, 実際に反応で起こった構造変化の直接情報を得ることが出来る. 従来は結晶化が不可能であった不安定化合物も細孔内でその場合成することで結晶構造解析を行えるようになった. 単結晶 1 個(0.1 mm 角程度) を使って実験を行えるので, 用いる試薬や反応で生じる廃棄物は痕跡量であるという利点もある. この成果は 2008 年東京大学大学院工学系・情報理工学系研究科第 28 回記者会見で発表され, 化学工業日報紙 (2008.4.7 附) にも報道された.

(2) 主な参加研究者の活動状況

藤田研究代表者は第 1 回 CREST 終了後, 次のような賞が与えられている.

- Earl L. Muetterties Memorial Lectures 賞 (2003 年)
- 名古屋シルバーメダル 賞 (2003 年)
- アイザット・クリステンセン賞 (2004 年)
- G.W. Wheland Award (シカゴ大学 Lectureship 賞) (2006 年)

2007 年には中国人民大学化学系の名誉教授の称号が与えられた.

CREST 研究を通して, 共同研究者や学生も国内外シンポジウムにおいて約 30 件の優秀講演賞やポスター賞の受賞につながった. また, 表 1 のように多くの博士課程学生が卒業後に大学や公的研究機関に就職するなど, CREST 研究を通して若手研究者が育ち, 研究の裾野が広がった.

河野は本研究領域の田村技術参事が河野と同じ早大 OB であることから, 海外でポスドクをしていた河野が日本でのポストを探していた際に同領域の大橋チームのポスドクとして CREST に参画する仲立ちをした. 更に, 本研究領域内の研究交流会を切掛けに藤田チームに異動し, 現在, 藤田研の准教授として新規化合物の X 線解析に著しい貢献をしている.

平岡は 2001 年, 東大助手に着任し, 2007 年には准教授に昇任した. また, 2005 年, さ

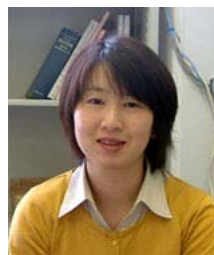
きがけ「構造と物性」領域に採択された。(自己集合性動的分子システムの開発)

吉沢は、CREST 研究員から 2003 年、東大院助教に就任し、2006 年、さきがけ「構造と物性」領域に採択された。(三次元錯体空間を利用した共役ナノ集積体の構築と機能) CREST の主要項目の一つとして展開したナノ空間の化学の中から芳香環有限集積に特化した研究を行っている。プログラムされた π 共役系分子のナノ領域での自己組織化を利用し、有限な π 共役集積構造の有効的構築法の開発から一連の集積体群を創製、更にその物性誘起や機能制御を達成することで、次世代の機能性ナノ材料開発に貢献する「 π 共役ナノ集積体の化学」を開拓しようというものである。2008 年には東京工業大学資源化学研究所准教授に着任した。

堀は 1999 年から CREST に参画してきた、2006 年から北里大理学部助教に就任し、更に 2008 年、さきがけ「ナノ製造技術の探索と展開」に採択された。(「異種分子接合型ナノワイヤーの精密構造制御と機能」)

藤田典史は、九州大学大学院工学研究院 応用化学部門 助手(新海研究室)を経て、2008 年から東大化学生命工学科の講師(相田研)に昇任した。

武田亘弘は、1998 年に九州大学有機化学基礎研究センター助手に着任し、京都大学化学研究所助手(2000 年～2005 年)を経て、2006 年群馬大学工学部応用化学科 助教授に移動・昇任した。(2007 年から准教授)



(a)

(b)

(c)

写真 1 (a)平野秀一氏, (b)吉沢道人氏, (c)堀顕子氏

表 1 第 1 回 CREST プロジェクトに参画していた研究者の現況

氏名	現在の所属・職位	CREST 参加期間 及び当時の職位
青柳将	産業技術総合研究所 界面ナノアーキテクトニクス研究センター 高組織化分子ナノ構造チーム 研究員	1997～2001 ; D
笠井香代子	宮城教育大学 助教授	1997～1998 ; 共同研究
楠川隆博	京都工芸繊維大学工学部物質工学科 有機合成化学研	1997～2004 ; 助手

研究室 准教授 (2003~)		
武田亘弘	群馬大学工学部応用化学科 海野研究室 助教授	1998 ; PD
阪元洋一	自然科学研究機構 分子科学研究所 分子スケールナノサイエンスセンター 助教 (鈴木研)	1998~1999 ; PD
高橋雅樹	静岡大学工学部物質工学科 助教 (山下研究室)	1998~1999 ; PD
平岡秀一	東京大学大学院理学系研究科化学専攻 准教授 (塩谷研)	1998~1999 ; PD
Kumar	Indian Institute of Technology Kharagpur Assistant	1998~2002 ; PD
Biradha	Professor	
藤田典史	東大化学生命工学科 講師 (相田研)	1998~2001 ; D
岡野孝	名古屋大学大学院工学研究科 エコトピア科学研究所 准教授	1999~2002 ; 助手
山野井慶徳	東京大学大学院理学系研究科化学専攻 助教 (西原研究室) (2003年~)	1999~2000 ; PD
吉沢道人	東京工業大学 資源化学研究所 スマートマテリアル部門 准教授 (穂田・吉沢研究室) (2008~)	1999~2003 ; D-PD
堀頭子	北里大学理学部化学科分子構築学講座 助手	1999~2005 ; D-PD
富永昌英	徳島文理大学香川薬学部創薬学科 講師 (東屋研) 講師 (2005年~)	2000~2005 ; PD-助手

2.5.2 波及効果

(1) 科学技術的な波及効果

(a) 配位結合を活用した自己組織化

配位結合を活用した自己組織化は, “ものづくり”の革新的手法として藤田が1990年に提唱した基本概念である. この頃は, 自己組織化という言葉さえほとんど認知されていなかった. 以来, 基本概念の確立(1990-1996), 配位構築学の確立(CREST「単一分子領域」: 1997-2002), 機能創出(CREST「自己組織化領域」: 2003-2008)を達成してきた. 錯結合を巧みに利用して設計通りに構造の明らかな数 nm サイズの巨大分子の構築に成功していること, これによって形成される内部空間の大きさ, 形状, 物理的・化学的環境を自在に制御し内部空間において特異な反応を可能にしたことなど新しい化学の1分野を開拓したといえる. 事実, 1990年以降の論文被引用総数が9,000回を越えており, 2006年に

日経新聞社が調査した過去 5 年論文被引用度では藤田は化学分野国内第 2 位にランクされた。ここ数年、配位結合を活用した自己集合の研究には、欧米、アジアから多くの研究者が参入し、一つの研究領域にまで発展を遂げつつある。多くのグループは自己集合で構造をくみ上げる段階にとどまっているが、藤田らは自己集合体の内部空間を活用した反応・機能設計にまで展開し、さらなる先導的成果を挙げている。

このような自己組織化反応に基づく研究は時代の潮流となっている。1985 年の Smalley らによって発見されたフラーレンや 1991 年に飯島によって発見されたナノチューブは六角形のグラファイト面の自己組織化から形成されたものであるし、他にもシリコンの表面構造の自己組織化の研究がある。当初はこれらの研究の間には交流はなかったが、「何を実現するか」という観点で次第に競合するようになってきた。藤田らが取り組んでいる研究は、液体中・常温下の化学反応で合成されるので生体に近い。構造解析技術の進歩もこのような自己組織化の研究潮流が形成された背景にある。

(b) 論文の被引用回数に顕れる波及効果

2002 年 1 月 10 日付けの日経産業新聞“日本のトップ研究者 —論文引用調査²⁴から—”の記事²⁵で下に引用したように、藤田は日本人研究者の引用回数トップとして報道された。(日経産業新聞 2002.1.7)

日本人研究者の引用回数トップは藤田名大教授らのグループで 3 つの論文で 294 回。有機分子をうまく使って数ナノメートルの正方形や正八面体、ナノ多孔質など様々な構造の材料を合成する手法を開発した。こうして作った正八面体の内部では、普通の環境では実現しない化学反応を起こしたり、ゼオライトなど従来の無機触媒より構造や機能を自由に設計できたりする高性能触媒の実現に道をつけた。

2007 年, "Coordination Assemblies from a Pd(II)-Cornered Square Complex"が, トムソン社の New Hot Paper(科学 22 分野における論文被引用回数で上位 0.1%以内)に *Angew. Chem.*

²⁴ 1995 年 1 月 - 2001 年 6 月に化学の主要学術誌 42 誌に発表された論文の内、発表時から 2001 年 6 月までに引用された回数が多い順に 200 論文 (ハイ・インパクト・ペーパー) を発表年ごとに集計し、その著者名などから調べた。

²⁵表 化学分野で引用された回数が多い主な日本人研究者

総引用回数	代表研究者	対象論文数	研究内容
294	藤田誠 名古屋大学教授	3	ナノ化学
288	諸熊奎治 米エモリー大学教授	2	計算機化学
272	国武豊喜 北九州市立大学副学長	2	ナノ薄膜
271	斎藤烈 京都大学教授	2	DNA の電気持性
257	野依良治 名古屋大学教授	3	不斉合成
218	藤嶋昭 東京大学教授	3	光による磁性制御
209	福田猛 京都大学教授	2	リビングラジカル重合
172	池田富樹 東京工業大学教授	2	高分子の液晶
669	宮浦憲夫 北海道大学教授	1	炭素間結合
868	A・ブルンガー 米エール大学教授	1	たん白質構造解析

Int. Ed., 2007, 46, 1803-1806 が"Very Important Paper"に選出された。

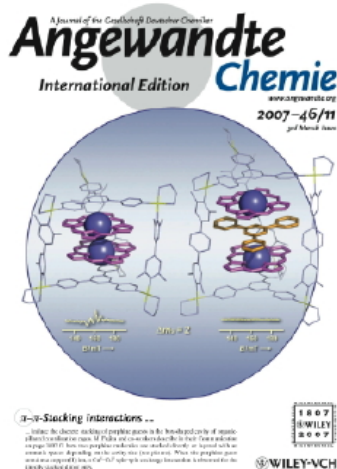


写真2 Angew. Chem. Int. Ed., 2007, 46 の表紙を飾った"Coordination Assemblies from a Pd(II)-Cornered Square Complex"

2008年には, "Three-Metal-Center Spin Interactions through the Intercalation of Metal Azaporphines and Porphines into an Organic Pillared Coordination Box"が *Chem. Comm.* の"Hot Article"に選出された他, "Engineering Stacks of Aromatic Rings by the Interpenetration of Self-Assembled Coordination Cages" が *Nature Chemistry* に, "Endohedral Peptide Lining of a Self-Assembled Molecular Sphere To Generate Chirality-Confined Hollows" が *Nature Nanotechnology* の Research Highlights にそれぞれ選ばれた。

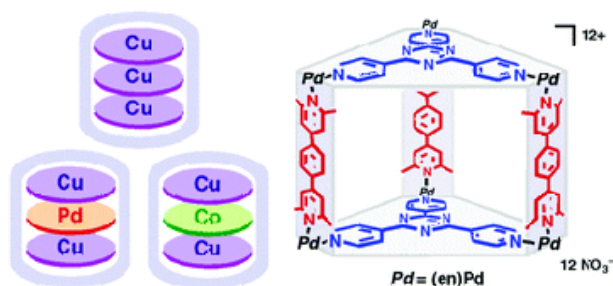


図7 Chem. Comm.の"Hot Article"に選出された"Three-Metal-Center Spin Interactions through the Intercalation of Metal Azaporphines and Porphines into an Organic Pillared Coordination Box"

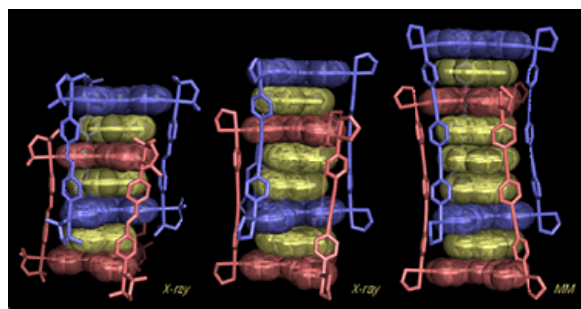


図 8 Nature Chemistry の"Hot Article"に選出された"Engineering Stacks of Aromatic Rings by the Interpenetration of Self-Assembled Coordination Cages"

(2) 社会経済的な波及効果

(a) 応用研究に向けての発展状況

2002 年に日経産業新聞が行った“企業が選ぶ「新産業創造有望な大学研究者」²⁶”で 5 位にランクされており，新技術・新産業創出の観点からも大きな期待が寄せられている。

これまでに世界最大の自己組織化による物質を創製したが，その表面を使って Diels-

²⁶ ナノテク・IT・バイオ集中 新産業創造 有望な大学研究者（企業の評価本紙調査日経産業新聞（2002.10.1）より）

「企業が選ぶ優れた大学アンケート」では日本に新産業をもたらす可能性を持つと評価する大学の研究者を尋ねた。評価が高かった上位 10 人の研究領域は，ナノテクノロジー（超微細技術）や情報技術（IT），バイオの 3 分野に集中している。

研究者アンケートは国内の大学の教授または助教授に限り，1 社当たり最大 10 人まで実名を記入してもらう方式を採用。

東京大学の藤田誠大学院工学系研究科教授（45）は「自己組織化」という現象を応用し，様々な形の分子を自在に作る研究に取り組む。

順位	名前	大学	現職	専門・研究分野	記入企業数
1	大見忠弘	東北大学	未来科学技術共同研究センター客員教授	半導体工学	6
2	川合知二	大阪大学	産業科学研究所教授	ナノテクノロジー	5
3	江刺正喜	東北大学	未来科学技術共同研究センター教授	マイクロマシン	4
3	村井 純	慶応義塾大学	環境情報学部教授	コンピューターコミュニケーション	4
5	飯島澄男	名城大学	理工学部教授	カーボンナノチューブ	3
5	篠原久典	名古屋大学大学院理学研究科教授		金属内包フラレン	3
5	藤田 誠	東京大学大学院工学系研究科教授		人工系プログラム分子集合	3
5	坂村 健	東京大学大学院情報学環教授		コンピュータ科学	3
5	小池康博	慶応義塾大学	理工学部教授	プラスチック光ファイバー	3
5	軽部征夫	東京工科大学片柳研究所教授		バイオセンサー	3

Alder 反応が改善された。3 回目の CREST²⁷はこれから始まるが、医療分野でのドラッグデリバリー (DDS) などが期待される。

開発したフッ素性の“ナノ溶媒”は、精密設計を必要とする医農薬の分野で特殊な反応溶媒や工業触媒への利用などが期待され、化学、電子材料、製薬、自動車業界を含む民間企業が関心を持ち、既に民間企業との共同研究も進行している

自己組織化により生成するナノスケール中空球状錯体の孤立空間を利用して、ナノ加工技術を有する電子材料メーカーと共同で次世代メモリー材料への展開を図っている。また、ネットワーク錯体を利用した燃料電池電解膜の開発のために自動車メーカーと共同研究を始めた。例えば、2006 年、日本経済新聞「自動車用燃料電池 水を取り除く電極材料」としてトヨタ自動車株式会社との共同研究開発に関する次のような記事が掲載された [2006 年 7 月 28 日 日本経済新聞社]。

東大工学部の藤田教授とトヨタ、同社グループのコンポ研究所は、水分をうまく取り除くことのできる新しい電極材料を開発した。新材料はコバルトを含んだ化合物の薄膜で nm サイズの小さな穴が無数に開いた網状の構造を持っており、穴を通して水分が外へ排出されやすくなっている。薄膜を作るためには、ナノテクの1つである“自己組織化”と呼ばれる技術を使う。自己組織化は原料自らが持つ構造体になる性質を利用するので、複雑な仕組みを必要としない。このため生産コストは安価になると期待される。基礎実験で新素材が PEFC として動作することを確認した。今後素材を試作して、FCV 用として電力が得られるかどうかを確認する。

トヨタ自動車株式会社との共願特許としては、例えば次のようなものが公開されている：

- 燃料電池用電極触媒層形成材料 [特開 2005-255600 号公報]、
- 特定の化合物を選択的に取り込み／放出できる細孔を2種以上有する高分子錯体 [特開 2006-188560 号公報]、
- 錯体配位子自身がスピンを有する中空金属錯体及び有機ラジカル化合物の合成 [特開 2008-214316 号公報]
- 三次元的に規則正しく整列した細孔を有する高分子錯体 [特開 2008-214318 号公報]

また、パイオニア株式会社とは重合性球状遷移金属錯体及び重合性球状遷移金属錯体の製造方法に関する特許 [特開 2008-214294 号公報]、球状遷移金属錯体及び球状遷移金属錯体内部の官能基の制御方法に関する特許 [特開 2008-214295 号公報] を共願している。

²⁷研究領域「ナノ界面技術の基盤構築」(研究総括：新海征治)、研究課題名「自己組織化有限ナノ界面の化学」(2008-2013)

(b) CSIMASS 装置の開発と市販

山口が開発したコールドスプレーイオン化法 (cold-spray ionization, CSI) CSIMASS 装置は, JEOL, BRUKER の主力製品になっている. 大きな質量の分子でも解析できるような MASS 装置の必要性を痛感していた藤田は, 分析の専門家である山口にその開発を依頼した. CREST 研究における藤田と山口のコラボの大きな成果である. コールドスプレーイオン化法は, 非常な温和な条件でイオン化をおこなえる質量分析法の一種で超分子構造体などきわめて不安定な化学種の測定に適している. 従来の ESI イオン化法で測定困難であった水素結合などの弱い力で結合した不安定化合物の質量分析による観測に威力を発揮する. 山口らが開発したこのイオン化法によって, 今まで測定不可能であった反応中間体等不安定化合物が測定出来るようになった. 有機金属錯体や反応中間体に加え, 生体分子 (DNA, アミノ酸, 糖, 脂質など) にも適用できる.

「コールドスプレーイオン源」の名称で JEOL 社から製品化されている. コールドスプレーイオン化法は次の構造解析に利用できる.

- 金属錯体・超分子
- 不安定反応中間体
- ホスト-ゲスト化合物
- 溶液中の各種会合体
- 水の構造
- 生体分子 (DNA, アミノ酸, 糖, 脂質など)



図 9 JEOL 製コールドスプレーイオン源

出典 : www.jeol.co.jp/products/products/jms-t100cs/index.htm

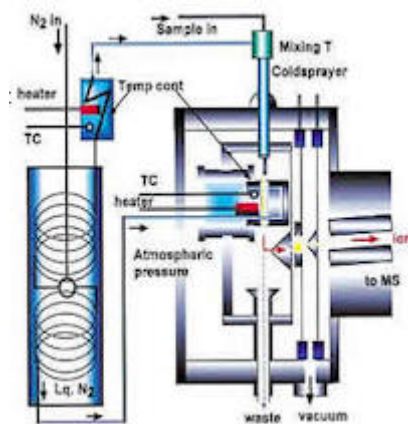


図 10 Coldspray™ イオン源概念図

出典： <http://www.jeol.co.jp/technical/ai/ms/csi/csi.htm>

Coldspray™ イオン源概念図を上を示す。Coldspray™ イオン源はスプレー用の窒素ガスを冷却することにより、低温下でイオン化を行う。窒素ガスは -80°C から 15°C の範囲で精密に温度制御が可能である。スプレーを冷却することにより化合物の原形を損なわないようソフトにイオン化できる。このため従来 ESI 法で測定困難な不安定化合物の測定²⁸を可能とした。

これらは，九大先導物質化学研究所研究支援センター [<http://shien.cm.kyushu-u.ac.jp/category/kiki/mass/>]，北海道大学 創成科学共同研究機構 同位体顕微鏡システム北海道大学創成科学研究棟オープンファシリティ [http://www.hokudai.ac.jp/jimuk/reiki/reiki_honbun/u0100599001.html]，東邦大学理学部， [http://www.sci.toho-u.ac.jp/research_facility/14935/014924.html]，福岡大理学部 [<http://www.sangaku plaza.jp/page/141825>] など多くの研究機関で稼働している。

²⁸ アミノ酸の一つであるプロリンに Na を加えると水素結合による特長的なクラスターが生じる。CSI を用いてこれらのイオンを観測することができる。このように Coldspray™ によって水素結合など非共有結合性相互作用による壊れやすい分子の観測が可能となる。

DNA 分析への応用例としては，従来の ESI では 10 塩基以下のオリゴマーは融解温度が低く解析困難であると言われてきたが，Coldspray™ では，二重らせんを示す 4 価の分子イオンがベースピークとなり明確なスペクトルを観測することができる。

3. 特許関連

チーム別出願特許マップ

技術参事を務めた田村による“単一分子・原子レベルの反応制御 出願特許一覧(2)”(2005年3月刊行)から各研究チームの出願特許マップを引用する。これはCREST「単一分子・原子レベルの反応制御」領域における全研究期間(1996年4月～2003年3月)で出願された特許が、その後の審査過程を経て、どのような状況にあるかをチーム別、研究内容別に分類マップ化したものである。

ピンク：登録特許

緑：公開特許

白：出願済特許

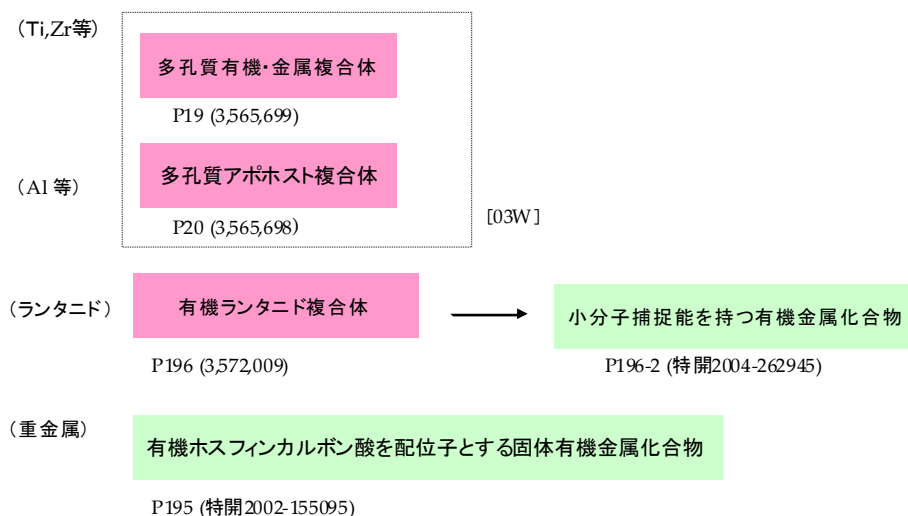
外国出願(移行後) [〇〇W]

外国出願(PCT段階) [〇〇PCT]

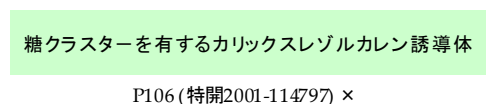
青山チーム

番号 (A051)	主 発明 者	出願 番号	公開 番号	登録 番号	名 称	外国 出願
P019	青山	H10 -56702	H11 -255783	3,565,699	多孔質有機・チタニウム複合体の製法	3☆
P020	青山	H10 -56701	H11 -255775	3,565,698	多孔質有機・アルミニウム複合体の製法	3☆
P091	増田	H11 -128762	2000 -319291		過酸化物の安定化錯体	
P106	青山	H11 -289153	2001 -114797	×	大環状シアル酸誘導体の合成	
P195	青山	2000 -352273	2002 -155095		有機ホスフィンカルボン酸を架橋子とする希土類 /8族重金属複合体	
P196	青山	2000 -326680	2002 -128732	3,572,009	多塩基酸を架橋子とする有機ランタニド複合体	
P196- 2	青山	2004 -147257	2004 -262945		小分子捕捉能を有する固体有機金属化合物	
P333	増田	2003 -11916	2004 -224711		SOD 活性亜鉛錯体	
P334	増田	2003 -47345	2004 -256419		過炭酸錯体	

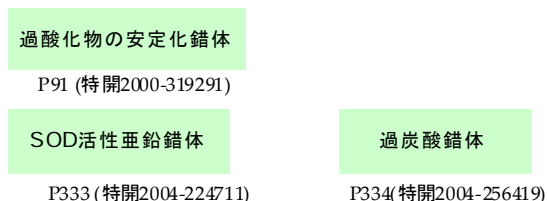
①有機・無機ハイブリッド ゼオライト



②糖関連



③その他

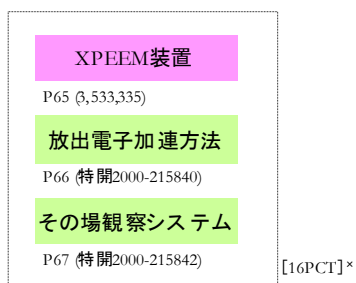


岩澤チーム

番号 (A051)	主 発 明 者	出願 番号	公開 番号	登録 番号	名 称	外 国 出 願
P065	岩澤	H11 -16530	2000 -215841	3,533,335	化学分析用複合放射電子顕微鏡装置	16×
P066	岩澤	H11 -16531	2000 -215840		複合放射電子顕微鏡における放出電子加速法	16×
P067	岩澤	H11 -16532	2000 -215842		複合放射電子顕微鏡におけるin-situ観察システム	16×
P094	朝倉	H11 -237376	2001 -33403	3,613,784	高精度in-situ偏光全反射蛍光XAFS測定システム	
P107	朝倉	H11 -237377	2001 -33357	3,239,116	高真空試料搬送チャンバー	
P108	岩澤	H11 -250720	2001 -70789	3,535,994	Sb-Re複合酸化物を用いた脂肪族不飽和炭化水素の選択酸化反応	
P109	岩澤	H11 -256421	2001 -79396	3,548,466	Sb-Re複合酸化物を用いた脂肪族炭化水素のアンモ酸化反応	35 ☆
P110	岩澤	H11 -256422	200 1-79397	3,535,995	Sb-Re複合酸化物を用いた脂肪族飽和炭化水素の選択酸化反応	
P119	岩澤	H11 -269478	2001 -87651	×	ジメキシメタンの合成方法	
P120	岩澤	H11 -269480	2001 -89409	3,262,324	ジメキシメタンの製造方法	36 ☆
P135	岩澤	2000 -177972	2001 -353443		鉄・レニウム系酸化物触媒を用いたメタノールの選択酸化反応	

①表面解析装置

(1) XPEEM



(2) XAFS

全反射蛍光XAFS装置

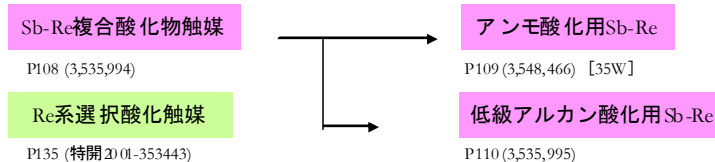
P94 (3,613,784)

試料搬送装置

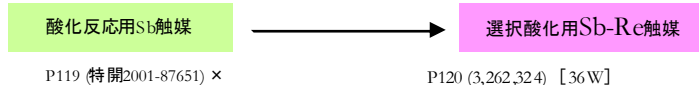
P107 (3,239,116)

②触媒関連

(1) 炭化水素酸化



(2) アルコール酸化



大橋チーム

番号 (A051)	主 発 明 者	出願 番号	公開 番号	登録 番号	名 称	外国 出 願
P007	谷森	H9 -112628	H10 -300856	3,254,164	イメージングマイクロストリップガスチャンバー	1☆
P010	谷森	H9 -171389	→P45	—	マイクロストリップガスチャンバーによる同期型高速 画像処理法	
P045	谷森	H10 -89750	H11 -72569	2,843,319	イメージングマイクロストリップガスチャンバー	1☆
P059	大橋	H10 -202980	2000 -35407	3,027,361	イメージングプレートX線解析装置	9☆
P068	谷森	H11 -10196	2000 -206252	3,479,230	導電型キャピラリープレートによる高利得ガス放射 線検出器	
P069	谷森	H11 -14007	2000 -214264	3,479,231	マイクロストリップガスチャンバー(MSGC)の陽極切 断対策用電極	
P073	大橋	H11 -99964	2000 -292377	×	X線回折装置	
P101	谷森	H11 -187831	2001 -13251	3,535,045	ガンマ線入射方向決定法	
P159	田中	2001 -119045	2002 -310951		真空カメラ	
P176	谷森	2000 -191994	2002 -6047	3,354,551	ピクセル型電極によるガス増幅を用いた粒子線画 像検出器	48 ☆

①高分解能2次元検出器

MSGC解析手法

P7 (3,254,164)

MSGC装置

P10→P45(2,843,319)

導電型キャピラリープレート

P68 (3,479,230)

MSGC用改良電極

P69 (3,479,231)

ガンマ線入射方向決定法

P101 (3,535,045)

ピクセル型電極による検出器

P176 (3,354,551) [48W]

[01W]

②新規X線回折装置

イメージングプレートX線解析装置

P59 (3,027,361) [09W]

迅速型X線構造解析システム

P73 (特開2000-292377) ×

真空カメラ

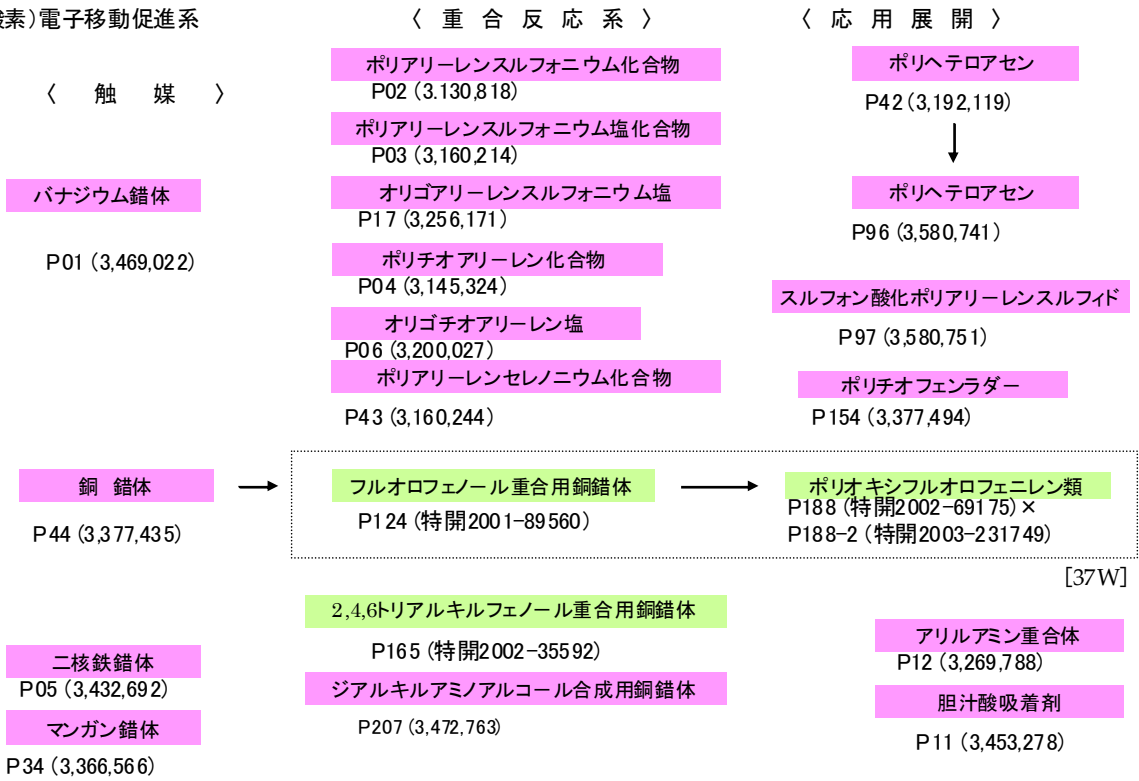
P159 (特開2002-310951)

土田チーム

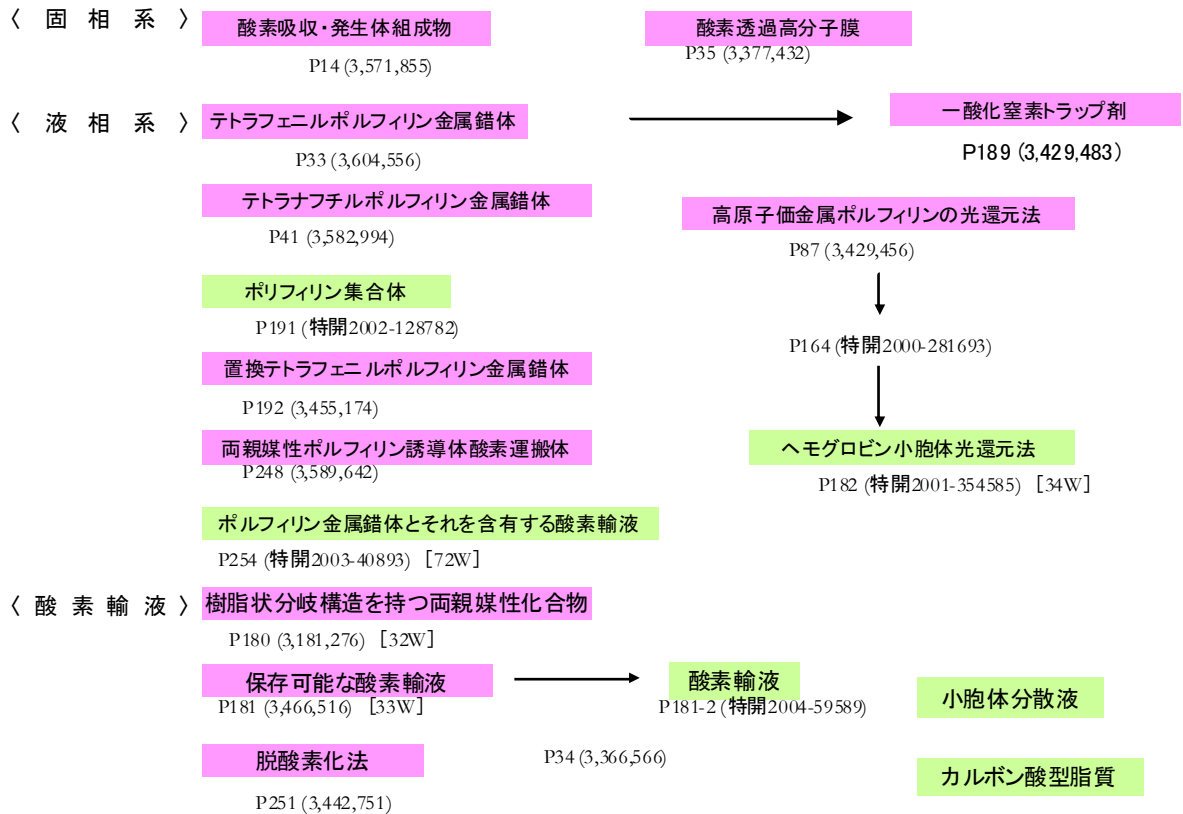
番号 (A051)	主 発 明 者	出願 番号	公開 番号	登録 番号	名 称	外国 出願
P001	土田	H8 -337136	H10 -174879	3,469,022	酸素還元用バナジウム錯体触媒	
P002	土田	H8 -351640	H10 -182824	3,130,818	ポリ(アリーレンスルホニウム塩)化合物	
P003	土田	H8 -351641	H10 -182825	3,160,214	ポリ(アリーレンスルホニウム塩)化合物の製造法	
P004	土田	H8 -351642	H10 -182823	3,145,324	ポリ(チオアリーレン)化合物の製造法	
P005	土田	H9 -55233	H10 -249208	3,432,692	μ -オキソ二核鉄(III)錯体触媒による酸素還元	
P006	土田	H9 -164802	H11 -012359	3,200,027	環状オリゴ(チオアリーレン)化合物の製造法	
P011	土田	H9 -140682	H10 -330422	3,453,278	胆汁酸吸着樹脂	
P012	土田	H9 -140683	H10 -330421	3,269,788	アリルアミン重合体-ステロール誘導体とその製造法	
P014	土田	H9 -268454	H11 -106736	3,571,885	酸素発生体組成物	
P017	土田	H9 -293029	H11 -130769	3,256,171	環状オリゴ(スルホニオアリーレン塩)化合物とその製造法	
P033	土田	H10 -57164	H11 -255789	3,604,556	2位置に側鎖を有する両親媒性テトラフェニルポルフィリン金属錯体及びその製造法	
P034	土田	H10 -57165	H11 -253811	3,366,566	酸素還元用マンガン錯体触媒	
P035	土田	H10-70 652	H11-26 2643	3,377,432	酸素透過高分子膜	
P041	土田	H10 -279469	2000 -86666	3,582,994	テトラナフチルポルフィリン金属錯体及びその製造法	
P042	土田	H10 -121501	H11 -310636	3,192,119	ポリヘテロアセン化合物とその製造法	
P043	土田	H10 -121500	H11 -310638	3,160,244	ポリ(アリーレンセレニウム塩)化合物の製造法	
P044	土田	H10 -82310	H11 -276900	3,377,435	酸素原子を架橋配位子とする銅複核錯体触媒	
P087	土田	H11 -96764	2000 -281693	3,429,456	高原子価金属ポルフィリン錯体の光還元方法	
P096	土田	H11 -323375	2001 -139686	3,580,741	ポリヘテロアセン化合物	
P097	土田	2000 -60847	2001 -247675	3,580,751	スルホン酸ポリアリーレンスルフィド化合物の製造法	
P124	土田	H11 -269577	2001 -89560		フルオロフェノール酸化重合用銅錯体触媒	37☆
P154	土田	2000 -69484	2001 -261794	3,377,494	ポリチオフェンラダー化合物とその製造法	
P164	土田	2000 -69558	2000 -281693		高原子価金属ポルフィリン錯体の光還元方法	
P165	土田	2000 -222740	2002 -35592		2,4,6-トリアルキルフェノール酸化カップリング用銅錯体触媒	
P180	土田	H11 -245731	2001 -64383	3,181,276	樹枝状分岐構造を持つ両親媒性化合物	32☆
P181	土田	H11 -253119	2001 -72595	3,466,516	安定保存可能な酸素輸液剤	33☆

P181-2	土田	2003 -196623	2004 -59589	◎	酸素輸液	
P182	土田	2000 -175611	2001 -354585		ヘモグロビン小胞体の光還元法	34☆
P188	土田	2000 -263849	2002 -69175	×	ポリ(オキシフルオロフェニレン)類	37☆
P188-2	土田	2003 -6408	2003 -231749		ポリ(オキシフルオロフェニレン)類	37☆
P189	土田	2000 -281021	2002 -85969	3,429,483	一酸化窒素トラップ剤	
P191	土田	2000 -320026	2002 -128782		ポリフィリン集合体	
P192	土田	2000 -320025	2002 -128781	3,455,174	塩基性軸配位子を有する置換テトラフェニルボルフィリン金属錯体及びその製造法	
P202	土田	2000 -344459	→P277	—	小胞体分散液の製造法	
P203	土田	2000 -344458	→P328	—	カルボン酸型脂質	
P207	土田	2000 -394556	2002 -193966	3,472,763	ジメチルアミノアルキルアルコール合成用銅錯体触媒	
P248	土田	2001-20 9419	2003-26 690	3,589,642	新しいボルフィリン金属錯体とそれを有効成分とする酸素輸液	
P251	土田	2001 -190302	2003 -1257	3,442,751	脱酸素化法	
P254	土田	2001 -229341	2003 -40893		ボルフィリン金属錯体及びそれを含有する酸素輸液	72☆
P277	土田	2002 -540718	WO02/3 8128		小胞体分散液の製造法	54☆
P328	土田	→P344	—	—	カルボン酸型脂質	
P344	土田	2002 -541069	WO02/3 8530		カルボン酸型脂質	55☆

①(酸素)電子移動促進系



②(酸素)電子移動抑止系



福山チーム

番号 (A051)	主 発 明 者	出願 番号	公開 番号	登録 番号	名 称	外国 出願
P064	福山	H11 -52498	2000 -247976		インドロカルバゾール骨格の効率的構築法	
P102	福山	H11 -240361	2001 -64208	3,576,044	ポリアミン毒HO-416bの合成方法	
P146	福山	2000 -107404	2001 -247573		抗腫瘍性FR900482類縁体とその合成方法	
P193	福山	2000 -404281	2002 -179680		光学活性FR900482及び類縁体とその合成方法	
P201	福山	2000 -335349	2002 -145881	3,446,176	ビンドリンの不斉全合成方法	×
P208	福山	2000 -372508	2002 -173484	3,533,567	置換キノリンの効率的合成方法	53 ☆
P209	福山	2000 -377199	2002 -179648	3,348,401	ビンドリン合成中間体の合成方法	53 ☆
P246	福山	2001 -169983	2002 -363185		オキサチアゼピン環の合成方法	
P247	福山	2001 -169982	2002 -363180		ユーディストミン合成中間体の合成方法	
P262	福山	2001 -254108	2003 -64084		ビンブラスチンの合成方法	75 ☆
P265	福山	2001 -290577	2003 -96081		光学活性FR900482の合成中間体の簡便な製造方法	
P279	福山	2002 -19360	2003 -221395		抗腫瘍活性物質エクテナサイジンの全合成	74 ☆
P339	福山	2003 -63240	2004 -269439		抗腫瘍活性物質エクテナサイジン743の改良合成法	

①骨格合成方法

②中間体合成

③ターゲット

インドロカルバゾール合成法

P64 (特開2000-247976)

ビンドリン類不斉合成改良

P201 (3,446,176)

置換アニリンから置換キノリン合成法

P102 (3,576,044)

ビンドリン合成中間体

P209 (3,348,401)

ビンブラスチン

P262 (特開2003-64084) [75W]

[53W]

ポリアミン固相合成法

P208 (3,533,567)

FR900482中間体改良法

P265 (特開2003-96081)

FR900482類縁体

P146 (特開2001-247573)
P193 (特開2002-179680)

オキサチアゼピン環合成法

P246 (特開2002-363185)

ユーディストミン合成中間体

P247 (特開2002-363180)

エクテナサイジン743

P279 (特開2003-221395) [74W]

エクテナサイジン743改良合成法

P339 (特開2003-269439)

山内チーム

番号 (A051)	主 発 明 者	出願 番号	公開 番号	登録 番号	名 称	外国 出願
P138	山内	2000 -144747	2001 -324477	3,333,495	超短パルス極端紫外レーザー分光システム	
P166	山内	2000 -289154	2002 -98655	3,525,144	超短パルス電子回折装置	

①分光システム装置

超短パルスVUVレーザー分光システム

P138 (3,333,495)

②電子回折装置

超短パルス電子回折装置

P166 (3,525,144)

山本チーム

番号 (A051)	主 発 明 者	出願 番号	公開 番号	登録 番号	名 称	外国 出願
P050	八島	H10 -321141	2000 -143779		新規な光学活性ポリチオフェン誘導体及びその製造法	
P051	八島	H10 -321142	2000 -143780	3,245,120	不斉識別性を有する光学活性ポリチオフェン誘導体	
P063	山本	H11 -1665	2000 -198778	3,207,172	光学活性多環状テルペノイド類の合成方法	
P074	山本	H11 -240527	2001 -64207	3,537,714	芳香族鉛化合物を用いるフェノール類との不斉カップリング反応	
P088	山本	H11 -65682	◎P206	—	アリールホウ酸触媒によるポリアミドの製造法	
P127	山本	H10 -30940	H11 -228479	2,884,081	アリールホウ素化合物触媒を用いたアルデヒド類又はケトン類の製造法	
P136	山本	◎P206	—		多価カルボン酸と多価アミンを用いた縮合重合物の製造法	
P156	山本	2000 -87495	2001 -270939		N-アルキルピリジニウムホウ酸塩を触媒とするカルボン酸とアミンを用いたアミド縮合物の製造法	
P160	山本	2000 -281042	2002 -88046		アミノ酸由来の光学活性ヒドロキサム酸配位子の開発	
P171	山本	2000 -314712	2002 -121170		ハフニウム錯体を触媒とするカルボン酸とアルコールのエステル縮合物の製造法	46☆
P204	山本	2000 -381537	◎P268	—	アリールビス(トリフルオロメチルスルホニル)メタンの製造法	
P205	山本	2000 -381539	◎P269	—	金属アリールビス(トリフルオロメチルスルホニル)メチド	
P206	山本	2000 -603296	WO00/5 3662		多価カルボン酸と多価アミンを用いた縮合重合物の製造法	24☆
P221	山本	2001 -68985	◎P270	—	ポリスチレン担持型アリールビス(トリフルオロメチルスルホニル)メタン	
P222	山本	2001 -70184	2002-26 5472	3,589,450	パーフルオロアルキルフェニルホウ酸の製造方法及びアミド縮合触媒としての利用	
P268	山本	2001 -283216	◎P349	—	アリールビス(パーフルオロアルキルスルホニル)メタンの製造法	
P269	山本	2001 -283217	◎P349	—	金属アリールビス(パーフルオロアルキルスルホニル)メチド	
P270	山本	2001 -283218	2002 -338539		高分子担持型アリールビス(パーフルオロアルキルスルホニル)メタン	56☆
P349	山本	2002 -549631	WO02/4 8098		アリールビス(パーフルオロアルキルスルホニル)メタン及びその金属塩、並びにそれらの製造法	51☆

安藤チーム

番号 (A051)	主 発 明 者	出願 番号	公開 番号	登録 番号	名 称	外国 出願
P013	久保 田	H9 -248484	H11 -083737	×	回転偏光子を用いた赤外反射スペクトルの測定 方法	
P062	安藤	H10 -260705	2000 -88753	3,030,311	ホウ素を添加したダイヤモンドのホウ素濃度簡 易測定法	
P070	沖野	H11 -4677	2000 -204492	3,416,066	ダイヤモンド電極を用いる電解フッ素化法	
P077	安藤	H11 -124682	◎P264	—	n型半導体ダイヤモンドの製造法	
P078	安藤	H11 -238960	2001 -68011		N型半導体ダイヤモンドを用いた電子放出素子	
P098	安藤	H11-174 722	2001-734 8		ダイヤモンド半導体 pn 接合	29×
P099	安藤	H11 -174723	2001 -7385	3,590,883	紫外線発光素子 (ダイヤモンドLED)	
P132	鈴木	2000 -9436	2001 -198460	3,429,722	ダイヤモンドを触媒担体として用いるエタンの 脱水素方法	
P158	楠	2000 -145467	2001 -328898	×	シリコン基板上の結晶性窒化ケイ素膜形成方法	
P197	鈴木	2000 -378246	2002 -177776		二酸化炭素を酸化剤に用いる低級飽和炭化水素 よりのアルデヒド製造触媒	
P198	安藤	2000 -393331	2002 -195996		DNA をダイヤモンド表面に固定化させる方法	57×
P218	鈴木	2000 -378247	2002 -177783		合成ガス製造触媒及び合成ガス製造方法	
P242	安藤	2001 -191226	2003 -2800		3C-SiC ナノウィスカーの合成方法, 及び 3C-SiC ナノウィスカー	70☆
P243	安藤	2001 -193629	2003 -12312		有機液体による整列カーボンナノチューブの合 成方法及びその合成装置	71☆
P261	安藤	2002 -163300	2004 -10383		有機液体中でのダイヤモンド状炭素膜の合成法	
P264	安藤	2000 -608811	WO00/5 8534		n型半導体ダイヤモンド及びその製造方法	25☆
P272	鈴木	2001 -354034	2003-154 271		Ni 担持酸化ダイヤモンドを触媒担体に用いる メタノールの分解による合成ガス製造法	
P273	鈴木	2001 -309638	2003 -112050	3,628,290	メタンの直接分解による新規接触的カーボンナ ノファイバーの製造法	
P274	安藤	2001 -346418	2003 -146631	3,579,689	吸熱性反応を利用した新機能性炭素材料の構造 転換方法	78☆
P291	鈴木	2002 -67838	2003 -260358		酸化ダイヤモンド担持コバルト触媒を用いるフ イッシュャートロプッシュ合成	
P340	安藤	2003 -70804	2004 -277925		ナノグラファイトおよびその合成法, 合成触媒	
P341	安藤	2003 -64140	2004 -269987		金属ナノワイヤーおよびその製造方法	
P342	安藤	2003 -72472	2004 -277241		カーボンナノチューブ合成触媒	
P343	安藤	2003 -71088	2004 -277220		車載可能なメタノールからの水素製造装置	95☆

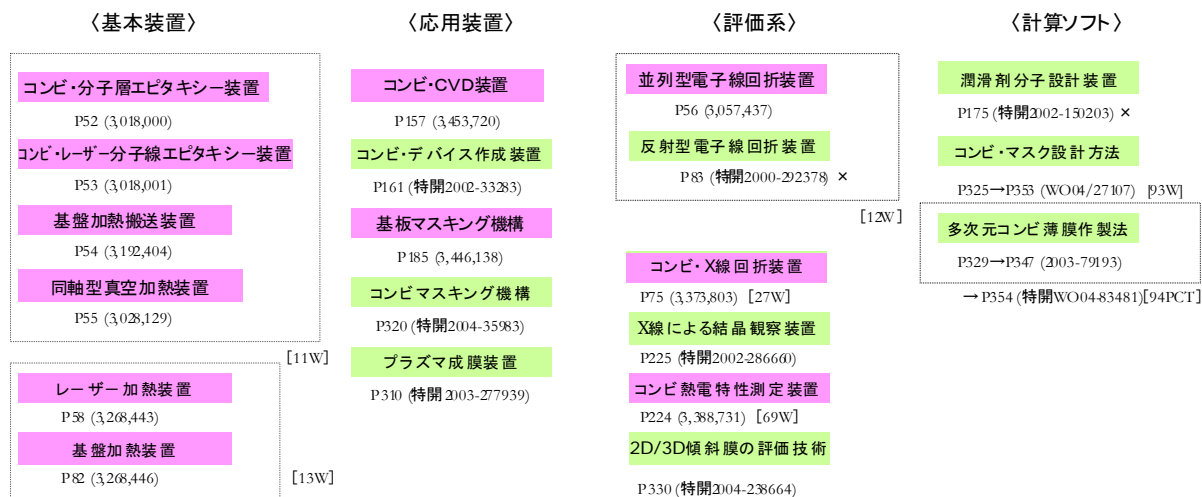


鯉沼チーム

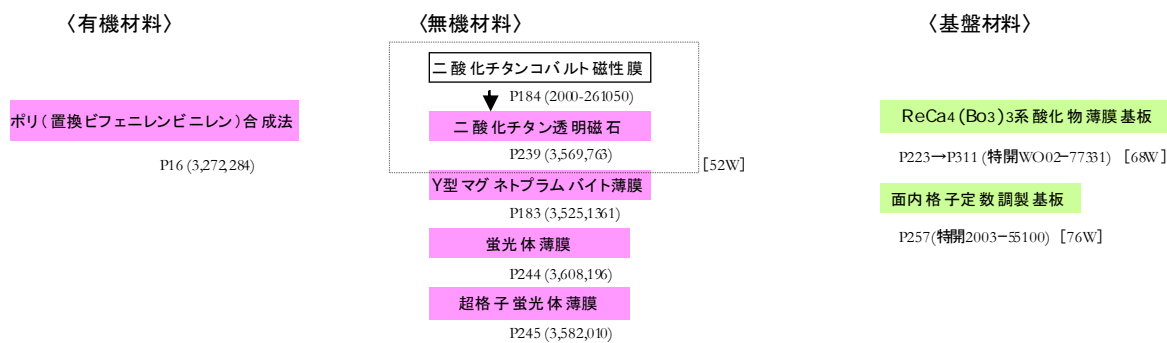
番号 (A051)	主 発 明 者	出願 番号	公開 番号	登録 番号	名 称	外国 出願
P016	山本	H9 -316655	H11 -140168	3,272,284	ポリ(ビフエニレンビニレン)類及びその製造法	
P052	鯉沼	H10 -258967	2000 -86388	3,018,000	薄膜形成装置	11☆
P053	鯉沼	H10 -258969	2000 -86389	3,018,001	積層パターン形成装置	11☆
P054	鯉沼	H10 -258968	2000 -91232	3,192,404	加熱基板搬送装置	11☆
P055	鯉沼	H10 -258970	2000 -87237	3,028,129	同軸型真空加熱機構	11☆
P056	鯉沼	H10 -258971	2000 -90867	3,057,437	並列型電子線回折分析装置	12☆
P057	鯉沼	H10 -258972	—		移動機構付二段差動排気電子線回折装置	
P058	鯉沼	H10 -258973	2000 -87223	3,268,443	レーザー加熱型精密試料台	13☆
P075	鯉沼	H11 -149213	2000 -338061	3,373,803	X線回折装置	27☆
P082	鯉沼	H11 -100133	2000 -294547	3,268,446	平板型基板加熱装置	13☆
P083	鯉沼	H11 -100134	2000 -292378	×	高分解能走査型反射高速電子線回折装置	12☆
P157	鯉沼	2000 -146409	2001 -329366	3,453,720	コンビナトリアル薄膜形成方法及びコンビナトリアルプラズマCVD装置	
P161	鯉沼	2000 -213274	2002 -33283		コンビナトリアルデバイス作製装置	
P175	宮本	2000 -341056	2002 -150203	×	潤滑剤分子設計装置	
P183	鯉沼	2000 -266189	2002 -75731	3,525,136	超高周波帯インダクター用磁芯材料の薄膜化	
P184	鯉沼	2000 -261050	→P239	—	二酸化チタン透明磁石	
P185	鯉沼	2000 -259777	2002 -69613	3,446,138	コンビナトリアル薄膜合成機構	
P223	鯉沼	2001 -75458	→P311	—	ReCa40(BCB)3系酸化物材料の基板超平坦化と薄膜作成に関する発明	
P224	鯉沼	2001 -75954	2002 -277422	3,388,731	コンビナトリアル熱電特性測定装置	69☆
P225	鯉沼	2001 -89382	2002 -286660		X線回折を用いた結晶観察装置	
P239	鯉沼	2001 -91276	2002 -145622	3,569,763	二酸化チタン透明磁石	52☆
P244	鯉沼	2001 -190271	2003 -3159	3,608,196	蛍光体薄膜およびその固溶系の発光特性に関する発明	
P245	鯉沼	2001 -190272	2003 -3160	3,582,010	超格子蛍光体薄膜に関する発明	
P257	鯉沼	2001 -250842	2003 -55100		酸化物を用いた界内格子定数調整基板	76☆
P310	鯉沼	2002 -84601	2003 -277939		コンビナトリアル大気圧低温プラズマ発生装置	
P311	鯉沼	2002 -575362	WO 02/77331		酸化物結晶表面の超平坦化方法	68☆
P320	鯉沼	2002	2004		コンビナトリアルマスキング機構	

		-197947	-35983		
P325	鯉沼	2002 -275365	→P353	—	コンビナトリアルマスク設計方法
P329	鯉沼	2003 -81143	→P354	—	多次元コンビナトリアル薄膜の作製方法
P330	川崎	2003 -27780	2004-238 664		2元及び3元組成傾斜膜の評価技術
P347	鯉沼	2003 -79193	→P354	—	x y 組成傾斜膜の作製技術
P353	鯉沼		WO 04/27107		93☆
P354	鯉沼		WO 04/83481		94☆

①コンビナトリアル系



②合成関連



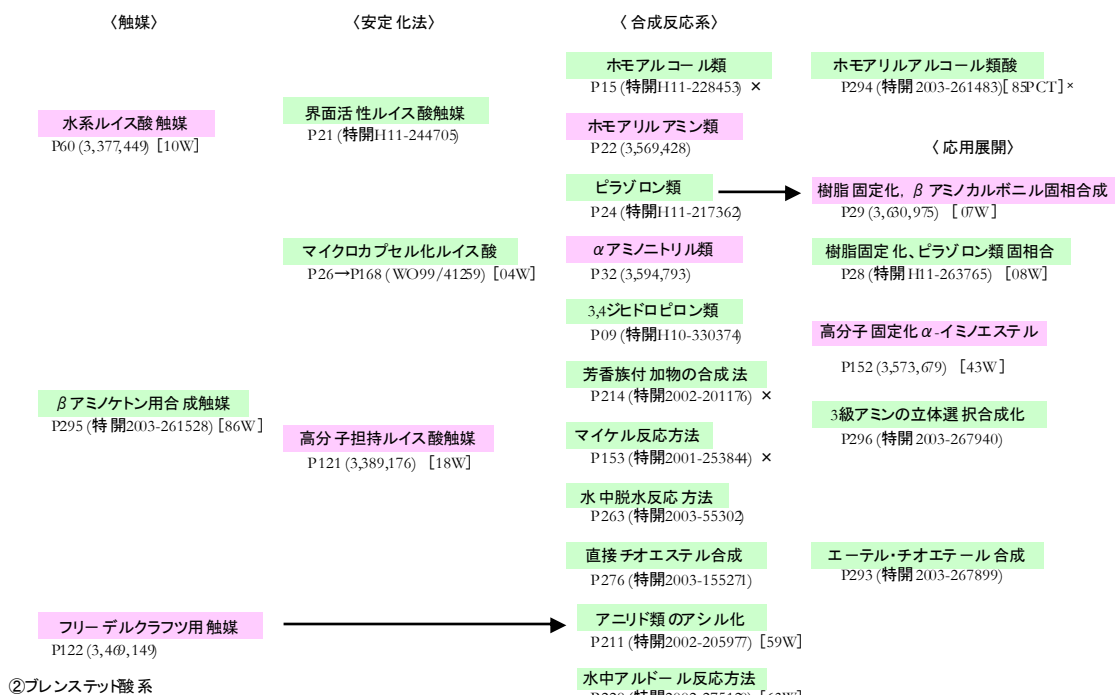
小林チーム

番号 (A051)	主 発 明 者	出願 番号	公開 番号	登録 番号	名 称	外国 出願
P008	小林	H9-1975 89	H11-033 407	3,547,590	不斉ジルコニウム触媒	2☆
P009	小林	H9-1406 81	H10-330 374		3,4-ジヒドロピロン類の製造法	
P015	小林	H10-542 72	H11-228 453	×	ホモアリアルアルコールの製造法	
P021	小林	H10-530 75	H11-244 705		界面活性ルイス酸触媒	
P022	小林	H9-3539 09	H11-180 900	3,569,428	ホモアリアルアミンの製造法	
P023	小林	H10-315 3	H11-199 552	3,542,708	アミノアルコール類の製造法	
P024	小林	H10-156 46	H11-217 362		ピラゾリジン誘導体の製造法	
P025	小林	H10-621	H11-199 563		光学活性ピペリジン類の製造法	
P026	小林	H10-318 80	◎P168	—	マイクロカプセル化ルイス酸	
P028	小林	H10-827 77	H11-263 765		高分子固定化ヒドラジン	8☆
P029	小林	H10-827 76	H11-263 758	3,630,975	新規高分子固定化アミン	7☆
P030	小林	H10-572 63	H11-253 812		新規キラル希土類触媒	
P031	小林	H10-572 64	H11-253 813	3,464,377	新規第2世代キラルジルコニウム触媒	14×
P032	小林	H10-601 94	H11-255 730	3,594,793	新規ストレッカー反応	
P060	小林	H10-220 915	2000-424 04	3,377,449	水系ルイス酸触媒反応方法	10☆
P072	小林	H11-182 986	2001-110 06	3,537,708	光学活性β-ヒドロキシケトンの合成法	
P084	小林	H11-526 31	2000-247 971	3,459,189	抗マリア活性を有するアルカロイド及びその製造法	17☆
P114	小林	H11-261 210	2001-894 34	3,634,207	光学活性なα-アミノニトリル並びにα-アミノ酸類の製造法	15☆
P121	小林	H11-327 424	2001-137 710	3,389,176	高分子スカンジウム触媒	18☆
P122	小林	H11-332 566	2001-145 833	3,469,149	ガリウムノナフレートを用いるフリーデル・クラフツ反応方法	
P130	小林	H11-327 423	2001-139 508	3,631,070	光学活性フッ素ビナフトール誘導体	19☆
P147	小林	2000-678 67	2001-252 570	3,464,432	光学活性ランタノイド触媒	
P148	小林	2000-678 66	2001-252 567	3,469,156	光学活性ハフニウム触媒	
P149	小林	2000-695 00	2001-252 571	3,343,100	光学活性鉛錯体	44☆
P150	小林	2000-678 33	2001-252 568	3,432,476	キラルジルコニウム触媒と光学活性アンチアルドール体の合成法	
P151	小林	2000-678 36	2001-252 569	3,464,431	高分子固定化キラルジルコニウム触媒	
P152	小林	2000-694	2001-253	3,573,679	高分子固定化α-イミノエステル	43☆

		99	858			
P153	小林	2000-678 63	2001-253 844	×	水中マイケル反応	
P168	小林	2000-531 452	WO99/4 1259		マイクロカプセル化ルイス酸	4☆
P172	小林	2000-256 073	2002-690 86	3,537,749	新規光学活性リン配位子	
P211	小林	2001-191 4	2002-205 977		フリーデルクラフツ反応による芳香族アミンの合成	59☆
P212	小林	2000-403 394	2002-201 192		フェブリフジン (抗マラリア剤) の新規合成法	
P213	小林	2000-404 902	2002-201 166	3,563,347	光学活性ホモアリルアミンの合成	
P214	小林	2000-404 903	2002-201 176	×	水溶液中でのインドール誘導体の合成	
P215	小林	2000-403 418	2002-201 170		セミ環状N,O-アセタールの新反応	
P216	小林	2000-403 400	2002-200 428	3,537,763	水溶液中での不斉アルドール反応	
P226	小林	2001-750 92	2002-275 127		水中での不斉Michael反応	
P227	小林	2001-597 42	2002-253 972	3,593,317	マイクロカプセル化パラジウム触媒	62☆
P228	小林	2001-750 91	2002-275 120		ホウ素エノラートを用いる水中でのアルドール反応	63☆
P229	小林	2001-750 90	2002-275 267		高分子固定化配位子	
P230	小林	2001-123 599	→P298	—	新規光学活性ピナトール誘導体	
P237	花田	2001-133 929	2002-326 928		新規真菌スフィンゴ脂質合成阻害剤	64☆
P238	小林	2002-661 22	→P350	—	実用的ジルコニウム触媒	
P255	小林	2002-107 210	2003-299 962		新規ピナトール触媒	
P263	小林	2001-245 982	2003-553 02		水中で機能する脱水システム	
P276	小林	2001-353 804	2003-155 271		直接的チオエステル合成	
P293	小林	2002-658 91	2003-267 899		水中でのエーテル, チオエーテル, チオアセタール合成	
P294	小林	2002-652 53	2003-261 483		水中でのアリルアルコール合成	85×
P295	小林	2002-644 80	2003-261 528		β-アミノケトン合成のための新触媒	86☆
P296	小林	2002-661 84	2003-267 940		3級アミンの立体選択的合成	
P297	小林	2002-661 62	→P352	—	ヒドラゾンの不斉分子内〔3+2〕環化付加反応	
P298	小林	2002-661 87	2002-356 454		プレラクトンCの製造法	
P299	小林	2002-656 62	→P351	—	高分子固定化アレンルテニウム触媒	
P300	小林	2002-652 77	2003-261 490		光学活性アンチ α-メチル-β-アミノカルボニル化合物の製造法	
P301	小林	2002-649 26	→P346	—	新規不斉触媒を用いる不斉マンニッヒ反応	
P308	小林	2002-649	2003-260		新規銅系不斉触媒による不斉マンニッヒ反応	

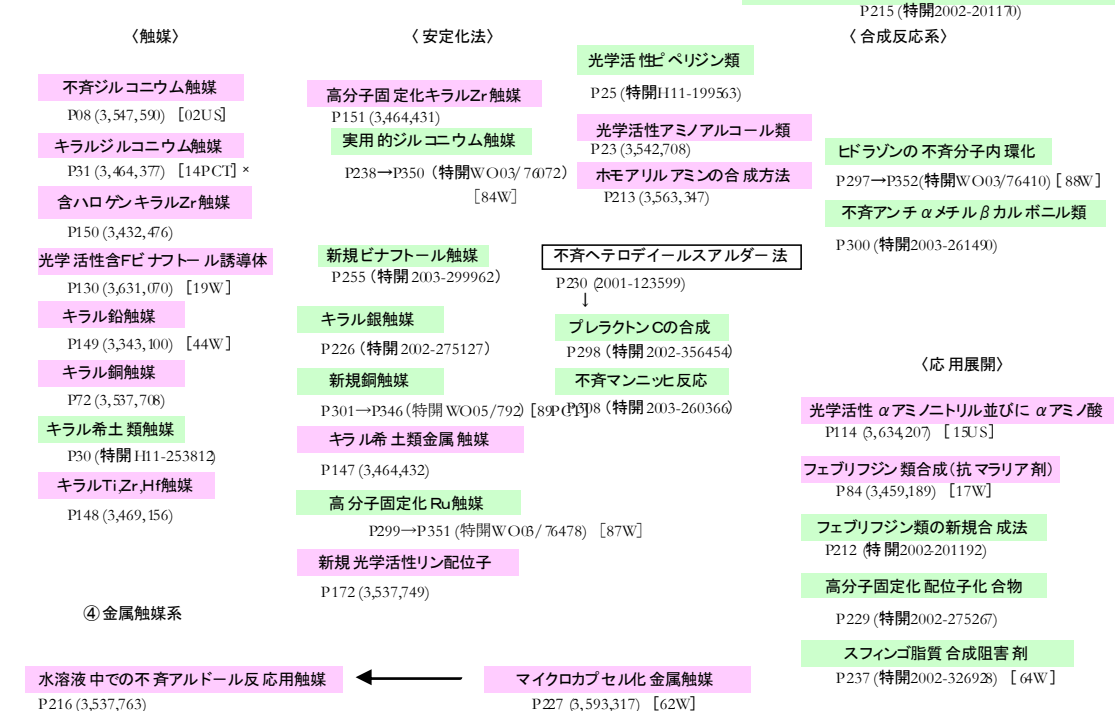
		36	366		
P346	小林		WO05/7 92	不斉触媒を用いる不斉マンニッヒ反応	89☆
P350	小林	2003-574 331	WO03/7 6072	実用的ジルコニウム触媒	84☆
P351	小林	2003-574 692	WO03/7 6478	高分子固定化アレンルテニウム触媒	87☆

①ルイス酸系

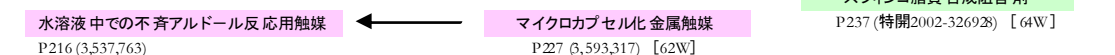


②プレステット酸系

③不斉合成法



④金属触媒系



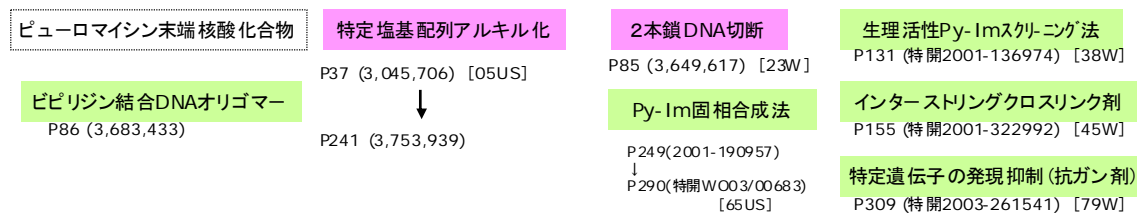
齋藤チーム

番号 (A051)	主 発 明 者	出願 番号	公開 番号	登録 番号	名 称	外国 出願
P037	杉山	H10 -260710	2000 -159768	3,045,706	DNA の特定塩基配列をアルキル化する化合物 及びその合成法	5◎
P038	齋藤	H10 -255488	2000 -86692	3,540,624	光感応性ヌクレオシド及びそのフォスフォア ミダイト	6×
P085	杉山	H11 -83591	2000 -281679	3,649,617	DNA の特定塩基配列をアルキル化する化合物 及びその製法	23☆
P086	齋藤	H11 -63791	2000-256 389		ビピリジン結合 DNA オリゴマー及びその製造 法	
P103	齋藤	H11 -240685	→P190	—	可逆的光連結性核酸及びフォスフォロアミダ イト	
P115	齋藤	H11 -262205	2001 -89478		バルジDNA認識分子	30×
P129	齋藤	H11 -336620	2001 -149096		ミスマッチ認識分子	31☆
P131	杉山	H11 -326007	2001 -136974		生理活性ピロールイミダゾール誘導体のスク リーニング法	38☆
P137	齋藤	2000 -67519	→P194	—	5-ピリミジン含有核酸の合成方法	
P155	杉山	2000 -140361	2001 -322992		インターストランドクロスリンク剤の合成方 法	45☆
P179	齋藤	2000 -216376	2002 -30094		テロメア結合分子	50☆
P187	齋藤	2000 -382283	2002 -179696		DNA,RNA 中特定シトシンの点変異手法	
P190	齋藤	2000 -256068	2001 -139594		可逆的光連結性核酸とフォスフォロアミダイ ト	22☆
P194	齋藤	2001 -750	2001 -348398		固相上に固定化された光連結性核酸	40×
P200	齋藤	2001 -59076	2002 -255992		デアザアデノシン類を含む核酸及びそのため のフォスフォロアミダイト	
P236	齋藤	2001 -72393	2002 -275193		シクロプロピル基含有 DNA	
P241	杉山	2000 -570179	WO 00/15641		DNA の特定塩基配列をアルキル化する化合物 及びその合成法	5☆
P249	杉山	2001 -190957	→P290	—	Fmoc 法によるピロール・イミダゾールポリア ミドの固相合成法	
P281	齋藤	2002 -79803	2003 -277395		正孔輸送用核酸塩基とそれを含むDNA	77☆
P290	杉山	2003 -507086	WO 03/00683		ピロールイミダゾールポリアミドの固相合成 法	65☆
P309	杉山	2002 -63608	2003 -261541		特定遺伝子の発現抑制に基づく抗がん剤の設 計	79☆
P312	齋藤	2002 -139154	2003 -335794		フェニルグアノシン及びそれを含有する DNA	
P317	齋藤	2002 -206727	2004 -51491		2-アミノ-7-メチル-1,8-ナフチリジ ンの製造方法	
P037	杉山	H10 -260710	2000 -159768	3,045,706	DNA の特定塩基配列をアルキル化する化合物 及びその合成法	5☆

①DNAアルキル化手法

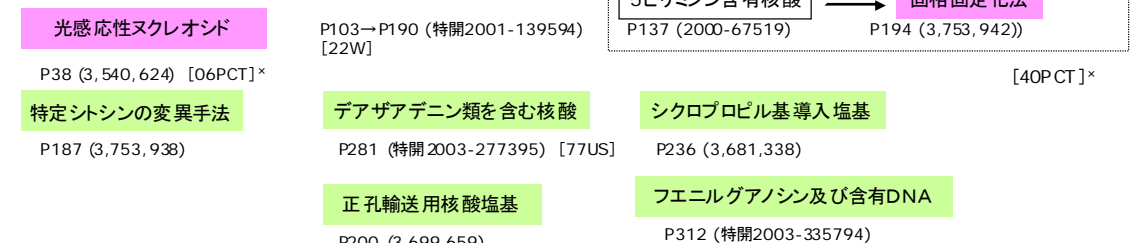
〈DNA認識・活性化剤〉

〈応用展開〉

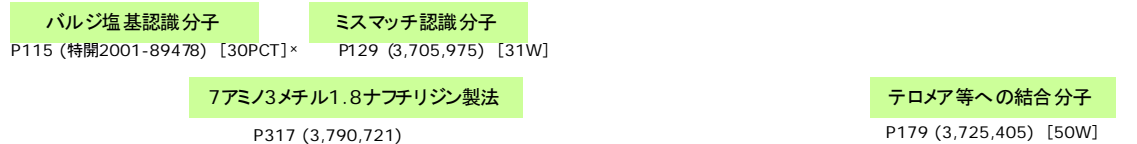


②DNA(光)連結剤

可逆的光連結性核酸



③ミスマッチ認識



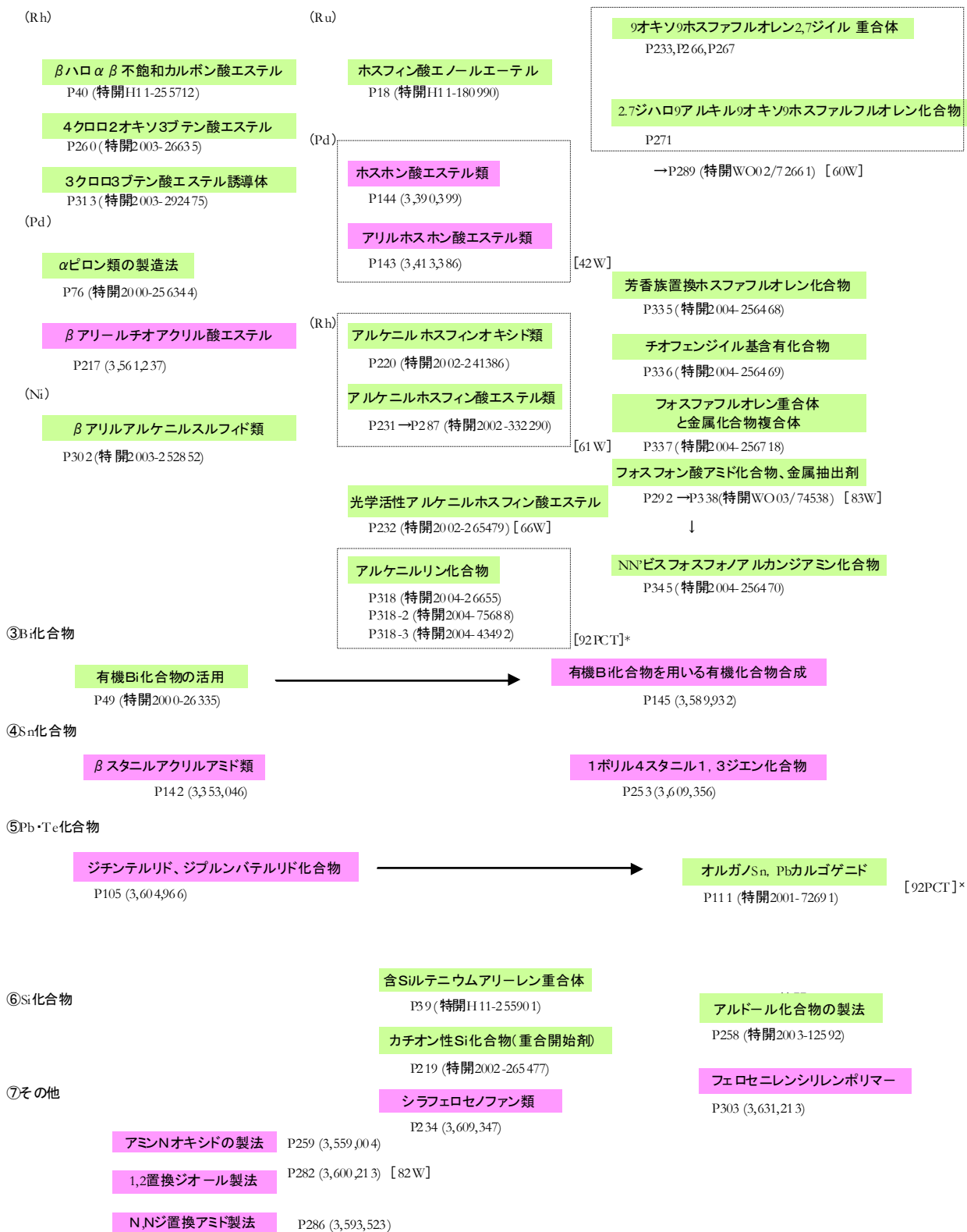
田中チーム

番号 (A051)	主 発 明 者	出願 番号	公開 番号	登録 番号	名 称	外国 出願
P018	田中	H9-3638 76	H11-180 990		ホスフィン酸アルケニル及びその製造法	
P039	田中	H10-714 92	H11-255 901		含ケイ素系-ルテニウム-アリ-レンポリマー及びその製造法	
P040	田中	H10-764 85	H11-255 712		ベータクロロアクリル酸エステル誘導体及びその製造法	
P049	田中	H10-194 758	2000-263 35		有機ビスマス化合物を用いる有機化合物の製造法	
P076	田中	H11-612 34	2000-256 344		ピロン類およびその製造法	
P105	田中	H11-216 493	2001-399 91	3,604,966	ジチンテルリドおよびジブルンバテルリド類の製造法	
P111	田中	H11-253 814	2001-726 91		オルガノスズカルコゲニド及びオルガノ鉛カルコゲニド類の製造法	
P142	田中	2000-709 13	2001-261 582	3,353,046	有機ビスマス化合物を用いる有機化合物の製造法	
P143	田中	2000-692 78	2001-253 893	3,413,386	アリルホスホン酸エステル化合物の製造法	42☆
P144	田中	2000-692 79	2001-253 888	3,390,399	ホスホン酸エステル類の製造法	42☆
P145	田中	2000-709 14	2001-261 687	3,589,932	ベータスタニルアクリルアミド誘導体及びその製造法	
P217	田中	2001-259 22	2002-226 454	3,561,237	ベータアリアルチオアクリル酸エステル誘導体及びその製造方法	
P219	田中	2001-633 46	2002-265 477		カチオン性ケイ素化合物及びその製造方法	
P220	田中	2001-363 65	2002-241 386		アルケニルホスフィンオキシド類の製造方法	61☆
P231	田中	2001-647 07	→P287	—	アルケニルホスフィン酸エステル類の製造方法	
P232	田中	2001-643 62	2002-265 479		光学活性アルケニルホスフィン酸エステル類及びその製造方法	66☆
P233	田中	2001-642 02	→P289	—	9-オキソ-9-ホスファフルオレン-2,7-ジイル骨格及びアリレン骨格を主鎖に含む重合体	
P234	田中	2001-710 28	2002-265 487	3,609,347	官能基を有するシラフェロセノファン及びその製造方法	
P253	田中	2001-206 609	2003-266 92	3,609,356	1-ボリル-4-スタニル-1,3-ジエン化合物及びその製造方法	
P258	田中	2001-202 898	2003-125 92		アルドール化合物の製造方法	
P259	田中	2001-203 338	2003-126 33	3,559,004	第三級アミンN-オキシドの製造法	
P260	田中	2001-208 709	2003-266 35		4-クロロ-2-オキソ-3-ブテン酸エステル誘導体及びその製造方法	
P266	田中	2001-310 029	→P289	—	9-オキソ-9-ホスファフルオレン-2,7-ジイル骨格を主鎖に含む重合体	
P267	田中	2001-310 030	→P289	—	9-オキソ-9-ホスファフルオレン-2,7-ジイル骨格及びビニレン骨格を主鎖に含む重合体	
P271	田中	2001-310 031	→P289	—	2,7-ジハロ-9-オキソ-9-ホスファフルオレン化合物及びその製造方法	
P282	田中	2002-151	2003-212	3600213	1,2-ジオールの新規製造法	82☆

		46	804			
P286	田中	2002-163 60	2003-221 372	3593523	N, N-ジ置換アミド類の新規製造法	
P287	田中	2002-264 95	2002-332 290		アルケニルホスフィン酸エステル類の製造方法	61☆
P289	田中	2002-571 565	WO02/7 2661		2, 7-ジハロ-9-アルキル-9-オキソ-9-ホスファフルオレン化合物, その製造方法, 及び9-オキソ-9-ホスファフルオレン-2, 7-ジイル骨格を主鎖に含む重合体	60☆
P292	田中	2002-574 19	→P338	—	ホスホン酸アミド化合物, その製造方法, 金属抽出剤としての用途, 及び抽出方法	
P302	田中	2002-574 20	2003-252 852		(βアリアルケニル) スルフィド類及びその製造法	
P303	田中	2002-574 21	2003-252 999	3631213	官能基を有するフェロセニレンシリレンポリマー及びその製造方法	
P313	田中	2002-997 83	2003-292 475		3-クロロ-3-ブテン酸エステル誘導体及びその製造方法	
P318	田中	2002-142 955	2004-266 55		アルケニルリン化合物の製造方法	92×
P318-2	田中	2003-311 169	2004-756 88		アルケニルリン化合物の製造方法	92×
P318-3	田中	2003-311 170	2004-434 92		アルケニルリン化合物の製造方法	92×
P335	田中	2003-504 33	2004-256 468		2, 7-芳香族基置換-9-オキソ-9-ホスファフルオレン化合物	
P336	田中	2003-504 34	2004-256 469		9-オキソ-9-ホスファフルオレン-2, 7-ジイル基及びチオフェンジイル基を主鎖に含む重合体及びその製造方法	
P337	田中	2003-504 35	2004-256 718		9-オキソ-9-ホスファフルオレン-2, 7-ジイル基を主鎖に含む重合体と金属化合物からなる複合体	
P338	田中	2003-573 006	WO03/7 4538		新規なホスホン酸アミド化合物, その製造方法, 及び用途	83☆
P345	田中	2003-504 36	2004-256 470		N, N'-ビスホスホノアルカンジアミン化合物, その製造方法, 金属抽出剤としての用途, 及び抽出方法	

①錯体触媒の反応

②P化合物, 応用



中原チーム

番号 (A051)	主 発 明 者	出願 番号	公開 番号	登録 番号	名 称	外国 出願
P046	中原	H11 -103231	2000 -290285	3,600,753	新規リンカーとそれを用いる糖ペプチド の固相合成法	
P128	田村	H11 -344285	2001 -158795	3,265,425	グリコサミノグリカン結合三糖セリン及 びその合成方法	
P133	田村	H11 -342839	2001 -158797	3,268,299	ガラクトビオシル供与体	

①糖鎖合成手法

固相合成用リンカー

P46 (3,600,753)

②プロテオグリカン

グリコサミノグリカン結合三糖セリン

P128 (3,265,425)

β 1,3結合したガラクトビオシル供与体

P133 (3,268,299)

入江チーム

番号 (A05 1)	主 発明者	出願 番号	公開 番号	登録 番号	名 称	外国 出願
P036	入江	H10 -78361	H11 -255764	3,538,019	フォトクロミック結晶材料	
P061	入江	H10 -276541	2000 -87024		フォトクロミック結晶材料	
P079	入江	H11 -64453	2000 -256662		光応答磁性分子材料	
P080	入江	H11 -64496	2000 -256665		光学活性フォトクロミック分子結晶材料	
P113	大須賀	H11 -248756	2001 -72745	3,275,233	ポリ(5,15-ポルフィリレン)の合成方法	
P117	大須賀	H11 -262152	2001 -89490	3,536,199	メゾ-β縮環ポルフィリン多量体	
P118	大須賀	2000 -23878	2001 -213945	3,301,022	メゾ-メゾ結合ポルフィリン多量体	
P134	入江	H11 -64407	2000 -256663	◎	光誘起相転移有機材料	20☆
P141	大須賀	2000 -110157	2001 -294591	3,561,837	縮環ポルフィリン多量体の合成方法	
P162	大須賀	2000 -175309	2001 -354674	3,385,468	拡張ポルフィリン	47☆
P163	大須賀	2000 -175310	2001 -354673	3,385,469	偶数ユニットから成る拡張ポルフィリンの効 率合成法	
P177	大須賀	2000 -243699	2002 -53578		完全縮合ポルフィリン多量体の合成	49☆
P178	大須賀	2000 -223415	2002 -37788	3,525,138	N縮環ペンタフィリンの合成	
P307	入江	2001 -60382	2003 -64354		フォトクロミック材料	67☆
P314	入江	2002 -107798	2003 -308634		光記録媒体及び光記録/再生方法	
P327	河野	2002 -315197	2004 -150903		ミリ秒時間分解FT赤外吸収分光システム	

①ジアリールエテン系

〈フォトクロミック分子〉

ジアリールエテン系化合物
 ☆(特開H3-135977)
 ☆(特開H3-261782)
 ☆(特開H7-89954)

〈結晶体〉

フォトクロミズム結晶材料
 P36(3,538,019)
 フォトクロミック結晶材料
 P61(特開2000-87024)
 光学活性フォトクロミック結晶材料
 P80(特開2000-256665)

〈応用展開〉

磁化率を光制御できるフォトクロミック材料
 P79(特開2000-256662)
 フォトクロミック材料
 P307(特開2003-64354) [67W]
 光誘起相転移有機材料
 P134(特開2000-256663) [20W]
 光記録媒体及びその記録/再生
 P314(特開2003-308634)

②ポルフィリン系

〈リング〉

拡張ポルフィリン
 P162(3,385,468) [47W]
 拡張ポルフィリンの効率的合成
 P163(3,385,469)

〈オリゴマー〉

オリゴ(置換Znポルフィニレン)
 P118(3,301,022)
 メゾ-β縮合ポルフィリン
 P117(3,536,199)
 メゾ-メゾ縮合ポルフィリン
 P141(3,561,837)
 N縮環ペンタフィリン
 P178(3,525,138)

〈ポリマー〉

ポリ(置換Znポルフィニレン)化合物
 P113(3,275,233)
 メゾ-メゾ、β-β縮合ポルフィリン
 P177(特開2002-53578) [49W]

③評価方法

ミリ秒時間分解FTIR
 P327(特開2004-150903)

梶本チーム

番号 (A051)	主 発 明 者	出願 番号	公開 番号	登録 番号	名 称	外国 出願
P100	梶本	H11 -195133	2001 -17851	3,337,438	超臨界流体加熱装置	
P173	梶本	2000 -310360	2002 -116243	×	NMRを検出方法とする流通反応測定装置	
P174	梶本	2000 -306522	2002 -71551	3,534,055	簡易型高温高压流体光学測定装置	
P186	梶本	2001 -271135	2003 -75523	3,584,318	高温高压流通用NMRサンプル管及びその流 通方式に関する特許	
P315	永見	2002 -111176	→P321	—	水素の製造方法	
P316	永見	2002 -111177	→P322	—	カルボニル化合物の新規な製造方法	
P321	永見	2002 -229796	2004 -2134		水素の製造方法	91×
P322	永見	2002 -229797	2004 -2262		カルボニル化合物の新規な製造方法	91×

①加熱装置

超臨界水用流体加熱装置

P100 (3,337,438)

②高温・高压型測定装置

簡易型高温高压流体光学測定装置

P174 (3,534,055)

③高温・高压型NMR用プロー

高温・高压用NMRサンプル管

P173 (特開2002-116243) ×

NMRを検出方法とする流通反応装置

P186 (3,584,318)

④超臨界流体の活用

超臨界水

水素の製造方法

P315→P321 (特開2004-2134)

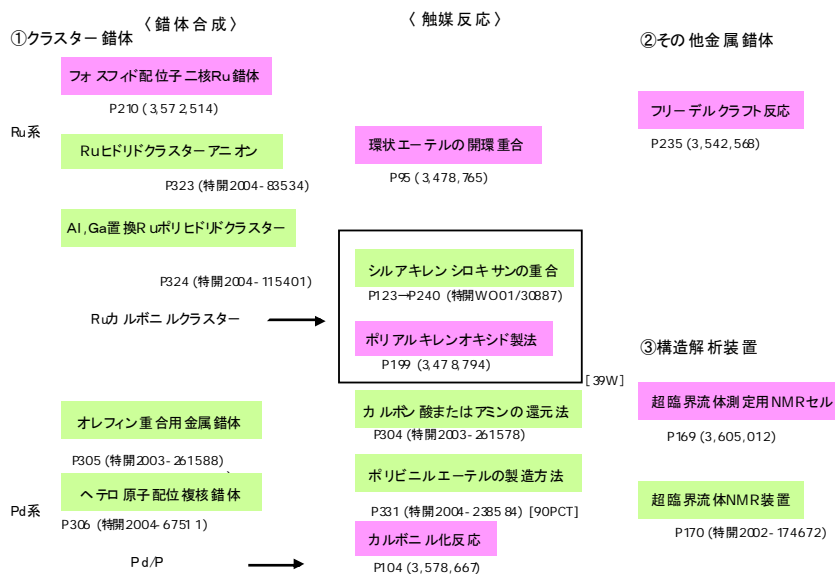
カルボニル化合物の製法

P316→P322 (特開2004-2262)

[91PCT]×

鈴木チーム

番号 (A051)	主 発 明 者	出願 番号	公開 番号	登録 番号	名 称	外国 出願
P095	永島	H11 -236654	2001 -59021	3,478,765	環状エーテルの開環重合	
P104	碓屋	H11 -205242	2001 -31594	3,578,667	超臨界媒体中のカルボニル化反応	
P123	永島	H11 -306522	◎P240	—	シラエチレンシロキサンの重合方法	
P169	碓屋	2000 -372394	2002 -174673	3,605,012	ロック用キャピラリー付き対流防止用中栓	
P170	碓屋	2000 -372393	2002 -174672		超臨界流体NMR観測装置	
P199	永島	2000 -331724	2002 -128890	3,478,794	末端にエステル官能基をもつポリアルキレンオキシドの製造法	39☆
P210	鈴木	2000 -376431	2002 -179695	3,572,514	架橋ホスフィド配位子をもつルテニウム二核ポリヒドリドクラスターの合成	
P235	黒沢	2001 -131346	2002 -322099	3,542,568	新しいFriedel-Crafts反応の反応方法	
P240	永島	2001 -533882	WO01/30 887		シロアルキレンシロキサンの重合方法	39☆
P304	永島	2002 -63939	2003 -261578		シランを還元剤とするカルボン酸及びアミドの還元用触媒及び還元方法	
P305	永島	2002 -63890	2003 -261588		ヘテロ原子配位子を含むオレフィン重合触媒	
P306	永島	2002 -168079	2004 -67511		ヘテロ原子配位子と2つの金属を含むオレフィン重合触媒	
P323	鈴木	2002 -250043	2004 -83534		(C ₅ R ₅)基を持つルテニウムヒドリドクラスターアニオン	
P324	鈴木	2002 -278516	2004 -115401		アルミニウム及びガリウムを架橋配位子に持つルテニウムポリヒドリドクラスター	
P331	永島	2003 -31998	2004 -238584		末端にシリル基をもつポリビニルエーテルの製造方法	90☆



平間チーム

番号 (A051)	主 発明 者	出願 番号	公開 番号	登録 番号	名 称	外国 出願
P071	水柿	H10	2000	×	人工のネオカルチノスタチンアポタンパク質類遺 伝子	
		-358029	-175687			
P092	平間	H11	2001	3,589,592	ハロモンの合成方法	
		-242332	-64218			
P093	平間	H11	2001	3,589,591	ハロモンの製造方法	
		-242331	-64217			
P252	平間	2001	2003	×	合成ハプテンを用いた抗シガトキシンCTX3C抗 体の作製	58☆
		-247120	-55400			
P280	平間	2002	2003		シガトキシン類の化学合成法	
		-12460	-212878			
P283	平間	2002	2003	3,525,132	シガトキシン類の新化学合成法	80☆
		-35075	-238568			
P284	平間	2002	2003		合成フラグメントを用いた抗シガトキシンCTX3C 抗体の作製	81☆
		-66754	-267978			
P285	平間	2002	2003		シガトキシンCTX3Cを検出するサンドイッチイム ノアッセイ法	81☆
		-66755	-267979			
P319	平間	2002	2004		シガトキシン類の新規化学合成法	80☆
		-175264	-18456			

①天然物全合成関連

ハロモンの全合成

P92 (3, 589, 592)

ハロモンの短段階合成法

P93 (3, 589, 591)

シガトキシン類の化学合成法
binndorinn

P280 (特開2003-212878)

シガトキシン類の新化学合成法
binndorinn

P283 (3, 525, 132)

シガトキシン類の新規合成法
binndorinn

P319 (特開2004-18456)

②抗体取得

抗シガトキシンCTX3C抗体
binndorinn

P252 (特開2003-55400) × [58US]

合成フラグメントを用いるCTX3C抗体

P284 (特開2003-267978)

シガトキシンCTX3Cを検出する
サンドイッチイムノアッセイ法

P285 (特開2003-267979)

[80W]

③遺伝子関連

ネオカルチノスタチンアポ蛋白質類遺伝子

P71 (特開2000-175687) ×

[81W]

藤田チーム

番号 (A051)	主 発 明 者	出願 番号	公開 番号	登録 番号	名 称	外国 出願
P047	藤田	H10 -259812	2000 -86682	3,584,166	内部空間を有する金属錯体の触媒反応	
P048	藤田	H10 -259819	2000 -86683		内部空間に分子を取り込める安定な金属錯体	
P081	山口	H11 -87356	2000 -285847	3,137,953	低温エレクトロスプレーイオン化質量分析法	26☆
P125	藤田	H11 -315109	2001 -131178	3,418,954	大きな格子構造を有する金属錯体	
P126	藤田	H11 -323965	2001 -139548	3,385,462	ポリチューブ構造を有する金属錯体	
P167	藤田	2000 -243982	2002 -53516	3,605,012	疎水的空間を有する金属錯体を触媒とするケトンの製造法	41×
P256	藤田	2001 -246043	2003 -55271	3,650,968	三次元錯体の内部空孔での光化学反応によるシクロブタン誘導体の製造方法	
P275	山口	2001 -174265	→P332	—	コールド・エレクトロスプレー質量分析装置	
P278	山口	2001 -354440	2003 -157793	3,616,780	コールドスプレー質量分析装置	
P326	藤田	2002 -320026	2004 -155660		球状遷移金属錯体及びその製造法	
P332	山口	2003 -504438	WO02/10 1788		コールド・エレクトロスプレー質量分析装置	73☆

①巨大分子錯体

〈錯体合成〉

三次元かご状遷移金属錯体

P47 (3,584,166)

〈触媒反応〉

オレフィンの酸化分解

P167 (3,605,012) [41PCT] ×

ESI-MS分析方法・装置

P81 (3,137,953) [26W]

かご状遷移金属錯体の製法

P48 (特開2000-86683)

シクロブタン誘導体の製法

P256 (3,650,968)

コールドエレクトロスプレー装置

P275→P332 (特開WO02/101788) [73W]

方形格子構造(空孔)を持つ金属錯体

P125 (3,418,954)

コールドスプレー質量分析器

P278 (3,616,780)

ポリチューブ構造の金属錯体

P126 (3,385,462)

球状遷移金属錯体

P326 (特開2004-155660)

松本チーム

番号 (A051)	主 発 明 者	出願 番号	公開 番号	登録 番号	名 称	外国 出願
P027	松本	H10 -75002	H11 -255683		アミド架橋白金(Ⅱ)錯体を用いるオレフィンの1,2-ジオール、カルボン酸への触媒的酸化反応	
P089	長野	H11 -134476	2000 -316598		カスパーゼ蛍光プローブ	
P090	長野	H11 -134482	2000 -321262	3,393,220	活性酸素蛍光プローブ	
P112	松本	2000 -11771	2001 -204497		蛍光性希土類金属錯体核酸プローブ及びこれらを用いる分析用試薬並びにこれらを利用する均一溶液中での核酸の分析方法	28☆
P116	田代	H11 -277629	◎P288	—	高感度イノムアッセイ法	
P140	松本	2000 -6884	2001 -19994		ラベル剤及びそれを用いた高感度分析方法	
P250	松本	2001 -170888	2002 -365289		メタンフェタミンの簡易測定	
P288	田代	2001 -527226	WO01/2 3891	3,586,243	高感度イムノアッセイ法	21☆
P288 -2	田代	2004 -162594	2004 -279429		高感度イムノアッセイ法	21☆

①高輝度蛍光ラベル化剤

ラベル剤及びそれを用いた高感度分析法

P140 (特開2001-19994)

新規蛍光プローブ、メタンフェタミンの測定キット

P250 (特開2002-365289)

②応用展開

蛍光共鳴エネルギー移動を利用したDNA検出法

P112 (特開2001-204497) [28W]

高感度イムノアッセイ法

[21W]

P116→P288 (3,586,243)
P288-2 (特開2004-279429)

③その他錯体の活用

カスパーゼ活性検出用プローブ

P89 (特開2000-316598)

新規Pt錯体によるオレフィン酸化

P27 (特開H11-255683)

活性酸素検出用プローブ

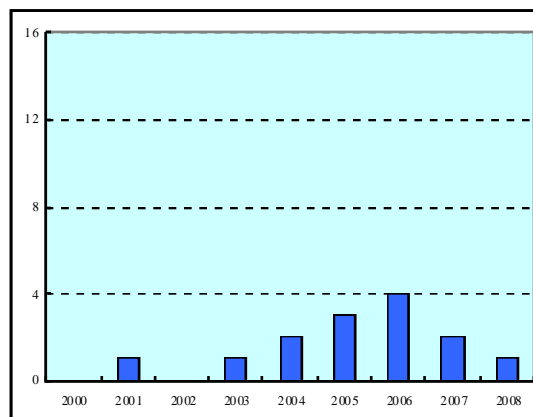
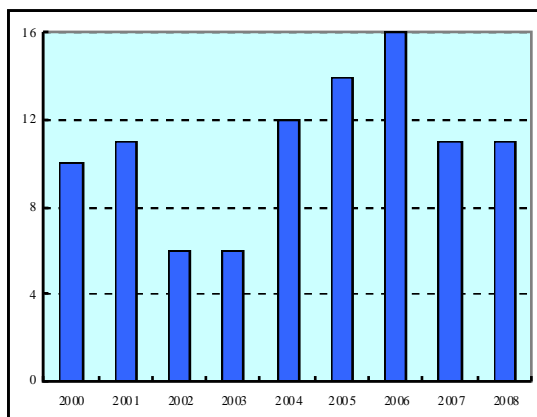
P90 (3,393,220)

4. 論文関連

本章では、CREST 終了時に各研究代表者によって“CREST 研究を代表する論文”として選定された論文について、現在に至るまでの被引用件数の推移を Thomson 社の Web of Science を用いて調べた結果を示す。

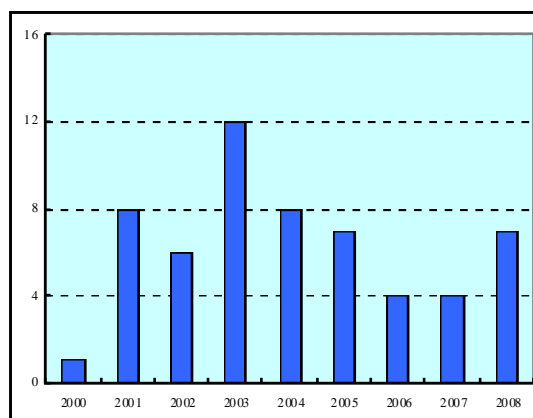
各論文について、特許の対応状況を付した。特許出願状況については、国内特許出願済みのものに○、外国特許も出願されているものには◎を付した。また、活用状況については、共同研究が行われているものについては○、ライセンスされているものについては◎を付した。

CREST 時の代表的論文		関連特許出願	活用状況
(a)	Sawaki T, Aoyama Y, Immobilization of a soluble metal complex in an organic network. Remarkable catalytic performance of a porous dialkoxyzirconium polyphenoxide as a functional organic zeolite analogue, JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 121, 20, 4793-4798, 1999	◎	◎
(b)	Dewa T, Saiki T, Aoyama Y, Enolization and aldol reactions of ketone with a La ³⁺ -immobilized organic solid in water. A microporous enolase mimic, JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 123, 3, 502-503, 2001	○	
(c)	Fujimoto K, Miyata T, Aoyama Y, Saccharide-directed cell recognition and molecular delivery using macrocyclic saccharide clusters: Masking of hydrophobicity to enhance the saccharide specificity, JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 122, 14, 3558-3559, 2000	○	



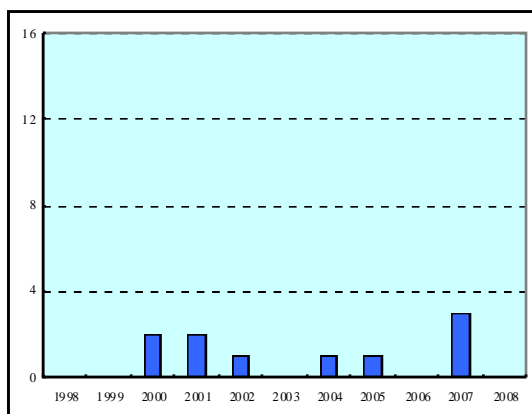
(a)

(b)

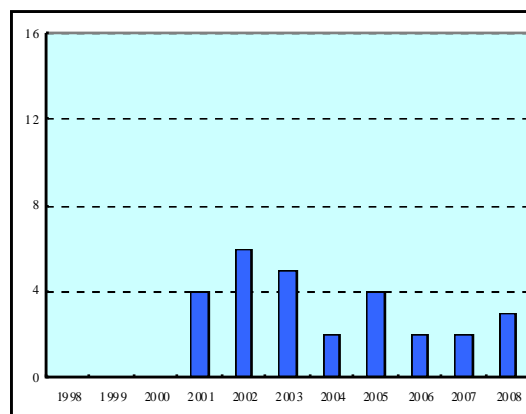


(c)

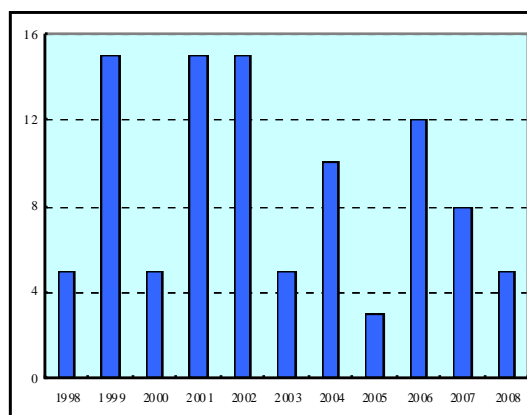
CREST 時の代表的論文		関連特許出願	活用状況
(a)	Yamaguchi Y, Takakusagi S, Sakai Y, et al., X-ray photoemission electron microscopy (XPEEM) as a new promising tool for the real-time chemical imaging of active surfaces, JOURNAL OF MOLECULAR CATALYSIS A-CHEMICAL, 141, 1-3, 129-137, 1999	○	○
(b)	Yamaguchi A, Shido T, Inada Y, et al., Time-resolved DXAFS study on the reduction processes of Cu cations in ZSM-5. CATALYSIS LETTERS, 68, 3-4, 139-145, 2000	○	○
(c)	Yuan YZ, Kozlova AP, Asakura K, et al., Supported Au catalysts prepared from Au phosphine complexes and As-precipitated metal hydroxides: Characterization and low-temperature CO oxidation, JOURNAL OF CATALYSIS, 170, 1, 191-199, 1997	◎	○



(a)

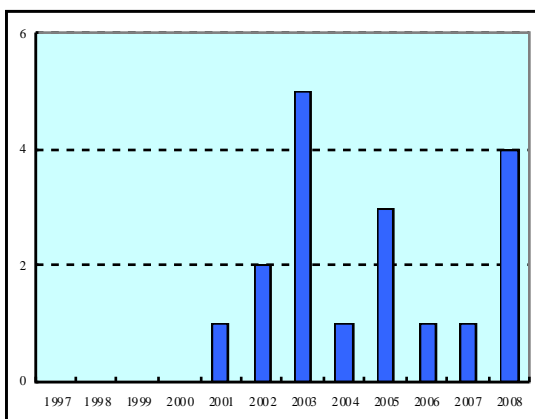


(b)

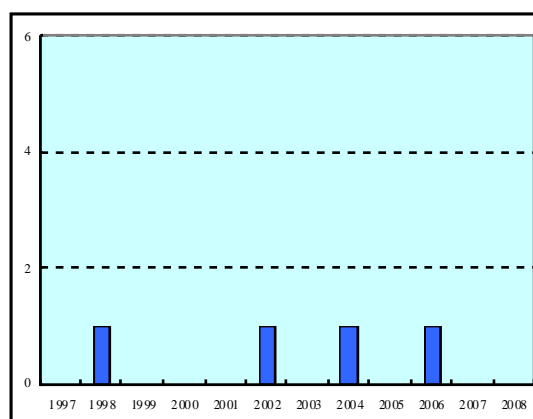


(c)

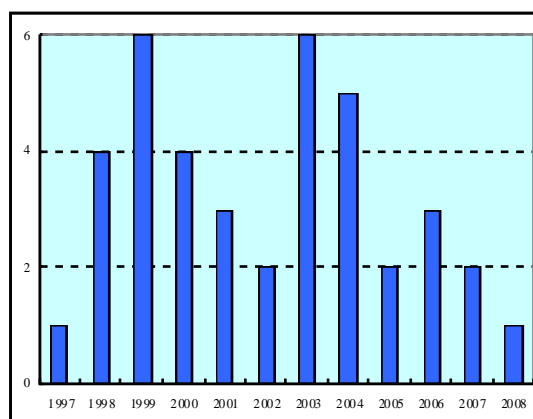
CREST 時の代表的論文		関連特許出願	活用状況
(a)	In situ observation of molecular swapping in a crystal by X-ray analysis Author(s): Kawano M, Sano T, Abe J, et al. Source: CHEMISTRY LETTERS Issue: 12 Pages: 1372-1373 Published: DEC 5 2000		
(b)	Title: Distortion of the unit cell of platinum(II) complexes under light irradiation Author(s): Ikagawa T, Okumura T, Otsuka T, et al. Source: CHEMISTRY LETTERS Issue: 8 Pages: 829-830 Published: 1997		
(c)	Title: Development of an imaging microstrip gas chamber with a 5 cmx5 cm area based on multi-chip module technology Author(s): Tanimori T, Ochi A, Minami S, et al. Source: NUCLEAR INSTRUMENTS & METHODS IN PHYSICS RESEARCH SECTION A-ACCELERATORS SPECTROMETERS DETECTORS AND ASSOCIATED EQUIPMENT Volume: 381 Issue: 2-3 Pages: 280-288 Published: NOV 1 1996	◎	◎



(a)

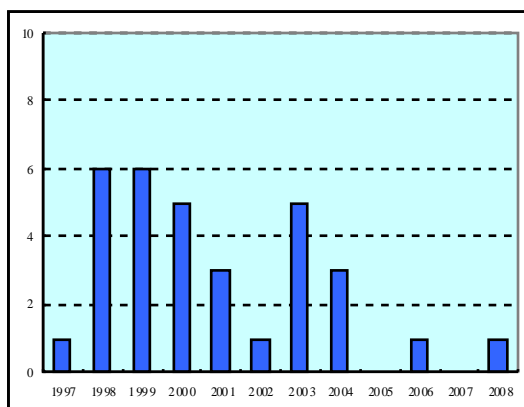


(b)

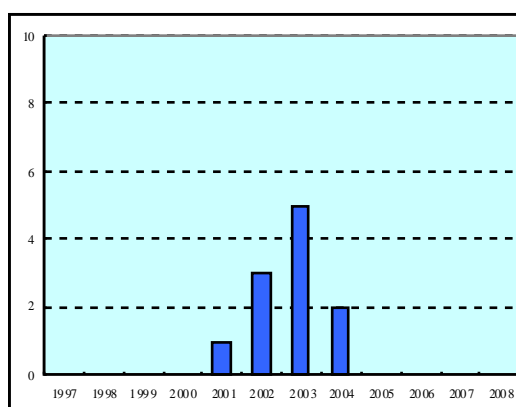


(c)

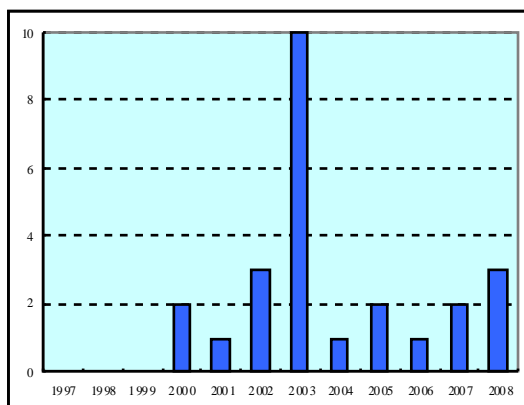
CREST 時の代表的論文		関連特許出願	活用状況
(a)	Title: Multielectron redox process of vanadium complexes in oxidation of low-coordinate vanadium(III) to oxovanadium(V) with dioxygen Author(s): Oyaizu K, Yamamoto K, Yoneda K, et al. Source: INORGANIC CHEMISTRY Volume: 35 Issue: 23 Pages: 6634-& Published: NOV 6 1996	○	
(b)	Title: Polymerization of methyl phenyl sulfoxide under acidic conditions: Synthesis and X-ray structure analysis of a phenylene sulfonium polymer Author(s): Miyatake K, Oyaizu K, Nishimura Y, et al. Source: MACROMOLECULES Volume: 34 Issue: 5 Pages: 1172-1179 Published: FEB 27 2001	○	
(c)	Title: Nonaqueous proton conduction in poly(thiophenylenesulfonic acid)/poly(oxyethylene) composite Author(s): Miyatake K, Fukushima K, Takeoka S, et al. Source: CHEMISTRY OF MATERIALS Volume: 11 Issue: 5 Pages: 1171-+ Published: MAY 1999	○	
(d)	Title: Synthesis and assembly of poly(ethylene glycol)-lipids with mono-, di-, and tetraacyl chains and a poly(ethylene glycol) chain of various molecular weights Author(s): Takeoka S, Mori K, Ohkawa H, et al. Source: JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY Volume: 122 Issue: 33 Pages: 7927-7935 Published: AUG 23 2000	◎	◎



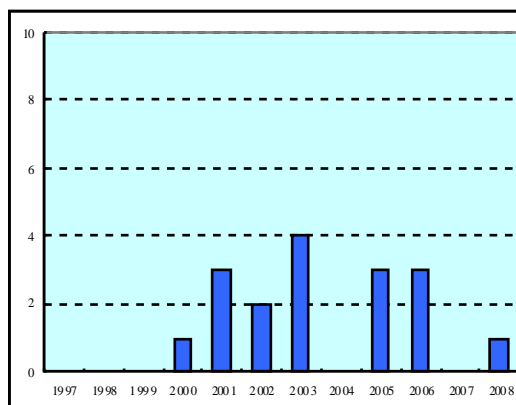
(a)



(b)

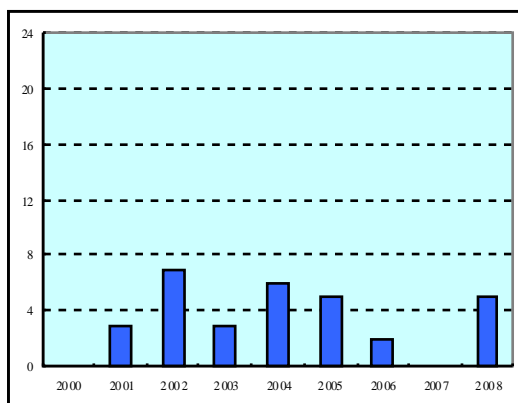


(c)

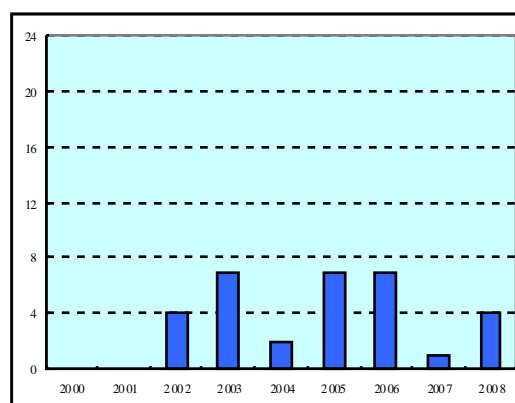


(d)

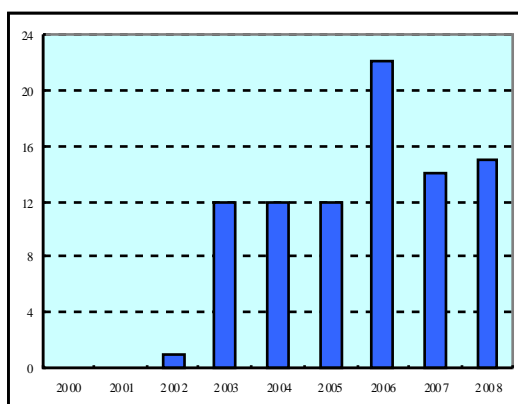
CREST 時の代表的論文		関連特許出願	活用状況
(a)	Title: Total synthesis of lipogrammistin-A: Efficient macrocyclization with 2-nitrobenzenesulfonamide Author(s): Fujiwara A, Kan T, Fukuyama T Source: SYNLETT Issue: 11 Pages: 1667-1669 Published: NOV 2000	◎	◎
(b)	Title: An efficient total synthesis of (-)-Vindoline Author(s): Kobayashi S, Ueda T, Fukuyama T Source: SYNLETT Issue: 6 Pages: 883-886 Published: JUN 2000	○	◎
(c)	Title: Total synthesis of ecteinascidin 743 Author(s): Endo A, Yanagisawa A, Abe M, et al. Source: JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY Volume: 124 Issue: 23 Pages: 6552-6554 Published: JUN 12 2002	◎	○
(d)	Title: A practical route to quinolines from anilines Author(s): Tokuyama H, Sato M, Ueda T, et al. Source: HETEROCYCLES Volume: 54 Issue: 1 Pages: 105-108 Published: JAN 1 2001	○	



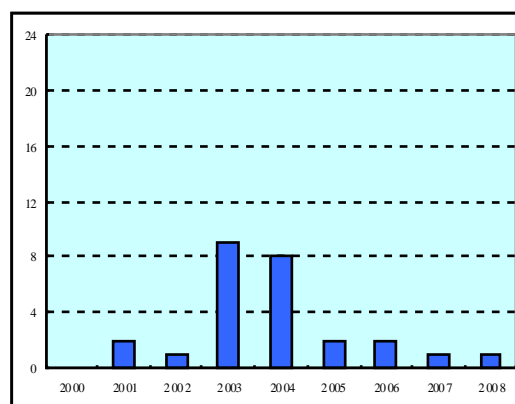
(a)



(b)

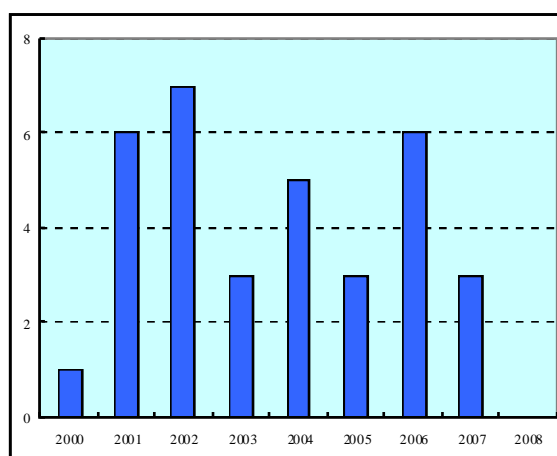


(c)



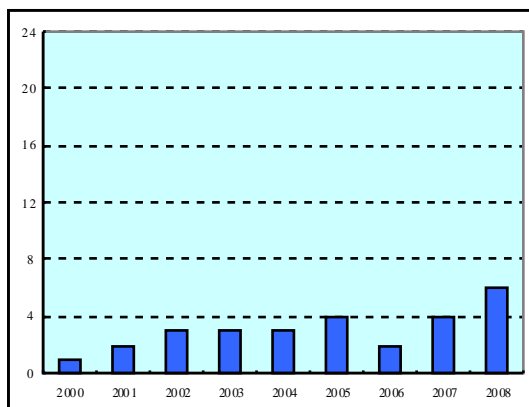
(d)

	CREST 時の代表的論文	関連特許出願	活用状況
(a)	Ionization and fragmentation dynamics of benzene in intense laser fields by tandem mass spectroscopy Author(s): Itakura R, Watanabe J, Hishikawa A, et al. Source: JOURNAL OF CHEMICAL PHYSICS Volume: 114 Issue: 13 Pages: 5598-5606 Published: APR 1 2001		

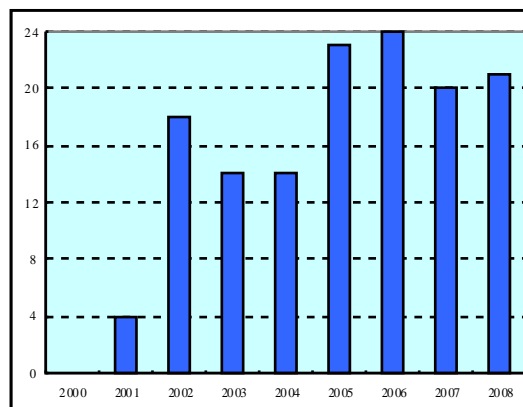


(a)

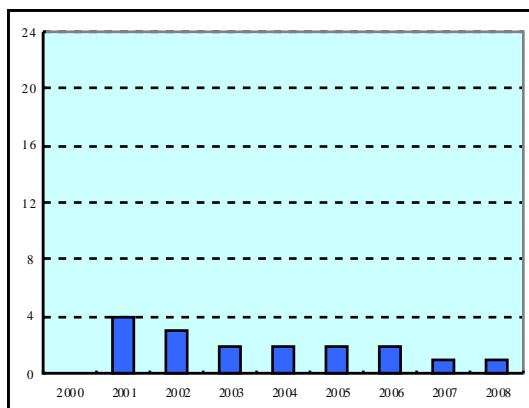
CREST 時の代表的論文		関連特許出願	活用状況
(a)	Title: Highly cooperative DNA dialkylation by the homodimer of imidazole-pyrrole diamide-CPI conjugate with vinyl linker Author(s): Tao ZF, Saito I, Sugiyama H Source: JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY Volume: 122 Issue: 8 Pages: 1602-1608 Published: MAR 1 2000	◎	○
(b)	Title: Sequence-specific DNA interstrand cross-linking by imidazole-pyrrole CPI conjugate Author(s): Bando T, Iida H, Saito I, et al. Source: JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY Volume: 123 Issue: 21 Pages: 5158-5159 Published: MAY 30 2001	◎	○
(c)	Title: Scanning of guanine-guanine mismatches in DNA by synthetic ligands using surface plasmon resonance Author(s): Nakatani K, Sando S, Saito I Source: NATURE BIOTECHNOLOGY Volume: 19 Issue: 1 Pages: 51-55 Published: JAN 2001	◎	◎
(d)	Title: Design of a hole-trapping nucleobase: Termination of DNA-mediated hole transport at N-2-cyclopropyldeoxyguanosine Author(s): Nakatani K, Dohno C, Saito I Source: JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY Volume: 123 Issue: 39 Pages: 9681-9682 Published: OCT 3 2001	○	◎



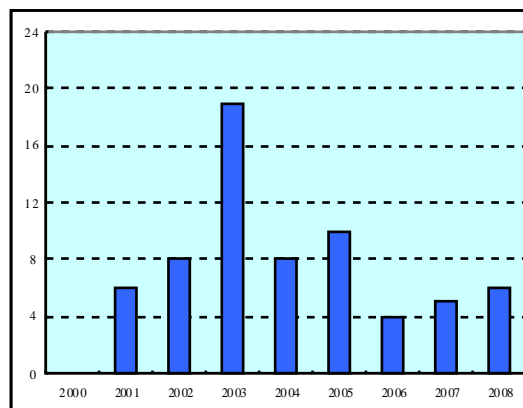
(a)



(b)

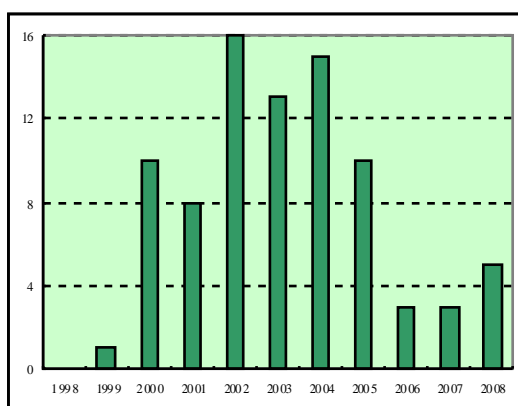


(c)

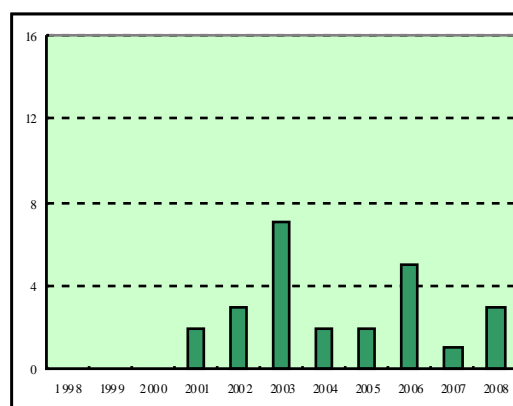


(d)

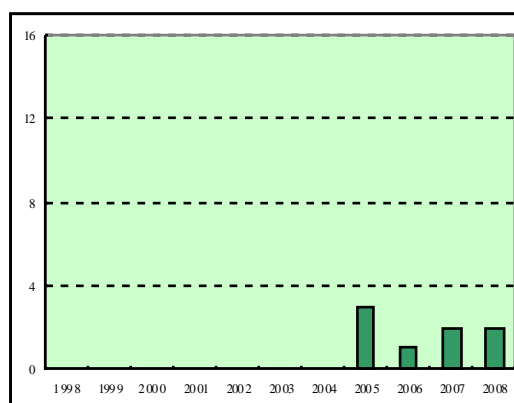
CREST 時の代表的論文		関連特許出願	活用状況
(a)	Sulfur: A donor dopant for n-type diamond semiconductors Sakaguchi I, Gamo MN, Kikuchi Y, et al. PHYSICAL REVIEW B Volume: 60 Issue: 4 Pages: R2139-R2141 Published: JUL 15 1999	◎	
(b)	Oxidized diamond: A novel support for catalytic dehydrogenation Author(s): Nakagawa K, Kajita C, Ikenaga N, et al. Source: CHEMISTRY LETTERS Issue: 9 Pages: 1100-1101 Published: SEP 5 2000 Times Cited: 25	○	
(c)	Synthesis of 3C-SiC nanowhiskers and emission of visible photoluminescence Author(s): Zhang YE, Nishitani-Gamo M, Xiao CY, et al. Source: JOURNAL OF APPLIED PHYSICS Volume: 91 Issue: 9 Pages: 6066-6070 Published: MAY 1 2002	◎	◎



(a)



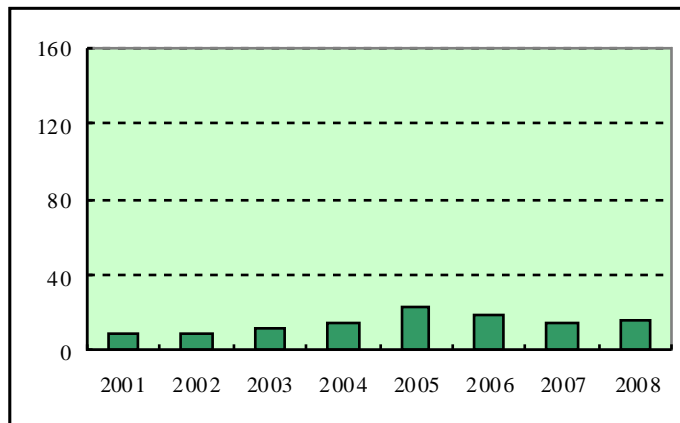
(b)



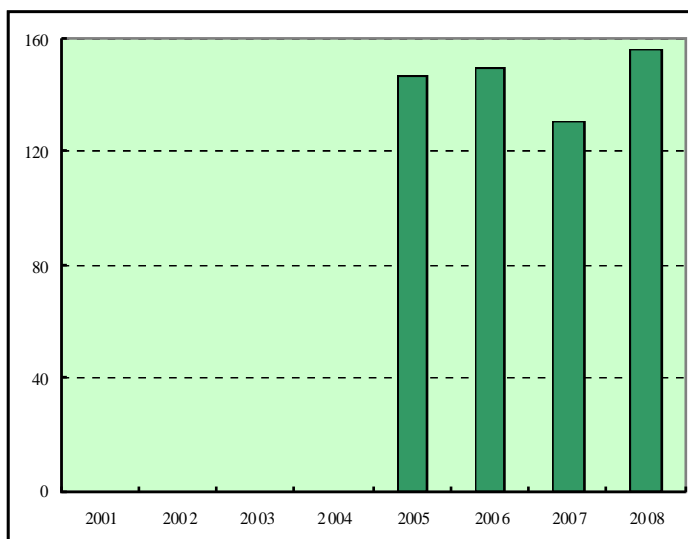
(c)

鯉沼

CREST 時の代表的論文		関連特許出願	活用状況
(a)	Ohtomo A, Tamura K, Kawasaki M, et al, Room-temperature stimulated emission of excitons in ZnO/(Mg, Zn)O superlattices, APPLIED PHYSICS LETTERS, 77, 14, 2204-2206, 2000	◎	
(b)	Matsumoto Y, Murakami M, Shono T, et al, Room-temperature ferromagnetism in transparent transition metal-doped titanium dioxide, SCIENCE, 291, 5505, 854-856, 2001	◎	

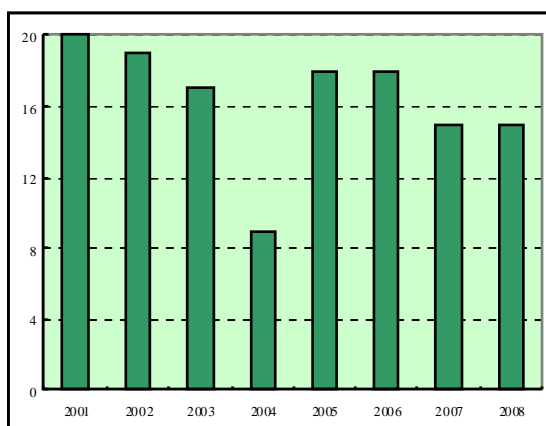


(a)

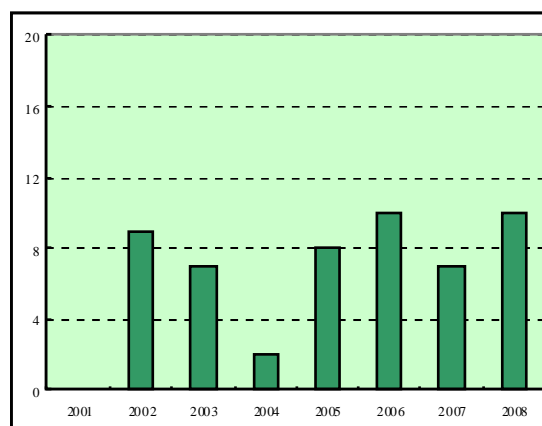


(b)

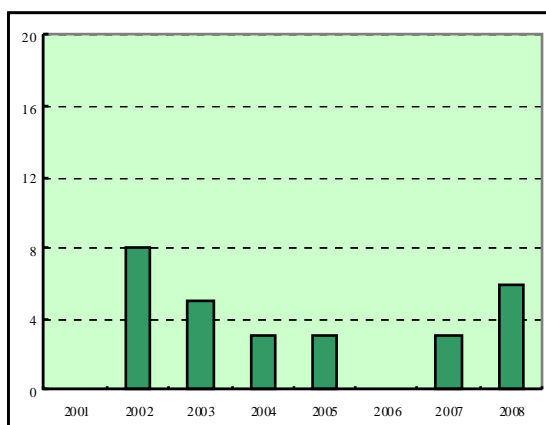
CREST 時の代表的論文		関連 特許出願	活用 状況
(a)	Manabe K, Mori Y, Wakabayashi T, et al., Organic synthesis inside particles in water: Lewis acid-surfactant-combined catalysts for organic reactions in water using colloidal dispersions as reaction media, JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 122, 30, 7202-7207, 2000 "	◎	◎
(b)	Manabe K, Sun XM, Kobayashi S, Dehydration reactions in water. Surfactant-type Bronsted acid-catalyzed direct esterification of carboxylic acids with alcohols in an emulsion system, JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 123, 41, 10101-10102, 2001	◎	
(c)	Kobayashi S, Hamada T, Nagayama S, et al., Lanthanide trifluoromethanesulfonate-catalyzed asymmetric aldol reactions in aqueous media, ORGANIC LETTERS 3, 2, 165-167, 2001	◎	◎
(d)	Yasuda S, Kitagawa H, Ueno M, et al., A novel inhibitor of ceramide trafficking from the endoplasmic reticulum to the site of sphingomyelin synthesis, JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY 276, 47, 43994-44002, 2001 "	◎	



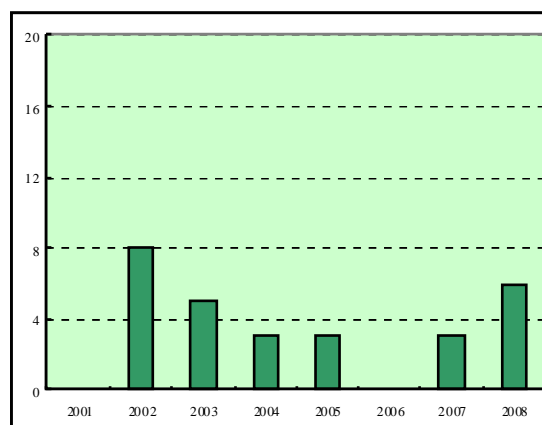
(a)



(b)



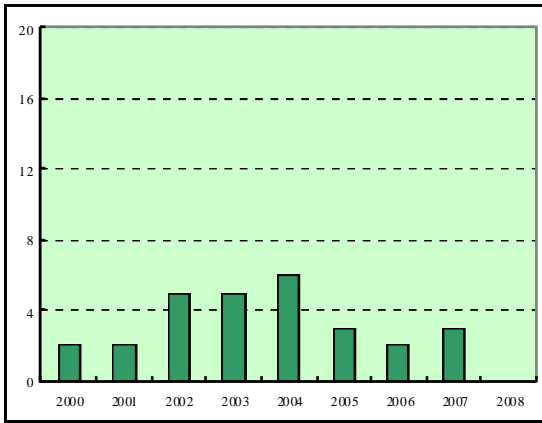
(c)



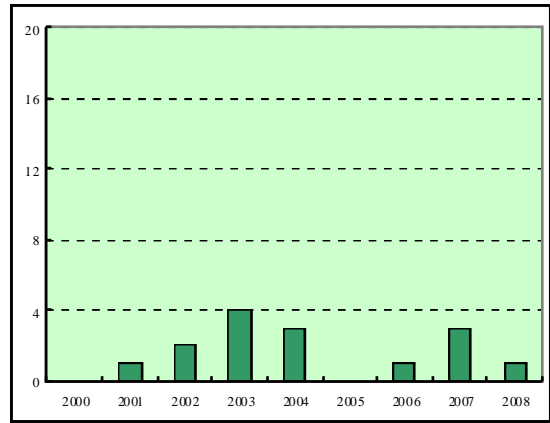
(d)

齊藤

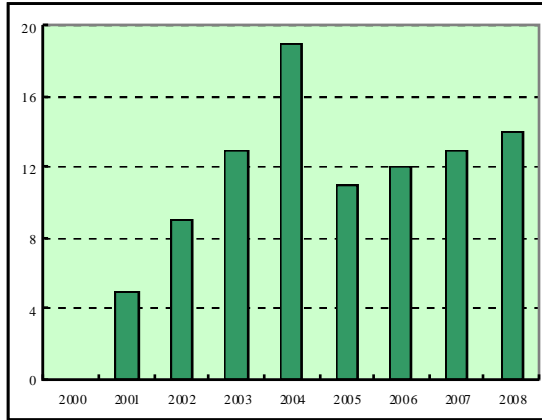
CREST 時の代表的論文		関連特許出願	活用状況
(a)	Title: Highly cooperative DNA dialkylation by the homodimer of imidazole-pyrrole diamide-CPI conjugate with vinyl linker Author(s): Tao ZF, Saito I, Sugiyama H Source: JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY Volume: 122 Issue: 8 Pages: 1602-1608 Published: MAR 1 2000	◎	○
(b)	Title: Sequence-specific DNA interstrand cross-linking by imidazole-pyrrole CPI conjugate Author(s): Bando T, Iida H, Saito I, et al. Source: JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY Volume: 123 Issue: 21 Pages: 5158-5159 Published: MAY 30 2001	◎	○
(c)	Title: Scanning of guanine-guanine mismatches in DNA by synthetic ligands using surface plasmon resonance Author(s): Nakatani K, Sando S, Saito I Source: NATURE BIOTECHNOLOGY Volume: 19 Issue: 1 Pages: 51-55 Published: JAN 2001	◎	○
(d)	Title: Design of a hole-trapping nucleobase: Termination of DNA-mediated hole transport at N-2-cyclopropyldeoxyguanosine Author(s): Nakatani K, Dohno C, Saito I Source: JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY Volume: 123 Issue: 39 Pages: 9681-9682 Published: OCT 3 2001	○	



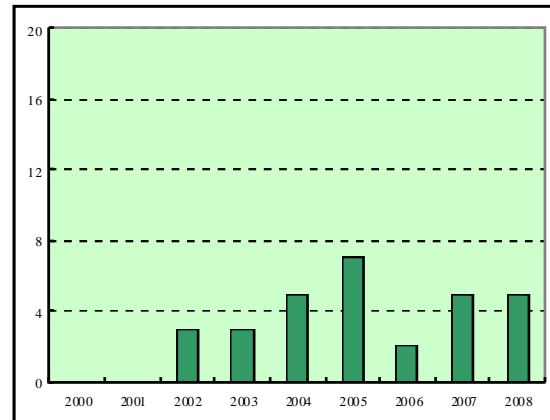
(a)



(b)

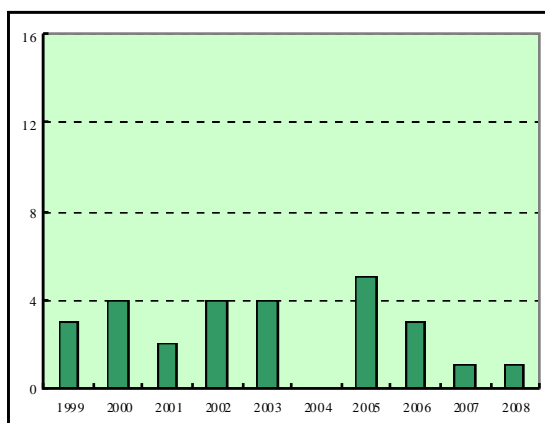


(c)

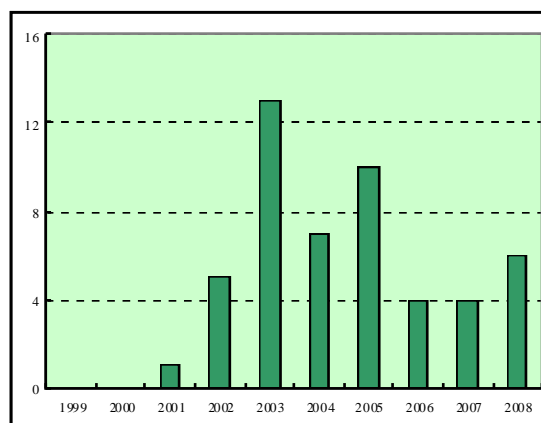


(d)

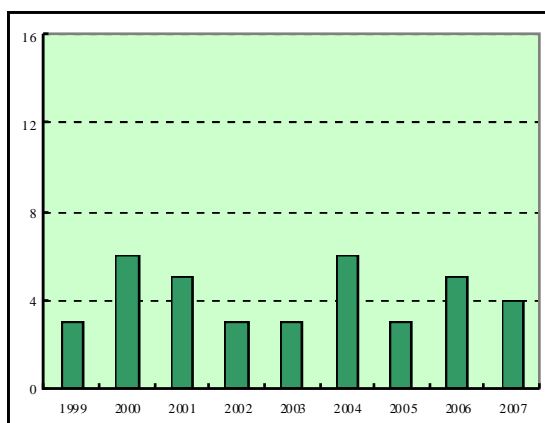
CREST 時の代表的論文		関連特許出願	活用状況
(a)	Han LB, Shimada S, Tanaka M, Extremely facile oxidative addition of silyl, germyl, and stannyl tellurides and other chalcogenides to platinum(0) complexes. X-ray structure of trans-Pt(4-PhC6H4Te)(SiMe3)(PEt3)2, JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 119, 34, 8133-8134, 1997	◎	○
(b)	Zhao CQ, Han LB, Goto M, et al., Zhao CQ, Han LB, Goto M, et al, Rhodium-catalyzed hydrophosphorylation of terminal alkynes leading to highly selective formation of (E)-alkenylphosphonates: Complete reversal of regioselectivity to the palladium-catalyzed counterpart, ANGEWANDTE CHEMIE-INTERNATIONAL EDITION, 40, 10, 1929-1932, 2001	◎	○
(c)	El-Sayed I, Hatanaka Y, Muguruma C, et al, Synthesis, X-ray structure, and electronic properties of oligosilanes containing pentacoordinate silicon moieties at internal positions, JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 121, 21, 5095-5096, 1999		
(d)	Chen WZ, Shimada S, Tanaka M, Synthesis and structure of formally hexavalent palladium complexes, SCIENCE, 295, 5553, 308-310, 2002		



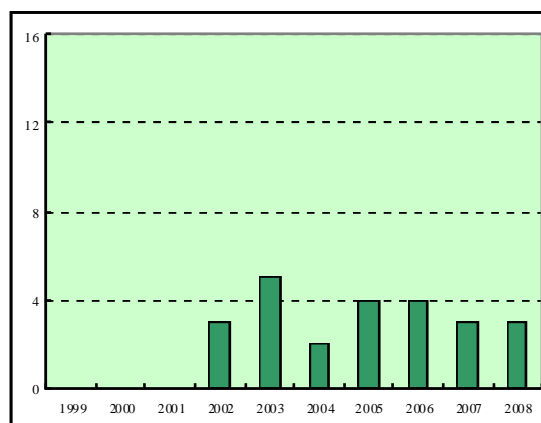
(a)



(b)

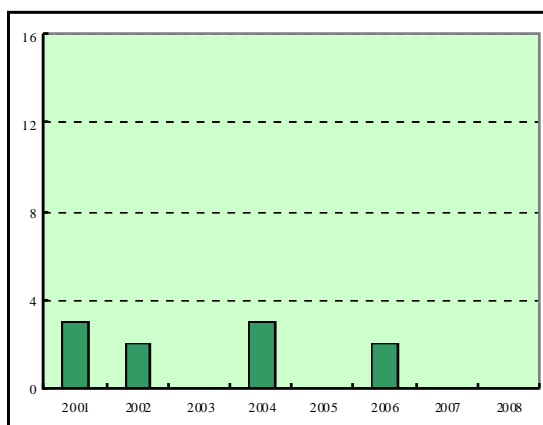


(c)

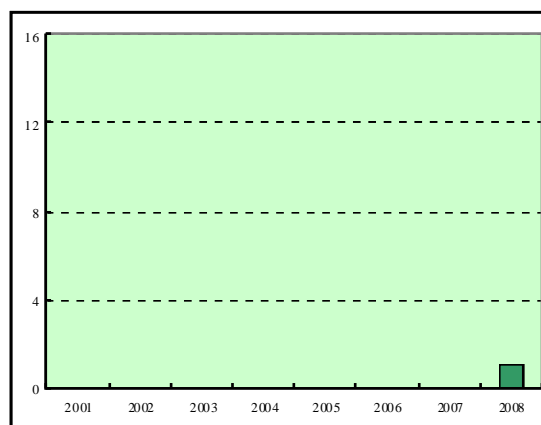


(d)

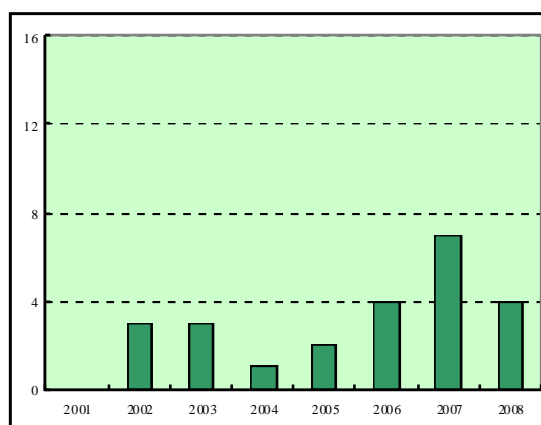
CREST 時の代表的論文		関連特許出願	活用状況
(a)	Ishii A, Hojo H, Kobayashi A, et al., A facile silyl linker strategy for the solid-phase synthesis of protected glycopeptide: Synthesis of an N-terminal fragment of IL-2 (1-10), TETRAHEDRON, 56, 34, 6235-6243, 2000	○	
(b)	Tamura J, Urashima H, Tsuchida K, et al., Synthesis of linear-type chondroitin clusters having a C-8 spacer between disaccharide moieties and enzymatic transfer of D-glucuronic acid to the artificial glycans, CARBOHYDRATE RESEARCH, 332, 1, 41-51, 2001	○	
(c)	Hojo H, Watabe J, Nakahara Y, et al., Synthesis of the extracellular Ig domain I of Emmprin carrying a chitobiose unit, TETRAHEDRON LETTERS, 42, 16, 3001-3004, 2001		



(a)

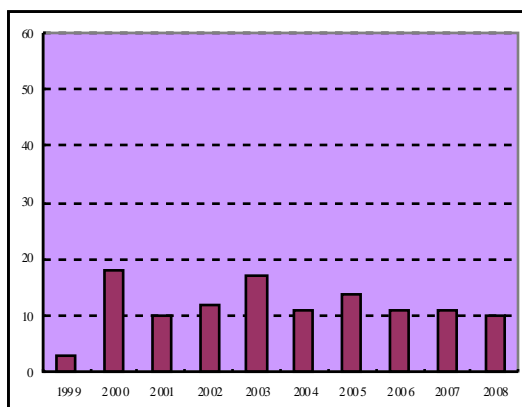


(b)

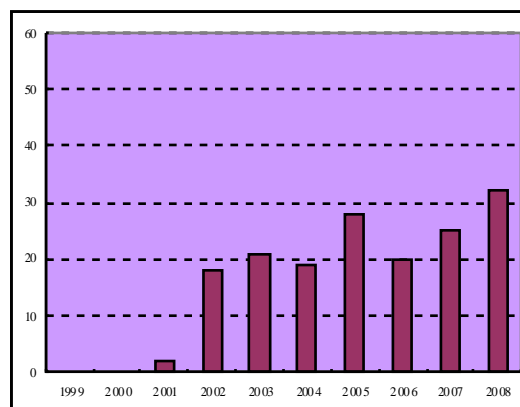


(c)

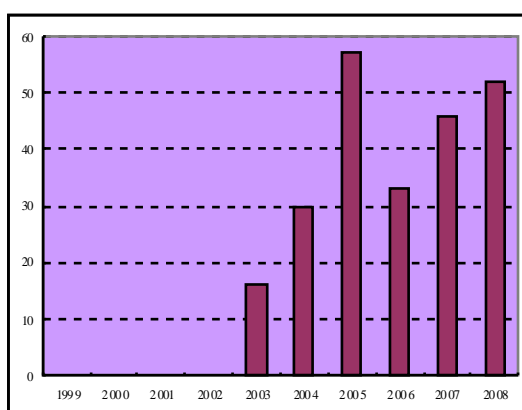
CREST 時の代表的論文		関連特許出願	活用状況
(a)	Kobatake S, Yamada M, Yamada T, et al., Photochromism of 1,2-bis(2-methyl-6-nitro-1-benzothiophen-3-yl) perfluorocyclopentene in a single-crystalline phase: Dichroism of the closed-ring form isomer, JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 121, 37, 8450-8456, 1999	◎	○
(b)	Irie M, Kobatake S, Horichi M, Reversible surface morphology changes of a photochromic diarylethene single crystal by photoirradiation, SCIENCE, 291, 5509, 1769-1772, 2001	◎	○
(c)	Matsuda K, Irie M, photoswitching of intramolecular magnetic interaction using a diarylethene dimer, JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 123, 40, 9896-9897, 2001	◎	○
(d)	Irie M, Fukaminato T, Sasaki T, et al., Organic chemistry: A digital fluorescent molecular photoswitch, NATURE, 420, 6917, 759-760, 2002	○	○



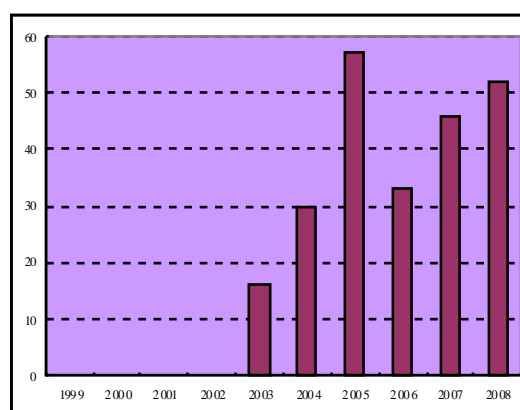
(a)



(b)



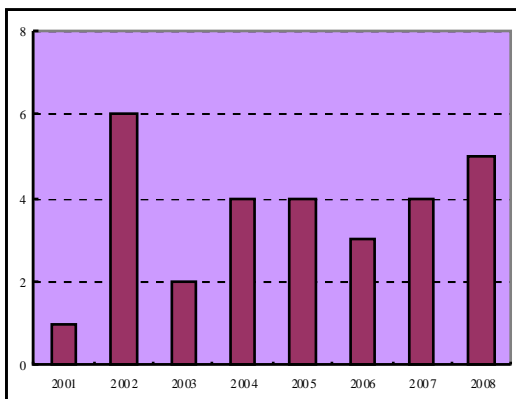
(c)



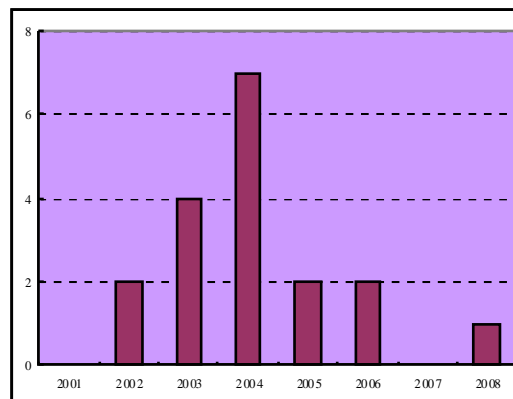
(d)

梶本

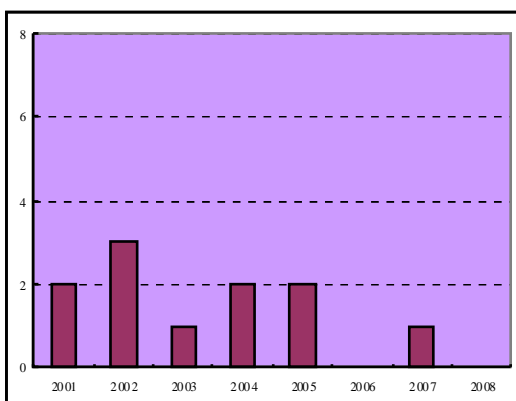
CREST 時の代表的論文		関連特許出願	活用状況
(a)	Matubayasi N, Nakao N, Nakahara M, Structural study of supercritical water. III. Rotational dynamics, JOURNAL OF CHEMICAL PHYSICS, 114, 9, 4107-4115, 2001		
(b)	Sekiguchi K, Shimojima A, Kajimoto O, Intramolecular and intermolecular vibrational energy relaxation of CH ₂ I ₂ dissolved in supercritical fluid, CHEMICAL PHYSICS LETTERS, 356, 1-2, 84-90, 2002		
(c)	Mitsui M, Ohshima Y, Structure and dynamics of 9(10H)-acridone and its hydrated clusters. I. Electronic spectroscopy, JOURNAL OF PHYSICAL CHEMISTRY A, 104, 38, 8638-8648, 2000	○	○
(d)	Amita F, Okada K, Oka H, et al., A high-temperature high-pressure optical cell for general-purpose spectrometers designed for supercritical water experiments, REVIEW OF SCIENTIFIC INSTRUMENTS, 72, 9, 3605-3609, 2001	○	○



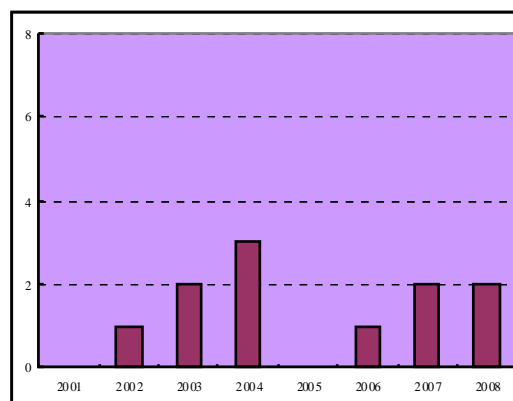
(a)



(b)



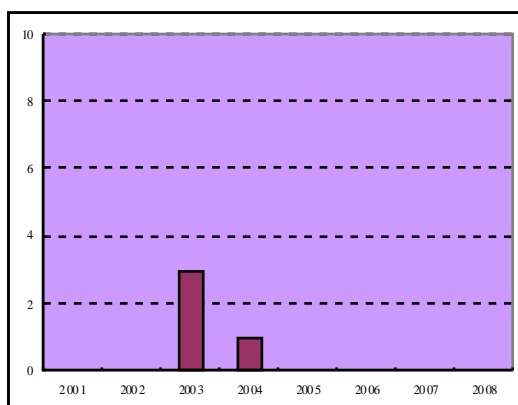
(c)



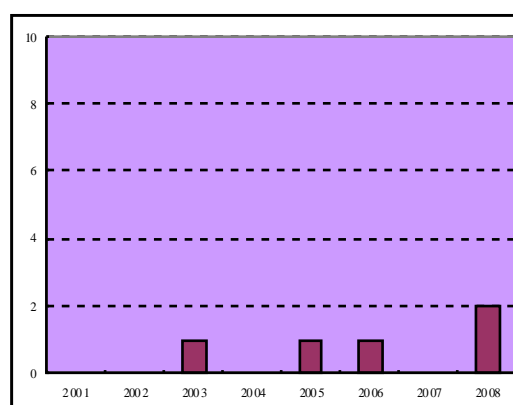
(d)

鈴木

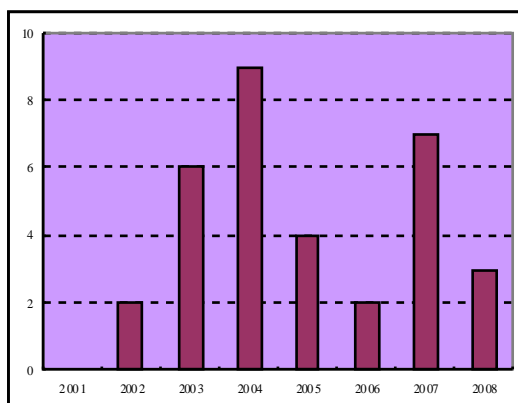
CREST 時の代表的論文		関連特許出願	活用状況
(a)	Ohki Y, Uehara N, Suzuki H, Rational synthesis of tetranuclear ruthenium polyhydride clusters and their mixed-ligand analogues, <i>ANGEWANDTE CHEMIE-INTERNATIONAL EDITION</i> , 41, 21, 4085-4087, 2002		
(b)	Shima T, Ito J, Suzuki H, Synthesis, characterization, and structure determination of the heterobimetallic polyhydride complexes (C5Me5)Ru(μ -H)(3)MH3(C5Me5) (M = Mo, W) containing group VI and group , <i>ORGANOMETALLICS</i> , 20, 1, 10-12, 2001	○	
(c)	Takemori T, Inagaki A, Suzuki H, A novel type of carbon-carbon double bond cleavage of 1,1-disubstituted alkenes on a triruthenium polyhydrido cluster, <i>JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY</i> , 123, 8, 1762-1763, 2001		
(d)	Matsubara K, Oda T, Nagashima H, Title: Diruthenium carbonyl complexes bound to guaiazulene: Preparation and thermally reversible photoisomerization studies of phosphine and phosphite derivatives of (μ (2) η (3):(5)-quaiazulene)Ru-2(CO)(5) and iron homologues, <i>ORGANOMETALLICS</i> , 20, 5, 881-892, 2001	◎	○



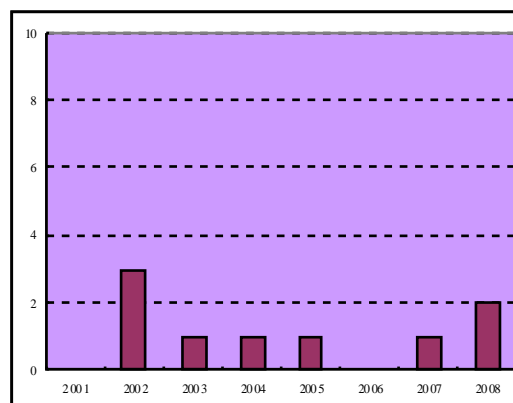
(a)



(b)



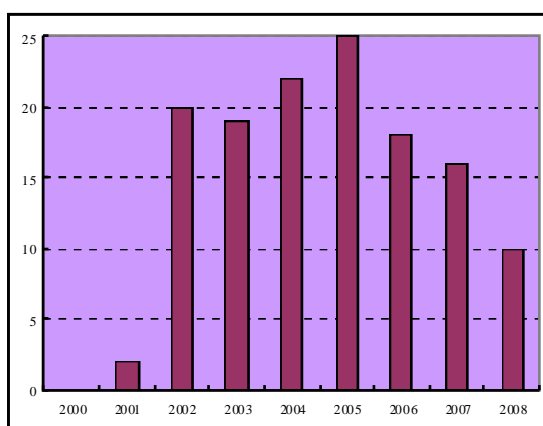
(c)



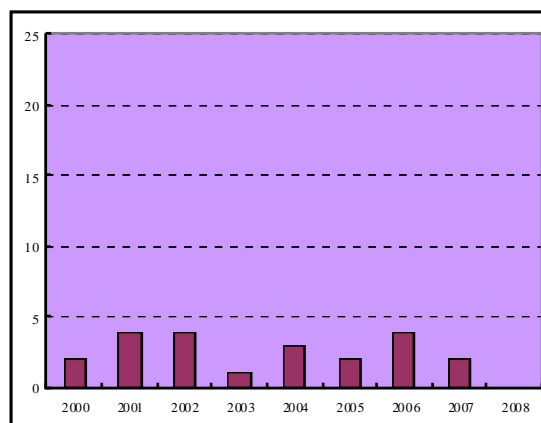
(d)

平間

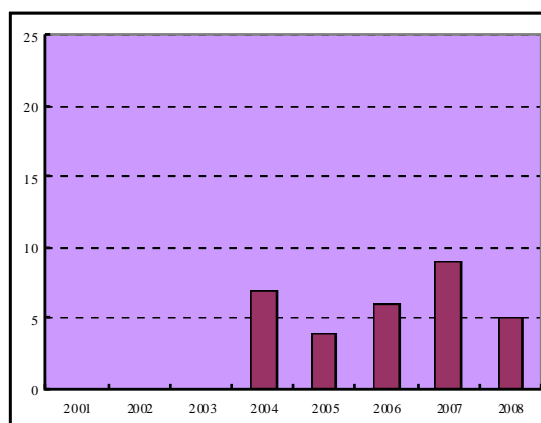
CREST 時の代表的論文		関連特許出願	活用状況
(a)	Hirama M, Oishi T, Uehara H, et al., Total synthesis of ciguatoxin CTX3C, SCIENCE, 294, 5548, 1904-1907, 2001	◎	○
(b)	Hirama M, Akiyama K, Tanaka T, et al., Paramagnetic enediyne antibiotic C-1027: Spin identification and characterization of radical species, JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 122, 4, 720-721, 2000	◎	○
(c)	Oguri H, Hirama M, Tsumuraya T, et al., Synthesis-based approach toward direct sandwich immunoassay for ciguatoxin CTX3C, JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 125, 25, 7608, 2003		



(a)

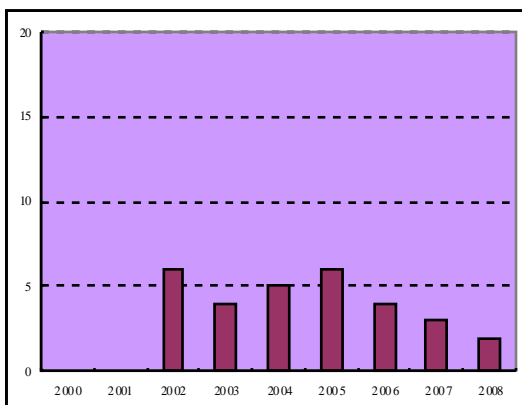


(b)

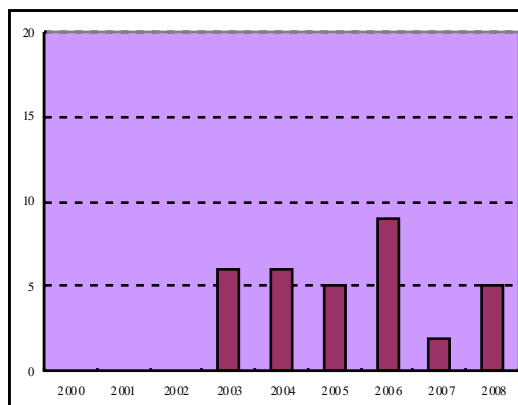


(c)

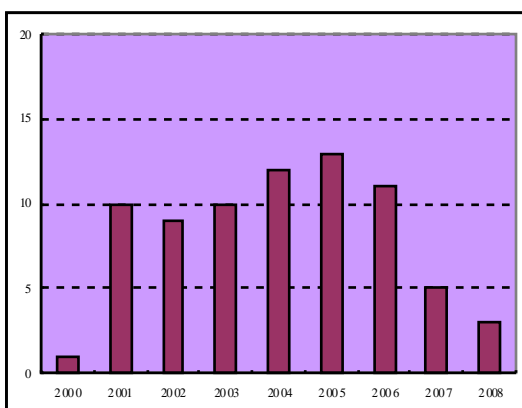
CREST 時の代表的論文		関連特許出願	活用状況
(a)	Umamoto K, Tsukui H, Kusakawa T, et al, Molecular paneling by coordination: An M15L6 hexahedral molecular capsule having clefts for reversible guest inclusion, ANGEWANDTE CHEMIE-INTERNATIONAL EDITION, 40, 14, 2620-2622, 2001	○	◎
(b)	Hori A, Akasaka A, Biradha K, et al, Chirality induction through the reversible catenation of coordination rings, ANGEWANDTE CHEMIE-INTERNATIONAL EDITION, 41, 17, 3269, 2002	○	◎
(c)	Ito H, Kusakawa T, Fujita M, Wacker oxidation in an aqueous phase through the reverse phase-transfer catalysis of a self-assembled nanocage, CHEMISTRY LETTERS, 6, 598-599, 2000	○	◎
(d)	Sakamoto S, Fujita M, Kim K, et al, Characterization of self-assembling nano-sized structures by means of coldspray ionization mass spectrometry, TETRAHEDRON, 56, 7, 955-964, 2000	◎	◎



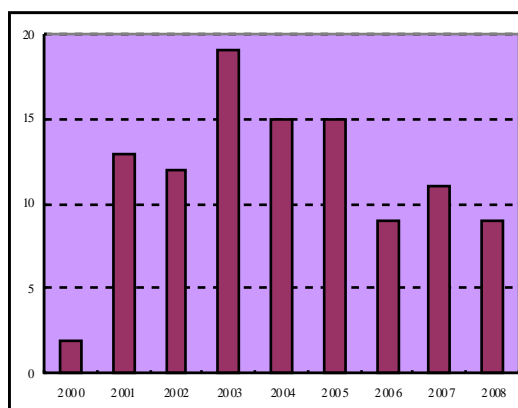
(a)



(b)

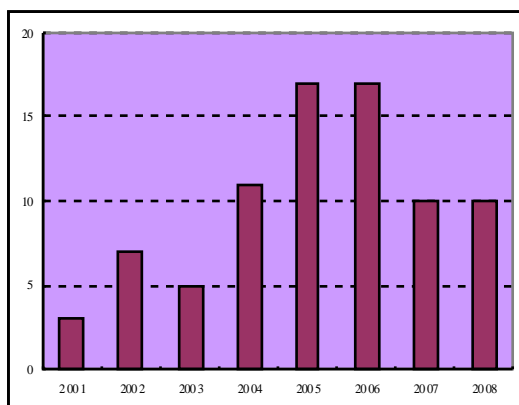


(c)

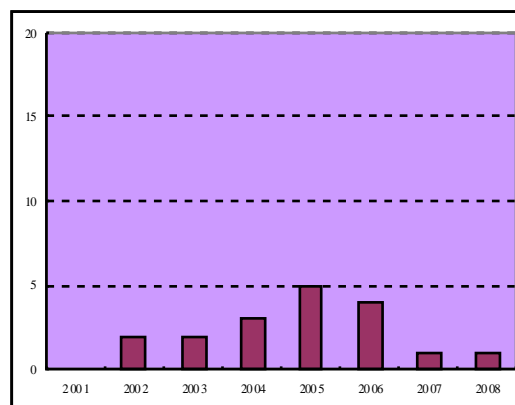


(d)

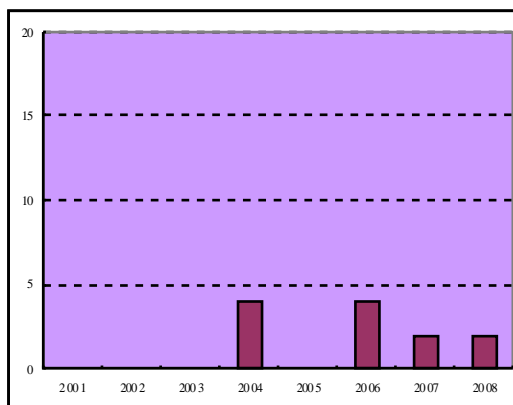
CREST 時の代表的論文		関連特許出願	活用状況
(a)	Yuan JL, Wang GL, Majima K, et al., Synthesis of a terbium fluorescent chelate and its application to time-resolved fluoroimmunoassay, ANALYTICAL CHEMISTRY, 73, 8, 1869-1876, 2001	○	○
(b)	Ikegawa M, Yuan JL, Matsumoto K, et al., Elevated plasma stromal cell-derived factor 1 protein level in the progression of HIV type I infection/AIDS, AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES, 17, 7, 587-595, 2001	◎	
(c)	Matsumoto K, Tsukahara Y, Uemura T, et al., Highly sensitive time-resolved fluorometric determination of estrogens by high-performance liquid chromatography using a beta-diketonate europium chelate, JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY B-ANALYTICAL TECHNOLOGIES IN THE BIOMEDICAL AND LIFE SCIENCES, 773, 2, 135-142, 2002	○	○



(a)



(b)



(c)

5. グラント関連

CREST 終了後の科研費獲得状況

	研究課題名	種別	研究期間
青山	大環状糖クラスターを用いる細胞認識のシミュレーション	代表	基盤研究(B) 2001-2003
	有機ゼオライト触媒を水中で用いる有機合成プロセスの改変	代表	基盤研究(B) 2001-2003
	人工“グリコウイルス”ベクターの開発と遺伝子治療への応用	代表	特定領域研究 2004
	水が駆動する極性相互作用:グリコクラスターの"溶媒和"効果	代表	特定領域研究 2004-2005
	グリコウイルスとシグナル増幅プローブを用いる細胞内遺伝子マニピュレーション	代表	基盤研究(B) 2004-2005
	量子ドット・有機・バイオプローブを用いる単一細胞の蛍光ダイナミクス	代表	特定領域研究 2005-2006
	サイズ制御エンドサイトーシス:ドラッグデリバリーの新戦略をめざして	代表	萌芽研究 2005-2006
	遺伝コードの進化・拡張と配列制御鑄型重合への応用	代表	基盤研究(B) 2006-2007
岩澤	分子認識人工酵素機能を付加した界面での光触媒設計と構造・機能相関の研究	代表	特定領域研究 2002
	分子認識人工酵素機能を付加した界面での光触媒設計と構造・機能相関の研究	代表	特定領域研究 2003-2004
	表面を媒体とするモレキュラーインプリンティング不斉金属錯体触媒の創成と制御	代表	特定領域研究 2004-2005
	モレキュラーインプリンティング不斉触媒の開発と分子認識機能の創出に関する研究	代表	基盤研究(A) 2003-2005
	学術研究システムの改革のための資源配分および研究人材養成に関する調査研究	分担	特別研究促進費 2004-2005
	時空間における分子振動計測の極限化:分子から細胞まで物質組織化機構の解明に向けて	分担	学術創成研究費 2003-2007
	選択酸化用担持ナノクラスター触媒の新規調製とキャラクタリゼーション	代表	特別研究員奨励費 2004-2005
	表面を媒体とするモレキュラーインプリンティング不斉金属錯体触媒の創成と制御	代表	特定領域研究 2004-2005
	分子系の極微構造反応の計測とダイナミクス	分担	特定領域研究 2004-2007
	触媒表面構造ダイナミクス	代表	特定領域研究 2004-2006
	サブナノ秒時間分解 XAFS 実験法の開発	分担	基盤研究(A) 2004-2007
	革新的表面ナノバイオトロニクスに関する調査研究-次世代ポストゲノム医理工連携研究の促進を目指して-	分担	基盤研究(C) 2004
	高効率選択酸化及び燃料電池酸化触媒の開発とリアルタイム構造情報に関する研究	代表	基盤研究(S) 2006-2007
大橋	不安定な三重項カルベンとナイトレン類の X 線構造解析とその反応性の比較	代表	基盤研究(B) 2001-2002

福山	ヘテロ元素含有高次構造天然物の独創的合成法の開発	代表	基盤研究(S)	2003-2007
	シャルテリン A の全合成研究	代表	特別研究員奨励費	2004-2005
	生体機能分子の創製に関する研究の総合的推進	代表	特定領域研究	2004-2007
	強力な抗ガン機能を有する生体機能分子の独創的合成ルートの開発	代表	特定領域研究	2004-2007
山内	強レーザー光子場における分子制御	代表	特定領域研究	2002-2006
	イオントラップパルス電子回折法による原子・分子クラスターの構造決定と反応追跡	分担	若手研究(B)	2002-2003
	学術連携による原子・分子・光物理学研究の新展開	分担	基盤研究(C)	2005
	電子回折法によるイオン分子種の精密構造決定と実時間反応追跡	代表	基盤研究(A)	2006-2007
	超高速水素マイグレーション	代表	特別推進研究	2007
安藤	液相中でのカーボンナノチューブの高速合成に関する研究	分担	基盤研究(B)	2005-2007
鯉沼	ナノテクノロジーを用いた深紫外半導体発光デバイスの開発とその応用	分担	学術創成研究費	2003-2007
	フラックスエピタキシー法による高機能性単結晶基板の開発	代表	基盤研究(B)	2004-2005
	大気圧低温プラズマを用いた ZnO 薄膜における成膜速度の高速化	分担	基盤研究(C)	2004-2005
	モジュール集積型デスクトップ超クリーンラボラトリーシステムの開発	代表	基盤研究(A)	2006-2007
小林	キラルルイス酸を用いるエナミド類の不斉求核反応	代表	特別研究員奨励費	2004-2005
	新規キラル触媒の開発と不斉反応への展開	代表	特別研究員奨励費	2005
	有用な含窒素化合物の効率的合成法の開発	代表	特別研究員奨励費	2005
	有機高分子のナノ空間内における金属触媒の構築と有機合成反応への応用	分担	特定領域研究	2005
	微小空間を活用する効率的有機合成反応の開発研究	代表	基盤研究(B)	2005-2007
	医薬品創製を指向したマイクロ流路における酵素反応の開発	代表	萌芽研究	2006
	新しい相を活用する高効率多相系液相反応の開発	代表	萌芽研究	2007
中原	グライコフォーム解析法開発への糖ペプチドの設計とケモエンザイマティック合成	代表	基盤研究(B)	2005
入江	分子系の極微構造反応の計測とダイナミクス	分担	特定領域研究	2004-2007
	フォトクロミック単結晶の光反応による構造制御	代表	特定領域研究	2004-2006
	ジアリールエテン単結晶のフォトメカニカル機能	代表	特定領域研究	2007
	フォトクロミズムの攻究とメカニカル機能の創出	代表	特定領域研究	2007
鈴木	多核金属錯体の精密設計と相乗的触媒機能	代表	特定領域研究	2006-2007
	金属クラスターの反応化学	代表	基盤研究(S)	2006-2007
平間	イオンチャネル立体構造の機能的解明:電位センサーが脂質膜内を浮動することの検証	分担	基盤研究(B)	2005-2007
	天然物有機合成を基盤とする抗体・受容体・新物質の解析創製と新機能開拓	代表	特別推進研究	2007
	シガトキシン・エンジン抗生物質類の普遍的全合成法と機能研究	代表	基盤研究(A)	2007
藤田	紐状ピリジンカルボキシアミドオリゴマーの自己組織化による新しい分子カプセルの設計と構築	代表	特別研究員奨励費	2004-2005
	オリゴアミド配位子を有する自己集合性かご型錯体の動的挙動解析	代表	特別研究員奨励費	2004-2005
	配位空間内での動的挙動のその場観察	分担	特定領域研究	2005
	自己組織化精密空間における反応創出	代表	基盤研究(A)	2007
松本	一次元長鎖白金-白金結合鎖体の光反応性・伝導性	代表	特定領域研究	2005-2006

CREST 終了後の JST プロジェクト

チーム	研究者	研究課題名	種別/研究総括	研究期間
青山	岡畑恵雄	生体分子間相互作用を連続的に検出するため多機能型水晶発振子マルチセンサの設計と開発	CRT(雀部博之)	2001-2006
	林田修	超分子に基づく修飾タンパク質の蛍光分析法の開発	PRT(寺部茂)	2004-2007
	出羽毅久	脂質-タンパク質ドメインの制御によるナノプラントの構築	PRT(国武豊喜)	2001-2004
岩澤	福井賢一	光応答分子探針を利用した界面相互作用の抽出計測	PRT(川合真紀)	2006-2009
	田旺帝	高機能規整酸化物表面創製	CRT(御園生誠)	2002-2007
大橋	谷森達	到来方向測定による高感度ガンマ線3Dカメラの開発	先端計測プログラム	2004-2009
福山	金井求	遷移状態相補的反応場の設計と不斉触媒化	PRT(村井真二)	2001-2004
山内	菱川明栄	光電子ホログラフィーによるレーザー場反応追跡	PRT(伊藤弘昌)	2005-2008
鯉沼	久保百司	量子分子動力学法に基づく化学反応対応型練成現象シミュレータの開発	PRT(土居範久)	2003-200
斎藤	中谷和彦	DNA-ドラッグ間相互作用の精密制御	PRT(村井真二)	2001-2004
	藤本健造	光応答型インテリジェント核酸を用いた遺伝子操作の開発	PRT(潮田資勝)	2004-2005
	杉山弘	生体分子情報-構造-機能統合ナノシステムの構築	CRT(入江正浩)	2008-2013
中原	伊藤幸成	糖タンパク質の品質管理における糖鎖機能の解明	CRT(谷口直之)	2002-2007
入江	小島誠也,	光機能性有機分子結晶の固体物性制御	PRT(岡本佳男)	2006-2009
	松田建児	フォトクロミック情報処理システムの構築	PRT(村井真二)	2003~2006
	深港豪	単一分子蛍光計測で探るキラリティの本質	PRT(増原宏)	2008-2011
	森本正和	光機能性有機強誘電結晶の創製	PRT(筒井哲夫)	2007-2010
梶本	竹腰清乃理	材料開発に資する高感度多核固体 NMR 法の開発	CRT(田中通義)	2005-2010
	山子茂	新しいリビングラジカル重合による有機ナノ分子合成	PRT(村井真二)	2002-2005
	伊丹健一郎	3次元空間の精密有機建築化学	PRT(岡本佳男)	2005-2008
藤田	藤田誠	自己組織化分子システムの創出と生体機能の化学翻訳	CRT(茅幸二)	2002-2007
	藤田誠	自己組織化有限ナノ界面の化学	CRT(新海征治)	2007-2012

	吉沢道人	3次元錯体空間を活用した π 共役ナノ集積体の構築と機能	PRT(岡本佳男)	2006-2009
	平岡秀一	自己集合性動的分子システムの開発	PRT(岡本佳男)	2005-2008
	堀頭子	異種分子接合型ナノワイヤーの精密構造制御と機能	PRT(横山直樹)	2008-2011
松本	松本和子	金属錯体プローブを用いる遅延蛍光バイオイメージング	CRT(柳田敏雄)	
	長野哲雄	生体分子の動的可視化プローブの開発と応用	CRT(柳田敏雄)	2005-2010
	浦野泰照	細胞生命現象解明に向けた高次光機能性分子の精密設計	PRT(寺部茂)	2004-2007

Appendix

A. 領域終了時の研究総括所見

2003年3月、「単一分子・原子レベルの反応制御」領域が終了するに当たり、山本明夫研究総括が所見を次のようにまとめているので、ここに抜粋する。

研究総括のねらい

この領域は、1996年度発足時には、化学関係の唯一の領域であった。したがって、あまり狭く研究目標を定めるよりは、大きなブレークスルーに繋がるような優れたプロジェクトと、研究構想と実行力を備えた優秀な研究代表者、研究協力者のいる申請を評価するという方針で選抜を行なった。幸いにして、全体として、優れた研究者を選考することが出来たので、その後は各研究代表者の方針に沿って研究を進めてもらい、時宜に応じて研究統括および技術参事からアドバイスを行なうにとどめて、研究を遂行して貰った。応用面への発展については、特に企業における研究開発の経験豊かな技術参事のアドバイスが有効であった。

選考方針

多数の応募があったので、領域アドバイザーの協力により、採用可能数の3倍程度迄書類選考により絞り込み、その後、各研究代表者による申請課題のプレゼンテーション及び質疑応答に続いて、アドバイザーの意見を参照にして採択課題を決定した。

領域アドバイザーの人選・依頼に当たっての考え方

化学全体の中で、それぞれの専門領域に関し、高い識見をもっている人に依頼した。申請される専門領域は多岐にわたっているので、各専門領域の識者を選んで委嘱した。

研究領域の運営について

全体として優秀な研究代表者を選ぶことが出来たので、適宜アドバイスを提供するほかは、研究代表者の研究方針に任せた。場合によって、方向性に問題がある場合には、こちらの意見をのべ、研究代表者とディスカッションして、研究方針の多少の変更を示唆したが、そのようなケースは非常に少なかった。応用の可能性については、その都度技術参事が意見を提供した。

研究を実施した結果と所見

- ・ 研究領域全体としての特筆すべき研究成果

この領域は、狭い研究開発目標を掲げてそれを実現することを方針とはしていない。優れた研究者と研究課題に十分なサポートをして、国際水準を抜く成果を出してもらうことを方針としてきた。したがって、基礎研究において新しい知見を出してもらうことを第一義として助言してきた。その結果、領域アドバイザーが揃って認めておられるように、学術的に非常に優れた成果が得られた。

・科学技術・国民生活・社会経済に対する効果への展望

この領域は、基礎研究に対する助成を主眼として、研究代表者及び研究課題を選んでサポートしてきたが、研究成果として応用の可能性が認識された場合には、統括及び技術参事から、知的所有権確保のための助言を提供し、主として技術参事を中心として、関心のある企業との連携をとるように勧めた。その結果、この領域からの特許出願数約 320（加えて外国特許 80）にのぼる多くの発明が行なわれ、そのうち 30 件はライセンス契約が成立しているか、契約成立へ向け進行中である。その中には、実際に果実をもたらしている発明もあり、優れた基礎研究への助成が応用面でも成果をもたらす実例が多く得られた。

・今後の期待や展望、懸案事項

このように、基礎的研究に対する助成が応用面でも成果を生んだ理由としては、いくつかの理由が考えられる。

- 専門知識と識見を有するアドバイザーの助言をかりて、優れた研究者を選出することが出来た。
- 各研究チームに十分な助成金を研究開始時に提供したため、研究プロジェクト立ち上げの助走期間が短縮された。
- 企業における研究開発、知的財産権に関して豊富な経験を持ち、仕事熱心な技術参事から、応用の可能性及び特許出願に関し、各研究者へ適切なアドバイスがタイミングよく行なわれた。
- 成果発表を第 1 期、2 期、3 期とわけて行なったほか、テーマ別のシンポジウムを開催し、研究情報取得を希望する企業等の技術者の要求に合致した情報をタイミングよく提供した。
- その他、企業におけるテーマ決定権を持つ中間管理職に焦点を絞った、エキューゼクティブサロンと題するシンポジウムを行ない、企業にとって魅力的な形の情報提供、情報交換の機会を設けた。

この領域でえられた成果のうち、学術的成果は今後各研究者の努力により、自然に発展するであろう。ただ、応用の可能性を持つ成果については、それを推進する仕組みが充実していることと、その目的に合致したスタッフの努力が効果的に行なわれないと、実績に結びつかない。

また、全体的に CREST で得られた成果の広報は必ずしも十分ではない。日本国内だけではなく、外国を含めて、このプログラムで得られた発明を広報し、ライセンス契約に結び付ける必要がある。一方、取得した特許のなかには、必ずしも続けて保有することが得策

ではない特許も生じてくるから、特許保持の効果の確認と特許権継続を打ち切るべきかどうかの判断を適切な時点で行なう必要がある。

また、CREST で得られた成果のうち、特に社会に報告、周知すべき成果を取り上げて広く広報を行なう必要がある。

総合所見

・現時点での研究領域としての成果

3期にわけて5年間助成を行ない、申請された研究課題がすべて終了した現時点において、この領域のプロジェクトは成功であった、と総括できる。領域アドバイザーの先生方からも、非常に優れた成果が上がったとの評価を頂いている。

このプログラム発足の時点では、研究領域「極微細領域の現象」の中の一分野として出発した経過があるが、「極微細領域の現象」という領域名は対象を限定している印象を与える為、その後領域名が「単一分子・原子レベルの反応制御」に変更され、化学関係の優れた研究提案は何でも受け付けるという方針が申請者側に明確に分かるようになった。その結果、有機化学、無機化学、物理化学、分析化学、高分子化学等、生物化学等のいろいろな専門分野の研究者から、多くの優れた研究提案が申請され、10倍から20倍にのぼる競争率²⁹で申請された提案のなかから、特に傑出した提案を採用することが出来た。

優れた研究者と研究提案が採用され、十分な助成金が提供されれば、各研究者は必死で優れた成果を出すべく努力する。助成がスタートした後は、研究方針が当初の目的からあまりそれないように、また研究途上において興味ある結果が得られた場合に、それをさらにもどのように発展させるかについて、研究統括、技術参事がアドバイスをすれば、十分であった。

・本研究領域が存在したことによるメリット、基礎研究に対する功績、問題点

科学技術基本計画が発足する以前には、大学等における基礎研究に対する助成ルートはほとんど文部省科学研究費補助金に限定されていた。その当時は、文部省科研費の特別推進研究のような多額の研究費を要するプログラムに応募する道は、豊富な実績を有する研究者以外には、閉ざされていたと言ってよい。CRESTによる研究費は、それまでの研究費に比べて助成金額も大きく、自信ある申請課題であれば、若い研究者でもベテラン教授と同一のレベルで研究費獲得のための競争に出場することが出来た。

次に実例を上げて、その効果を示したい。「単一分子・原子レベルの反応制御」領域で採用した採択課題の研究代表者19人の年齢はさまざまであるが、申請時において30代の研究者を研究代表者とする申請が4件採択された(下図参照)。これは主な研究費源が科研費のみの時代にはほとんど考えられなかったことである。4人の若手研究者のうち大学所属の3人の助教授は、その後、目覚ましい成果をあげ、他部局あるいは他大学の教授として、助

²⁹ 1995年応募139件、採択7件(19.9倍)、1996年応募157件、採択6件(26.2倍)、1997年応募103件、採択6件(17.2倍)

成期間中に教授に昇任した。また、研究協力者を含めて5人が、45歳以下の若手研究者に与えられるIBM科学賞を受賞した。一方、ベテラン研究者もそれぞれ内外の重要な学術賞を受賞している。

また、被引用度の最も高い3人の日本人化学者の中に、野依良治教授と並んで、本領域から2人が入っていることも、この領域の研究活力の高さと、候補者選考方法の正しさを示すものと言えよう。

このような助成による副次的効果として、とかく流動性に欠けると言われる日本の大学の活性化が増したことが上げられる。前述の若手研究代表者以外にも、研究協力者の中で他大学からの招聘を受け、若くして昇任した例が多い。その結果、日本国内における大学間の流動性が改善された。チャレンジ精神に富んだ若手研究者にとって、努力が早く報いられるという実感を持つことの意義は少なくない。有能な若手研究者を激励する上で、CRESTの存在は重要であった。

さらに、有能な技術参事の存在により、基礎研究において得られた成果を実用化に結び付ける上で大きな進展が見られたことも特筆に値する。新技術を商品化するまでの過程において得られたノウハウは今後の技術展開において大いに活用されるべきである。

前項でも述べたように、本領域における基礎研究推進事業は大きな成功を収めたと評価される。それまでの大学における研究費、設備では達成不可能と思われていたような新しい研究結果が数多く生み出された。また、この助成によって、世界最先端の設備を装備することが可能になり、国際的研究競争において有利に研究を進めることが可能になった。研究代表者だけではなく、チームの重要な構成メンバーである、若手スタッフ、学生、博士研究員にとっても、この研究を通して得られた、国際的な研究競争を勝ち抜く上での自信は貴重な経験になったと思われる。

一方、われわれの領域ではそれ程問題はなかったと思うが、一部の研究室では研究費が容易に得られるという印象の与える弊害も存在したと思われる。業績が比較的目立つ、一部の研究者への研究費の過度の集中を防ぐ手段を考える必要があるだろう。

・研究領域単位で研究を遂行することの意義

本領域は、後続の化学関係領域が発するまでは、化学関係における唯一の領域であった。自然科学における化学の立場から見て、また、化学関係の研究者の数から見て、領域が一つしかない、というのは少なすぎる感を免れない。3年続けてノーベル化学賞が日本人に受賞された事実に照らしても、このように言うことはバランスを欠いた主張だとは言えないであろう。今後この点は考慮されることを要望する。

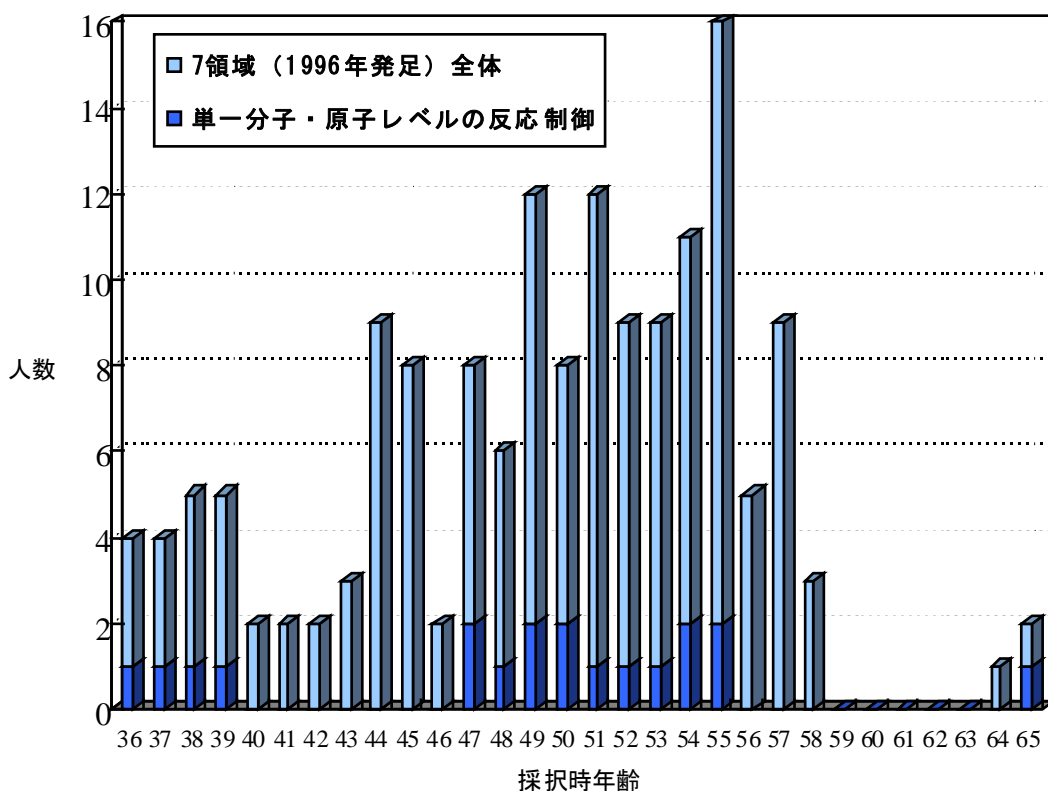
化学で唯一の領域であった、という事情のもとで考えた場合には、この領域で行なってきたような方法以外の運営方法は考えにくい。もっと、範囲を広げるやり方もあろうが、選考方法、運営方法に問題を生ずるおそれがあり、化学関係で選考、運営を行なう本領域のやり方は適当だと考えられる。

・感想

日本の基礎科学に対する国家のサポートは、戦後一貫して十分であったとは言いがたい。日本が経済成長を謳歌していた時期にも、大学等の基礎研究に対する助成は最低限に抑えられ、施設の狭隘化、老朽化と近代的研究機器の整備に関する立ち後れが続いた。科学技術基本法が成立し、科学技術基本計画が策定されたことにより、ようやく日本の将来のための投資が開始された感がある。私自身の研究に関しては、残念ながら研究費急増の恩恵を受けることはなかったが、研究統括として優れた研究者の研究活動を援助し、卓越した結果が生み出されるのを目にすることが出来たのは、非常に喜ばしいことであった。

文部科学省、及び科学技術振興事業団は、今回の事業において成功した部分を国民に正當に認識してもらうように努力され、優れた研究に対して、さらに十分な研究助成が手当てされるように一層の努力を傾注されるよう希望する。

また、他の研究者に与えられなかった多額の研究費を獲得して研究を進めて来た CREST の各領域の研究者は、国民の血税を使って研究を進めることが出来たことを思い、感謝の念をもって行動して欲しい。



B. 「単一分子・原子レベルの反応制御」領域評価

本評価は、「単一分子・原子レベルの反応制御」領域（総括：山本明夫）が終了した 2003 年 3 月に下記の評価委員会によって実施された。

主査

竹内伸 東京理科大学 教授

委員

大泊巖 早稲田大学 教授

吉村進 (財) 地球環境産業技術研究機構 参与

古賀憲司 奈良先端科学技術大学院大学 教授

専門委員

千鯛 眞信 東京理科大学 教授

田中 虔一 埼玉工業大学大学院 教授

1. 総合所見

本領域は、「大きな可能性を秘めた未知領域への挑戦」という戦略目標のもとに設定された「単一分子・原子レベルの反応制御」であり、新しい方法論の確立も含めて反応場の「各種の化学反応」を理解して新規物質を創成する、という大きな総合的戦略の下に計画された。

この計画の実現にあたり、本領域で採択された課題を「独創性」と言う尺度から見ると、特筆すべき独創的な成果は課題によってばらつきがあるものの、化学分野全般に亘り広く優秀な人材が選ばれ、さまざまな分野でピークを示す成果が得られたと判断される。特に若手研究者の成長に本事業が貢献していることは特筆すべきである。得られた成果の多くは、化学における各分野の発展に大きく寄与し、あるいは今後寄与するであろうと思われる。この意味において、化学系のプロジェクトとしての本研究領域が大変有意義であり、初期の戦略的目的は概ね達成できたと判断される。

一方、CREST 発足当時は、「目的志向型のプロジェクト」があまり強調されていなかったため、研究対象に広がりが見られるのは致し方ないと思われるが、研究チーム間の相互作用が領域としてもう少しあってもよかったと思われる。

受賞の多さは研究内容の質の高さもさることながら、研究成果の普及活動の結果でもある。材料系の研究は、成果が応用に結びつきやすいという特質はあるが、研究成果の社会還元を積極的に推進した結果でもあろう。この両面における研究総括の指導力と技術参事の

活動を高く評価する。

2. 研究課題の選考

研究課題の選考に関しては、分野として偏りがないように広範な分野から、アドバイザーとして11名のシニア研究者が選ばれており、その選定は適切であった。ただし、企業の研究者は1名だけであり、広範な領域に識見を有する企業研究者の選定は困難を極めたと予測されるが、もう少し参加があってもよかったと思われる。

課題の採択は、「優秀な研究代表者と研究協力者のいるグループによる計画の中で独創性と新規性を最優先して評価する方針」で選抜し、「アドバイザーの意見を参考にして」知名度の高いシニアの研究者から若手研究者まで幅広い年齢層から構成されている。

結果として採択された課題は、無機、有機、薬品、生体の幅広い分野に亘り、それぞれの分野で人選が行われており、領域のねらいとして概ね適切な選考結果と言える。ただし、その一方で、反応制御は有機合成反応が中心にあり、無機、高分子合成反応などは少なく、また物理など異分野の研究者がまったく採択されていないのは、多少バランスに欠けるように思える。

3. 研究領域の運営

研究総括が述べたように、優秀な研究代表者を選ぶことができたので、個別の研究方針は研究代表者に原則として任せて、議論を基にして方針を変更した事例は非常に少なかった。これは研究課題がやや分散的であり基礎研究に重点が置かれている以上、止むを得ない面もあったと推察される。このように領域の運営は、研究者の主体性を極力尊重しており、得られた結果の水準から見て、その運営は概ね成功したといえる。

また、本領域の予算に関しては多少の傾斜配分が見られるものの、研究課題毎に殆ど平均化されていた。これは、「業績が比較的目立つ一部の研究者への研究費の過度の集中を防ぐ」という、領域総括の哲学の下で行われたと見受けられるが、厳正な中間評価の結果を踏まえて、予算を均等配分ではなく目標に合わせて差をつけることがあってもよかった。このような大型研究予算の研究では、予算任せで装置を揃えるような研究費の使い方ではなく、独創性の高い装置の開発に重点配分することができるからである。実際に本領域でも、他で開発された装置と類似の装置製作も見られる一方、複数の課題で独創性の高い装置の開発に成功している。

日常的な運営においては、研究総括と企業出身の技術参事とがよく連携して運営に努め、成果を目に見える形とした。特に、研究成果の応用面に関しては、技術参事が積極的に適宜意見を述べたこと、成果発表が3期にわけて行われ、更に課題別のシンポジウムが開催されて、企業などの技術者に対して、積極的に研究成果の情報を提供するなど、知的財産権獲得や特許・技術移転などに大きな成果が上がった点は高く評価できる。アドバイザーの選定と同様、困難であったことは予測されるのだが、可能であったならば研究途中でも

企業からの研究参加があれば、さらによかったように思われる。

それぞれの課題の採択時の研究体制状況がどのようなものであったかは理解し兼ねるが、少なくともプロジェクトの進行中に同一研究者が複数の大型研究課題に参加している例が見出された。この事実は、この領域に関してだけでなく全ての大型プロジェクトに対して言えることなのだが、研究者が現実になしうる能力から見てこのような参加形態は決して望ましいものではない。また、実際に得られた成果から見ても、このような研究チームの研究成果の達成度は他のチームの成果と比較して低い。このことは、これまでの業績が高い研究者を優先的に評価した方針の結果と見ることもでき、課題採択のあり方に関する検討課題と言えよう。

4. 研究結果

研究は基礎から創薬に至る化学反応の極めて広範な分野に及んでいる。このために、本領域は領域全体としての成果を表現しにくくしているが、それぞれの分野では、極めて優れた研究成果が多数得られており、それらの成果は国際的にも高く評価されている。ただし注意しなければならないのは、このような大型研究費の研究成果に対する評価を論文数で行ってはならないという点である。本制度のような多額な研究費と多くの研究者が参加する研究では、論文数が多いのは当然であり、むしろ、特筆すべき結果が得られたか否かが、評価の中心とならねばならない。このような視点から改めて評価するならば、採択課題の 70%から今後の発展や周辺分野への波及効果が期待される特筆すべき成果が得られていると評価できるので、「単一分子・原子レベルの反応制御」は領域として成功であった。また、5名の研究者が IBM 科学賞を受賞するなど、本領域が若手研究者の成長に大きな貢献を行った点も特筆に値する。

個別の研究成果の中では、山崎貞一賞を受賞した蛍光ラベル法は生体分析法として高く評価されており、実用的にも社会への貢献は大きい。また、液層カーボンナノチューブの合成の発想は独自性が高く、ナノチューブ自体の工学的意義がはっきりすれば、その評価も定まろう。

総括すると、特許出願が 320 件に達し、出願された特許の企業へのライセンスが 30 件以上であることなど、社会経済等への貢献に対する期待ができるので、新技術・新産業の創出という戦略目標に近づいたと言っても過言ではない。

5. その他

本領域での、研究総括および領域アドバイザーの成果に対する評価姿勢に対して述べたい。研究総括および領域アドバイザーは、単に研究成果に対して学術面で高い評価を与えるだけでなく、目標達成度の面からは厳しい評価を行うべきであった課題もある。何故ならば、これこそが研究総括および領域アドバイザーの課題の採択に対する責任だからである。

また本領域は、本制度の中に化学領域が少なかったこともあり、化学に集約してそれを追求するものであった。一方、今や「ナノサイエンス・テクノロジー」などに代表されるように、21世紀の重要な科学・技術分野は化学、物理学、生物学などの古い学問分野を超えた学際領域に移行しており、異分野間の研究者が協力・交流して独創的なブレークスルーが達成されると期待されている。今後の研究領域の設定、研究課題の選考などに当たっては、このような観点・視点をいっそう強く打ち出して、本制度の特徴を明確にしていくことが望まれる。

本領域のアドバイザーの構成を見ると、企業の研究者が不足しているが、そうした不足部分を、企業感覚を持った技術参事がうまく補ったように思われる。このように、日常の研究遂行を支援するという意味では、技術参事の役割は非常に重要である。技術参事の仕事は、研究総括以上に難しい局面もあると思われるが、研究総括に比較して、技術参事の社会的地位が確立されているとは言えない。今後は、本領域の成功の例を多くの後輩に伝えつつ、技術参事の社会的意義の高さを認めて形にする努力が必要と思われる。

C. 事後評価結果（研究課題別）

各研究課題の終了時に下記評価委員（研究総括及び領域アドバイザー）によって、研究課題毎に評価が行われた。ここでは、参考のために当時の事後評価結果（研究課題別）を掲載する。

研究統括

山本明夫（早稲田大学 客員教授）

領域アドバイザー

井上祥平（東京理科大学 工学部 教授）
大石武（明治薬科大学 顧問, 前学長）
大西孝治（東京工業大学 名誉教授）
大野雅二（(株)ジェノックス創薬研究所 所長）
吉良爽（理化学研究所 副理事長）
斉藤安俊（学位授与機構 教授）
徳丸克己（筑波大学 名誉教授）
笛野孝之（大阪大学 名誉教授）
村上幸人（九州大学 名誉教授）
大島泰郎（東京薬科大学 生命科学部 教授）
中村晃（大阪大学 名誉教授）

有機ゼオライト触媒を用いる反応制御に関する研究

青山安宏 九州大学有機化学基礎研究センター 教授

増田秀樹 名古屋工業大学工学部 教授

岡畑恵雄 東京工業大学生命理工学部 教授（～平成 10 年 3 月）

研究内容及び成果

固体触媒のメリットの一つは回収・再利用の容易さにある。ゼオライトのように内孔が存在する場合には、酵素作用にも類似した基質取込みの利点加わる。このような多孔質の固体触媒（有機ゼオライト）

を有機骨格をベースに構築できれば、その意義は計り知れない。有機物は形やサイズ、相互作用のトポロジーにおいて多様であり、また可溶性の有機（錯体、有機金属）触媒は数多く知られているからである。このような観点から、本研究における「有機ゼオライト触媒」の開発は、当初は有機物のみで構築することを考えていたが、後になって既存の可溶性（均一性）触媒を多孔質不溶化（不均一化）するという形をとった。金属成分としては最初にルイス酸を検討し、次いでランタンなどの希土類、さらには重金属へと展開した。それぞれ、酸触媒反応、塩基触媒反応、酸化還元反応を対象としたものである。もうひとつのキーワードは水であった。水は生体にとってはかけがえのない媒体であるが、これほど化学の分野、特に有機合成の分野で敬遠されてきた溶媒は無く、強塩基や強酸を無水の有機溶媒中で使用するドライな有機化学が前世紀を通じ独自の進展を見せた。しかしながら、環境保全の立場からも、生体系になじみやすいプロセスを構築するためにも、水を媒体とする物質変換や有機化学全般を見直す時期になっている。このような観点から、プロジェクト後半には有機ゼオライトを多孔質酵素モデルとみなし、水中での有機合成触媒反応の開発を目指した。

これらの研究は、名古屋工業大学の増田グループ及び東京工業大学の岡畑グループの協力のもとに、九州大学有機化学基礎研究センターで行った。

(1) 金属含有有機ゼオライトの開発

本研究の出発時に提案していた、ホスト化合物の水素結合ネットワークを用いる有機ゼオライト研究を基礎として、金属配位ネットワークを有する金属有機ゼオライト触媒を開発した。この研究では有機ゾルゲル法とでも呼べる簡単な方法により、水素結合ネットワークが金属配位に変換されることを見出した。この手法により、 Al^{3+} 、 Ti^{4+} 、 Zr^{4+} などのルイス酸が有機ネットワークに固定できた。得られた非晶質（アモルファス）の金属を含む有機ゼオライトが多孔性を持ち、かつディールス・アルダー反応などに著しい触媒活性を示すことを明らかにした。例えば、 Zr^{4+} ホストは比表面積 $200 \text{ m}^2/\text{g}$ と平均空孔サイズ 0.7 nm を有し、ゲスト吸着はラングミュア型であり、アクロレイン-1,3-シクロヘキサジエンの反応に対する触媒活性は対応する均一（可溶性）の Zr^{4+} 錯体に比べて 200 倍も高い。触媒は容易に回収・再利用でき、生成物への金属の漏れは見られないことから、ディールス・アルダーのような典型的な合成反応が触媒を詰めたカラムを用いてフロー法で行うことができるようになった（特許出願）（新聞発表）。

(2) 希土類金属の固定と水中での有機合成反応

希土類のランタンを同様な方法で固定化した La^{3+} ホストは、ランタンのルイス酸性に加えて配位オキシアニオンの塩基性も働いたため、ケトンのエノール化が促進される。その結果、マイケル付加やアルドール縮合などに対する良好な固体触媒となる。特に注目すべきは、 La^{3+} ホストの金属配位ネットワークは加水分解を受けず、そのため反応を水の中で行うことができる点である。水中からも効率的な基質（ケトン）の取り込みがあり、酸（ La^{3+} ）と塩基（ O^- ）の協同的な活性化により、ケトンはエノール化をうける。ここでエノール受容体としてのアルデヒドが存在する場合には、アルドール縮合が触媒的に進行する。そして、ホストが真に多孔体であるために、生成物の空孔からの脱離も速い。この系は、多孔質酵素モデルとでも呼べる回収・再利用可能な固体触媒である（特許出願）。

(3) 糖鎖の細胞認識能の解明

La^{3+} ホストの金属配位ネットワークが水に対して安定なことを利用して、水中での極性相互作用をさらに

検討すべく、モデルとして糖を選んだ。糖は電荷をもたず、極めて高い親水性を有しており、水中で重要な疎水性効果や静電相互作用の寄与を最小限に抑えられるからである。大環状骨格（カリックスレゾルシン）を用いて 8 個の糖鎖を固定した糖クラスター化合物は、リン酸イオンにより凝集するなど、驚くべき多点水素結合能を示した。糖鎖は細胞表面で種々の認識過程に関わっており、糖鎖と受容体との特異的な相互作用を利用した肝細胞への薬物や遺伝子の指向運搬にも成功した。これにより水中での多点相互作用を基盤とした細胞認識に関する新たな戦略を提供することもできた（特許出願）。

(4) 有機金属錯体のネットワーク化

これまでの知見より、孔のある有機金属を作成することへ展開した。この目的には、ホスフィンなど低原子価の安定に必要なソフトな配位子をネットワーク化する必要がある。ここではランタンをネットワーク介助者とする方法を用いた。すなわちトリフェニルホスフィンのモノカルボン酸誘導体と La^{3+} との錯形成により生じるトリス（トリフェニルホスフィン）誘導体をネットワーク化剤とする方法であり、これにより Pd^{2+} や Ru^{2+} などの遷移金属を固定化することができる。得られたものは比較的小さな空孔を有する多孔体であり、水や CO_2 などの小分子を可逆的に取り込む。エチレンもゲストとして取り込まれ、 Pd^{2+} -ホストを用いることにより、ワッカー型の触媒反応が進行する（特許出願）。

(5) 共同研究チームの成果

増田グループでは、水素結合能のある種々の金属錯体を合成し、水素結合による集積・組織化がどのような構造を誘起し、どのような機能を生み出すのかについて詳細な検討を行った。ここでは金属部位と水素結合モチーフが現れることが見い出されている。さらに、水素結合を利用した組織化によりプロトン移動と電子移動を共役させることにも成功しており、構造設計や機能設計に新たな指針を提供した。

岡畑グループは、包接現象につき水晶発振子（QCM）法を用いて解析した。QCM 法では、ホストを塗布した水晶板の発振周波数が重量に依存し、ゲストの吸着は周波数の変化に反映されるという原理を用いている。この方法ではサンプルの必要量が μg で済むので、数多くの水素結合ホストによるゲスト吸着挙動を測定し、ゲスト吸着がゲスト濃度（圧）について数居値をもつことを明らかにした。これはゲストの取り込みがホストに関してアロステリック型の協同効果であることを示しており、協同効果の程度や吸着の速度を定量的に評価することにも成功した。

全般的に、多孔質有機固体触媒という前例の全くない課題に取り組み、所期の成果を挙げ、この重要な未開拓分野に鍬を入れることができた。

事後評価結果

(1) 研究成果の状況

研究代表者の提唱していた「有機ゼオライト」は、無機ゼオライトと比べ組成の多様性から構造の自在性を生み出すことが出来るという点で、独創性の高いものであったが、その構造が水素結合によって支えられているため耐用性に欠けるという問題があった。このことを解決するために、構造母胎を金属との共有結合に切り替えることにより非常に興味ある系を編み出すことに成功した。

大別するとマイクロ孔を有する、1) ルイス酸含有有機ゼオライト、2) ランタナイド含有有機ゼオライト、3) 重金属含有有機ゼオライトで、それぞれ酸触媒能、塩基触媒能及び酸化還元触媒能を有し、カラムフロ

一型反応を実現できた。そのどれも新規性が高く、主要欧文雑誌をはじめとした論文発表（英文 33 件、和文 12 件）、学会発表（国内学会 67 件、国際学会 27 件）はもちろんのこと、特許出願（国内 6 件、外国 1 件）も行い、その一部は既にライセンスされ、上市に至っている。

(2) 科学技術への貢献

研究代表者の見出した「有機ゼオライト」は、その概念とともに触媒反応の応用が広がる場所があり、興味深い。この新規な材料と触媒作用は、高度の物理化学的手法を用いてゼオライトへの基質取込を詳細に検討したことにより生み出された。固有の触媒反応を見出すことが出来れば、もっとインパクトは大きくなる。その意味で、ランタナイド含有有機ゼオライトの水に対する安定性と水中に於ける C-C 結合生成反応活性の発現は、多孔質酵素モデルとして機能の展開が期待できる。

(3) その他の特記事項

青山教授は CREST 終了後京都大学へ転出したが、CREST の成果をふまえ『水媒体中での有機化学』に関し、世界をリードする研究者の一人になることが期待される。

極微細構造の化学設計と表面反応制御

岩澤康裕 東京大学大学院理学系研究科 教授

堂免一成 東京工業大学資源化学研究所 教授（～平成 10 年 9 月）

和田昭英 東京工業大学資源化学研究所 助教授（平成 10 年 10 月～）

楠勲 東北大学科学計測研究所 教授

朝倉清高 北海道大学触媒化学研究センター 教授（平成 11 年 4 月～）

研究内容及び成果

目的の物質のみを合成する高効率活性触媒や原子レベルで制御された新機能素材を開発するためには、表面反応プロセスを完全に制御する必要がある。表面反応プロセスの完全制御は、表面化学プロセスが起こっている状態で原子・分子の動きを直接捕らえ、プロセス全体を支配する素過程を解明するとともに、原子・分子レベルで表面の極微細構造を制御して、はじめて達成される。本研究グループは、表面化学プロセスを完全に制御した触媒反応を実現すること、及び表面の新しい化学現象の発見を目標として、それに必要な極微細反応解析法を開発し、触媒反応機構の解明と表面反応制御技術の確立を図ってきた。

本プロジェクトを強力に推進するために、研究代表者の率いる東京大学の岩澤グループ（原子分子レベルの触媒設計を中心に、*in situ* 走査プローブ顕微鏡や、複合放出電子顕微鏡、全反射蛍光 X 線吸収微細構造、時間分解 X 線吸収微細構造、*insitu* 電子刺激脱離法など）に加えて、東北大学の楠グループ（分子線/反射吸収赤外分光法）、東京工業大学の和田グループ（ピコ秒赤外レーザー分光法等による表面反応ダイナミクスの追跡）、そして北海道大学の朝倉グループ（表面反応の画像化を目的とする複合放出電子顕微鏡や、

全反射蛍光 X 線吸収法の開発) が参画し、共同で研究を行った。

(1) 新規表面解析装置の開発とその応用

a) 複合放出電子顕微鏡の開発とそれを用いた新規表面現象の発見 (朝倉グループと共同)

同一試料表面のメゾスコピック領域のリアルタイム観察が可能な放出電子顕微鏡を開発した (特許出願)。これは紫外光、X 線及び電子を励起源として表面から放出される電子を検出することにより、試料の同一ポイントで PEEM, XPEEM, LEEM, AEEM, SEEM 及び MEM 像を観察することが可能である。この方法を用いて、銀の酸化過程のダイナミックな観察に成功した。活性表面の不均一現象、非線形現象など、表面におけるナノ～マイクロ領域の集団化学変化のリアルタイム観察に威力を発揮している。

b) 時間分解エネルギー分散型 XAFS (X線吸収微細構造) 測定装置の開発 (朝倉グループと共同)

従来の XAFS法が 10 分以上の測定時間を必要とするのに対し、約 1 秒でスペクトル測定可能なエネルギー分散型 XAFS (DXAFS) を確立した (特許出願)。Mo(CO)₆の分解過程の構造変化など、金属-金属結合、金属-配位子結合、金属-担体結合の生成や分解速度、構造変化が秒スケールで観察でき、ダイナミックな触媒活性構造の形成情報が得られる。

c) Temporal Analysis of Products (TAP) 装置の製作と触媒反応機構の解明

TAP 法は、真空下に置かれた触媒にパルス状のガスを導入したときの応答を質量分析計で調べる手法である。この TAP 装置を用いて、Pt や Pd 触媒より低温の CO 酸化反応に高活性を示す新規担持金触媒 Au/Ti(OH)₄の活性酸素種及び反応機構を明らかにした。すなわち、Au 触媒での CO 酸化反応は、分子状 O₂と寿命の長い可逆的に吸着した CO との直接反応により進行すること、そして活性酸素種の生成には約 50ms～数 100ms の時間がかかること、その寿命は数秒であることが明らかとなった。これらの現象は Pt や Pd 貴金属触媒上のものと全く異なっており、Au 触媒の高活性を説明できる。

d) 多素子半導体検出器型全反射蛍光 XAFS 測定装置の開発と表面の異方性構造解析 (朝倉グループと共同)

19 素子からなる半導体検出器を備えた、その場観察用全反射蛍光 XAFS 測定システムを開発した (特許出願)。シンクロトロン放射光からの偏光 X 線を用いることで、表面の 3 次元結合情報を高感度で得ることを可能とした。例えば、TiO₂(110)表面の異方性 MoO₃ダイマー構造、Cu₃三角形構造、Cu₆プリズム構造などの存在がわかる。表面の活性金属サイトの 3 次元結合情報を提供できる手法はほとんどないため、本法は今後多くの系に適用されるものと期待される。

e) ピコ秒赤外レーザーシステムの開発 (和田グループ)

固体触媒上の反応を解明するため、時間幅 6 ps、線幅 12 cm⁻¹のピコ秒赤外レーザーを開発し、アルミナ表面水酸基及び多層吸着水の振動緩和のメカニズム、ならびに吸着種の構造を明らかにすることに成功した。

f) 超音速分子線と赤外分光装置を組合せた新しい計測法 (楠グループ)

固体表面反応を理解するには、反応物である原子・分子を固体表面に照射した後の反応の進行に伴う変化を追跡することも一方法である。このための超音速分子線と赤外分光装置を組合せた新しい計測法の開発に成功した。それを用いて、シリコン表面や遷移金属表面における反応の詳細を明らかにすることができた。

(2) 触媒・ナノ調製法の開発

a) 紫外光照射による金ナノ粒子制御

TiO₂(110)上に Au(PPh₃)(NO₃)のアセトン溶液を滴下し、乾燥後各温度に加熱することにより Au 錯体が分解され金粒子が形成される。これを紫外光照射することで、12 nmの極めて小さな金粒子が生成することを見出した。通常の調整法では平滑表面に小さな金粒子を得ることは難しく、本法は新しいナノ粒子形成法である。

2) 前駆体を用いる金ナノ粒子作製

金属錯体やクラスターを前駆体として用いる固定化法は、比較的均質な活性構造を設計できる方法であるが、金ナノ粒子を作成することは困難であった。しかし、As-precipitated 金属水酸化物を酸化担体の前駆体として用い、金の Au(PPh₃)(NO₃)錯体を用いることにより、CO低温酸化に関し極めて高い活性を持つ担持金ナノ粒子触媒を作ることに成功した。

(3) 新規 SbRe₂O₆複合酸化物の触媒作用

選択酸化反応は重要な化学プロセスである。本研究でイソブタン及びイソブチレンのアンモ酸化反応、さらにはメタノールの部分酸化反応に優れた触媒作用を示す新しいアンチモン-レニウム複合酸化物 (SbRe₂O₆)を見出した。これまで、メタノールから一段で酸化的にメチラールを合成する (3CH₃OH+2O₂→CH₂(OCH₃)₂) 優れた触媒は報告されていないが、SbRe₂O₆触媒は93.5%もの高い選択率でメチラールを生成した (特許出願)。また、SbRe₂O₆触媒はイソブタン及びイソブチレンのアンモ酸化によるメタクリロニトリル生成に活性を示し、低級炭化水素類のアンモ酸化反応に有望な触媒である (特許出願)。

(4) 触媒概念 "Surface Catalytic Reactions Assisted by Gas Phase Molecules"

Co/Al₂O₃触媒上での NO-CO 反応において、触媒作用の新規概念 "Surface Catalytic Reactions Assisted by Gas Phase Molecules"を見出した。すなわち、表面コバルトジニトロシル (Co(NO)₂) を経て進む NO の還元反応が、表面に観察されない CO 分子 (Spectator) により著しく促進される。Co(NO)₂における2個の NO 配位子間の角度が CO の存在により大きく増大し、同時に NO 吸着量が増大する。反応中間体の構造と量が Spectator 分子により著しく影響を受け、結果として触媒反応が促進される現象である。水性ガスシフト反応等にも応用可能であり、本現象を利用した触媒反応速度の向上や新反応ルート開拓が期待できる。

このように本研究では、反応条件下での動的な表面反応解析法を種々開発して表面化学過程を直接捕らえ、単一分子やその集団の反応特性と活性表面創出に関する基本原理を明らかにしてきた。触媒反応過程に関し、反応中間体及び生成物も含めての反応場が直接画像化されるようになり、新触媒開発の礎を固めた。

事後評価結果

(1) 研究成果の状況

研究代表者らのグループは、まず固体表面における構造変化や反応分子の挙動をリアルタイムで観察することを目指し、そのための各種解析装置を開発・導入した。プロジェクト期間内に、1) 複合放出電子顕微鏡 (特許出願 3 件)、2) 時間分解型 DXAFS、3) TAP 装置、4) 多素子半導体検出型全反射蛍光 XAFS (特許出願 3 件) 等をそれぞれ立ち上げ、別途共同研究者らの開発した装置も含め、固体表面における金属や

酸化物の局所構造と挙動，また吸着物質等の挙動を観察することに成功した．次にこれら以外の装置・手法も駆使して，反応場観察より触媒作用の新概念の提出や，ナノスケールに制御された触媒調製法，そして新規 Re 触媒による選択酸化反応（特許出願 5 件，外国 2 件）等を生み出した．

これらは関連する学会報告（国内学会 243 件，国際学会 36 件）や論文発表（英文 164 件，和文 29 件）により，世界中に発信された．関心度が高く，招待講演の要請も多い．

(2) 科学技術への貢献

研究代表者らのグループは固体表面の反応に関する研究では，日本ではもちろん国際的にもトップグループにあるが，今回さらに最新鋭の機器を開発・導入したことにより，世界水準を抜く成果が得られている．特に，複合顕微鏡等により材料表面を瞬時に画像化・観察することに対し，評価が高い．また，高選択的酸化触媒などは興味ある系であるが，開発にはもう少し時間が要る．ただし，今までの精緻な手法の活用からさらに高度な展開が期待できる．

これらの業績により，岩澤教授は平成 11 年に触媒学会賞，平成 12 年に日本表面科学会賞を受賞した．

(3) その他の特記事項

朝倉教授は平成 12 年に北海道大学触媒化学研究センター教授に昇進．

X 線解析による分子の励起構造の解明

大橋 裕二 東京工業大学大学院理工学研究科 教授

谷森 達 京都大学大学院理学研究科 教授

鳥海 幸四郎 姫路工業大学理学部 教授

田中 清明 名古屋工業大学工学部 教授

海津 洋行 東京工業大学大学院理工学研究科 教授

研究内容及び成果

物質を構成する分子は，光や熱などの外部刺激によって高いエネルギー状態に励起される．この励起された分子は非常に活性なため，反応して新たな分子を作り，様々な物理的性質を示すことになる．現代の物質科学は分子の励起状態の性質の研究と言って過言ではない．この励起状態の性質を解明する上でもっとも重要な要因になるのは，基底状態とは異なる励起状態の構造である．これまで数多くの実験手段を駆使して励起状態の構造が研究されてきたが，励起状態のエネルギーを測定して，エネルギー状態からその構造を推定したものであって，決して励起状態の構造そのものを直接観察したものではない．直接観察するには X 線を利用した回折法によらなければならないが，励起状態が一般には短寿命であり，また励起している分子の数が少ないため実験的にその構造解明は非常に困難であった．

本研究では、2つの方向から励起構造の解明を目指した。第一の目標は、これまでのX線検出器とは全く異なるガス増幅型の新しい2次元検出器、MSGC (Micro Strip GaS Chamber)を開発して、測定感度と測定精度を画期的に向上させた迅速回折装置を開発することである。そして、この装置を放射光実験施設 SPring-8の強力なX線源を使用して回折データを収集することにより、わずかに生成する励起構造を精密に解析するというツールの確立をねらう。第二の目標は、長寿命の励起状態を示す分子を探索して構造解析に持ち込む条件を探ることである。この2つの目標を達成できれば励起構造の本質が理解できることになり、物質研究の新たな展開が可能になると考えた。

このような研究を具体的に進めるために、5つのグループを構成した。すなわち、1) 迅速X線解析のために新たに2次元検出器MSGCを開発する、京都大学の谷森グループ、2) SPring-8で放射光を使って迅速解析を準備する、姫路工業大学の鳥海グループ、3) 励起構造を解析するための方法論を開発する、名古屋工業大学の田中グループ、4) 比較的安定な励起分子を探索する、東京工業大学の海津グループ、5) これらのグループを統括し、実際に励起構造の解明を目指す、東京工業大学の大橋グループである。これらの5つのグループが協力して、これまでに例のない励起構造を実際に解析するという目標に向かって研究をスタートさせた。

このような構想で研究を始めたが、いくつかの予想外の事態も生じた。1) 励起構造を探索するために開発したR-AXIS RAPID (新装置)が十分にその性能を発揮して精度の良いデータが取れ、この装置でも励起構造が比較的安定であれば解析可能になった。2) MSGCは予想通りの性能を発揮したが、放電破壊という難問に直面した。この解決のため新しい電極を用いる方法が必要になった (MPGC法—後述)。

(1) 簡易型迅速X線回折装置の開発

第一の測定装置の開発では、全く新しいMSGCの開発に平行して、不安定分子や励起分子の探索のために、これまで使われてきた4軸回折装置に代わる迅速回折装置として、新たに回折装置R-AXIS RAPIDを開発した (特許出願) (新聞発表)。この装置の開発により、従来の回折装置に比べて測定時間は2桁近く短縮され、不安定構造の解析や励起構造の解析に威力を発揮した。この装置は新世代の汎用回折装置として理学電機から市販され、国内ではすでに70台以上納入されている。

(2) 二次元検出器MSGCの開発

次に、谷森グループと共同で二次元検出器MSGCを開発し、実際に約2秒で構造解析することができた (特許出願)。このMSGCは放電破壊という弱点のために長時間使用が困難であったが、この点を改良したMPGC (Micro PiXel Gas Counter)も開発し、回折装置として画期的な進歩が見られた (特許出願)。放射光施設SPring-8では、極低温度真空カメラをBL02B2ビームラインに設置し、汎用微小結晶回折装置をBL04B02ビームラインに設置した。これらを使って放射光での実験を可能にし、すでに6×6×33 mmの微小な錯体結晶の解析に成功した (鳥海グループと共同)。さらにMSGCを使って実際に構造解析を試みた。未だX線の安定度やマシンタイムが限られているために、放射光では十分な結果は得られていないが、250ミリ秒での解析を可能にした。マシンタイムの増加とともに通常の分子でも、その励起構造の解析が可能になるであろう。

(3) 不安定構造～励起構造の解析

R-AXIS RAPIDとCCDカメラを搭載した回折装置を使って、準安定構造や不安定構造から励起構造の解

析を目指した研究を進展させた（田中グループによる精密構造解析手法も活用）。

- 可逆的な色変化を示すサリチリデンアニリン結晶の準安定な着色体の分子構造（これまで長年に亘ってその構造が論議されてきた）を決定した。
- ルテニウムニトロシル錯体は、照射によって寿命の長い準安定状態が生成することが分光学データから明らかにされていたがルテニウムに結合したニトロシル基が (Ru-NO) から (Ru-ON) へと結合の組み替えを起こしているためであることを見出した。
- 高分子ラジカル重合開始剤として使用されてきたヘキサアリアルビイミダゾール (HABI) 類は照射により、非常に活性で不安定な HABI ラジカルを生成する。この単結晶に低温で照射を行いながら X 線回折データを収集して、活性ラジカルの構造解析に成功した。
- さらに反応性に富んだ不安定な三重項カルベンとニトレンを取り上げた。ジフェニルジアゾメタンの結晶に可視光を 80 K で照射しながら X 線回折データを収集して、三重項カルベンを初めて観測することに成功した。さらに、芳香族アジド化合物の結晶からは、照射で脱離した窒素分子とニトレン分子の構造が見つけた。低温で光反応させながら結晶解析するという方法によって、不安定活性種の構造解析が可能になった。
- これらの不安定構造の解析の手法を使って、比較的安定な励起状態として知られる白金錯体の励起構造の解析に挑戦した。この錯体は、2 個の白金原子を 4 個のホスフィン酸で架橋した白金錯イオンであるが、可視光照射で励起して白金-白金結合距離が短くなると予想されていた。この結晶にキセノン光を照射しながら回折データを集めて構造解析を行ったところ、得られた構造は Pt-Pt 間距離が照射前に比べて有意差をもって減少しており、照射を止めると可逆的に戻ることが判明した（海津グループと共同）。このように励起構造を解析する道筋が見えてきた。

MSGC を開発して、放射光で分子の励起構造の解明をするという当初の目標までは到達できなかったが、主要な部分は達成しているので、1、2 年内にも目標が達成できると確信している（現在装置に関しては委託開発中）。今後、放射光を利用したデータ測定の方法論を確立し、さらに精密解析法を開発すれば、さらに広範な結晶で励起構造の解析が可能となるであろう。また、MSGC あるいは MPGC を X 線だけでなく、中性子線や γ 線などにも適用範囲を広げ、構造解析の検出器としてだけでなく、迅速画像処理装置として応用すれば、医療用や工業用に発展させることも可能である。それらの開発のための下地は充分用意できた。

事後評価結果

(1) 研究成果の状況

大橋教授らの提案は「分子の励起構造を X 線解析する」という野心的試みであった。この目標に近づくため、研究の基盤となる迅速かつ精密な X 線回折装置の開発に関し、第一段階として R-AXIS RAPID を開発した（特許出願国内 1 件、外国 1 件）。この装置はその使い勝手の良さも評価され、既に数多くの販売実績がある。次に、新規な 2 次元検出器 MSGC の開発にも成功し（特許出願国内 6 件、外国 2 件）、モデルサンプルを 2 秒で構造解析できた。また、同じサンプルにつき SPring-8 でのテストでは、250 ミリ秒以下で解析できることも明らかにした。現在この装置開発を事業団委託開発で実施中である。

これらの装置を使用して、今まで不明であったり推測の域を出なかったりしていた各種の不安定構造分子や一部の励起構造状態をクリアーに解析できることがわかった。これらは学会ではもちろんのこと、業界さらにはユーザーからも絶賛されている。

また、本研究成果は論文発表（英文 60 件，和文 9 件），学会発表（国内学会 79 件，国際学会 43 件）を通じても報告された。

(2) 科学技術への貢献

本プロジェクトは当初の目標を全て達成できたこととなり、高く評価される。グループ間の関係（特に大橋グループと谷森グループ）が良く、短期間のうちに MSGC を立ち上げた。この MSGC は今後中性子線回折や医療用機器としての応用にも展望が開けてきた。これらは今後の世界の学術研究の推進にも大きな効果があると期待される。これらの発明により、大橋教授（平成 12 年）、谷森教授（平成 11 年）に手島記念賞が贈られた。

MSGC の開発成功は日本発の大きな成果として特筆される。CREST が極めて有効に働いた一つの例と言えよう。できればさらに、この方面の研究を継続することにより、基礎研究の推進が実用に結びつくという先例としてほしい。

(3) その他の特記事項

谷森教授は、平成 12 年に京都大学大学院理学研究科教授に昇進。

オキシジェニクス（高分子錯体）

土田 英俊 早稲田大学工学部 教授

研究内容及び成果

「オキシジェニクス (OXygenics)」とは、酸素の分子科学とその利用技術全般、それから派生する材料や広範な応用のすべての総称である。酸素は生命の根幹であり、人類の安全保障にも密接に関連している。体内における酸素の役割の再現への挑戦と、資源として大気酸素を利用する次世代革新技術の確立が「オキシジェニクス」である。

このプロジェクトは、高分子錯体が構築する極微小特異空間を利用した「錯体部の配位活性制御と革新的化学反応の構築」を研究目標とした。例えば、酸素架橋の複核錯体を介し一段階の 4 電子移動を生起させると、従来は反応しないとされてきた化合物でも活性化できるようになり、興味深いことに大気圧下、室温、空気の吹き込みだけで、重合反応（直鎖高分子量体生成）が進行する。他方、分圧（濃度）差だけで簡単に結合や脱着が認められるヘモグロビンの場合には、酸素配位は電子移動を生起しない。そこで、酸素結合席のポルフィリンだけを取り出し、電子移動抑制の仕掛け（グロビンの役割代替）を備えると、

水中でも酸素配位は可能となり、血液の役割代替ができる酸素輸液となる。

研究開始当初から、次の二面「多電子移動と分子変換」及び「電子移動抑制と分子機能」に分けて研究を展開した。

「多電子移動とそれにより引き起こされる分子変換」では、 μ -dioxo 型複核錯体に着目し多くの新規な酸化重合を生み出した。すなわち、この方法により、1) 一段階 4 電子過程を芳香族ジスルフィド化合物の重合に応用すると、容易に直鎖高分子量体（ポリチオフェニレン）が生成することを見出した。これを契機として、2) ポリヘテロアセン、環状チオフェニレン、ポリ（チオエーテルスルホン酸）、ポリ（フルオロフェニレンエーテル）などの新物質群を合成し、さらに、3) 多核錯体の修飾電極を正極とする空気電池の開発へと展開した。

他方「電子移動の阻止あるいは抑制」に関しては、酸素の可逆的配位を酸素の濃度で表現出来ることから、1) 鉄ポルフィリン誘導体の自己集合体や、アルブミンに包接させた複合体について、酸素配位平衡がヘム近傍の分子環境と相関づけできること。2) 光電子利用による酸素配位能還元法の開発、さらには、3) 生体の細胞呼吸（生存）に必要な酸素供給を可能とする酸素輸液、等の開発を行なった。

(1) 多電子移動と分子変換

a) 酸素 4 電子過程の確立

バナジウム μ -dioxo 錯体が多電子過程を簡単に引き起こす系であることの発見が契機となり、中心金属を第一遷移系列元素に拡張、その殆んどが μ -dioxo 型多核錯体を形成することを見出した（特許出願）。そして、それらが錯体固有の臨界温度を境界として、4 電子移動生起により酸素を還元開裂する普遍的方法になることを確立した。特に一段階 10 電子移動錯体 ($[(O=V)_{10}(\mu_2-O)_9(\mu_3-O)_3(C_5H_7O_2)_6]$) では、溶存酸素の 4 電子還元が最も効率が高くなることを明らかにした。この錯体をグラファイト電極に充填させた修飾電極を正極とし、これにポリスルホンウム隔膜と亜鉛負極とを組合せた空気電池では、従来の Mn 系を正極とする空気電池を超える高い放電電圧値と容量が観測された（特許出願）。

b) 新しい酸化重合の確立

μ -oxo バナジウム複核錯体を触媒とするジフェニルジスルフィドの酸化重合では、4 電子移動による酸素開裂が効率高く生起し、室温大気圧下でポリチオフェニレンが生成する（特許出願）。酸素開裂を利用した分子変換系の拡張として、複核銅錯体を触媒に用いると、フルオロフェノール類の重合が生起することも初めて見出した（特許出願）。生成高分子は高純度、直鎖、高分子量（分子量 70 kD）で、熱分解温度 500°C 以上の新しい非晶質耐熱材料として得られた。また、スルホンウムの近傍芳香核に対する親電子置換により、超分極スルホンウムで連結されたポリヘテロアセンの芳香族連鎖が得られ、幅広い応用ができる物質系として確立した（特許出願）。さらに、スルホン酸化されたポリチオフェニレンスルホン酸（PTPS）が、溶媒キャスト法により成膜も容易で、優れた耐熱性を有するイオン交換樹脂となることを明らかにした。PTPS とポリオキシエチレン（POE）の非水系複合膜が、高温下（150°C 以上）でも高いプロトン伝導度（ 10^3 Scm^{-1} ）を保持できることも見出された（特許出願）。

(2) 電子移動抑制と分子機能

a) リピドヘム自己組織体の構築

両親媒性ポルフィリン鉄誘導体（リピドヘム）が、水相系で自己集合した組織体（小胞体、繊維、平板、

管状体など)の形成現象を明らかにした。集合形態は構成分子の構造とその親疎水平衡に支配される。また、この種のリポドヘム組織体は生理条件下で酸素を可逆的に結合解離できる(特許出願)。酸素配位平衡の動力学、配位酸素の電荷分極状態の分光観測から、集合構造との相関を解明した。自己組織化した二分子膜小胞体の酸素錯体の半減期は生理条件下で約20時間ともなり、実用にも耐える安定性を持つようになった(特許出願)。

b) アルブミン-ヘム複合体の構築と酸素輸液

分子内に近位(proximal)塩基を共有結合したリポドヘム類をヒト血清アルブミンに包接させて得た複合体アルブミン-ヘムが、生理条件下で酸素を可逆的に結合解離できることを見出した(特許出願)。アルブミン1分子当たりのヘム導入数は最大8であり、結合部位はビリルビン、ヘミン、脂肪酸サイトと一致する。平衡定数は $104\sim 106\text{ M}^{-1}$ 。酸素結合解離曲線(P12:32 Torr)の調整により、酸素輸送効率をヒト血液と同等に調節できる。また、この酸素錯体寿命はヘムの構造変化により25時間以上まで延長できる。アルブミン二量体をつくり、ヘム16分子を包接させると、溶液の膠質浸透圧(18 Torr)を保持したまま、単位体積当りの酸素の分散濃度が赤血球の1.3倍量になる(新聞発表)。

c) 光電子利用による配位機能の復活

生体系では酵素の任務となっている錯体部中心金属の還元活性化について、光電子利用による方法を検討し、これを確立した。アルブミン-ヘム複合体の場合、アルブミン自身が電子供与体としての役割を受け持つので、容易に光還元が進行する。得られたFe(II)体は速やかに酸素錯体を形成し、その結合解離は可逆的である(特許出願)。

この他、コバルトポルフィリン酸素錯体を高濃度に含有する高分子膜で酸素の促進輸送が起こり、酸素富化空気の調整が出来ることも見出した(特許出願)。

このように本プロジェクトから、新規高分子化合物、空気電池、酸素輸液や富化膜等、将来性の高い材料や方法論が見出された。

事後評価結果

(1) 研究成果の状況

生体にとって重要な酸素に焦点をあて、「酸素錯体を介した多電子移動による新反応」提案と「酸素の電子移動を抑制する系の開発から新規生体機能」案出をねらった。

前者では、新規複核錯体を触媒として芳香族スルフィド等の化合物が常温で酸化重合を起こすことを見出した(特許出願、関連も合わせて12件)。特に、今まで重合不可能とされていたフルオロフェノールの高分子体が合成出来た(特許出願 国内2件、外国1件)。その他、重合体の変成や応用、錯体の電子移動能の活用等幅広い展開がある。

一方後者では、両親媒性ポルフィリン鉄錯体(リポドヘム)の自己組織化により酸素の取込みが可能となり、これをヒト血清アルブミンと包接させることにより、常温で酸素を高濃度で運ぶ輸液が出来た(特許出願、関連も合わせ16件、外国3件)。現在はそれを実用化するための基本特性を検討している。

このように新規材料に関し、一研究室としては特許出願はもちろん、学会発表(国内学会135件、国際学会71件)、国際誌への投稿等の論文発表(英文112件、和文17件)も極めて多い。

(2) 科学技術への貢献

酸素が関与する各種の反応開発により新しい材料が数多く提案され、重合プロセスとともに新しい用途開発が待たれている。一方の酸素輸液に関しては、厚生労働省のプロジェクトが進行中である。これらの成果が一研究室でなされたのは驚異的であり、狙いの鋭さを反映していると言える。

ただ、材料の評価にはかなり時間を要するので、評価を依頼できる企業や研究者と共同の研究体制を確立することが重要である。

高次構造有機分子の極微細触媒構造を基軸とした立体選択的構築

福山 透 東京大学大学院薬学系研究科 教授

柴崎 正勝 東京大学大学院薬学系研究科 教授

笹井 宏明 大阪大学産業科学研究所 教授（平成9年10月～）

古賀 憲司 奈良先端科学技術大学院大学 教授

研究内容及び成果

近年の有機合成化学の現状を眺めてみると、数多くの優れた反応が開発され、さらにそれらを用いた複雑な天然物の全合成が多く報告されるようになってきている。現在の有機合成の力をもってすれば、既存の反応をうまく組み合わせるだけで、複雑な化合物を比較的容易に全合成できるかのように見える。しかしながら、現在の有機合成化学の力量では多くの場合、僅か数 mg の化合物を合成することはできても、十分な物質供給という意味での役割を果たすまでには成熟していないといえる。特に医薬開発の領域においては、これまでもまして不斉中心を持った高次構造有機分子が多くなってきており、近い将来純粋な光学活性体としての上市が必要とされるのではないかという点を考慮すると、不斉合成を基盤とした高次構造分子の構築がますます重要になってくる。

本研究では、研究代表者である福山透をリーダーとして、東京大学大学院薬学系研究科の福山らのグループ、同研究科の柴崎ら、及び大阪大学の笹井らのグループ、奈良先端科学技術大学院大学の古賀らのグループがそれぞれサブグループを形成した。そして、医薬的に重要な不斉中心を含んだ高次構造分子を、立体化学を高度に制御しながら効率的に合成することを目的として研究を開始した。柴崎、笹井らのグループでは、異種金属含有不斉触媒を用いた炭素-炭素結合生成反応に関する基礎的な検討を行い、工業化にも適用可能な触媒的不斉触媒反応の開発に関する検討を行った。また古賀らのグループでは、キラル塩基を用いる不斉触媒反応を検討した。福山らのグループでは、それらの基礎的検討によって確立された新規不斉反応を基盤として、高次構造有機分子を独自性の高い合成経路によって合成することを計画した。また、期間中に見出したニトロベンゼンスルホニル基を用いた 2 級アミンの合成法と、ラジカル環化反応

を用いた新規インドール合成法の 2 つの方法論をより深化させ、それらを基盤とした天然物全合成研究も行った。

(1) 複雑な構造を有する天然物の立体選択的全合成 (福山グループ)

研究提案時に計画した化合物を含め、本研究期間において全合成を完了した化合物の概略を記すと次のようになる。

- まず、特異な 6 環性のカゴ状構造を有するアルカロイドである **gelsemine** に関して、すでに達成していたラセミ体での全合成経路を基にして、光学活性体の全合成を初めて達成し、化学合成による初の絶対立体構造の決定を行うことができた。
- プロテインキナーゼ C 阻害剤であるインドロカルバズール(+)-**K252a** に関しては、23 段階の全合成における通算収率が 10% と極めて効率のよい合成経路を確立することができた (特許出願)。
- ファイザー社によって単離構造決定された **CP-26(1)14** は、ファルネシル基転位酵素の阻害活性を示すことから、新しい抗癌剤のリード化合物として期待されており、世界的に注目されている。福山グループでは、光学活性体の効率的な全合成経路をいち早く達成し、それまで未決定であった **CP-26(1)14** の絶対立体構造を決定することができた (特許出願)。現在、構造活性相関解明のための誘導体合成を視野に入れた合成経路の確立を行っている。
- **ECIeinascidin743** は、カリブ海の高ヤから単離構造決定された、極めて強い活性を示す抗腫瘍性化合物である。現在、天然から採取された少量のサンプルを用いて、ヨーロッパ及び米国で臨床試験が行われている。全合成は数年前にハーバード大学の **Corey** らによって達成されたが、物質供給に用いるのは不十分である。本研究では、この化合物の化学合成による物質供給を実現すべく、最重要プロジェクトとして位置づけてこれまで検討を行ってきた。現在、化合物の基本骨格の大部分を含む重要中間体の効率的な合成経路を確立することに成功し (特許出願)、全合成達成の最終段階にある。
- また、新規反応の開発とそれを基にした一連の天然物の合成というアプローチで、ニトロベンゼンスルホニル基を用いた 2 級アミンの合成法とそれを用いたポリアミントキシンの全合成、及び新規インドール合成法とインドールアルカロイド全合成への応用の 2 つのプロジェクトに取り組んできた。前者に関してはまず、1 級アミンから 2 級アミンへの簡便な変換法を確立した (特許出願)。本方法は有用性は広く世界的に認知されており、2 級アミンの合成法の代表的方法になりつつある。その後、ポリアミントキシンの全合成に展開し、鎖状の **HO-416b**, **Agel-489** と環状の **lipogrammistin-A** の全合成を達成した。さらに、この方法を固相上の反応に展開した (特許出願)。すなわち、独自の担持固相を用いてアセチルコリンレセプタータゴニスト **philanthotoxin-343** の全合成を達成した。
- 新規インドール合成法とインドールアルカロイド全合成への応用に関しては、フェニルイソシアニドのラジカル環化反応によるインドール合成法を発展させるとともに、**vincadifformine**, **(-)-tabersonine**, 及び **(-)-vindoline** などのアスピドスペルマ型のインドールアルカロイドの全合成を達成した (特許出願)。さらに、第二世代新規インドール合成法として、オルトアルケニルチオアニリドのラジカル環化反応を用いる方法を開発し、**(±)-catharanthine** 及び **(-)-vindoline** の全合成

に応用した（特許出願）。最近では、代表的なビンカアルカロイドであり、臨床的に用いられている抗癌剤 vinblastine の全合成を達成した（特許出願）。

(2) 異種金属含有触媒を用いた炭素-炭素結合生成反応（柴崎、笹井グループ）

柴崎グループではルイス酸性とブレンステッド塩基性を併せ持つ複合金属錯体触媒を開発し、これら錯体触媒が直接的アルドール反応やマイケル反応等を、従来にない高い選択性、基質一般性で促進することを見出した（新聞発表）。多点認識の考え方をルイス酸とルイス塩基を複合した触媒へと展開し、アルデヒド、イミン、複素環、ケトン等の様々なシアノ化反応を高選択的に促進することを見出した。これらの反応を用い、PGFla、ツボホリジン、19,20-ジヒドロアクアマイシン、エポシロン類、NMDA レセプター阻害剤等の効率的触媒の不斉合成ルートを確認することができた。

また笹井グループでは、平成9年よりスピロ骨格を持つビスイソオキサゾリン配位子（SPRIXS）の合成に着手している。スピロ化合物を不斉配位子として利用した例はきわめて少ない。SPRIXS は、酸性、塩基性、そして酸化条件下に安定な化合物であり、種々の金属と錯体を形成することを見出した。そのうちパラジウム触媒を用いる反応において、SPRIXS の特性を精査した。また、不斉触媒の固定化法についても検討した。

(3) キラル塩基を用いる不斉触媒反応の開発（古賀グループ）

古賀グループにおいては、有効な不斉空間を構築することが期待されるキラルな塩基（リチウムアミドやアミン）を設計、合成し、これらを用いてリチウムエノラートの合成と反応を不斉化し、さらに用いる塩基についても検討を行った。今回、アミド窒素に電子求引性基を持つ二座配位子型キラルアミンとアキラルな三座配位子型リチウムアミドを組合せることによって、不斉脱プロトン化反応を不斉触媒反応とすることができた。このように、独自の概念によって、キラルアミンを用いた触媒的不斉反応の開発に成功した。

以上のように、触媒的不斉炭素-炭素結合形成反応の開発、及び高次構造有機分子の合成の両面において、当初計画した研究目標はおおむね達成することができた。

事後評価結果

(1) 研究成果の状況

研究代表者のグループは、複雑な構造を有する天然物の大量合成にあたり、まずはその骨格を合成するための不斉合成の手法を柴崎らや古賀らと共に開拓した。次に、それらの方法を駆使して医薬として有用な物質について、臨床試験に供給するに足る量を純粋化学合成品として提供する方法の開発を目指した。

プロジェクト期間中に、酵素阻害活性を有する化合物（(+)-k252a, (-)-cp263 等）、抗腫瘍活性を持つ天然物（Ecteinascidin743, Vinblastine 等）、抗ウィルス剤（Endistomin C）等の大量合成手法をそれぞれ確立した（それぞれ特許出願済）。また、これら合成の過程で、有機合成としての汎用的手法となるインドール合成法や固相アミン合成法（それぞれ特許出願済）を開発した。これらについては、欧米の研究者からの引き合いが著しい。

これらの研究成果は論文発表（英文 138 件、和文 6 件）、学会発表（国内学会 206 件、国際学会 35 件）を通じても広められた。また、特許出願件数は計 9 件であった。

(2) 科学技術への貢献

有機天然物全合成に関する研究は標的分子の合成の難易度、合成手法の斬新さ、合成物質の社会的重要性等の因子により評価される。福山らは難度の高い有機天然物の大量合成に関し、国際水準を抜く成果を得ている。特に後半は進捗が著しかった。これらの手法は学術的のみならず工業的にもインパクトが大きい。

また、期中共同研究者、柴崎教授が日本薬学会賞（平成 11 年）を受賞した。

(3) その他の特記事項

福山教授は CREST 申請時において米国から帰国後、研究室を立ち上げつつあるところだったので、研究室の立ち上げにどの程度時間と労力がとられるか気がかりであったが、期待を上回る成果が得られている。この勢いで独自の分野を切り開いて欲しい。

フェムト秒領域の光反応コントロール

山内 薫 東京大学大学院理学系研究科 教授

染田 清彦 東京大学大学院総合文化研究科 助教授

研究内容及び成果

分子が波長の短い紫外線を吸収したり強い光子場と相互作用したりすると、その化学結合が切断され、よりサイズの小さい分子や原子に解離する。したがって、この解離過程を理解することは、化学反応を光でコントロールするための貴重な第一歩である。本プロジェクトは、光の強度が比較的低い場合における分子内振動エネルギー再分配 (IVR) の機構を解明するとともに、光の強度が分子内のクーロン場の大きさに匹敵する場合における光と分子の混合状態の理解を目指した。

強い電場中に原子や分子を置けば、その電子状態は著しく乱され、分子の場合にはそのポテンシャル面と幾何学的構造が大きく変形すると考えられる。このように強い光子場の中で分子の振舞いを研究することは、「光と物質の相互作用の本質を理解する」という基礎的な問題に答えるばかりでなく、分子の内部状態を外部から激しく攪乱することによってポテンシャル面を変形させ、光によって分子制御するという「分子の光マニピュレーション」という応用的な観点からも極めて重要である。具体的な研究では、光パルスの持つ強度、波長、パルス幅、2 つのパルス間の時間差をパラメータとして取り扱い、実験と理論の両者の立場から IVR の詳細な解明とそのコントロール法の提案、強い光子場における分子の変形現象の発見と追跡、さらには光子場による分子配向、変形、イオン化の競合過程の同定を行い、光による反応コントロールへの指針を与えた。その過程において、短パルス極端紫外レーザー光源、短パルス電子回折装置、質量選別運動量画像法、代数論的振動力場展開法など、新しい実験装置や実験手法の開発を行った。また、

理論のフォローには東京大学大学院総合文化研究科の染田らの協力を得ている。

主な成果は大別して、1) 強光子場中の光反応及び分子構造制御、2) 短パルス極端紫外 (XUV) 域光源の開発と反応制御への応用、3) 摂動領域における IVR制御のための分光実験及び理論の3つに分類される。特に強光子場中の光反応制御に関しては、「タンデム型質量分析装置」、「パルス電子回折装置」、「極端紫外域分光システム」、「超光子場発生のための光コンプレッサー」それぞれの装置を製作し、強光子場中での分子の偏向、変形、爆発などの様々な現象を系統的に調べた。そして、「準定常フロケ法に基づくドレスト状態ダイナミクス」に関する理論計算や「代数アプローチによる振動ダイナミクス」、「強光子場中における分子内電子・核ダイナミクス」に関する理論研究を展開した。

(1) タンデム型質量分析装置の開発と強光子場分子ダイナミクス

レーザーパルス内にて多重イオン化、高速構造変化を起こす強光子場中の分子に関する研究は、これまで中性基底状態を初期状態としたものに限られている。そこで、イオン価数、振動準位の電子を初期状態として選別するために、質量選別を2段階行うタンデム飛行時間型質量分析器を開発した。この装置を用いて、電荷を持たないベンゼンと1価のベンゼンイオンをそれぞれ強光子場と相互作用させたところ、光子場の波長が400 nmの場合、強光子場との強い結合がベンゼンの1価のイオンにおいて起こることが明らかとなった。しかし、波長が800 nmの場合には2価の親イオンの生成が主たる生成物であり、電子状態間の強い結合による現象は見出されていない。このことから、強光子場といってもその波長によって分子の応答が大きく異なることがわかり、強光子場を利用した分子制御に関する指針が得られた。

(2) 超短パルス電子回折装置の開発と強光子場科学への応用

分子系の高速過程を電子線散乱法によって直接観測することを目的として、超短パルス電子線回折装置を開発した(特許出願)。この装置では1 ps程度の極めて短い電子線パルスによる電子回折実験が可能であり、時々刻々変化する分子の構造をまさに実時間で回折像として直接観測することが可能となる。

(3) 強光子場中の分子クーロン爆発

サブピコ秒の超短パルスレーザー光により作られた強光子場に分子を晒すと、多重イオン化を経てクーロン爆発にいたる。この現象は、光子場強度が0.1 PW/cm²を越え、電子のトンネルイオン化が促進されるころから顕著になる。2原子分子や3原子分子の場合には、クーロン爆発直前の構造が生成する原子フラグメントイオンの運動量ベクトル分布に鋭敏に反映される。本研究では、運動量ベクトル分布を2次元表示した質量選別運動量画像(Mass-resolved momentum imaging: MRMI)法によって、NO、N₂、SO₂、CO₂、NO₂、H₂O、C₂H₂などの分子について強光子場での分子構造変化を明らかにした。また3原子分子においては、変角方向への構造変形が顕著であるCO₂、NO₂、H₂O等の分子のもつ性質に応じて大きく変形することが、MRMI法で明らかとなった。

(4) 強光子場中の酸素分子イオン O₂⁺のドレスト状態解離ダイナミクス

強光子場(1 PW/cm²)における解離過程 O₂ → O⁺ + OをMRMI法によって調べた。解離生成したO⁺イオンの運動量画像には運動エネルギーの異なった複数のピークが観測され、それぞれレーザー偏光方向に強い空間異方性を示すことが明らかになった。このことは、強光子場において生成した光ドレスト状態が、主として同じ電子対称性を持つ少数の電子状態間の結合によって生成することを示唆している。また、強光子場におけるO₂⁺分子の解離過程が、4重項電子状態間の結合によって生成したドレスト状態の形状を鋭

敏に反映していることも明らかとなり、ドレスト状態が強光子場における分子ダイナミクスに重要な役割を果たしていることが初めて明らかとなった。

(5) 超短パルス極端紫外レーザー分光実験装置の開発

フェムト秒の光パルスを用いた極端紫外領域のパルス光源の開発を行った（特許出願）。この装置は、真空中においてフェムト秒の光パルスを希ガス中に集光することにより高次高調波を生成させる「高次高調波生成部」、生成した高次高調波を波長選別する「波長選別部」、波長選別された高次高調波を集光する「集光部」、及び高次高調波を検出する「検出部」から成っている。この装置と飛行時間型質量分析装置や蛍光検出装置を組合せたポンププローブ実験を行うことにより、分子の超励起状態における光解離・自動イオン化のダイナミクスに関する研究が可能となった。

以上、本プロジェクトではレーザー光の持つ波長、輝度、時間幅、そして2つのレーザーパルスの時間差を変えることによって、分子系のダイナミクスがどのように変化するかを実験と理論の両方の立場から追求した。本プロジェクトの進展の結果、レーザー場の強度が原子・分子内のクーロン場の大きさと同程度となった場合に見出される分子の特異的な振る舞いについては、新しい方法論や実験手法の開発とともに理解が深まり、「強光子場の化学」という新しい研究領域の開拓につながる成果を上げることができた。

これら以外に理論面でも、例えばデリバティブ法、代数的振動力場展開法などの新しい理論解析の枠組みを提供することが出来た。

事後評価結果

(1) 研究成果の状況

研究代表者の提案は、レーザー光の持つ波長、輝度、時間幅等に変え、標的分子のダイナミクスを追求するという非常に基礎的な分野であり、限られた期間内において十分な成果が出るかどうか不安視されていたが、新しい方法論や実験装置の開発により、「強光子場における化学」として新しい領域を拓いたと評価される。

この間、タンデム型質量分析装置、超短パルス電子線回折装置、XUV・VUVレーザー発生装置等の開発に成功した（特許出願済）。これら装置を用いた実験から、光の強度が分子のクーロン場の大きさに近づいたとき分子は特異な振る舞いをし、それによって反応をコントロールする手法となりうることを見出した。

これらの成果は、*J. Chem. Phys.*をはじめとする有力国際誌等への投稿（英文49件、和文16件）及び学会（国内学会65件、国際学会17件）にて発表され、大きな反響が得られている。また、特許出願も2件なされた。

(2) 科学技術への貢献

ラインの安定した高強度の光を得るところから始まるこのような研究は、基礎研究の中でも実験装置の開発が死命を制する。その点研究代表者らのグループは、独自の工夫をもとに着実に装置を整備し、「強光子場の化学」として世界をリードする成果を収めた。

理論と実験とのコンビネーションも良く、国際的に評価も高い。また、開発された装置は分光学的にも応用が効くので、企業の共同研究の申し込みもある。

これらの成果をもとに、山内教授は平成11年IBM科学賞、平成12年東レ科学技術賞を受賞した。

(3) その他の特記事項

このような極めて基礎的な研究が優れた成果に結びついたのは喜ばしい。特に若い研究者が研究を大いに発展させ、注目すべき国際級のグループに成長したのは特筆に値する。

山内教授は平成 10 年より東京大学教授に昇進

次世代精密分子制御法の開発

山本 尚 名古屋大学大学院工学研究科 教授

八島 栄次 名古屋大学大学院工学研究科 教授（～平成 10 年 9 月）

研究内容及び成果

物質科学の潮流は、マクロからマイクロへ解析的に追求する「ブレイクダウンの時代」から、制御された物質を設計図に従って原子・分子から人工的に組み立てる「ビルドアップ時代」へと移りつつある。この新しいビルドアッププロセスを通じて、原子・分子の持つ構造・機能から分子集合体の高次構造・機能を初めて効率的に創製することができる。これはもはや以前のような偶然に支配された物質系ではないので、高度な機能を持つ物質や材料の真の意味での設計が夢ではなくなりつつある。本研究グループは、精密有機合成や分子認識、精密触媒等に関しビルドアップするため、研究代表者の山本尚を中心にチームを構成し、工学の粋を集め次世代を先導する独自の精密有機合成化学を完成させることを目標とした。グループは当初、八島らと共同し、6 人の研究者を中核として形成し、各分野の特徴を活かした研究を行い、それぞれの成果を結集し、低分子から高分子に至る精密分子構造と高次構造の完全制御法の開発と確立を目指した。

当初の研究計画は多くの成果を上げつつ順調に展開した。例えば、アミド化の新手法を見出したことが、その後のエステル化の触媒発見につながった。また、高分子担持型の超ブレンステッド酸の開発に成功したことにより、反応効率の向上を図る上で新しい展開が見えてきた。これはルイス酸・ブレンステッド酸の混合型を構想した当初からの課題であったが、副次的に発生してきた研究結果である。一方、アルミニウム、ホウ素、チタン等の従来型ルイス酸触媒の研究も、こうした知識を活用することで一層進展した。銀触媒の反応効率はアルドール合成や桜井反応の不斉合成において世界最高の水準に達した。また、課題であった環境調和型の反応に仕上げることもできた。当初の研究計画になかったルイス酸型の酸化反応にも成功しルイス酸触媒の幅広い発展につながってきた。

これらの研究成果は、有機分子を精密分子設計する上での必須のツールを提供したばかりでなく、それ自身、新しい材料としての今後の発展を示唆している。

(1) ルイス酸触媒を用いるアミド化、エステル化反応の開発

新規開発の3,4,5-トリフルオロフェニルホウ酸触媒を用いて、ジカルボン酸とジアミンの触媒的 direct 重縮合に成功した（特許出願）。本反応により、1万を越える平均分子量をもつアラミドが容易に合成出来るようになった。本反応により副生成するものは水のみであり、環境保全型の触媒システムとなっている。更に、回収が困難な3,4,5-トリフルオロフェニルホウ酸の代わりに、3,5-ビス（パーフルオロデシル）フェニルホウ酸を使用すると回収容易なアミド縮合触媒となることがわかった。このホウ酸はパーフルオロアルカンとの親和性に優れているが、この性質を利用して、触媒を含んだフッ素溶媒相を繰り返しアミド化反応に再利用できる（特許出願）。

エステルは生体から医療材料、繊維などを構成する重要な官能基であるが、既存の合成法は環境保全や原子効率の点で必ずしも好ましい反応になっているとは言えない。エステル化反応の脱水縮合触媒として様々な金属塩をスクリーニングした結果、四価のハフニウム塩が極めて高い活性を持つことを見出した（特許出願）。この触媒系は非常に汎用性に富み、3級アルコールを除くいずれの基質を用いても高収率でエステルが得られることがわかった。また、ポリエステル化においても高収率で高分子量のポリマーが得られた（新聞発表）。

(2) 高活性酸触媒の設計

トリス（トリフリル）メタン及びそのスカンジウム塩が、ベンジルエステル、ベンジルーテル及びベンジルアミドの脱ベンジル化反応の均一酸触媒として極めて優れていることがわかった（特許出願）。また、 $\text{Me}_3\text{SiNTf}_2$ がトリメチルシリル求核剤とカルボニル化合物との炭素-炭素結合生成反応の触媒として非常に有効であることがわかった。 $\text{Me}_3\text{SiNTf}_2$ は桜井-細見アリル化反応同様、向山アルドール反応の触媒としても有効であった。ポリマー担持型プレンステッド酸の中でも、酸触媒となり得る強い酸性プロトンを持つものは、ナフィオン R 以外にもほとんど例がない。今回、超強酸であるペンタフルオロフェニルビス（トリフリル）メタンを初めて合成し、これをポリスチレン樹脂に担持することに成功した（特許出願）。また、ペンタフルオロフェニルビ（トリフリル）メタンのリチウム塩のパラ位にポリスチレン樹脂のフェニルアニオンを反応させることによって、強酸担持型ポリスチレンを合成した。この固体酸触媒は、アシル化反応に対し優れた触媒活性を示した（特許出願）。反応後は濾過によって触媒を回収し、再利用できることを確認した。

(3) ルイス酸複合型キラルプレンステッド酸（LBA）を用いるエナンチオ画別反応の開発

四塩化スズ-光学活性ピナトール誘導体というルイス酸複合型キラルプレンステッド酸（LBA）を酵素の代わりに用いることで、世界で初めてバイオミメティックエナンチオ選択的ポリエン環化反応に成功した。多くのジテルペノイド天然物の中間体合成を可能とする。また、本手法はさらに長いホモファーネシルトルエンにも有効であり、四環性天然物を 65%収率、77% ee で得ることに成功した（特許出願）。

(4) アルミニウムトリス（2,6-ジフェニルフェノキシド）（ATPH）を用いる反応

芳香族酸塩化物を用いて ATPH 存在下の有機金属反応剤との反応を行ったところ、他の芳香族カルボニル化合物ではほとんど反応が進行しなかった MeLi 、リチウム酢酸エステルエノラートや有機グリニヤール反応剤でさえも、効果的に脱芳香族化を伴う共役付加が円滑に進行することを見出した。また、ATPH とリチウムエノラートを用いる新しい三成分連結法を実現した。この手法における三成分とは、1) 有機リチ

ウム反応剤, 2) ATPH-2-シクロペンテン-1-オン錯体, 3) ルイス酸-2,5-ジヒドロフラン錯体である. これらを順次加えることにより, プロスタグランジン誘導体やジャスモン酸誘導体のように, ω 鎖とシスオレフィンをシクロペンタノンの β -位と α -位にそれぞれに持つ化合物を効率的に得ることに成功した.

(5) 軸不斉を持つ光学活性ヒドロキサム酸の設計

軸不斉を有する骨格として良く知られたビナフチル骨格を持つ新規ヒドロキサム酸配位子を合成し, 不斉エポキシ化反応における不斉配位子としての機能を検討した. いくつかの特徴的なヒドロキサム酸を合成してエポキシ化反応を行ったところ, 立体的に嵩高いアミノ酸誘導体配位子が良好な結果を与えることが判明した (特許出願). 二置換型のアリルアルコールでエナンチオ選択性は, バナジウム触媒を用いたこれまでの反応で最高の 95% ee を与えた.

(6) 光学活性ジホスフィン・銀錯体を用いる触媒的不斉反応の開発

(R)-BINAP・フッ化銀触媒の存在下でクロチルトリメトキシシランとベンズアルデヒドとの反応を行ったところ, γ 付加体のみを与え, しかもクロチルシランの二重結合 E/Z 比に拘わらず高いアンチ選択性とエナンチオ選択性が得られた (特許出願). さらに, アリルトリメトキシシランを用いるアルデヒド類の不斉アリル化反応において, BINAP-AgOTf 錯体にフッ化カリウムと 18-クラウン-6 エーテルを加えたものを触媒に用いて THF 中で反応を行った場合, 良好な化学収率と高いエナンチオ選択性が得られることがわかった. この系は毒性のあるスズ化合物を使用しない不斉反応として, 応用が拡大する方向にある.

事後評価結果

(1) 研究成果の状況

山本らのグループは, 有機化学の基本である C-C 骨格形成に重要な役割を担うルイス酸触媒を, (目的反応に沿うよう) 独自のデザインで変成させ, 数多くの進展をみた. 特に当初の目標を超えて, 優れた着想で非常に原子効率の高い (無駄のない) アミド化反応, エステル化反応を見出した (それぞれ特許出願済 国内外国合わせて計 7 件). これらは重合も同一概念で進行する. このうちエステル化反応 (Hf 触媒) については *Science* 誌に掲載され, 大きな反響があった (特許開示 技術指導申し込み多数).

これら以外にもルイス酸ブレンステッド酸の混合系による超強酸の発生, それを高分子に担持する方法等へも進展した (特許出願 3 件). また, 不斉合成に関しても国際的に先導するレベルで各種触媒系の構築があった (特許出願 6 件).

これらの研究成果は, 前述の *Science* 誌を含む国際誌等への論文投稿 (英文 96 件, 和文 4 件) 及び学会 (国内学会 46 件, 国際学会 28 件) にて発表された.

(2) 科学技術への貢献

新規なキラルルイス酸系触媒の開発を主眼にして研究を進め, 合成化学の見地から非常に高い成果を上げている. 特に精緻な実験観察力から, 世の中を揺るがすエステル化, アミド化反応が出てきたことは特筆に値する. エステル化, アミド化は有機合成化学工業の基本的かつ通常的な反応であり, 新規でかつ効率的な方法はそのままプロセス化に結びつく. その意味で社会的インパクトは非常に大きいといえる.

なお, 山本教授は期間中, 東レ科学技術賞 (平成 9 年), マックスティシュラー賞 (平成 10 年) を受賞した.

(3) その他の特記事項

目的反応に応じてデザインするルイス酸触媒の研究は、日本の研究者が多面的にすすめており、平成 11 年に研究代表者が主催した「ルイス酸に関する国際シンポジウム」で、日本のレベルの高さは明確になった。その先端をいく研究代表者からインパクトの大きな新技術が出たことは、CREST 事業の有効性を立証するものである。今後、「ルイス酸精密反応剤の開発」として平成 12 年度に採択された基礎的研究発展推進事業において、さらに大きく展開することを期待する。

ダイヤモンドー有機分子の化学結合形成機構と制御

安藤 寿浩 物質・材料研究機構 物質研究所 主任研究官

鈴木 俊光 関西大学工学部 教授

古知 政勝 静岡理工科大学工学部 教授

和田 昭英 東京工業大学資源化学研究所 助教授

楠 勲 東北大学多元物質科学研究所 教授

並木 章 九州工業大学工学部 教授

沖野不二雄 信州大学繊維学部 助教授

研究内容及び成果

(1) 研究の基本構想と展開

本研究の構想は、本来は無機結晶的であるダイヤモンド表面を微視的、化学的には有機化合物類似の系であるにとらえ、ダイヤモンド表面の有機化学修飾、化学吸着状態と固体の電子状態との関連、また表面の化学反応性などを明らかにしていくことにある。本研究を進めることによって、ダイヤモンドと有機分子が直接結合した新しい材料系の設計や安定な極微細構造を持つ素子作製技術への展開などが初めて可能となる。

通常ダイヤモンド表面の炭素原子は、水素あるいは酸素などの異元素によって終端されている。この終端構造は、有機化学の官能基のごとく様々な化学構造が存在し、この表面の化学吸着状態によってダイヤモンド結晶の表面物性（例えば、電子親和性、表面電導性、表面電位、仕事関数といった物性値）にも様々な変化が認められる。そこで種々の分子との化学結合による表面化学吸着状態の制御を試みた。次にダイヤモンド表面（特に酸化ダイヤモンド表面）上での触媒活性について検討し、ある種の金属が酸化ダイヤモンド表面との弱い相互作用によって特異な触媒活性を示すことを明らかにした。また、これらダイヤモンド表面での反応を応用することにより、気相中あるいは液相中で、ダイヤモンド表面へのカーボン・ナノチューブ、ナノウィスカー等炭素ナノ材料の開発へと展開した。

このプロジェクトを実施するにあたり (i)クリーンな表面を持つダイヤモンドを準備し、(ii)それらの表面特性を調べ、(iii)次にその特性を活用した機能を案出し、(iv)そして新しい材料を創る、ことが目標となる。そのため、物質・材料研究機構 物質研究所（旧無機材質研究所）安藤寿浩をリーダーとし（材料合成）、東北大学多元研（旧科測研）楠勲教授、九州工大 並木章教授、東京工大 和田昭英助教授（以上表面特性）、静岡理工大 古知政勝教授、関西大 鈴木俊光教授、信州大 沖野不二雄助教授（以上機能案出）をそれぞれが担当することで進めた。

(2) 研究成果

(a) 半導体ダイヤモンド単結晶(001)の調製

この研究を進める第一条件として原子レベルで制御された良質ダイヤモンド半導体結晶の合成が必要である。ダイヤモンドの気相合成におよぼす不純物の影響と結晶中への取り込みを詳細に調べることにより、原子レベルでより制御された B ドープ p 型半導体ダイヤモンド表面の調整が可能となった。微量 B_2H_6 が与える成長表面形態への影響を原子間力顕微鏡により調べ、表面平坦化と結晶性との関連を明らかにした。ダイヤモンド微粒子によって精密研磨された(001)面は約 10nm 程度の凹凸を有しているが、水素プラズマによる表面のエッチングによって凹凸が削られ、表面が平坦化してくる。この平坦化は表面の温度が $800^{\circ}C$ 、30 分の反応による場合で、3~4nm 程度となる。次にほぼ同じ放電条件、表面温度におけるプラズマ CVD 成長をさせると結晶表面はさらに平坦化し、 $1000 \times 1000 nm^2$ 内での高低差が 1~2nm 程度となる。そして CVD 反応系に B_2H_6 を数 ppm 添加した B ドープしたダイヤモンド結晶ではさらに平坦化される。表面がより平坦になる成長条件ではバルクの結晶性も高くなり、良質な表面を作成する条件が見つかった。またダイヤモンド表面に対する S (硫黄) の表面反応の研究の結果から、S が気相成長に及ぼす影響を予測し、S 添加による良質ダイヤモンド結晶の成長も可能となった。この結果、n 型の半導体特性を示すダイヤモンドの合成が可能となった。(特許出願)

(b) ダイヤモンド表面の化学吸着による表面物性の制御に関する研究

ダイヤモンド表面に現れる特異な現象である負性電子親和状態と表面伝導現象について、ダイヤモンド表面に化学吸着する水素原子の吸着構造および水素脱離、酸素付加との関係について明らかにした。水素吸着表面では、ダイヤモンド(001)面では一水素吸着状態にあり、 2×1 の超構造を取っており電気伝導性を示すとともに、負の電子親和性を示す。それが酸化の進行に伴い表面原子の周期性は 1×1 に変化し、仕事関数の変化とともに正の電子親和性を示すようになる。

このように表面第一層の化学吸着原子によって表面物性が大きく異なることは、表面の化学吸着種の制御によりこれらの表面物性を簡単に制御出来ることを示しており、半導体特性の向上に途が拓けた。

(c) 酸化ダイヤモンドを触媒に用いるエタンと二酸化炭素からアセトアルデヒドの生成

ダイヤモンド表面の表面吸着種による物性変化を利用し、酸化ダイヤモンドを金属触媒の担体として用いる触媒反応を試みた。(特許出願) 酸化ダイヤモンド表面に金属元素を担持することによって金属の酸化状態を金属状態と金属酸化物状態の中間に制御でき、ある種の触媒反応に対して、これまでにない反応活性を発現できたり、あるいは触媒反応の反応機構の理解にもつながってきた。エタンと炭酸ガスよりアセトアルデヒドを生成する新反応を検討したところ、バナジウム酸化物の担体として 14 族に属する酸化物が触媒活性を示した。中でも酸化ダイヤモンドは最も優れた性能を示した。(特許出願)

(d) 三フッ化ホウ素を用いたホウ素添加半導体ダイヤモンドの合成及びその電極特性

CVD 法によるホウ素添加半導体ダイヤモンドの合成において、ホウ素源とハロゲン源を兼ねるものとして三フッ化ホウ素(BF_3)を用いて、ダイヤモンド薄膜の合成を行った。ダイヤモンド薄膜は、一般的に化学的に非常に安定であることから、苛酷な環境でも耐えうる電極材料として期待されている。電解フッ素化用の電極としての応用を見るため半導体ダイヤモンド薄膜の電極特性を調べた。その結果ダイヤモンド電極を用いることでジフルオロベンゼンの選択的電解フッ素化が起きていることがわかった。(特許出願)

(e) 液相法による配向性カーボンナノチューブの合成

カーボンナノチューブは電子放出、半導体、触媒担体等への応用で注目されている物質系である。これまでその製法はすべて、真空、あるいは気相法によるものであったが、当グループでは、アルコールをはじめとする各種有機溶液中での高速合成法を開発した。使用する基板への触媒添加、反応条件の制御により、基板に対してほぼ垂直方向に高配向したナノチューブ束の合成が可能となった。(特許出願) メタノール中でダイヤモンド表面に触媒金属 (Fe) を微量蒸着した試料を通電加熱することにより、加熱温度を700~900°Cにすると、炭素ナノチューブが短時間で大量に得られる。この方法では高温の基板表面から液相へ向けて温度勾配が非常に急峻なため、化学ポテンシャル、過飽和度の変化が大きく、非平衡状態が高いため、容易にナノチューブが成長するものと考えられる。様々な有機化合物を原料にできるので、種々の新規炭素系物質の創出が可能である。(特許出願)

事後評価結果

(1) 研究成果の状況

安藤チームではダイヤモンド表面の特性をさまざまな角度(合成面から、また表面科学的に)で検討し、そこから新しい機能の創出をはかった。プロジェクト最終年における液相法カーボンナノチューブ合成法の発見は、その斬新性や経済面から評価が高い。以下いくつかの成果についてふれる、

(a) ダイヤモンド単結晶表面の調製*

- 蒲生西谷美香, 高見知秀, 中川清晴, 竹内貞雄, 安藤寿浩, “気相成長によるダイヤモンド単結晶表面の調製” 表面技術, 52, 827-832(2001)
- Sakaguchi, M.N.-Gamo, E.Yasu, H.Haneda, T.Suzuki, and T.Ando, Physical Review B60, R2139 (1999)

CVD法による単結晶表面の調製でSをドーピングすることでn型半導性を示す高品質の薄膜が得られた。従来のp型ダイヤモンドと合わせてP-Nジャンクションの形成が容易となり、半導体・電子業界で注目されている。

(b) 酸化ダイヤモンドを担体とする炭化水素変換反応*

- K.Nakagawa, C.Kajita, N.Ikenaga, T.Kobayashi, M.N.-Gamo, T.Ando, and T.Suzuki, Chemistry Letters, 2000, 1100–1101 (2000)

高温における炭化水素の変換は生成物のバラツキ、選択性が問題であったが、酸化ダイヤモンドでは選択率が向上した。今後石油化学の一つの目玉になる可能性がある。

(c) 液相法カーボンナノチューブ合成*

- Y.F.Zhang, M.N.-Gamo, C.Y.Xiao, and T.Ando, Jpn. J. Appl. Phys., in press
- Y.F.Zhang, M.N.-Gamo, C.Y.Xiao, and T.Ando, Physica B., in press

カーボンナノチューブは日本が生み出したハイテク素材であるところが従来の気相法合成では生産性が上がらなかった。今回の方式だと液相なので低温、高密度で合成が可能となり、スケールアップはこれからであるが、生産性、品質の高さは充分期待できる。

*これらの成果は全て特許出願を完了している。

(2) 科学技術への貢献

安藤チームから得られた成果は、丁寧な実験に支えられ、表面科学特性がクリアートなり、ダイヤモンド化学の進展に大きく寄与した。なかでも液相法カーボンナノチューブの合成は液相、低温、常圧条件でよく従来の方法とはエネルギーコスト的に圧倒的に優位に立つので、今後の開発が待たれる。特に興味があるのは基盤材料や反応条件を変えれば、生成する材料も形態も変化することで、新しいカーボンナノチューブ化学が生まれるきっかけともなっている。この方法は国内、海外とも特許出願をしており、夢の多い技術になることが予想される。

低次元超構造のコンビナトリアル分子層エピタキシー

鯉沼 秀臣 東京工業大学フロンティア研究センター 教授

山本 隆一 東京工業大学資源化学研究所 教授

宮本 明 東北大学大学院工学研究科 教授

瀬川 勇三郎 理化学研究所フォトダイナミック研究所 チームリーダー

川崎 雅司 東北大学金属材料研究所 教授（平成13年4月～）

研究内容及び成果

(1) 研究の基本構想と展開

エレクトロニクスの進歩には、2つの大きなブレークスルーがあった。真空管から固体素子への、そして Discrete から IC への転換、すなわちダウンサイジングと集積化である。それを支えたのが材料技術の進歩である。ダウンサイジングの極限を追求するのが今はやりのナノテクである。次のブレークスルーをもたらすテクノロジーがコンビナトリアルテクノロジー（CT）なのである。CTはモノ作り研究を画期的に高速化する可能性を有し、その進歩と国際的優位性を確保、さらには日本の製造業の活性化にも役立つことが期待される。このコンビナトリアルケミストリー研究は、医薬品の高速合成システムとして欧米が先行し、実用化している。ただし、固体材料のコンビナトリアルシステムは、溶液反応とは基本的には異なる。そこでこの分野のパイオニアとならんがため、CRESTに提案した。本プロジェクトでは、コンビナトリアル材料開発に欠かせない高速材料設計（宮本グループ）、高速材料合成（鯉沼、山本グループ）、および高速材料評価（瀬川グループ）の合計4つの研究拠点を配置し、最終年度には高速材料評価に川崎グループを追加した。研究の目標は世界に先駆けてコンビ高速合成システムの開発をするとともに、セラミックスや有機材料に関わらず、次元制御された新物質構造（人工結晶、超格子、量子細線など）を構築し、構造と物性の相関を調べて、有用な新規材料を探索することである。

(2) 研究成果

(a) 高速合成システムの開発

酸化物薄膜の原子レベル成長を可能にするレーザー-MBE 手法と高速材料探索に有効なコンビナトリアルケミストリー概念とを組み合わせた種々のコンビナトリアルレーザー-MBE 装置の開発を行った。(特許出願) マスキングの方法によって1枚の基板上に薄膜を一度(パラレル型)にもしくは連続的(シーケンシャル型)に堆積することを可能とした。すでに3つのタイプのコンビナトリアルPLD装置をラインアップした。いずれも良好に動作し、商品化も始まっている。薄膜を一度に合成することはもちろんのこと、膜厚を制御しながら積層して超格子を作成することもできる。また基板加熱システムと併用することで、温度傾斜をかけ、堆積温度の高速最適化も可能となった。このほか、プラズマCVDプロセスにコンビナトリアル手法を適用したコンビナトリアルPCVDデバイス作製装置やコンビナトリアルスパッタ装置等、レーザーブレーション以外の薄膜プロセスを用いた種々のコンビナトリアル薄膜作製装置の開発も行った。(各特許出願)

(b) ハイスループット評価システム開発

(i) 構造評価

一括して複数のコンビ試料のX線回折を短時間で測定できるコンビナトリアルX線回折装置を理学電機と共同開発した。(特許出願) この装置では、X線の発散を利用したパラレル評価法を採用し、約5秒の露光で1枚の基板に集積された薄膜超格子の主ピークとサテライトピークを一度に解析できることを実証した。一方、原子レベルでの構造解析には、日立製の“マイクロサンプリングシステム”を用いて、コンビナトリアル薄膜ライブラリーの任意の組成/構造に対応した箇所断面TEM観察を高速に行うシステムを確立した。

(ii) 物性評価

物性評価では、熱電材料のコンビナトリアル探索のために、多チャンネル型の熱電材料評価装置を開発した。(特許出願) またマイクロ波顕微鏡を用いて誘電率と誘電損失の評価を高速に行うことができた。

(iii) インフォーマティクス

分子層エピタキシーや低次元構造の実現には、原子・分子レベルでの結晶成長機構、析出分子の表面拡散過程、結晶核形成過程、ヘテロ接合界面などに対する深い理解が必要である。しかし、実験的にはこれら素過程を詳細に解明することは非常に困難なため、さまざまな計算機プログラムの開発を行った。そして薄膜成長過程のシミュレーション等に応用可能な高速量子分子動力学計算プログラムの開発などの成果を得た。(コンビナトリアル計算化学の提唱)

(c) 新物質・新現象の発見

(i) 透明二酸化チタン薄膜磁性体の作製

コンビナトリアルレーザー-MBE手法を用いて、ZnOとTiO₂の母体酸化物にそれぞれ遷移金属イオンを系統的にドーピングした一連の試料を高速合成した。その中で二酸化チタンに遷移金属をドーピングしたもののうち、Coをドーピングしたものが、走査型スクイッド顕微鏡で明瞭な磁区構造が観察され、室温で透明かつ強磁性を示した。(特許出願)(新聞発表)

電界効果型アモルファスシリコン太陽電池

アモルファスシリコン太陽電池の交換効率向上を目指し、不純物ドーピングではなく電界効果により内部電

界を形成してキャリアを収集する構造の「電界効果型 a-Si:H 太陽電池」を提案した。そしてコンビナトリアル PCVD-PLD 法を用いて、種々の太陽電池を合成し、特性の評価を行った。TCO に 30V 電圧印加した場合、短絡電流値が 7.4%、変換効率が 5.5%増加し、電界効果によって太陽電池特性が向上することが初めて実証された。(特許出願)

(ii) ZnO/MgZnO 多重量子井戸構造の光学評価

格子整合基板を用い、ZnO を井戸層とする ZnO/MgZnO 多重量子井戸をコンビナトリアル化学の手法を用いて制作し光学特性の評価を行った。その結果、量子井戸における誘導放出の機構は励起子間非弾性散乱であることが明らかになった。そして井戸幅の減少に伴い、束縛エネルギーが 90meV 程度まで増加し、光学フォノンエネルギーを大幅に凌駕した。

(iii) π 共役高分子の薄膜化と物性評価

π 共役高分子を用いる機能性材料の探索として真空蒸着による薄膜化をコンビナトリアルケミストリー的に試みた。1,4-dibromobenzene と 1,3-dibromobenzene, 2,5-dibromopyridine と 3,5-dibromopyridine を 10:0.8:2.6:4.5:5.4:6.2:8.0:10 の各割合で混合し、既知重縮合法によって合成したコポリマー、Poly(PP-co-MP)および Poly(PPy-co-MPy)(PP=パラフェニレン, MP=メタフェニレン, PPy=パラピリジン, MPy=メタピリジン)を薄膜化した。Poly(PP-co-MP)を薄膜化したサンプルは青色発光を示し、中でも 5:5 のコポリマーが最も高い発光強度を示した。これらに Poly(PPy-co-MPy)をクロス方向に蒸着すると、青色から緑色の強い発光を示すライブラリーが得られた。これらのうち、最も強い青色発光を示す Poly(PP₅-co-MP₅)/PMPy の組み合わせに関して、各ポリマーの膜圧を最適化することで、ポリパラピリジン単独のおよそ 16 倍程度の強度を有する高輝度青色発光積層膜の作成に成功した。

事後評価結果

(1) 研究成果の状況

鯉沼チームの研究は、分子層エピタキシーによる薄膜合成技術とコンビナトリアル合成技術を合わせるという非常に漸進なテーマ提案であったが、チーム全体の協体制度も良く、(材料合成デバイス開発において)世界的にもリード出来る拠点作りに成功した。

数多い成果のうち、代表的なものを次に挙げる。

(a) コンビナトリアル高速合成システム

- 鯉沼秀臣, 現代化学 特集 332, 11月号 14(1998)
- Proc. of SPIE, 3941, (2000)
- H.Koinuma, H.N.Aiyer, Y.Matsumoto,; Sci. Tech. Adv. Mat, 1, 1-10 (2000)

レーザー MBE と種々のマスキング機構を組み合わせ、合成目的に応じた装置も開発し、特許ライセンスもすすめ、すでに市販も始まっている。

(b) 新規材料の作製

- Y.Matsumoto, M.Murakami, T.Shono, T. Hasegawa, T.Fukumura, M. Kawasaki, P.Ahmet, T.Chikyow, S.Kashihara and H.Koinuma; Science, 291, 854-856 (2001)

TiO₂ に Co をドーピングして出来た薄膜透明強磁性体。新聞発表もされ、非常に注目されている。

(c) 液相法カーボンナノチューブ合成*

- A.Ohtomo, K.Tamura, M.Kawasaki, T.Makino, Y.Segawa, Z.K.Tang, G. K.L.Wong, Y.Matsumoto and H.Koinuma; A ppl. Phys. Lett. 77, 220 (2) 206 (2000)
- Y.F.Zhang, M.N.-Gamo, C.Y.Xiao, and T.Ando, Physica B., in press

ZnO を井戸層とする青色レーザー光発信材料。次世代の材料として研究開発が激化しており、実用化へのオプチマイズ条件の割出中。

- Y.Muramatsu, T.Yamamoto, M.Hasegawa, T.Yagi, and H.Koinuma; Polymer(2), 6673-6675 (2001)

π 共役高分子の真空蒸着による積層化で、高輝度の青色発光積層膜の作成に成功した。

(2) 科学技術への貢献

有機材料に比べ無機材料は物性をコントロールする条件が多く、コンビナトリアル合成には課題が多かったが、見事にクリアしたことは特筆に値する。薄膜材料から一歩進んでバルク合成へと旧無機材研内のコメントプロジェクトを期間内に立ち上げた。多くの装置、アタッチメントも開発し、市販も始まった。このようにコンビナトリアルシステムに関しては世界を一歩リードした位置にはあるものの追い上げも激しく、新材料の開発に向けての大型国家戦略が要望される。

多種類化合物群の効率的合成を指向した分子レベルでの反応開発

小林 修 東京大学大学院薬学系研究科 教授

花田 賢太郎 国立感染症研究所細胞化学部 主任研究官

小林 進 東京理科大学薬学部 教授 (平成 11 年 4 月～)

研究内容及び成果

(1) 研究の基本構想と展開

一度に数多くの化学物質を合成し、有用な物質を見つける効率的合成反応の開発は、現代有機化学の主要な研究課題の一つである。本プロジェクトでは種々の効率的合成法の開発を行うとともに、それらを活用する生理活性物質の効率的探索法の開発を目標としてきた。研究体制としては、東京大学大学院薬学系研究科の小林修を代表者として、国立感染症研究所の花田賢太郎博士が合成品の評価・リード化合物の提言を担当し、また、東京理科大学薬学部の小林進教授が生理活性を有する標的化合物および類縁体の全合成研究を担当した。

ここで行ってきた研究は、大きく分類すると以下の 6 つになる。(1) 水を反応中に積極的に取り入れる

視点から有機反応全体を見直し、反応溶媒として水のみを溶媒として用いる Lewis 酸触媒反応を開発することができた。(2) 有用な新規触媒の開発という観点から、触媒を高分子上に固定化する新しい手法であるマイクロカプセル化という方法を提案した。(3) 有効な不斉触媒として、ジルコニウムアルコキシドと様々なピナフトール誘導体からなるキラルジルコニウム錯体を開発した。(4) 多種類化合物合成法の開発において、固相上での独自合成法の開発を行った。(5) 以上の合成化学的手法を駆使し、生理活性天然物およびその類縁体の全合成研究を行った。(6) また合成の新たなターゲット候補となる化合物を見出すための各種アッセイ法の開発も行った。

これらの研究は、環境調和型有機合成反応および多種類化合物群の効率的合成法を確立するための基盤となるものであり、また、今後の医薬品リード化合物探索に役立つものである。

(2) 研究成果

(a) 水を溶媒とする触媒反応の開発

すでに本研究者らにより、含水有機溶媒中で有効に機能する Lewis 酸触媒が見出されている。今回この触媒系を更に発展させ、水のみを溶媒とする Lewis 酸触媒反応の設計を行った。その結果、Lewis 酸と界面活性剤とを組み合わせた構造を有する「Lewis 酸-界面活性剤一体型触媒 (LASC)」を開発し、LASC が、水中での向山アルドール反応をはじめとする様々な Lewis 酸触媒反応に有効であることを明らかにした。(特許出願) この触媒は、反応基質と水中でエマルジョンを形成し、その疎水的エマルジョン液滴が反応場として機能していると考えられる。次に、界面活性剤型 Brønsted 酸である p-dodecylbenzeneSulfonic acid (DBSA) が、水を反応溶媒として用いる脱水的エステル合成反応に有効であることを見出した。(特許出願) この反応系では、基質と界面活性剤型触媒とから形成される疎水性エマルジョン液滴が、水分子を液滴外へと排除する一種の脱水装置として機能していると考えられる。この反応系は、「水中での脱水」というこれまでの有機合成では一般的に困難と考えられてきた反応であり、水を溶媒として用いる有機合成反応の新たな可能性を拓くものである。

更に、含水溶媒中での触媒的不斉反応の開発研究を行い、キラルクラウンエーテルと金属トリフラートをを用いる不斉アルドール反応を開発した。(特許出願)

(b) 新規高分子担持型触媒の開発

金属触媒は、有機合成において非常に有用であり、頻繁に用いられている。しかし、その中には人体や環境に対して有害であるものも多い。したがって、使用後は環境に放出しないように回収し再使用できるようにしたい。その手法として高分子の π 配位を活用する「マイクロカプセル化法」を考案し、マイクロカプセル化スカンジウム、パラジウム、オスミウム等を開発した。(特許出願) それらを用いて触媒反応を行い、本触媒が回収・再使用可能であることを明らかにし、また、マイクロカプセル化オスミウムは、不斉ジヒドロキシル化反応にも適用可能であることを見出した。(特許出願)

(c) 新規キラル Lewis 酸を用いる触媒的不斉反応の開発

ジルコニウムを中心金属とするキラル Lewis 酸触媒を開発し、種々の反応への応用を行ってきた。(特許出願) また、ジルコニウムアルコキシドとヨウ素置換ピナフトールから調製される新たなキラルジルコニウム錯体が、不斉アルドール反応の優れた不斉触媒となることも見出している。(特許出願)

(d) 多種類化合物群の合成に有効な新手法の開発

固相反応は、ライブラリー構築のための有効な手法として注目され、実際ペプチド等の生体高分子の合成においては、既に固相法による自動合成が汎用されている。ここでは、合成容易な新規トレースレス樹脂である高分子固定化アミン（BOBA樹脂）の開発を行い、Mannich型反応等に適用可能であることを示した。（特許出願） また、高分子固定化ヒドロキシルアミンおよび高分子固定化アシルヒドラジンを開発し、（特許出願） それらを用いる固相上での双極子環化付加反応等への応用研究も行っている。

(e) 生理活性物質の全合成

中国産アジサイより単離された febrifugine および isofebrifugine は、熱帯性マラリア原虫に対して極めて強い活性を示す。今回当プロジェクトで開発された立体選択的合成法を駆使し、febrifugine および isofebrifugine の不斉全合成を達成し、また、不明瞭であった絶対立体配置を確定した。（特許出願）

また真菌スフィンゴ脂質合成阻害剤 khafrefungin の相対および絶対立体配置を決定し、更に初めての全合成を達成した。（小林進チーム） さらにスフィンガニン N-アシルトランスフェラーゼを阻害することにより抗真菌活性を有する抗生物質 australifungin の全合成にも成功している。

(f) 生理活性物質の評価法の開発

スフィンゴ脂質はアミノアルコール構造を有する膜脂質群であり、有核生物に普遍的に存在する。近年、スフィンゴ脂質が様々な細胞機能に関わっていることが明らかになりつつあり、スフィンゴ脂質代謝の特異的阻害剤は、重要な薬理学的材料としてその開発が広く望まれている。本研究グループでは、スフィンゴ脂質生合成の初発酵素であるセリン・パルミトイル転移酵素（SPT）を担う遺伝子群のクローニングおよび酵素自身の精製に成功した。そしてこれらの成果をもとに、SPT 阻害剤の特異性を生きた細胞内で評価する系を開発した。（特許出願）

また効率的な多種類化合物群合成の新たなターゲット候補となるプロトタイプ化合物を見出すために、スフィンゴ脂質の細胞内輸送活性を測定するアッセイ法を開発した。（花田チーム）（特許出願） これにより、スフィンゴミエリン生合成を阻害する新規化合物を、効率的な多種類化合物群合成によって得られた化合物の中から見出した。この化合物は、酵素阻害ではなく細胞内輸送を阻害することによりスフィンゴミエリン生合成を阻害する、世界で初めての化合物である。

事後評価結果

(1) 研究成果の状況

小林教授が提案した多種類の化合物の効率的な合成法は特に以下の3点について画期的な成果を挙げた。

(a) 水を溶媒とする有機反応

- K.Manabe, Y.Mori, T.Wakabayashi, S.Nagayama, S.Kobayashi, J. A. m. Chem. Soc. 122, 7202 (2000)

水の中でより安定に機能するルイス酸触媒として界面活性剤と組み合わせ、エマルジョン液滴の中を反応場とする方法を編み出した。特許はすでにライセンスされ活用されている。

- K.Manabe, X.-M.Sun, S.Kobayashi, J. A. m. Chem. Soc. 12 (1) 0101 (2001)

上記方法を展開して、界面活性剤のみを用いるエステル化反応（水中での脱水反応）も発見した。応用

範囲も広く、世界的にも大きな注目を浴びている。

(b) 高分子担持型触媒

- R.Akiyama, S.Kobayashi, *Angew. Chem, Int. Ed.* 40, 3469 (2001)
- S.Kobayashi, T.Ishida, R.Akiyama, *Org. Lett.* (2) 649 (2001)

高分子の π 配位を活用するマイクロカプセル化法の発掘で活性及びライフを十分に保証する。この方法も数件の特許はすでにライセンスされ、試料は市場に出ている。

(c) 多種類化合物群の合成手法

- S.Kobayashi, Y.Aoki, *Tetrahedron Lett.* 39, 7345 (1998)

ペプチド合成ですでに汎用されている固相反応を有機合成へ応用したもの。この方法を用いてスフィンゴミエリン生合成阻害剤を世界で初めて見出したことは特筆ものである。(以下の論文)

- S.Yasuda, H.Kitagawa, M.Ueno, H.Ishitani, M.Fukazawa, M.Nishijima, S.Kobayashi, K.Hanada, *J. Biol. Chem.* 276, 43994 (2001)

(2) 科学技術への貢献

このグループで開発された (1) 水中での有機合成手法, (2) マイクロカプセル型触媒, (3) Zr を用いる新規不斉合成法, (4) 有機合成ライブラリー構築, (5) これらの手法を用いた各種生理活性物質の全合成, などどの方法をとらあげても学問的にも産業的にもレベルの高いものであり, すでに実用化も始まっている。これらの方法は日本国内はもちろん外国へも多数特許出願されており, 経済性が確立されれば, インパクトの大きい技術として今以上に注目を集めることとなろう。

(3) その他の特記事項

小林教授はこの CREST の成果をもとに事業団研究開発事業に採択された。今まで得られた手法をさらに磨きをかけ, 有用生理活性物質の効率的合成などに挑戦しつづけてもらいたい。

生体機能分子の設計と精密分子認識に基づく反応制御

齋藤 烈 京都大学大学院工学研究科 教授

杉山 弘 東京医科歯科大学学生体材料工学研究所 教授

吉岡 泰規 三重大学工学部 教授

川西 正祐 三重大学工学部 教授

山口 兆 大阪大学理学研究科 教授 (平成 13 年 4 月～)

研究内容及び成果

(1) 研究の基本構想と展開

ポストゲノム時代を迎え、化学の立場からゲノムを追求する、いわゆるゲノム化学 (Chemical Genomics) は米国では大学、企業、ベンチャーを中心に大きな展開があつて、ゲノム産業の芽が少しずつ出る状況にあるが、我が国では少なくとも大学においてはゲノム化学の研究はほとんど行われていない。2020年における全世界のゲノム産業は米国のシンクタンクの試算によると、300兆といわれているが、この巨大なゲノム産業創出のためには、「物の作り出せる」化学の立場からの研究が重要なことはいまでもないところがこの有様では、ゲノム産業創出に国際的に大きく遅れをとってしまう。そこでこのCRESTの研究では、最先端の有機合成化学、コンピューターケミストリー、分子生物学を駆使し、まさしく「ゲノム化学」の中核を担うよう学術的にも実用的にも意味のある成果を出すことを目標とした。具体的には、1) 任意のDNA塩基配列をアルキル化するテーラーメイドのドラッグの開発、2) DNAミスマッチ認識分子のデザインと遺伝子診断のためのSNPS検出チップの開発、3) 光を用いる遺伝子操作法の開発、4) 特異な構造と機能をもつ人工DNAの合成と応用、5) GGスタック則などDNAのもつ本質的性質の解明、6) DNAを媒体とする電子移動とその制御、7) DNAナノワイヤーの開発、8) 抗ガン剤アンプリファイアーの開発、などである。

本研究は京大工学研究科・齋藤グループと東京医科歯科大生体材料工学研究科・杉山弘教授のグループが中心となつて、上記の研究課題を推し進めた。DNAをめぐる量子化学的立場からの研究は三重大工・吉岡グループ、抗ガン剤の増強効果等については三重大医・川西グループとの共同研究で研究を進めた。

(2) 研究成果

(a) 任意のDNA塩基配列をアルキル化するテーラーメイドのドラッグの開発

この研究は、ゲノム研究において重要な配列特異的ジーンブロッカーやDNAをターゲットとする次世代抗ガン剤の開発を目指すもので、既存の天然物やその類縁体の抗ガン剤とは全く異なるものである。これまで任意の塩基配列を特異的に認識することができる数種のDNAアルキル化剤の開発に成功しており、そのいくつかはきわめて強い抗ガン活性を示した。(特許出願) 従来提案されているDNA2本鎖を架橋とするインターストランドクロスリンク剤は、強い複製阻害や転写阻害をもたらすので抗ガン剤として有望であるが、副作用が問題となる。そこでインターストランドクロスリンク剤に配列特異性をもたせることで、ガン細胞に対する選択毒性の向上が期待される。このチームで開発したImPyLDu86はパートナー分子が存在する時のみ2本鎖を効率よくクロスリンクさせ、またパートナー分子の配列によってクロスリンクする配列を任意に変えることができる特性を持つ。(特許出願)

(b) DNAミスマッチ認識分子のデザインとSNPS検出チップの開発

ヒト染色体遺伝子の全配列が解明され、これに伴いDNAレベルでの個人差すなわち、人の一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPS) を迅速、簡便、安価に検出する手法の開発が、きわめて重要かつ緊急の課題となっている。ここではグアニンバルジを含むDNAの認識手法を拡張することにより、全く新しいコンセプトに基づくグアニン-グアニン (G-G) ミスマッチ塩基対認識分子の開発に世界で初めて成功した。(特許出願) 開発した分子は、グアニン塩基を認識するナフチリジンを2分子持つダイマー構造を持ち、それぞれのナフチリジンがDNAに挿入してグアニン塩基と水素結合を形成している。又、

ごく最近 A-A ミスマッチを特異的に認識できる分子の開発にも成功している。これらのミスマッチ認識分子をチップにつけて SPR で迅速簡便に SNPS を検出する新方法も開発した。(特許出願)

(c) 光を用いる遺伝子操作法の開発

ウラシルの 5 位にビニル基を持つ新規に開発した核酸塩基を DNA の 5 末端に導入することにより、鎖 DNA の末端同士をテンプレート存在下で光照射をトリガーとして効率よく連絡する新手法 (photoligation) を開発した。(特許出願) この方法で、環状 DNA、枝分かれ (branched) DNA、DNA カテナン、DNA の capping、DNA-PNA キメラ等、さまざまな DNA を可逆的に作りだすことが出来る。これにより、次世代で躍進が期待されるレーザー遺伝子操作法開発のための基礎が確立した。

(d) 特異な構造と機能をもつ人工 DNA の合成と応用

このチームではバイオテクノロジーに役立つさまざまな人工 DNA も開発している。例えば、室温でも安定な Z 型 DNA やパラレル DNA である。天然の DNA は 5'-3'が逆平行なアンチパラレルであり、特殊な配列でしかパラレル DNA は存在しなかった。通常の G-C 塩基対の代わりに iG-C、iC-G 塩基対を持つ人工 DNA が室温でも安定なパラレル DNA を形成することを世界で初めて実証した。

(e) DNA を媒体とする電子移動とその制御

グアニン G を選択的に 1 電子酸化できる新規な核酸塩基 CNBPU を開発し、この塩基を導入した DNA を用いて、DNA を媒体とするホール移動を実験的理論的に追求し、G のカチオンラジカル (ホール) が飛び石つたいに移動する G ホッピング機構を支持する実験結果を得た。

この結果より電子移動の制御についても検討し、DNA に蛋白が結合すると、蛋白結合サイトの GG のみならずそれ以遠の GG も遠隔酸化が抑えられ、ホールの移動が蛋白の結合により制御出来ることが分かった。

(f) DNA ナノワイヤーの開発

DNA ナノテクノロジーで重要とされてきた DNA ナノワイヤーの開発に初めて成功した。近年 DNA 二重鎖は電気を通すことがわかりその応用が注目されている。DNA の電気伝導性は、G を経るホール輸送と密接に関連するが、天然の DNA の致命的な欠点は電子輸送の過程で G が酸化分解してしまう事である。そこで、グアニン (G) と同程度以上のホール輸送能を持ち、しかもホール輸送過程で全く分解されない新しい塩基 BDA を開発し、真の DNA ワイヤーのプロトコールとなった。(特許出願)

事後評価結果

(1) 研究成果の状況

齋藤教授の率いるこのチームはゲノム化学を指向し、当初は DNA の光切断等に焦点があたっていたが、その後下記のような DNA の持つ特性を考えた化学認識法をいくつも編み出した。これらは日本では唯一で、世界的にもリードしている研究であると評価する。

(a) テーラーメイド型ドラッグの開発

- Z.-F. Tao, I. Saito, H. Sugiyama, J. Am. Chem. Soc., 122, 1602 (2000)
- T. Bando, H. Iida, I. Saito, H. Sugiyama, J. Am. Chem. Soc., 123, 5158 (2001)

従来のインタークロスリンク抗ガン剤は効果は高いが、副作用も強く問題があった。これを DNA の配列特異性をもたせる化学修飾をすることで任意の狙った位置でのアルキル化が出来るようになった。この方法は発表以後、外国ベンチャー企業から引き合いが多い。

(b) DNA ミスマッチ認識

- K.Nakatani, S.Sando and I.Saito, "Scanning of Guanine-Guanine Mismatches in DNA by Synthetic Ligands" *Nature Biotechnology*, 19, 51-55 (2001)

DNA 中のミスマッチ (例えば G-G ミスマッチ, A-A ミスマッチ...) を迅速に検出する手法は SNPS 分析でも待ち望まれている。この解決策として、インタークロスする化合物を発掘した。新しい概念を有し、*Nature* にも掲載され、新聞発表もあって引き合いが絶えない。現在韓国の企業とも接点がある。

(c) その他 DNA の光化学、電子移動等の研究

- K.Nakatani, C.Dihno and I.Saito, *J. Am. Chem. Soc.* 39, 9681-9682 (2001)

DNA の光連結によるナノワイヤー合成、電子移動による切断等 DNA の物理化学でも顕著な成果があった。これらは今後のナノ化学の基本概念を提供しており、国内からはもちろん外国からも論文のサイテーションが数多い。

(2) 科学技術への貢献

齋藤教授のゲノム化学は国内では並びたつものがなく、全て海外との競争になる。しかしサイテーションを見てもトップクラスにあり、海外でもヒケをとらない研究レベルにある。このチームから生み出された技術は未だラボスケールではあっても将来性豊かなものと認められる。具体的な材料のある DNA の認識化学から入って、ナノケミストリーへと移行すれば、日本発の「ポストゲノム」が陽の目を見られる。大いに期待したい。

(3) その他の特記事項

齋藤教授は以上の CREST の成果をもとに SORST に採択された。今後はより具体的なゲノム化学で、活躍を願っている。

ヘテロ原子間結合活性化による新物質・新反応の開拓

田中 正人 産業技術総合研究所 ラボ長 / 東京工業大学資源化学研究所 教授

研究内容及び成果

(1) 研究の基本構想と展開

本研究は通常の有機化合物として知られている炭素、酸素、窒素、水素からなる構成を越えて、それ以外の元素を加えた化学を構築することを目的とした。

今までもホウ素、ケイ素、スズ、リン、イオウ等のいわゆるヘテロ原子を含む物質群は、有機合成化学において重要な役割を果たしていることが知られている。また、医薬・農薬、触媒もしくは触媒助剤、機能性高分子、高分子添加物、半導体材料、金属抽出剤等においては、ヘテロ原子化合物自身の機能に着目した応用に関して研究が進展しつつある。最近のカミンスキー触媒やブルックハート触媒、不斉合成触媒、遷移金属をベースとするルイス酸触媒等が広範囲に用いられていることでも明らかなように、炭素と金属が直接結合した物質群の化学—有機金属化学—は化学の地平を飛躍的に拡大し、成功裡に利用されてきた。そこで炭素以外のあらゆる元素と金属とが直接結合した物質群を元素を差別しないで扱う化学の展開を考えると、もう一段の地平開拓に繋がるであろう。本研究においては、周期律表第 13 族から 17 族のヘテロ原子系物質群の無機金属化学、錯体触媒反応の有用性を示すことに力点を置きつつ、これらの物質群の持つ機能探索も行うこととした。

(2) 研究成果

(a) ホウ素化合物の反応

H-B 結合の付加反応（ヒドロボレーション）は、有機合成上重要な反応として知られている。また、Si-Si 結合の反応に関しても数多い。しかし、ヘテロ元素 E との結合（E-B）の反応性に関してはあまり知られていない。

B-C, Sn-C, Si-C 結合は酸化反応やクロスカップリング反応により種々の誘導が可能である。従って、これらの結合を同時に形成できれば、有機合成上大変有用である。そこで B-Sn 結合を有する化合物（Me₃Sn-B-[N(CH₃)₂-C₂H₄）を合成し、その反応性を調べたところ Pd 触媒のもと種々の炭素不飽和結合と付加反応することがわかった。ポリルシランでも、基本的にはポリルスタンナンと同様な反応が進行するが、反応性はやや低い。

(b) 5 配位ケイ素とケイ素カチオン

Si-Si 結合連鎖からなるポリシランは、その σ 電子が主鎖を通して非局在化（ σ 共役）するため、導電材料、発光材料、光導電材料、非線形光学材料への応用が期待されている。その機能の発揮には、高度な σ 共役が重要であり、そのためにはケイ素中心の電子状態と主鎖の配座のトランスへの制御がポイントとなる。

ケイ素は一般には 4 配位構造をとるが、5 配位以上の高配位をとった超原子価ケイ素化合物も知られている。5 配位オリゴシランは、対応するクロロメチルシランから容易に合成され、空气中で比較的安定な無色結晶である。（特許出願） 5 配位トリシランは 227nm に紫外吸収極大を示し、対応 4 配位トリシラン Me₃SiSiMeClSiMe₃ ($\lambda_{max}=215\text{nm}$) に比べ、電子遷移エネルギーの差が 0.1eV にも及ぶ大幅な長波長シフトが見られる。このことから、5 配位ケイ素の導入はオリゴシランの電子遷移エネルギーを減少させ、主鎖の立体配座をトランスジグザグ構造に固定することが分かった。5 配位ケイ素を含む高分子量ポリシランの機能材料としての展望が開けてきた。

(c) 有機リン化合物の合成

有機リン化合物は、Grignard 反応や Arbuzov 反応等の置換反応で一般的には合成されるが、原子効率の点から必ずしも優れた方法ではない。本研究の結果、水素化ホスホン酸エステルや第 2 級ホスフィンオキシド等の H-P 結合を持った化合物が、パラジウムやロジウム触媒の存在下で、種々の炭素間不飽和結合に効率的に付加することが分かった。(特許出願) この反応系では水素-リン結合の反応性は構造によって異なり、ピナコールから合成される 5 員環構造の水素化ホスホン酸エステルは特に高い反応性を示す。これを用いると、直鎖アルコールの水素化ホスホン酸エステルでは反応しない末端オレフィンや共役ジエン、アレン類への付加反応も進行する。(特許出願)

(d) ビスマス化合物の反応性

ビスマス化合物は消化器系の医薬として古くから用いられており、元素としての毒性はなく、資源としての存在量も少なくはない。従って、有用な反応性の開拓は意味がある。反応の解析を容易にするために Bi-C 結合を一つしか持たないビスマス化合物を合成し、低原子価錯体との反応を検討した結果、容易に結合開裂することを見出した。この知見に基づき、有機トリフラートやハロゲン化合物とのクロスカップリング反応を開発した。(特許出願)

本研究の過程で、一般の蛍光灯のもとでの同様な不均化を含む、ジスルフィド、ジセレニド又はジテルリドとジズブやジ鉛化合物からの、14 族元素のカルコゲニド生成反応を見出した。また、触媒量のホスフィンの存在下にジスタンナンと金属テルルの懸濁液を撹拌することによってジスタニルテルリド類が容易に得られる。この種の生成物は、熱分解により半導体に変換される。カルコゲナイド型半導体は、一般に対応するハロゲン化物とアルカリ金属化合物との脱塩反応で合成されているが、これに比べて本法は高収率かつクリーンである。(特許出願)

(e) ヘテロ元素カルボン酸誘導体

2 種のヘテロ元素からなる結合 E-E' の付加反応生成物を有機合成的に用いる場合、これらの元素をいずれ有機基に置換することとなる。従って E-C 結合が直接付加する反応は合成のショートパスとしてより好ましい。この点で、COOR や CONR² の付加は特に興味深い。この種の反応として、ロジウム触媒による末端アセチレンへのクロロギ酸エステルへの付加反応を始めとする一連の反応を見出した。(特許出願)

事後評価結果

(1) 研究成果の状況

田中チームは今まで蓄積のあった金属錯体に関する知見を展開して、C₄H₈O₂N 以外のヘテロ元素を積極的に化学式に取り組む研究で、世界で誰も扱ったことのない Te, Bi の有機化学等の基礎を築いた。数多くの成果があるが、特に重要な P と Si に関する成果を以下に挙げる。

(a) 有機リン化合物の合成

- L.B.Han, S.Shimada, M.Tanaka, J. Am. Chem. Soc., 119, 8133 (1997)
- L.B.Han, C.Q.Zhao, M. Tanaka, J. Am. Chem. Soc., 122, 5407 (2000)

- C.Q.Zhao, L.B.Han, M.Goto, M.Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 40, 1929 (2001)

有機リン化合物とオレフィン，アセチレン等の付加反応において，触媒によって位置選択性が変わること，有機リン化合物の種類によって反応性が変わること等がわかった．この反応の展開として含 P π 共役ポリマーの合成等が可能となり，企業との間で新規材料開発が進行している．

(b) Si-Si 結合

- I.El-Sayed, Y.Hatanaka, C.Muguruma, S.Shimada, M.Tanaka, N.Koga, M.Mikami, *J. Am. Chem. Soc.*, 121, 5095 (1999)
- I.El-Sayed, Y.Hatanaka, S.-y.Onozawa, M.Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.*, 123, 3597 (2001)

Si は一般に 4 配位であるが，ある条件下では 5 配位をとり，その構造歪による物性発現が期待される．今回比較的安定な結晶体として取り出すことに成功した．これを用いて構造歪による触媒能や電子材料へ応用が期待できる．

(2) 科学技術への貢献

このチームで扱ったヘテロ元素は非常に数多く，それだけ成果が総花的になった面もあるが，P の化学や Si の化学は従来のレベルを抜け出していて，国際的にも高い位置づけにある．特に P の化学は従来法よりも簡単で安全な合成方法であり，今後農薬中間体や難燃剤等へ応用が効くと考えられている．さらに含 P ポリマーは新規機能材料として価値が認められつつある．あと Bi や Te 等は有機物として精製したものを半導体等電子材料の原料として使用するルートが確立できれば面白い素材となる．

(3) その他の特記事項

田中正人氏は平成 13 年 10 月より，東京工業大学資源化学研教授として CREST の成果をもととする基礎化学を担うこととなった．（当面は産総研と兼務）新たな飛躍が期待される．

大分子糖蛋白質の極微細構造制御

中原 義昭 東海大学工学部 教授（平成 9 年 4 月～） 理化学研究所細胞制御化学研究室 客員主管研究員

田村 純一 鳥取大学教育地域科学部 助教授

研究内容及び成果

(1) 研究の基本構想と展開

本研究は分子量が従来の有機合成で扱う天然物より遙かに大きく，またその構造の複雑さゆえ合成分野

において未開拓であった糖タンパク質を取り扱う。真核生物ではタンパク質は大部分が糖鎖をもつ糖タンパク質として存在し、糖鎖にはタンパク質の構造維持のみならず認識シグナルとしての機能があると考えられている。糖タンパク質はホルモン、免疫グロブリン、サイトカイン、レクチンなど生命現象の重要な場面に登場する。血液型糖鎖抗原の例に見られるように生体内では厳密に糖鎖構造が認識されている。しかし糖鎖機能を分子レベルで明らかにするには、純粋な化合物としての糖タンパク質が欠かせない。

近年のバイオテクノロジーの発展で多くのタンパク質については遺伝子工学技術によって供給可能にできた。しかし翻訳後修飾によって生合成される糖タンパク質については、糖鎖構造をも含めて純粋な物質を任意に合成することを生物工学的技術に頼ることはほとんど不可能である。そこで本研究では化学合成法による糖タンパク質合成を提案した。この研究の目的は、従来別々に発展してきたタンパク質化学と糖鎖化学の技術を融合調和し糖タンパク質や類縁のプロテオグリカンを精密合成する方法を確立することである。プロテオグリカンに関する研究は鳥取大学教育地域科学部のグループが担当し、それ以外のテーマは理化学研究所グループと東海大学グループで共同して行った。

(2) 研究成果

(a) 糖ペプチド固相合成用コア2型O結合型糖鎖ビルディングブロックの合成

Tリンパ球の活性化や免疫不全疾患に伴ってT細胞表層タンパク質ロイコシアリン糖鎖の構造変化として現れるコア2型シアル酸含有6糖をもつセリンユニットの合成に初めて成功した。さらにコア2型糖ペプチド固相合成に展開するため類縁の4糖性ビルディングブロックの合成を行った。そしてN-トリクロロアセトアミド誘導体を用いることで効率のかつ立体選択的に β -グリコシドが形成された。

(b) シリルリンカーを利用した糖ペプチドチオエステル固相合成法の開発

糖ペプチド側鎖の水酸基を固相に固定するための新しいシリルエーテル型リンカーを開発し、いくつかの糖ペプチドを合成した。(特許出願) タンパク質の化学合成ではペプチドチオエステルが有効なシル化セグメントとして活用される。本研究ではシリルリンカーを用いることで糖ペプチドチオエステルのFmoc固相合成を可能とした。糖ペプチドチオエステルはフルオリドイオンまたは酸触媒で固相より切断される。

(c) ポリマーサポート上での糖鎖合成の効率化研究

糖鎖の迅速合成を目的として研究を行い、沈殿による精製が可能な高分子量ポリエチレングリコール、またはショートカラムでの精製が容易な低分子量ポリエチレングリコールを担体に用いる糖鎖合成法を開発してきた。合成糖鎖を効率的に担体から切断するためのニトロベンジル型リンカーを調製した。ポリエチレングリコール担体上でのオリゴ糖合成反応を簡便にモニタリングするためクロロアセチル基とパラニトロベンジルピリジンによる発色反応とMALDI-TOF MSを用いる新しい方法を開発した。クロロアセチル基を持った目的分子のみを釣り上げるためシステインを固定した樹脂を用いた新規な“capture and release”手法を考案した。

(d) プロテオグリカン分子の設計と合成

プロテオグリカンは、一般の糖たんぱく質とは異なり、コアたんぱく質と、その結合部分に位置する特異な4糖(結合領域4糖)を介して非還元末端側に延びる2糖繰り返し多糖によって構成される巨大分子である。結合領域4糖によるプロテオグリカンの3次元構造への影響や、生合成機構、また生化学的機

能への関与など研究課題となっている。そこで 3 糖セリグリシンを単位とするオリゴマー化を行い、3 糖糖鎖を 4 本有するヘキサデカペプチドを合成した。(特許出願) また、コンドロイチン硫酸の機能性の抽出と長鎖化を指向した、新規直鎖型コンドロイチン硫酸クラスターの合成を行った。後者は天然物と同様に糖転移酵素の受容体として活性であることが確認された。

(e) 生物活性糖蛋白質の合成

ガン細胞由来の EMMPRIN はガン転移機構の重要過程である *matrix metalloproteinases*(MMP) 産生促進因子でありそのイムノグロブリン様ドメイン I には N-結合型糖鎖が含まれる。Boc法によって合成した糖鎖ペプチドチオエステルを用い、セグメント縮合によって 61 アミノ酸からなる糖ペプチドを合成した。別途に合成したペプチドのみのサンプルは MMP2 産生に全く活性を示さないのに対しキトビオースが結合したものは顕著な活性を示した。小さな糖鎖で活性が示されたことは驚きであり、本研究チームがメインテーマとして掲げる「糖鎖の生物機能を分子レベルで研究」するための格好の実験システムを構築することができた。

事後評価結果

(1) 研究成果の状況

糖タンパク質の合成は糖鎖の機能解明に関し非常に重要だが、地味で困難な作業である。中原チームはその目標に挑戦し、プロジェクト後半にはモデル化合物作りに成功した。

糖鎖合成の方法論から機能物質の合成までの状況をいくつか示す。

(a) シリルリンカーを用いる固相合成法

- A.Ishii, H.Hojo, A.Kobayashi, K.Nakamura, Y.Nakahara, Y.Ito, Y.Nakahara, *Tetrahedron*, 56, 6235-6243 (2000)
- A.Ishii, H.Hojo, Y.Nakahara, Y.Ito, Y.Nakahara, *BioSci, Biotechnol. Biochem.*, 66, 225-232 (2002)

蛋白質の化学合成で用いられるペプチドチオエステル法を糖ペプチドチオエステルへ展開し、シリルリンカーを活用する固相合成法を編み出した。有用な糖タンパク質合成法の一つである。

(b) ポリマー担持での糖鎖合成

- S.Manabe, Y.Nakahara, Y.Ito, *Synlett*, 1241-1244 (2000)
- H.Ando, S.Manabe, Y.Nakahara, Y.Ito, *J. Am. Chem. Soc.*, 123, 3848-3849 (2001)

PEG 担体から糖鎖を容易に切り離すニトロベンジルリンカーを開発し、糖鎖合成を効率化するとともに、この反応のモニタリングを TOFMS で見る手法も考案した。この手法は応用範囲が広い。

(c) プロテオグリカン分子の設計

- J.Tamura, H.Urashima, K.Tsuchida, H.Kitagawa, K.Sugahara, *Carbohydr. Res.* 332, 41-51 (2001)

コンドロイチン硫酸の機能性の抽出と長鎖化を目指し、その一つに糖転移酵素の受容体として活性を示すものを合成できた。

(d) 生理活性糖タンパク質の合成

- H.Hojo, J.Watabe, Y.Nakahara, Y.Nakahara, Y.Ito, K.Nabeshima, B.P.Toole, *Tetrahedron Lett.*, 42, 3001-3004 (2001)

今まで培った方法を駆使し、モデル化合物として合成した 61 アミノ酸に 2 糖（キトビオース）をつけただけの糖ペプチドが生理活性を持つことを見出した。分子レベルでの糖鎖の生理機能を見る型が出来た。

(2) 科学技術への貢献

中原チームで開発したいくつかの糖タンパク質の合成手法は、非常に困難であるとされてきたこの分野の合成研究に一段と弾みがつくと考えられる。糖鎖の生理活性を解明するにはまだまだ先のことではあるが、今プロジェクト後半に見出されたモデル（(d)項参照）を一つの拠点に積み上げは可能と考えられる。糖タンパク質の合成は多様なものを一つずつ積み上げていくという本来地道な研究ではあるが、もう少しメリハリのきいたアピール法を準備されると良い。

完全フォトクロミック反応系の構築

入江 正浩 九州大学大学院工学研究院 教授

大須賀 篤弘 京都大学大学院理学研究科 教授(～平成 13年 10月)

板谷 明 京都工芸繊維大学遷移学部 教授

植草 秀裕 東京工業大学大学院理工学研究科 助教授(平成 13年 4月～)

研究内容及び成果

(1) 研究の基本構想と展開

化学反応を制御して新規な物質を創るのではなく、完全制御可能な可逆光化学反応系を構築し、それらを新規な光機能分子素子へ応用することを研究目標とした。

本プロジェクトでは、入江教授らが初めて合成・開発したフォトクロミックジアリールエテン分子群を対象に、その極限性能（高効率性：主反応量子収率=1，高選択性：副反応量子収率=0）の達成をめざした。フォトクロミック分子からなる分子材料は、分子一個の光応答が機能を支配するという特徴をもっており、従って分子一つ一つの光反応性を完全制御することが、そのまま材料の機能の制御につながる。

研究体制としては九大院工・入江正浩教授を研究代表者とし、京大院理・大須賀篤弘教授がポルフィリンとの連結によるスイッチ機能を、そして京都工繊大・板谷明教授らが光反応の動力学、特に結晶内での転位反応の解析を担当した。

ここで行った研究は大きく分類すると、以下のようなになる。

- 光反応の高効率化の達成への試み—ジアリールエテン分子の化学修飾，包接による固定，オリゴマー化による固定など
- 単結晶フォトクロミック反応と量子収率 1 の達成
- 表面モルフォロジーの光変化の発掘
- 分子内磁気相互作用の光制御
- 単一分子の光メモリーへの端緒

またこれとは別に大須賀教授らによって、ポルフィリンアレー，ポルフィリンテープ等も見出された。

これらの研究は一個の分子が機能発現を起こし、それを産業に応用することを可能とする途を拓いたことになる。

(2) 研究成果

(a) 光反応の高効率化の試み

ジアリールエテン分子そのものに様々の化学修飾をほどこすことを試みた。ジアリールエテンの開環体には、2つのコンフォメーションが共存し、その内のパラレルコンフォーマーは光反応性をもたない。この割合を減少させなければ、光反応効率は増大しない。嵩高い置換基を反応部位に導入することにより、パラレルコンフォメーションをとりにくくし、反応効率を増大させることができた。しかし、光反応量子収率は最大0.8程度までしか上昇しなかった。

また、ジアリールエテンをシクロデキストリンに包接させることにより、コンフォメーションを規制して、光反応の高効率化を計ったが、0.5程度が最大であった。その他オリゴマー化も行ったがいずれも目標には達しなかった。

(b) 単結晶フォトクロミズム

いくつかのジアリールエテンが単結晶状態においてもフォトクロミック反応することを見出した。そのX線構造解析を行った所、大部分のジアリールエテンが光反応性のアンチパラレルコンフォメーションで配置していることが判明した。このことは、結晶中では高い反応効率で光反応がすすむことを示唆している。事実、10種類のジアリールエテン単結晶の光反応量子収率を測定すると、反応点間距離が4.1Å以下の場合、1(100%)の値が得られた。完全光反応系が構築されたことになる。(特許出願)

(c) 表面モルフォロジーの光変化

単結晶において、構成単位である分子の分子体積が光反応により小さくなれば、そのことは結晶外形に影響を及ぼすと考えられる。結晶表面モルフォロジーの光変化を原子間力顕微鏡により測定したところ、約1nmのステップの光可逆形成が認められた。このナノメートルスケールの光変形は、ナノアクチュエーターへの応用が期待される。(Science誌掲載)

(d) 分子内磁気相互作用の光制御

ジアリールエテンは、光閉環、開環反応に伴って π -共役構造が変化する。両アリール基は、開環状態では π -共役は連結されていないが、閉環状態になると連結されるようになる。このことから、ジアリールエテンユニットは、 π -共役連結を結合(ON)、切断(OFF)するスイッチとして機能する。チオフェンアリール基の両端へスピンを導入し、分子内磁気相互作用を光制御することに成功した。(特許出願)

(e) 単一分子光メモリーの端緒

蛍光強度がフォトクロミック反応により大きく変化する分子を合成し、単一分子蛍光のフォトクロミック反応に伴うオン/オフ光スイッチの直接観測を試みた。その結果単一分子の蛍光のデジタルオン/オフ光スイッチが観測された。(Nature誌掲載)

(f) レーザーフォトリシス法による光反応機構の解析(板谷グループ)

ジアリールエテンの光閉環反応速度(光着色反応)は極端に速く、溶液中、結晶中いずれにおいても数ピコ秒以内に起こる。この高速性が、フォトクロミック反応に対して酸素消光効果がなく、また繰り返し

耐久性に優れている原因であると考えられる。

(g) 縮環ポルフィリンの開発 (大須賀グループ)

ポルフィリンがメゾーメゾ結合して多数個連結した「ポルフィリンアレー」、縮環結合した「ポルフィリンテープ」が合成できた。縮環することにより、吸収スペクトルは長波長化し、赤外領域にまで電子遷移レベルの下がることが認められた。(特許出願 数件)

事後評価結果

(1) 研究成果の状況

量子収率 1 (100%) を目指した入江教授らの研究は結晶フォトクロミズムとして花が開いた。以下、特徴的なものを示す。

(a) 単結晶フォトクロミズム

- S.Kobatake, T.Yamada, K.Uchida, N.Kato, M.Irie, J. Am. Chem. Soc., 121, 2380 (1999)

単結晶状態において、ジアリールエテンがフォトクロミック反応することを述べた最初の Full Paper 着色閉環体が、結晶格子中において規則正しく配列していることを、X 線構造解析及び偏光スペクトル解析から明らかにした。

(b) 表面モルフォロジーの変化

- M.Irie, S.Kobatake, M.Horiuchi, Science, 291, 1651 (2001)

結晶相における光反応で、表面においてステップが可逆的に生成した。ナノメートルスケールの変形はナノアクチュエーターへの応用が出来る。

(c) 単一分子フォトクロミズム

- M.Irie, T.Fukaminato, T.Sasaki, N.Tamai, T.Kawai, Nature, 420, 759 (2002)

フォトクロミック分子と蛍光性物質とをアダマンチルスペーサーで結合し、光照射することで蛍光の光スイッチが観測された。単一分子系においては初めての系である。

(d) フォトクロミズムの応用

いろいろな応用が考えられているが、一つの例を示す。

- S.Irie, T.Yamaguchi, H.Nakazumi, S.Kobatake, M.Irie, Bull. Chem. Soc. Jpn., 72, 1139 (1999)

ジチエニルエテン単結晶は、 γ 線などの高エネルギー放射線によっても着色することが見出された。この着色は、高感度でまた照射線量にたいして線形応答することから、カラー線量計へ応用可能であることが示唆された。

(2) 科学技術への貢献

このグループで目標としていた量子収率 1 (100%), そして光劣化しないという極限性能をもつフォトクロミック反応系を単結晶という場で構築することが出来た。またこの結晶は光照射により表面モルフォロジーをナノメートルレベルで可逆に変えるという機能を持っている。さらに分子一個でも機能発現出来て、それを計測等に应用することが、蛍光スイッチング等で証明できた。これらは日本発の材料として学問的にも産業的にも展開する礎となっており、すでに応用技術も出はじめている。

2002 年 9 月にドイツでジアリールエテン分子の研究者が一堂に会するシンポジウムが開かれたが、非常に好評であった。

(3) その他の特記事項

入江教授の研究は、従来は全く考えられなかった極めて高い性能のフォトクロミズムを示す一群の物質の発見創製とその機能に関する、日本発の素晴らしい研究である。最終報告会における講演は基礎的な研究から材料に至るまでの広範な内容が盛り込まれ、光化学関係の国際会議においても他を圧倒すると思われる。また研究の波及効果も極めて大きく、ノーベル賞受賞者の J.M. Lehn の研究室を始め、世界で十数カ国約 40 の研究室（企業も含む）が、この物質を使用して研究を進めている。この仕事のように純国産で、しかも海外でフォローしている研究について、我が国としての一層のサポートを期待したいものである。

超臨界流体を用いた反応の制御と新反応の開拓

梶本 興亜 京都大学大学院理学研究科 教授

中原 勝 京都大学化学研究所 教授

新田 友茂 大阪大学大学院基礎工学研究科 教授

永見 憲三 サントリー酒類研究所 部長

吉田 潤一 京都大学大学院工学研究科 教授(平成 12 年 4 月～)

研究内容及び成果

(1) 研究の基本構想と展開

超臨界流体は、臨界点直上の温度・圧力を持つ状態にある。臨界点では気液の相転移が消失し、液体と気体の双方の性質を併せ持った流体は、大きな密度揺らぎを示す。ここに溶質分子を入れると、引力によってその周囲に溶媒分子が集まり、密度増加を伴う大きな溶媒和（クラスタリングあるいは局所密度増大とも呼ばれる）が起こる。

超臨界流体は、化学反応のための新しい溶媒として注目されているが、反応分子に対する上述のような溶媒和が、化学反応の速度に大きく関係していることが分かってきた。本研究課題は、超臨界流体溶媒中の溶媒和構造を解明し、溶媒和の制御を通して化学反応をコントロールすることを目標とした。具体的には5つのグループ（京大院理・梶本興重教授を研究代表者とし、共同研究者として京大化研・中原勝教授、阪大院基礎工・新田友茂教授による基礎的検討グループ、及び京大院工・吉田潤一教授、サントリー基礎研・永見憲三部長らによる応用検討グループを配した）が互いに協力しながら、以下の4つの課題について取り組んだ。

- 超臨界流体の溶媒和構造の解明
- 超臨界流体の反応基礎過程
- 超臨界水中での化学反応
- 超臨界水研究用実験装置の開発

(2) 研究成果

(a) 超臨界流体の溶媒和構造の解明（梶本・中原グループ）

超臨界流体に溶解させた反応分子の周囲に溶媒分子がどのようにクラスターを作るかを、溶質及び溶媒流体を変えて、温度と密度の関数として解明することとし、高温の超臨界水と常温付近に臨界点を持つ CO_2 や CF_3H について比較した。具体的には *p*-ニトロアニリンを溶質の代表として、そのスペクトルシフトの温度・密度依存性を CF_3H と水で測定し比較した。その結果、常温超臨界流体の場合は溶媒-溶質間相互作用がクラスターの生成に重要な役割を果たすのに対して、超臨界水では溶媒-溶媒間の相互作用、言い換えれば、溶媒自体の臨界密度揺らぎが大きく寄与していることが判明し、溶媒和の起源についての典型例を示すことができた。

水の異常な特性の多くは水素結合に由来する。従って超臨界水の性質もまた、その温度密度条件において水素結合がどの程度残っているかに影響される。高温高圧 NMR を用いて超臨界水のプロトンの化学シフトを測定した結果、温度の上昇及び密度の減少に従って水素結合は弱くなるが、臨界点近傍でも通常の1/4の水素結合が残っていることが判明した。水素結合ネットワークの強さを知る上で、NMRの T2 緩和速度を用いて回転拡散を評価した結果、化学シフトによる水素結合の強さの傾向と非常によい一致が見られた。

(b) 超臨界流体中の基礎過程（梶本グループ）

超臨界流体中での溶媒和が反応に関する基礎過程にどのような影響を与えているかを検証した。超臨界流体中の溶質分子の特定の振動モードに振動エネルギーを与え、これがどのように分子内に分配され（分子内エネルギー再分配, IVR）、あるいは外界の溶媒分子に散逸（分子間エネルギー移動, VET）されていくかを、超高速レーザーシステムを用いて測定した。

超臨界流体中での分子間エネルギー移動の測定は、アズレン分子の蛍光スペクトルの経時変化によって追跡した。エネルギー散逸速度は、流体の密度増加とともに早くなるが、その増加の傾向は流体のバルク

密度ではなく、溶媒和数の変化を反映していることが判明した。

一方分子内のエネルギー再分配が外界の分子によって影響されるかについては超臨界流体 Xe 中での密度依存性を調べた結果、その IVR 速度が明らかに流体の密度に依存することが判明した。

(c) 超臨界水中の化学反応（梶本・中原・永見・吉田グループ）

超臨界水は水素結合が通常の水の 1/4 程度あり、まだかなりの極性を持った溶媒である。更に密度変化によってこの極性を調整することができることで、超臨界水中での多くの反応例が世界各国から報告されている。しかしながら、定量的で厳密な実験が非常に少ない。このプロジェクトでは、物理有機化学的視点に立って超臨界水中での反応を解析することを目標とした。

最初に取り上げた反応は、エステルの加水分解である。超臨界水がエステル結合を容易に切断することは分かっているが、その機構がイオニックであるかラジカル的であるか、 H^+ と OH^- あるいは H_2O のどれがイナーシアかについてはこれまで不明であった。反応速度の密度依存性を詳細に検討することによって、この反応が OH^- の触媒作用によって進行することが明らかになった。また、その密度依存性が、誘電率の変化を反映することも証明された。

超臨界水中での反応は一般にステンレス容器を用いてバッチ方式で行われることが多く、水中の残存酸素の影響や反応器の器壁効果を受けることが多い。このような効果を反応の本質と見誤る例も非常に多い。本研究では、水の溶存酸素を除くとともに、石英容器を反応器として用いることで、水自身の本質的な反応を追跡した。その成果の一つとして、超臨界のみ（無触媒）でエタノールから水素とアセトアルデヒドが生成する反応を見出した。（特許出願）

この反応のメカニズムとして、中性の水分子が触媒のような形で反応を助けていることが予想された。

(d) 超臨界水実験用装置の開発（梶本・中原グループ）

超臨界水の研究は、 400°C 、 300 気圧の水に耐える装置の開発が必須である。適切な装置が無いために超臨界水の詳細な研究が遅れているとも言える。本プロジェクトの重要な課題としてこのような実験装置の開発を挙げる事が出来る。

超臨界水の溶媒和構造などの実験のためには、UV スペクトルを測定するためのセルを必要とする。流通型で容易に超臨界水を生成できるコンパクトな装置の設計に成功し、通常の UV スペクトロメーターの測定室に取付た装置を完成させた。（特許出願）

超臨界水化学反応の実験において重要なことは、生成物の的確な同定と同時に、反応温度の確定である。「流通型高温高圧 NMR 装置」は超臨界水反応を調べるための究極の実験装置と言え、本プロジェクトの後半は、この装置の立ち上げに注力した。NMR 試料管の材質と形状の選択、フロー管と試料管の接合部、温度維持装置などの完成を待って、最終年度に装置を組み上げて、プロトンシグナルの観測に成功した。この装置は今後の超臨界水反応の研究に大きな力を発揮すると期待される。（特許出願）

事後評価結果

(1) 研究成果の状況

梶本グループの研究は、近年着目されてきた超臨界流体の基礎を研究したもので、梶本教授や共同研究者らの物理化学的基礎力と、特に網田氏の高圧実験技術によって今まで不明であった超臨界水の実態が明らかとなってきた。以下重要な成果について述べる。

(a) 超臨界流体中の溶媒和の機構や振動エネルギー移動の解明

- M.Matsubayashi, N.Nakao, M.Nakahara, *J. Chem. Phys.*, 114, 4107 (2001)

超臨界状態における水素結合の強さを NMR を用いて回転拡散で評価した。

- K.Sekiguchi, A.Shimajima, O.Kajimoto, *Chem. Phys. Lett.*, 356, 64 (2002)

分子内のエネルギー再分配について、超臨界 Xe 中での研究で密度依存することを見出した研究。国際的にも高い評価を得た。

(b) 超臨界流体中の反応の直接観測

- F.Amita, K.Okada, H.Oka, O.Kajimoto, *Rev. Sci. Instrum.*, 72, 3605 (2001)

流通型高温高圧 NMR プローブの開発（世界初）

(c) 超臨界水による H₂ ガスの製造

- T.Arita, K.Nakahara, K.Nagami, O.Kajimoto, *Tetrahedron. Lett.*, in press (2002)

無触媒でアルコールから H₂ ガスの生成を見た。水が触媒的に関与していることが計算からも裏づけられた。

(2) 科学技術への貢献

とかく現象が先行している超臨界流体の利用であるが、本研究によってその基礎化学が確立してきたことは応用サイドに大きな推進力を与えたことになる。また期中に開発された超臨界流体型 NMR 装置は、今後の化学反応解析に多いに役立つものである。

(3) その他の特記事項

特筆すべき事として、研究実施に加えて、CREST 支援の下に開かれた研究会や学会が大きな役割を果たし、日本及び世界の超臨界流体基礎研究の潮流を作ったことである。国内的には二度にわたる研究会を開催し国内の超臨界流体基礎研究を指向する殆どの研究者が集まって、活発な討論が行われた。国際的には、ハワイにおける超臨界基礎研究のシンポジウムと、京都における「Informal Meeting on the Fundamental Aspects of Supercritical Fluids」を開催し、今後の国際会議をリードする立場を確立した。

金属クラスター反応場の構築とクラスター触媒反応の開発

鈴木 寛治 東京工業大学大学院理工学研究科 教授

永島 英夫 九州大学機能物質科学研究所 教授

黒沢 英夫 大阪大学大学院工学研究科 教授(平成 10 年 4 月～)

碓屋 隆雄 東京工業大学大学院理工学研究科 教授

研究内容及び成果

(1) 研究の基本構想と展開

遷移金属錯体上では金属-基質間の電子移動を利用して有機基質を活性化し、結合を切断あるいは形成することが可能である。これまでに単核の遷移金属錯体を対象とする広範な研究を通じて、それぞれの金属固有の性質を活かした高効率かつ高選択的な有機合成反応が数多く開発され、すでにこれらの金属錯体を均一系触媒として用いる反応が工業プロセスとして実用化されている。これに対して遷移金属クラスターは、多点配位能や多電子移動能など単核遷移金属錯体には見られない機能を有しながら、これまで合成反応に用いられることがほとんどなかった。それは、一連のカルボニルクラスターを除いては遷移金属クラスターの合理的な合成法が確立されておらず、反応性に関する系統的な研究が展開されてこなかったためである。本研究では、まずクラスターに特有な多点配位と多電子移動の機能を最大限に発揮し、高い反応活性を示す遷移金属クラスター分子を設計し、その合理的な合成法を確立する。続いてその反応挙動の解析を通じて、従来の有機合成手法では達成することのできなかった新反応と高効率触媒プロセスの開発を目指す。

本プロジェクトは「クラスター触媒グループ」(九大機能研 永島英夫教授)、「クラスター精密合成グループ」(阪大院工 黒沢英夫教授)、「超臨界グループ」(東工大院理工 碓屋隆雄教授)の協力を得て推進された。

(2) 研究成果

(a) クラスターの多核化

クラスター反応場の構築に際して最も重要なことは、反応の全過程を通じて複数の金属が反応基質と相互作用できるようにクラスター分子を設計することである。ここでは、 C_5Me_5 基を補助配位子として持つポリヒドリドクラスターを標的化合物に選び、その合成法の開発、反応場の修飾、反応性の解析などについて系統的な研究を展開した。

クラスターの多核化に関しては、二核から五核までのルテニウムポリヒドリドクラスターの系統的かつ選択的合成法を開発した。補助配位子であるシクロペンタジエニル環上の置換基を変えることで反応場のサイズと電子状態をさまざまに変化させ、構造パラメータと電子的パラメータを比較することによって、多核化による反応場の大きさと基質との間の電子移動の能力がどのように変化するかを評価した。

(b) クラスタ反応場の電子状態制御

これまでに前例のない、クラスタ骨格にホウ素、窒素、リン、酸素、イオウなどをふくむヘテロ原子団を架橋配位子として導入し、架橋元素-遷移金属間結合の分極を利用して金属中心の電子密度を制御する方法を開発した。(特許出願)

これら一連のクラスタの酸化還元電位を比較するとともに計算化学的手法を用いて、電子状態変化を定量的に評価した。

(c) クラスタ反応場への異種金属の導入

異なる種類の遷移金属で構成されるクラスタ反応場には、金属の性質の違いに基づいて電子的な異性が生じるため、基質の取込段階や活性化段階における分子の配向選択性や反応の位置選択性の発現が期待される。異種金属から成るクラスタの系統的かつ合理的合成に関する研究は非常に少なく、ポリヒドリドクラスタに限れば先行研究はほとんどない。ここでは単核のヒドリド錯体あるいはハロゲン化錯体を出発原料に用い、2種類の単核錯体を組み合わせることでヘテロ金属二核錯体を、単核錯体と二核錯体の組み合わせでヘテロ金属三核錯体を選択的に合成する方法を開発した。この合成法は周期表中の4族から9族までの遷移金属に対して幅広く適用できる汎用性の高い手法である(特許出願)。これらは等核クラスタとは違った反応性を示すことが確認された。

(d) クラスタ反応場での新反応

(i) アルカンの C-C 結合の活性化

三核ルテニウムポリヒドリドクラスタ上でのアルカンの C-H 及び C-C 結合の活性化(切断)について、直鎖アルカン、分岐アルカン、環状アルカンとの反応を詳細に検討した。その結果(1)アルカンは CaMe_5 基との立体的な反発を避けるように、立体的に込み合っていない末端から反応場に取り込まれ、(2) σ -錯体を経由する非ラジカル的な機構で C-H および C-C 結合の切断が起こる、ことを明らかにした。

(ii) その他の反応

金属クラスタによる基質の活性化に関してはこの他に、オレフィンの C=C 結合の切断、加熱あるいは酸化・還元による配位有機基質の炭素骨格転位反応、チオフェンからの脱硫、ヒドラジンの N-N 結合切断などについても検討した。(特許出願)

(e) クラスタ触媒反応の開発(永島グループ)

共役 π 系架橋配位子をもつ二核および三核ルテニウムクラスタやヘテロ共役系をもつアミジナートを架橋配位子とする配位不飽和ルテニウムクラスタなどを合成し、それらクラスタの触媒としての応用を探索した。その結果、共役 π 系架橋配位子を持つ三核ルテニウムクラスタとヒドロシランの反応で生ずるヒドリドシリル錯体を活性種とする

- 環状エーテルの開環重合(特許出願)、
- 環状シロキサンの開環重合(特許出願)、
- ビニルエーテルの付加重合(特許出願)

を実現した。

(e) 金属クラスタの精密合成と反応(黒沢グループ)

精緻な分子設計に基づく合成研究から、ポリエンを架橋配位子とする10族遷移金属を含む一連の一次元

クラスター錯体の合成を達成した。(特許出願) これらは新しい光化学特性を有する機能材料に結びつく。

(f) 超臨界流体を用いる分子触媒反応 (碓屋グループ)

超臨界流体とクラスター触媒の融合を視野に入れ、超臨界流体中における触媒と基質の相互作用の解明に取り組み、高温・高圧条件仕様のセルを備えた超臨界流体 NMR を開発し (特許出願)、超臨界流体中におけるパラジウム及びルテニウム錯体の挙動を追跡した。その結果超臨界二酸化炭素中でのパラジウム触媒によるハロゲン化アールのカルボニル化とルテニウム触媒を用いるカルバミン酸とアセチレン類の付加反応を開発した。(特許出願)

事後評価結果

(1) 研究成果の状況

鈴木グループでは従来の単核錯体では見られない新しい機能を求めて、複核錯体 (クラスター) を開発することで、その合成法と基礎反応特性、及び分子設計を応用するいくつかのクラスター反応を世界に先駆け生み出した。

(a) クラスター分子の設計

- Y.Ohki, H.Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, 41, 2994 (2002)

多核クラスターの効率的合成法を開発した。

- T.Shima, J.Ito, H.Suzuki, *Organometallics*, 20, 2654 (2001)

異種金属 (Ru+X) クラスターの効率的合成法である。

- R.Okamura, K.Tada, K.Matsubara, M.Ohshima, H.Suzuki, *Organometallics*, 20, 4772 (2001)

クラスター中に B, N, O, P 等の典型元素を導入する方法の開発。電子密度を制御できる。

(b) クラスター反応場での反応特性

- T.Takeuchi, A.Inagaki, H.Suzuki, *JACS*, 123 (1) 762 (2001)

クラスター反応場ではアルカン、アルケン等の C-C 結合の選択的切断等の新反応が起こる。

これの応用でオレフィン、ニトリル類の高活性水素化等の可能性が出た。

(c) 共役 π 系クラスター触媒の開発 (永島グループ)

永島グループでは架橋配位子のハプティシティ変化を利用したクラスター触媒活性種の発生に取り組み、数種の触媒反応を編み出した。

- H.Nagashima, A.Suzuki, T.Iura, K.Ryu, K.Matsubara, *Organometallics*, 19, 3579 (2000)

- H.Kondo, K.Matsubara, H.Nagashima, *JACS*, 124, 534 (2002)

π 系架橋配位子を持つ Ru クラスターを合成し、環状エーテル、シロキサン等の開環重合を実現した。

(2) 科学技術への貢献

鈴木グループの研究は世界に例の少ない遷移金属クラスターを合成し、その反応特性を知ることに卓越する成果を出したものの、目標の一つであった触媒反応の開発には、共同研究者らが独自の設計思想に基づくクラスターを使つての研究成果であり、鈴木チームからのブレークスルーがなかった。クラスターは一つの錯体分子の中で性質のちがう原子より構成することが出来るので、工業化学的にも新しい提案が待

たれている。今後の展開に期待する。

超天然物の反応制御と分子設計

平間 正博 東北大学大学院理学研究科 教授

秋山 公男 東北大学多元物質科学研究所 助教授

後藤 順一 東北大学医学部 教授

佐竹 真幸 東北大学大学院生命科学研究科 助教授

田中 俊之 筑波大学応用生物化学系 助教授

藤井 郁雄 生物分子工学研究所 主席研究員(平成 14 年 4 月～)

研究内容及び成果

(1) 研究の基本構想と展開

21 世紀の有機化学は、自然や生命の仕組みを、分子を基礎にした分子集合体の科学として総合的に理解する方向に向かうことは間違いない。本研究は、精密化・高速化された有機合成化学を機軸に、物理有機化学、コンピュータート、分子生物学、構造生物学の進歩を併せて、糖蛋白複合体に焦点を置き、その三次元構造と機能発現の反応原理を解明する。そして、原子レベルの反応制御によって、天然物の機能を超える次世代の機能性分子や蛋白複合系超天然物の合理的分子設計を目指した。

当初の主要な研究項目は次の 5 項目であった。

- 4-ピラジカル活性種を安定化する蛋白質複合系の原理とデザイン (抗がん剤モデル)
- 新しい集積型ポリ-1,4-ピラジカルの設計と反応制御
- 神経毒ポリエーテルのイオンチャネル阻害の原理と修復
- 人工ハプテンによるシガトキシン特異的抗体の創出
- 少量海産生理活性分子, 骨粗鬆薬ノルゾアントミンおよび抗ガン剤ハロモン等の大量合成法の開発

研究体制は、平間グループが中心となって合成研究等を推進した。抗生物質(C1027)の蛋白質複合体の NMR による三次元構造の解析は筑波大学田中グループ、その常磁性種の ESR 研究は東北大学多元研秋山グループ、蛋白質複合型抗癌抗生物質の改変は東北大学医学部の富岡・水柿・後藤グループ、シガトキシン合成中間体の毒性評価は東北大学農学研究科佐竹グループ、抗シガトキシン抗体の調製は東北大学医学部の富岡・水柿・後藤グループ及び生物分子工学研の藤井グループとの共同研究である。

(2) 研究成果

(a) タンパク質複合型抗癌抗生物質 C1027 の三次元構造解析と分解安定化機構解明

タンパク質複合型抗癌抗生物質 C1027 は、DNA 切断活性を示す非常に不安定なエンジクロモフォアと、これを特異的に結合して安定化するアポタンパク質から構成されている。アポタンパク質が、単独では急速に芳香環化するクロモフォアを、どのように結合し安定化するかという問題は、蛋白質による低分子認識と運搬(DDS)の観点から非常に重要である。そこで、C1027アポタンパク質と芳香環化クロモフォアから成る複合体の三次元 NMR 構造を決定した。クロモフォア結合ポケット中心部における疎水性相互作用と辺縁部における静電的相互作用が、アポタンパク質によるクロモフォアの特異的結合を決めている。しかも、p-ベンザインビラジカルが周辺のアポタンパク質から水素を引き抜きにくい立体構造になっている。すなわち、アポタンパク質によるクロモフォアの安定化作用は、主に速度論的な反応性低下に由来することを明らかにした。

(b) 天然抗生物質 C1027 に ESR 観測される常磁性種の解析

C1027 には、ESR シグナルが定常的に、4 年後でも観測された。二次元ニューテーション FTESR などを詳細に解析した結果、このスペクトルは、三重項を含む少なくとも 3 種以上のラジカル種に由来することが分かった。この三重項種は、種々の解析の結果、ペプチドのグリシニルパーオキシラジカルとフェニルラジカルとのラジカル対に由来する可能性が高いと推定され、ゆっくりと分解するメカニズムが見えてきた。

(c) 遺伝子工学による重水素化アポタンパク質の作成とクロモフォア再構成による新しい超タンパク質複合系の構築

C1027 のクロモフォアはアポタンパク質によって安定化されているが、少しずつアポタンパク質と反応して自己分解することが判明した。そこで Gly96 のメチレンを重水素に置換することで DDS キャリヤータンパク質として改良することを目的にアポタンパク質を合成した。複合体中のクロモフォアの寿命を測定すると、天然物よりそれぞれ約 5 倍寿命が長いことが明らかになり、キャリヤータンパク質として、天然物より優れた人工 C1027 (超タンパク質複合体) を創製することに成功した。

(d) シガトキシン CTX3C の全合成

毎年 2 万人以上の人々が中毒する世界最大の海産物食中毒シガテラ中毒の原因毒素シガトキシンは、5,6,7,8 および 9 員環エーテルが 13 個梯子状に連結した、不斉炭素が 30 個を超える、分子長が 3nm 以上のいも虫状巨大分子である。電位依存性ナトリウムチャンネルに作用する猛毒性と複雑な構造に興味をもたれ、世界中の合成化学者が全合成に挑戦して来た。紆余曲折があったが、本プロジェクトで 2001 年世界に先駆けてシガトキシン CTX3C の全合成に成功した。成功の鍵は、戦術としては 1992 年に Grubbs によって開発されたオレフィン閉環メタセシス反応を用いて中員環エーテルを短工程で合成したこと、そして戦略的には 13 個のポリエーテル環の組み立て方として、2 個のセグメントを連結する際に間に 2 つの環を作りながら組み上げていく方法を工夫したことである (特許出願)。その後保護基をベンジル基よりナフチルメチル(NAP)基に変えることで分解が抑制され、2002 年春には天然物の量を凌駕する 1 ミリグラムの CTX3C を化学合成することに成功した。(特許出願) その後も更に合成経路の改良が進んでいる。

(e) シガトキシン CTX3C のモノクローナル抗体の作成及び高感度サンドイッチ ELISA 分析法の開発

シガトキシンを含む魚を簡便確実に検定してシガテラ中毒を予防するために、抗シガトキシンモノクローナル抗体を用いた免疫学的分析法の開発が望まれている。ここでは、化学合成したシガトキシン CTX3C の部分構造をハプテンとして抗体を作るアプローチを検討した結果、五環性フラグメント（ABCDE 環部および IJKLM 環部）をハプテンとして毒素本体に高い親和性を示すモノクローナル抗体、10C9 および 3D11 が得られた。これらは、構造が類似した他のポリエーテル海産毒、ブレベトキシン類、オカダ酸、マイトトキシン等にはほとんど結合しない。よってこの抗体 10C9 および 3D11 を用いて、CTX3C を特異的かつ高感度（1ppb レベル）で検出できるサンドイッチ免疫アッセイ法が開発できた。（特許出願）

事後評価結果

(1) 研究成果の状況

平間教授の率いるこのグループは CREST 期間中に 2 つの大きな成果を出した。一つはエンジイン環構造を持つ抗腫瘍性タンパク質 C1027 の構造と機能に関する研究、もう一つは海洋性毒物質シガトキシンの全合成達成とそれをもとにした免疫検定法の開発である。いずれも国際的に高い評価を得た。

(a) C1027 の構造と機能解析

- M.Hirama, K.Akiyama, T.Tanaka, T.Noda, K.Iida, I.Sato, R.Hanaishi, S.Fukuda, M.Ishiguro, T.Otani, J. E. Leet, JACS, 122, 720 (2000)

ESR に観測されるラジカルの根元を 3 次元立体構造より解明し、タンパク質の切断との関係を把握した。抗生物質の自己劣化を防止する方法等を示唆している。

(b) シガトキシンの全合成

- M.Hirama, T.Oishi, Y.Uehara, M.Inoue, M.Maruyama, H.Oguri, M.Satake, Science, 29 (1) 904 (2001)
- 平間正博, 大石徹, 現代化学 4月号, 55 (2002)

ひとつの分子に 30 以上の不斉炭素を有する長さ 3nm もあるシガトキシンを世界で初めて全合成した。

- M.Inoue, H.Uehara, M.Maruyama, M.Hirama, Organic Lett., in press

全合成の過程で保護基の変更によって合成率が向上した。

(c) モノクローナル抗体の作成

- H.Oguri, M.Hirama, T.Tsumuraya, I.Fujii, M.maruyama, H.Uehara, Y.Nagumo, submitted.

シガトキシンの部分構造をハプテンとする抗体生産を検討し、シガトキシンのみを認識する抗体の作成に成功した。これにより毒素の簡易チェックの途が拓かれた。

(2) 科学技術への貢献

平間チームから得られた成果は単なる実験有機合成だけでなく、有機物理化学、構造化学、計算化学等からのアプローチがあって、天然物の機能解明にまで達している。それだけにそれらの成果は今後の超天

然物設計の指針ともなるし、またシガトキシンに関しては免疫診断による中毒予防等の実用価値も見えてきた。さらに神経毒の原理解明にも一翼を担うことも可能であり期待は大きい。

(3) その他の特記事項

平間教授は以上の成果をもとに戦略的創造研究推進事業の一環として CREST の継続研究課題 (SORST) として採択された。今後も天然物の機能解明に基づく新しい材料の開発に挑戦してもらいたい。

遷移金属を活用した自己組織性精密分子システム

藤田 誠 東京大学大学院工学系研究科 教授
山口 健太郎 千葉大学分析センター 助教授
芳賀 正明 中央大学理工学部 教授

研究内容及び成果

(1) 研究の基本構想と展開

自然界（生体系）における物質構築は主に酵素反応と自己組織性でなりたっており、前者が「原子と原子をつなぐ」手法であるのに対し、後者は「分子と分子をつなぐ」手法として捉えることができる。自然界ではこの両者の手法が対等に使われ、究極的物質—生命体—がつくられる一トリわけ、生体機能の発現にはナノ領域における分子レベルの精密な自己組織化が重要な役割を担っている。このような生命体の巧妙なしくみに対し、前世紀の化学ではもっぱら合成化学を基盤として前者の方法論のみが開拓されてきた。本研究では、人工系での自己組織化を次世代の分子・物質科学としてとらえ、生物のものづくりに近づく体系化を目指した。すなわち、自己組織化のしくみを人工系にとり入れ、精密設計された小分子が配位結合を駆動力としてナノ領域で自己組織化し、生体分子に匹敵する機能を発現する「自己組織化分子システム」を創出することである。そして得られた構造や内部空間における特異現象、物質変換の検討や巨大分子のカプセル化・輸送・放出等、これまで生体系でないと無理だと見なされてきた高次機能を分子の自己組織化により発現させることをねらった。

本研究は、東大・藤田グループが中心となり、千葉大分析センター・山口グループ、中央大・芳賀グループとともに進めた。山口グループは、本研究において、ここで取り扱う金属錯体からさまざまな水素結合会合体にいたるまで、弱い結合による分子集合体の構造解析に絶大なる威力を発揮する「低温スプレー質量分析」を開発し、本研究の推進に大きく貢献した。

(2) 研究成果

(a) インターロック化合物の自己集合

分子が空間を介して連結する可逆カテナン化は自己組織化手法の試金石である。まず、Pd(II)で結合した単環分子が水中で二重らせん的に自己を組織し、[2] カテナンへと二量化する新しい系を設計した。金属上に光学活性体を添加すると、カテナン化したときのみ二重らせん構造に基づく分子不斉（誘起 CD）が可逆的に観測される。また、Pd(II)単環分子と Pt(II)単環分子からなる交差カテナンの自己集合にも成功した。このような可逆なカテナン化は環状分子に水を加えるだけで進行するため、新しい高分子材料とその構築方法として期待することができる。

(b) 動的集合体

分子集合に関する研究では、これまで熱力学的な最安定構造が一義的に生成する系が扱われてきた。熱力学平衡下で多成分混合物が生じる系も、外部の情報や刺激に対応して平衡組成を任意の成分に寄せることができるなら、混合物は必要な時に好きな成分を取り出すことができる「動的分子集合体」と呼ぶことができる。これまでに、骨格変換を伴いながら、異なる三次元かご構造が基質の形状にあわせて高い選択性で作り分けられる系を達成した。この系に未知のゲストを添加すると、未知ゲストを認識する宿主構造がゲストに誘起され有利に自己集合する。この時の変化を NMR 差スペクトルで読み出すことにより、選択された宿主の構造を逆に検索することができる。いいかえれば一種の免疫系システムを人工系で設計したことになる。

(c) 中空構造体の自己組織化

三次元的に閉じた化合物で最も興味を持たれるのは、密閉された空間を持つカプセル化合物である。（特許出願）正三角形パネル状配位子と Pd(II)錯体の反応により、正三角形分子の各辺が連結し、正三角形6枚を金属イオン18個で張り合わせた六面体のカプセル構造の構築に成功した。このカプセルは大きさが約30Åに到達し、通常の有機分子を複数個内部に取り込む十分な容積を持っている。このカプセルの内側には、若干の構造修飾を施すことで、CB₁₄などの中性ゲスト分子を可逆的に取り込むことにも成功した。

(d) 配位結合ナノチューブの自己集合

チューブ状の化合物は、イオンチャンネルに代表される物質輸送や、形状選択的な物質変換等の機能性材料として注目を集めている。そこで分子パネリングの概念の拡張により、短冊状の配位子を4枚張り合わせることで配位結合ナノチューブを構築した。（特許出願）この際、配位子の設計によって組み上がるチューブ錯体の構造を精密に制御することもできる。（特許出願）

(e) 三次元球状錯体の定量的自己集合

二価パラジウムと三座配位子からの自己集合により、直径約15Åの球状構造が定量的に生成することをみいだした。（特許出願）CSI-MS測定からM_nL₃組成をもつ分子量約4千の構造体が自己集合していることが示唆された。また、X線結晶構造解析により、この自己集合体は球状の構造であることが明らかとなった。

(f) かご状錯体中での特異的反応

このような自己集合性錯体の空孔内で、さまざまな特異的変換を行った。まず、ケージ状錯体の空孔内でDiels-Alder反応が加速されることを見出した。例えば、ナフトキノンとイソプレンのDiels-Alder反応

では、初速度が 113 倍も加速されることがわかった。さらに、触媒量の Pd(en)(ONO)₂ を添加すると空孔内でスチレンのワッカー型酸化反応が進行し、アセトフェノンが生成することを見出した。(特許出願)

かご状錯体内に取り込まれた複数のゲスト分子は互いに近接し、(=濃縮効果)、さらに空孔の形状に応じてその配向が規制されることから、分子間での高効率・高選択的な光反応が起こることもわかった。

(g) CSI-MS の開発 (山口グループ)

溶液の質量分析法の一つとしてコールドスプレーイオン化質量分析法(CSI-MS:ColdSpray Ionization Mass Spectrometry)を開発した。(特許出願) この手法は低温に冷却したスプレーを用いて極めてソフトに溶液中で生成したイオンを検出することができる。

CSI-MS 開発は当初様々な有機金属錯体を中心とする超分子化合物の構造解析を目的として開始された。これまでに CSI-MS により種々の溶液中での動的過程を含めた自己組織化金属錯体の構造解析に成功している。この手法を用いて生体を構成する基本的な分子であるアミノ酸、糖、核酸、脂質について溶液構造を解析した。CSI-MS は DNA や RNA の解析にも応用可能であり、様々な興味ある溶液動態に関する知見を得ることができた。

また、ミスマッチを多く含む不安定なデュプレックスについても溶液構造を観測できることがわかった。これによって神秘的な DNA 分子の造型を様々な条件で観測できるようになった。

このように CSI-MS は従来の手法では観測できなかった弱い相互作用に基づく分子系の溶媒和等により安定化している溶液構造を直接検出できることが示された。(特許出願)

事後評価結果

(1) 研究成果の状況

藤田教授らの研究は遷移金属を利用して一連の中空構造体を自己組織的に形成する現象の発見から、それを様々な形へと発展させた点で国際的にも一級の仕事である。(論文のサイテーションも非常に多い) 以下 CREST での主な成果を示す。

(a) 分子パネリング

- M.Fujita, Structure and Bonding Molecular Self-Assembly Organic Versus Inorganic Approaches Ed., Springer, Berlin (2000)

成分としてパネル状の分子を設計し、これを張り合わせることで巨大な多面体構造を自己集合させることに成功した。また、長方形のパネルも設計し、巨大な箱型構造を自己集合させた。これらは巨大な分子空間をもち、さまざまな特異反応や特異物性を引き出すことができる。

(b) カテナン合成

- A.Hori, K.Akasaka, K.Biradha, S.Sakamoto, K.Yamaguchi, M.Fujita, Angew, Chem., Int. Ed., 41, 3269 (2002)

分子が鎖状に結ばれるカテナン(従来の有機化学的手法では合成困難な)を自己組織的に合成した。高分子も可能で、新しい分子設計手法となりうる。

(c) ナノチューブ合成

- M.Aoyagi, S.TaShiro, M.Tomonaga, K.Biradha, M.Fujita, *Chem. Commun.*, 2036 (2002)

短冊状の配位子を4枚張り合わせることで、ナノチューブが合成できた。形状選択的な物質変換等に応用可能。

(d) かご状錯体を用いる新触媒反応

閉じた空間を持つカプセル化合物を利用するさまざまな反応が研究された。その一例を示す。

- H.Ito, T.Kusukawa, M.Fujita, *Chem. Lett.*, 598 (2000)

助触媒を加えることなく、スチレンのワッカー型酸化反応でアセトフェノンが高選択的に起きることがわかった。

(e) CSI-MSの開発

このグループの特筆すべき成果として、千葉大山口助教授らによるコールドスプレーイオン化質量分析計の開発が挙げられる。当初は高分子量金属錯体の同定に利用されていたが、水溶液中の材料でも分析出来る方法が開発され、蛋白質やDNA等バイオ材料の解析にも適用できることとなった。

- S.Sakamoto, M.Fujita, K.Kim, K.Yamaguchi, *Tetrahedron*, 56, 955 (2000)
- S.Sakamoto, K.Yamaguchi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, in press

(2) 科学技術への貢献

藤田教授らの研究は遷移金属の配位結合性を活用した分子設計（分子パネリング）で世界を大きくリードし、各方面から注目されている。CREST期間中でもいくつかの端緒が見られるが、これら組織体の持っている機能を有効に生かす研究が実れば産業界に迎えられる素地はある。また山口助教授のCSI-MSは市販される段階にあり、今後高分子錯体はもちろん、糖・蛋白の解析やDNAの挙動追跡等に威力を発揮すると思われる。

(3) その他の特記事項

藤田教授はこれらCRESTの成果をもとに新たに、戦略的創造研究推進事業「医療に向けた自己組織化学の分子配列制御による機能性材料システムの創製」領域(研究総括: 茅幸二)の研究代表者に採択された。新たな展開を大いに期待したい。

生体分子解析用金属錯体プローブの開発

松本 和子 早稲田大学理工学部 教授
木村 博子 順天堂大学医学部 講師

中村 聡 東京工業大学生命理工学研究科 教授
長野 哲雄 東京大学大学院薬学系研究科 教授
田代 啓 京都大学遺伝子実験施設 助教授(平成 12 年 10 月～)

研究内容及び成果

(1) 研究の基本構想と展開

バイオテクノロジーの分野では極微量の生体物質を定量する方法がまたれている。本研究では希土類蛍光錯体ラベルの開発を中心として以下のような診断項目につき研究をすすめ、従来のあらゆるバイオテクノロジーや物理化学的分析法の感度を 1 桁から 4 桁も飛躍的に向上させることを目標とした。本法の原理は、希土類蛍光錯体が数百ミリ秒以上の長い蛍光寿命を持つことを利用し時間分析蛍光測定を行うと、容器材質や共存物からバックグラウンド蛍光を効率よく除去できるため、高い S/N 比が得られるということに基づいている。

従来バイオテクノロジーの分野では有機蛍光色素がラベルとして使われてきたが、本プロジェクトではこれに置き換わるさらなる高感度化システムについて、希土類蛍光ラベルを用い、1) イムノアッセイへの応用、2) 超高感度 HPLC システムの開発、3) DNA ハイブリダイゼーションの FRET 検出、4) 核酸のキャピラリー電気泳動分析システムの開発、等の研究を行った。またこれとは別に、NO 検出用や亜鉛イオン検出用の有機蛍光プローブを開発した。

本研究は早大理工学部の松本和子教授をリーダーとして、早大で開発された希土類蛍光錯体のラベル剤を免疫分析法に応用し、これを用いてエイズ発症のメカニズムと SDF-1 蛋白質の関係を研究している京大遺伝子治療実験施設の田代啓グループ、本免疫分析法を診断に役立つようサイトカイン、コラーゲン等の分析法を開発する順天堂大医学部木村博子グループ、同様に免疫分析法を開発する東工大生命理工中村聡グループ、希土類ではないが有機の蛍光プローブを開発している東大薬学部長野哲雄グループで構成した。

(2) 研究成果

(a) 超高感度・多成分同時イムノアッセイ法

強い蛍光を持ち、タンパク質に共有結合でラベルできる Eu 錯体の配位子として β -ジケトン型の配位子 BHHCT を開発した。この Eu 錯体は蛍光収率 0.4 という強い蛍光を示し、クロロスルホニル基で容易にタンパク質のアミノ基に結合できる。BSA (牛血清アルブミン) をラベルした場合、従来の有機色素である FITC (フルオレセイン) をラベルした場合と比較して約 4 桁検出限界が向上した。また、血清 α -フェトブロテイン (AFP) のイムノアッセイでは検出限界 0.0041 pg/ml を記録し、約 4 桁の向上を示した。(特許出願)

(i) エイズ発症メカニズムの研究

このような高感度技術の応用として、共同研究者の京大医・田代らのグループでエイズ発症に関係あるとされる血清蛋白 SDF-1 を世界で初めて測定し、健康者で 0.1-1.5 ng/ml, HIV 感染者で 1-10 ng/ml と両者に明白な濃度分布の違いがあることを明らかにした。(特許出願) SDF-1 の作用から、本測定法がエイズの発症メカニズムの解明やエイズ診断のための方法として有効であることが判明した。

(ii) マウス尿中 IV 型コラーゲンの微量測定法

糖尿病性腎症や IgA 腎症に代表される腎疾患の病勢を反映するマーカーはいくつか存在するが、中でも重要な IV 型コラーゲンを少量の検体量で、かつ、高感度に測定しうる系は存在していない。そこで BHHCT-Eu³⁺を用いた時間分解蛍光イムノアッセイを、マウス体液中の様々な微量物質の測定に利用してみた。その結果、糖尿病発症マウスにおいて顕著でかつ有意な尿中 IV 型コラーゲンの増加を認めた。これは人の生理作用に近いとされるマウスを用いた腎疾患の研究を可能にする点で、極めて意義深い。

(b) 時間分解蛍光検出による超高感度 HPLC の開発

希土類ラベル剤を用い、キセノンランプを光源とする紫外光励起、可視光検出の時間分解蛍光検出器を開発し、HPLCへ応用した。(特許出願) 内分泌攪乱物質であるβ-エストラジオールとその関連物質であるエストロン、エチニルエストラジオール、エストリオールを分析したところ検出限界はそれぞれ0.65ng/mlとなった。これはLC/MSやLC/MS/MSよりも高感度であり、本システムの検出能力の高さが明らかとなった。実用的にも有効で、アミノ酸類の分析にも利用できる。

(c) DNA ハイブリダイゼーションの FRET 検出

このような金属錯体でも有機色素と同様に FRET (蛍光共鳴エネルギー移動) が観測されるかどうかについて、DNA ハイブリダイゼーション検出システムを構築したところ、FRET によるハイブリダイゼーションが検出された。(特許出願) 有機の色素は通常数 n から数十 n 秒の蛍光寿命であるが、このシステムではエネルギーアクセプターの Cy3 や Cy5 (いずれも有機色素) の寿命が数十 μ 秒に延びるという現象を見出した。

(d) 核酸のキャピラリー電気泳動分析とシーケンサーへの応用

DNA シーケンサーの解析にはキャピラリー電気泳動法が良いが、希土類錯体である故に電気泳動の際に金属が抜け出しやすくなる。そのため、キレート力の極めて強い配位子を必要とした。また、励起光源にレーザーを用いる場合、YAG レーザーだと蛍光が弱い。最近これらの条件をクリアーしキャピラリー電気泳動で使用できるめどが立った。(特許出願) これらのラベル剤は熱にも強く、PCR 反応に耐える。現在 20mer から 30mer 程度の核酸の分離がほぼできるようになっている。

事後評価結果

(1) 研究成果の状況

松本チームの CREST 期間中の成果は、従来法の 104 倍以上の感度が期待できる希土類蛍光錯体を用い、バイオ関連物質の検出法を種々開発したことである。

以下主なものを挙げる。

(a) イムノアッセイとしての応用

- K.Matsumoto, Y.TSukahara, T.Umehara, K.Tsunoda, H.Kume, S.Kawasaki, J.Tadano, T.Matsuya, J. Chromatogr., B77 (1) 35 (2002)

Eu 蛍光キレート剤を用い、液クロ法によって内分泌攪乱物質であるエストロゲン類を高感度で分離・分

析する方法を開発した。

- J.Yuan, G.Wang, K.Majima, K.Matsumoto, Anal. Chem, 7 (1) 869 (2001)

新規テルビウム蛍光ラベル剤 BPTA-Tb³⁺を合成した。この錯体は量子収率が 1.00 近くあり、また蛍光寿命も 2.68mS と非常に長い。

- M.Inagaki, J.Yuan, K.Matsumoto, S.Herrmann, I.Iwamoto, T.Nakamura, S. Matsushita, T.Kimura, T.Honjo, K.TaShiro, AIDS Research and Human Retroviruses, 17, 587 (2001)

これまで測定不可能であったヒト血清中の SDF-1 測定系を樹立して、SDF-1 タンパクが HIV 感染症進行に役割を果たし得ることを示唆する貴重なデータを得た。

(b) DNA ハイブリダイゼーション検出システム

- S.Sueda, J.Yuan, K.Matsumoto, Bioconjugate Chem, 11, 827 (2000)

有機色素等で DNA 分析に使われる蛍光共鳴エネルギー移動法を、本希土類蛍光錯体で確かめるため、DNA ハイブリダイゼーション検出システムを考案したところ、従来よりはるかに長寿命の蛍光観測が出来た。

(2) 科学技術への貢献

松本教授らが開発した希土類錯体蛍光ラベル化剤は免疫分析、HPLC、ハイブリダイゼーションアッセイ等で応用できる域に近づいている。ただし、バイオへの応用という観点では対象ターゲット（たとえば糖、蛋白質、DNA または薬剤等）によっても、対象物が置かれている環境（たとえば血液中）によっても、さらに検出システム（HPLC、電気泳動法ほか）によっても、ラベル剤へ要求される仕様が異なってくる。したがって発光特性を物理化学的に把握しているか、そしてラベル化剤の有機合成的ラインナップが出来ているかが将来問われることとなる。スタンダード作りに意を込めて前進してほしい。

(3) その他の特記事項

松本教授は CREST の成果をもとに、JST ナノテクノロジー分野別バーチャルラボ（戦略的創造研究推進事業 「医療に向けた科学・生物系分子を利用したバイオ素子システムの創製」研究領域）の研究代表者に採択された。蛍光反応の基礎化学特性をふまえた研究を期待する。